



Das prozessierte EEG zur personalisierten Dosierung von Anästhetika während Allgemeinanästhesie

F. Lersch¹ · T. J. G. Zingg¹ · J. Knapp¹ · F. Stüber¹ · D. Hight¹ · H. A. Kaiser^{1,2}¹ Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Schmerzmedizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Bern, Schweiz² Zentrum für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Hirslanden Klinik Aarau, Hirslanden AG, Schänisweg, Aarau, Schweiz

Zusammenfassung

Die Elektroenzephalogramm(EEG)-gesteuerte Anästhesie ist aus modernen Operationssälen nicht mehr wegzudenken und hat sich als Standard-Monitoring etabliert. Viele Anästhesisten verlassen sich dabei auf die prozessierten EEG-Indizes und hoffen, dadurch ihren Patienten anästhesiebedingte Komplikationen wie intraoperative Awareness, postoperatives Delir oder andere kognitive Komplikationen zu ersparen. Diese Übersichtsarbeit fasst klinisch relevante Informationen und Studien über die 5 im Klinikalltag am häufigsten verwendeten Anästhesietiefe-Monitore zusammen. Messprinzipien, die den verschiedenen Monitoren zugrunde liegen, werden erläutert. Zudem wird eine praktische Anleitung im Umgang mit potenziellen Artefakten und irreführenden „Trendanzeigen“ im prozessiertem EEG angeboten.

Schlüsselwörter

Elektroenzephalogramm · Allgemeinanästhesie · Koma · Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring · Dosis-Wirkungs-Beziehung · Hypnotika · Analgesie

Dieser Übersichtsartikel ist Teil einer zweiteiligen Serie zum Elektroenzephalogramm(EEG)-basierten Monitoring während Allgemeinanästhesie. Im Artikel „Das quantifizierte EEG im elektroenzephalogrammbasierten Monitoring während Allgemeinanästhesie“ [1] wurden die Grundlagen des EEG-Monitorings, das Roh-EEG und die quantitative EEG-Messung behandelt. Dieser Artikel erläutert als Übersichtsarbeit das im klinischen Alltag häufig verwendete prozessierte EEG und weist auf evtl. Fallstricke hin.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Einführung

Die intraoperative Awareness (unerwünschter Wachzustand) während einer Anästhesie ist eine von Patienten und Anästhesisten gefürchtete Komplikation. Hierbei können sich Patienten an Situationen während einer Operation erinnern, die von Unterhaltungen des Personals bis hin zu schmerzhaften Zuständen reichen. Ein erhöhtes Awareness-Risiko wurde bei Kaiserschnitten in Allgemeinanästhesie, bei herzchirurgischen Eingriffen, bei Gebrauch von Muskelrelaxanzien, bei polymorbiden Patienten, bei vorbestehendem Drogenabusus, bei totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) und bei Notfalloperationen beschrieben [2]. In den vergangenen Jahrzehnten haben sich zur Vermeidung solcher Zwischenfälle verschiedene Elektroenzephalogramm(EEG)-

basierte Monitore etabliert, welche aus unterschiedlichen Komponenten des EEG einen Zahlenwert („Index“) als Äquivalent für die „Anästhesietiefe“¹ berechnen (prozessiertes EEG, pEEG). Der Wert des Index liegt in der Regel zwischen 0 und 100, wobei 0 einem tiefen Koma und 100 dem Wachzustand entspricht.

Die Messung der „Anästhesietiefe“ wird seit Jahren kontrovers diskutiert, da die Allgemeinanästhesie aus der Kombination von Hypnose, Analgesie, Amnesie und Immobilität definiert ist [3], die pEEG-Monitore aber lediglich die hypnotische Komponente erfassen, auch wenn Schmerzrei-

¹ Wegen unterschiedlicher Definitionen der Anästhesietiefe und Hinweisen, dass es sich dabei um ein multidimensionales Konzept handelt, setzen wir in diesem Artikel die Anästhesietiefe in Anführungszeichen.

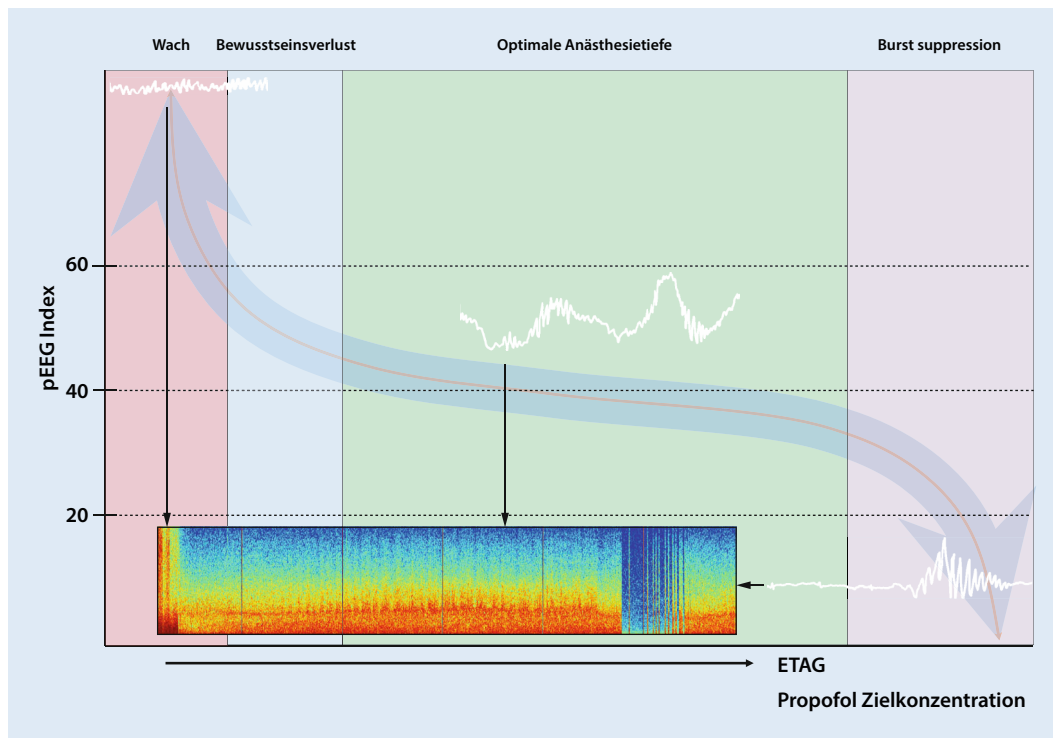


Abb. 1 ◀ Darstellung der Dosis-Index-Kurve mit typischer sigmoidaler Kurve und entsprechenden EEG-Signaturen. Die entsprechenden Stellen des Ursprunges des Roh-EEG im Spektrum sind mit Pfeilen markiert. Der Verlust des Bewusstseins tritt im Bereich des linken steilen Abschnitts ein, in welchem kleine Änderungen der Anästhetikakonzentration (endtidale Anästhesiegaskonzentration [ETAG] oder Propofolzielkonzentration in der Abbildung) eine große Indexveränderung zur Folge haben. Ebenso kommt es nach einer Plateauphase am rechten Rand mit Auftreten von Burst Suppression zu einem steilen Abfall der Indexwerte

ze diese Ebene bei unzureichender Analgesie beeinflussen können. Der Bewusstseinsverlust kann dennoch als zentrale Bedingung für eine Allgemeinanästhesie betrachtet werden, und mit adäquater Dosierung der Anästhetika sollte es möglich sein, eine intraoperative Awareness zu verhindern [4]. Das Konzept der „Anästhesietiefe“ impliziert kontinuierliches Durchschreiten verschiedener Stadien des Bewusstseinsverlustes bei steigender Anästhetikakonzentration im Gehirn. Diese Stadien beinhalten den Verlust der Gedächtnisbildung, einer Reizantwort, des Bewusstseins sowie von unwillkürlichen Bewegungen auf einen chirurgischen Reiz [5]. Mit den aktuellen Anästhetika und Muskelrelaxanzien haben die klassischen, klinischen Stadien der „Anästhesietiefe“ nach Guedel an Bedeutung verloren [6]. Da zudem Bewegungen oder vegetative Reaktionen auf einen chirurgischen Reiz meist auf spinaler Ebene vermittelt werden [7, 8], ist die Nutzung eines verlässlichen EEG-Monitors zur Beurteilung der Wirkung von Anästhetika auf das Gehirn sinnvoll. Bereits 1937 konnten während einer Anästhesie mit Chloroform spezifische EEG-Veränderungen beobachtet werden [9], weshalb das EEG schon damals zur Bestimmung der „Anästhesietiefe“ vorgeschlagen wur-

de [10]. Das Grundprinzip des pEEGs beruht auf der Messung von Verschiebungen der Frequenzanteile des frontalen Roh-EEGs zu langsameren Frequenzen (von β zu α und δ), welche bei zunehmenden Konzentrationen an GABAergen Anästhetika auftreten (GABA: γ -Aminobuttersäure, [11]). Für Details hierzu: s. Teil 1 dieses Beitrags (CME-Artikel, [1]).

Gewisse pEEG-Monitore leiten aus den jeweils vorherrschenden Frequenzen im Roh-EEG einen Index ab, der die „Anästhesietiefe“ widerspiegeln und die thalamische Hyperpolarisation sowie kortikale Synchronisation repräsentieren soll [12]. Andere Monitore wiederum bestimmen lediglich das „Ausmaß der Unordnung“ (Entropie) im EEG [13]. Die Mehrzahl der Algorithmen unterliegt jedoch dem Produktschutz und ist nicht im Detail publiziert.

Eine Korrelation zwischen pEEG-Indizes, Anästhetikakonzentrationen im Gehirn und der klinischen Einschätzungen der Sedationstiefe ist eine essenzielle Voraussetzung für ein verlässliches „Anästhesie- bzw. Sedationstiefe“-Monitoring [14]. Diverse Studien zeigen, dass die meisten pEEG-Indizes Trends der Anästhetikakonzentrationen (von volatilen Anästhetika und Propofol) im Effektkompartiment

Gehirn (Ziel- oder Wirkort entsprechend) während der Ein- und Ausleitung einer Allgemeinanästhesie gut abbilden können [15–17]. Eine ideale Beziehung von Anästhetikakonzentration zu pEEG-Indizes würde hierbei ein lineares Verhältnis darstellen. Die typische Dosis-Index-Kurve (Anästhetikakonzentration gegen pEEG-Index aufgetragen) ist jedoch sigmoidal, mit einer meist ausgeprägten Plateauphase der Indizes jenseits des Bewusstseinsverlustes über weite Dosisbereiche der Anästhetika (Abb. 1; [17–22]). Der Zielbereich des pEEG-Index für eine Allgemeinanästhesie befindet sich dabei üblicherweise zwischen den zwei klinischen Endpunkten *Bewusstseinsverlust* (oberflächliche Anästhesie/Risiko einer intraoperativen Awareness) und *Burst Suppression* (zu tiefe Anästhesie/evtl. erhöhte Morbidität und Mortalität).

In der Plateauphase sind Dosisveränderungen der Anästhetika durch alleinige Betrachtung des pEEG-Index kaum zu erkennen. Im Roh-EEG und im spektralen EEG sind sie hingegen gut nachvollziehbar. Darum ist von einer zu geringen Sensitivität der pEEG-Monitore für diese Dosis- bzw. EEG-Veränderungen auszugehen [23]. Der Bewusstseinsverlust bzw. das Wiedererlangen des Bewusstseins befin-

Tab. 1 Übersicht über die gebräuchlichsten pEEG-Monitore, sortiert nach Anzahl der Publikationen auf PubMed. Die Kosten variieren je nach Land, Klinik, individuellen Lieferverträgen und im zeitlichen Verlauf z. T. deutlich						
	Jahr der Markteinführung	Anzahl der Studien	Kosten/Monitor	Kosten/Anwendung	Referenzwert für Allgemeinanästhesie	Algorithmus
<i>BIS</i>	1996	3240	Ca. € 4500	€ 10–15	40–60	BSR, Aktivität im niedrigen Gamma-Bereich (40–47 Hz)
<i>Narcotrend</i>	2000	131	Ca. € 23.000	€ 1–3	Ebene D2–D0 bzw. Index 37–64	Schlafstadien nach Loomis (1937, [47])
<i>Entropie</i>	2004	39 RE 104 SE	Ca. € 6500	€ 10	40–60	Mass an Entropie (Unordnung) des EEG
<i>Sedline</i>	2000	69	k. A.	€ 15	25–50	Prädiktives Modell (Power, Kohärenz)
<i>qCON</i>	2013	12	k. A.	€ 20–25	40–60 qNOX 0–20	Neural Network Regression

BSR Burst Suppression Ratio, *RE* „Response“-Entropie, *SE* „State“-Entropie, *k. A.* keine Angaben

det sich auf dem linken steilen Abschnitt der Kurve bzw. am linken Rand des Plateaus, in welchem kleinere Veränderungen der Anästhetikonzentration eine große Veränderung des pEEG-Index verursachen. Im klinischen Alltag kann es somit in diesem Übergangsbereich nach nur minimaler Veränderung der Anästhetikonzentration zu unerwarteten Aufwachreaktionen von Patienten kommen. Am anderen Ende des Spektrums ergibt sich das Risiko der Burst Suppression, in dessen Bereich es zu einem steilen Abfall des Index kommt. Zudem besteht eine hohe interindividuelle Variabilität des Verhältnisses zwischen Wirkortkonzentration und pEEG-Index [19]. Dies erschwert die Festlegung eines Standardzielbereiches der pEEG-Indizes, der für alle Patienten gültig ist. Die verschiedenen pEEG-Indizes basieren zudem auf unterschiedlichen EEG-Parametern und Algorithmen. Zum besseren Verständnis des prozessierten EEG werden daher im folgenden Artikel die Datenlage und die Messmethodik der 5 momentan gängigsten Monitore der „Anästhesietiefen“-Messung erläutert und auf Fallstricke bei der Interpretation hingewiesen. In **Tab. 1** werden allgemeine Eckdaten der verschiedenen Monitore zusammengefasst.

Kurzkasuistik

Fallvignette, Teil 1

Ein 51-jähriger Patient mit langjährigem Alkoholabusus und ausgeprägter Wernicke-Enzephalopathie stellt sich zur Durchführung einer beidseitigen Kataraktoperation vor. Der Patient hat große

Angst vor der OP und war im Rahmen seiner Alkoholabhängigkeit bei jeder vorherigen Anästhesie gewalttätig delirant gewesen. Teilweise waren die Delirepisoden durch Grand-Mal-Epilepsien geprägt. Die Enzephalopathie des Patienten geht mit einer Vielzahl nichtkontrollierbarer motorischer Bewegungen einher. Dieser Umstand gibt den Ausschlag, mit ihm und der betreuenden Ehefrau trotz erhöhtem Delirrisiko eine EEG-gesteuerte, multimodale, opioidsparende Kombinationsanästhesie (Allgemeinanästhesie mittels TIVA + Subtenonregionalanästhesie) zu vereinbaren.

Nach Prämedikation mit Clonidin 150 µg p.o. und 6 mg Melatonin p.o. erhielt der in Begleitung seiner Gattin in die Anästhesievorbereitung kommende Patient 16 µg Dexmedetomidin i.v. Das Standard-Anästhesie-Monitoring wurde um ein frontales 3-Elektroden-EEG (Narcotrend®, Narcotrend-Gruppe, Hannover) erweitert. Während der Vorbereitungen für die Anästhesie hielt der Patient die Hand seiner Ehefrau und hörte selbstgewählte beruhigende Musik. Einleitung und Einlage einer Larynxmaske erfolgten problemlos nach Gabe von Propofol und Alfentanil i.v. Das Auge mit dem ausgeprägteren Befund wurde nach Gabe eines Ketaminbolus von 0,5 mg/kgKG mittels Subtenonblock regional anästhesiert. Der pEEG-Index (von Narcotrend®, **Abb. 2**) zeigte nach Einleitung der Anästhesie einen steilen Abfall von über 90 (Wachzustand) auf unter 20 (Burst Suppression entsprechend) und stieg nach Gabe eines Ketaminbolus wieder auf über 60 an.

Der intraoperative Verlauf gestaltete sich, abgesehen von einem kurzen hypertensiven Abschnitt, während der Burst-Suppression-Phase ereignislos. Zum eigenen Erstaunen und dem seiner Ehefrau war der Patient nach Entfernung der Larynxmaske in „tiefer“ Sedation und halbstündigem Schlaf ruhig und in allen Ebenen orientiert und konnte nach 2 h ohne Auftreten eines Delirs ins häusliche Umfeld entlassen werden.

Um zu erläutern, dass bei dem beschriebenen Fall eine ausreichende „Anästhesietiefe“ vorhanden war, trotz nichtmessbaren und teils zu hohen pEEG-Indizes, werden die häufigsten pEEG-Monitore mit ihren Vor- und Nachteilen vorgestellt. Darauf folgend werden wir in einem zweiten Teil die Fallvorstellung mit Kommentaren und Interpretationen zu EEG und deliriumfreiem Verlauf ergänzen.

Spezifische technische und evidenzbasierte Unterschiede prozessierter EEG-Monitore

Bispectral Index™ (BIS™, Medtronic, Dublin, Irland)

Der BIS™-Monitor (**Abb. 3**) wurde 1996 zur klinischen Verwendung zugelassen und hat sich seither zum Marktführer, betreffend des „Anästhesietiefe“-Monitorings, etabliert. Das EEG hierfür wird mit einem gerätespezifischen Einweg-elektrodenband abgeleitet, welches in 2 Versionen zu uni- oder bilateraler Anwendung erhältlich ist. Die empfohlenen BIS-Werte während einer Allgemeinanästhesie liegen zwischen 40 und 60. Bis vor

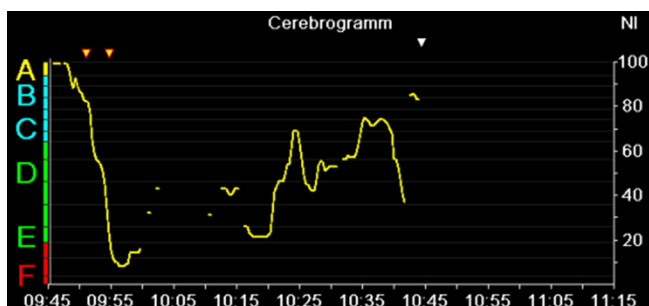


Abb. 2 Der Verlauf des Narcotrend-Index (NI) auf der rechten y-Achse aufgetragen, und die Stadien des Narcotrend (auf der linken y-Achse) während Kombinationsanästhesie für eine Kataraktoperation. Wachzustand (09:45–09:50), Induktion mit Propofol und Alfentanil (erste gelbe Pfeilspitze), Gabe von Ketamin (zweite gelbe Pfeilspitze) und nichtberechenbare „Anästhesietiefe“ (09:58–10:13). Anstieg des Narcotrend-Index auf Werte zwischen 60 und 80 (10:25 und 10:35), tiefe Sedation und Extubation bei erhaltenen Schutzreflexen (10:45)

kurzem war das Anzeigen eines Spektrogramms nur während der Messung mit den bilateralen Sensoren möglich, nun ist dies auch für den unilateralen „alten“ Sensor verfügbar. Der BIS™-Monitor ist mit derzeit 3240 Zitationen auf PubMed der am meisten untersuchte und bekannteste Monitor zur Messung der „Anästhesietiefe“.

Der BIS-Index zeigt Werte zwischen 0 (Koma) und 100 (wach) an und wird aus 2 Komponenten des EEG aus den zurückliegenden 60s berechnet. Es wurde angenommen, dass dem BIS™-Monitor zur Generierung des Index bispektrale Analysen des EEG zugrunde liegen [24]. Hierbei wurden die folgenden EEG-Auswertungsverfahren als wesentliche Komponenten des BIS-Algorithmus diskutiert:

1. die „relative β -Ratio“ als Anteil an höheren Frequenzen (> 30 Hz) im Roh-EEG,
2. die *Sync-Fast-Slow* als ein Maß der Phasenkopplung neuronaler Oszillationen als mutmaßlicher Parameter für die Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnarealen,
3. die Burst Suppression Ratio (BSR) [25].

Nun wurde aber von Connor gezeigt, dass der BIS-Algorithmus v. a. durch Aktivität im Frequenzbereich zwischen 40 und 47 Hz sowie das Vorkommen von Burst Suppression berechnet wird [26]. Dies erklärt, warum der BIS-Algorithmus bzw. -Index so ausgeprägt auf Muskelaktivität ansteigt und dementsprechend auf die Gabe von Muskelrelaxanzien abfällt [27]. BSR-Werte > 40% sind linear mit BIS-Werten von 30

bis 0 korreliert; bei BSR-Werten unter 40% ergab sich keine Korrelation [28].

Vom britischen „National Institute for Health Research“ [29] wurde 2013 in einer detaillierten Analyse gezeigt, dass die Verwendung des BIS™-Monitors bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine intraoperative Awareness unter TIVA kosteneffizienter als die klinische Standardüberwachung ist. Im Gegensatz dazu fiel die *Kosteneffizienz* in der allgemeinchirurgischen Population (ohne erhöhtes Awareness-Risiko) bei TIVA wesentlich geringer aus. Auch bei Inhalationsanästhesie war die Kosteneinsparung geringer als bei einer TIVA.

In Anbetracht der sigmoidalen Dosis-Index-Kurve sowie des Einflusses der EMG-Aktivität auf den BIS-Algorithmus verwundert es nicht, dass die Datenlage zur Senkung der Inzidenz von intraoperativer Awareness aus randomisierten Studien widersprüchlich ist. Ekman et al. [30] und Myles et al. [31] konnten eine Reduktion an intraoperativer Awareness in der BIS-gesteuerten Gruppe zeigen. Hierbei verglich Ekman seine BIS-geführte Gruppe zu einer historischen Kontrollgruppe und Myles zu einer Gruppe unter Standardtherapie. Beide Gruppen wiesen einen TIVA-Anteil von 40% auf. Dieser Nutzen konnte jedoch in der Studie von Avidan et al. 2008 [32] nicht reproduziert werden, wobei in der nicht-BIS-gesteuerten Patientengruppe ein Alarm für die untere Grenze der endtidalen minimalen alveolären Konzentration (MAC) von 0,6 gesetzt wurde. In der daraufhin multizentrisch durchgeführten Studie mit über 6000 Patienten („BAG-RECALL

trial“) ergaben sich in der Gruppe, die mit endtidalem MAC-Alarm geführt wurde, sogar weniger intraoperative Awareness-Fälle als in der BIS-gesteuerten Gruppe [33]. Die größte Studie zu intraoperativer Awareness ($n = 21.601$) in einer allgemeinen chirurgischen Population mit volatilen Anästhetika zeigte: Kein signifikanter Unterschied zwischen Narkoseführung mit BIS-Monitoring und endtidalem MAC-Alarm, dagegen signifikant mehr intraoperative Awareness-Fälle in der Gruppe ohne die genannten Intervention bzw. Vorgaben zur Anästhesieführung [34, 35]. Ein Vorteil hinsichtlich der Inzidenz intraoperativer Awareness durch die Verwendung des BIS™-Monitors zeigt sich konsistent in Studien mit einem höheren Anteil an TIVA [31, 33, 36]. Nicht näher untersucht wurde bisher, ob die Nutzung und Interpretation des spektralen EEGs zur Senkung der intraoperativen Awareness beitragen könnte [37]. Dies setzt in der Praxis aber voraus, dass anästhesieführende Kliniker EEG-Informationen ins klinische Bild einbeziehen können und pharmakotherapeutische Entscheidungen daraus ableiten.

Auch beim Thema *postoperatives Delirium* ist die Studienlage alles andere als eindeutig: Nachdem v. a. retrospektive Studien und zahlreiche kleinere randomisierte kontrollierte Studien [38] bei intraoperativer Verwendung eines BIS™-Monitors zur Titrierung der Anästhetika eine geringere Inzidenz an postoperativem Delir gezeigt haben, konnte dies in der großen, randomisierten ENGAGES-Studie ($n = 1232$) nicht bestätigt werden [39]. Allerdings lag auch in der BIS-Gruppe die kumulative Zeit der Burst Suppression bei 7 min im Vergleich zu 13 min in der Kontrollgruppe. Dies spiegelt sich auch in einem geringen Unterschied der endtidalen MAC-Werte wider (0,69 vs. 0,8). Interessanterweise hatte die Studie als Nebenresultat gezeigt, dass in der EEG-geführten Gruppe die *Mortalität* und der Vasopressorenverbrauch niedriger waren. Nach Publikation ergaben sich hierzu außergewöhnlich viele Kommentare in diversen Journalen. Auch eine retrospektive Analyse von 24.000 Allgemeinanästhesien wies einen Zusammenhang zwischen dem „Triple-low“-Zustand (Kombination aus niedrigem MAC < 0,8, niedrigem BIS < 45 und niedrigem mittlerem Blutdruck

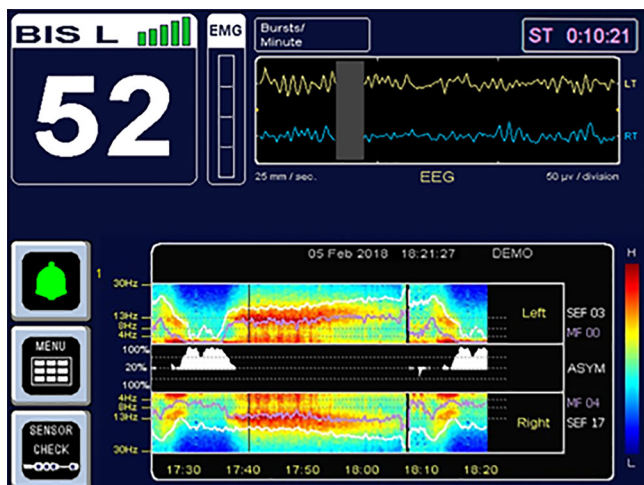


Abb. 3 ▲ BIS-Monitor-Display: Nebst dem Index (*oben links*) können auch Roh-EEG (*oben rechts*), Elektromyogramm (EMG), Burst Suppression Ratio (BSR), kumulierte Suppressionszeit (ST), „density spectral array“ (Spektrogramm, *unten*) und die Asymmetrie der EEG-Kanäle (ASYM) dargestellt werden. (Mit freundlicher Genehmigung von Medtronic. © 21.04.2022 Medtronic)

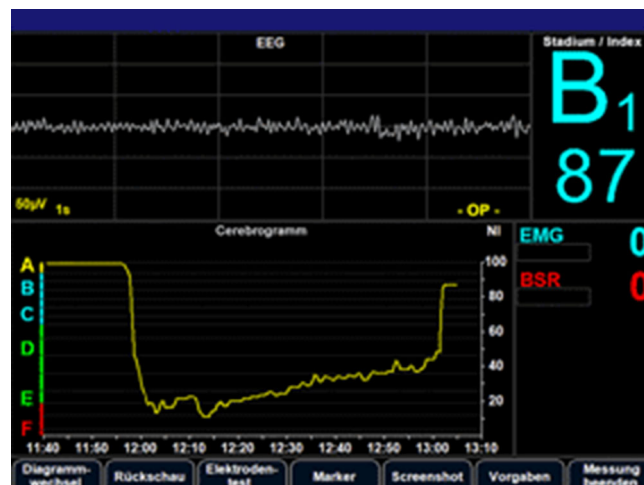


Abb. 4 ▲ Narcotrend Monitor Display. Neben dem Index und Stadium (*oben rechts*) können das Roh-EEG (*oben links*), die Verlaufskurve der Anästhesiestadien (A–F) und des Narcotrend-Index (NI), Elektromyogramm (EMG) und Burst Suppression Ratio (BSR) dargestellt werden. Die *untere Grafik* kann wahlweise Density Spectral Array (DSA, Spektrogramm, **Abb. 9**), Leistungsspektrum oder die kaum genutzte „reduzierte Power Alpha + Beta (RPAB)“ anzeigen. (Quelle: [119])

<75 mmHg) und der postoperativen 30-Tage Mortalität nach [40]. Das entsprechende Editorial „Murderer, mediator, or mirror“ stellt aber die Kausalität gekonnt infrage [41]. Auch eine randomisierte kontrollierte Studie mit 6600 Patienten konnte keinen Vorteil hinsichtlich der Einjahresmortalität bei Patienten nachweisen, bei denen während der Operation ein BIS-Index von 35 bzw. 50 angestrebt wurde [42]. Weitgehend unbestritten ist jedoch, dass die Verwendung des BIS™-Monitors zur Steuerung der Anästhesie die verabreichte Menge an Anästhetika reduzieren lässt und zu einer schnelleren Erholung der Reaktionsfähigkeit und *Entlassung aus dem Aufwachraum* führt [43–45].

Narcotrend®-Compact M (Narcotrend®, Narcotrend-Gruppe, Hannover, Deutschland)

Der Narcotrend®-Monitor (**Abb. 4**) ist neben dem BIS-Verfahren eines der ältesten „Anästhesietiefe“-Monitorsysteme und wurde im Jahre 2000 eingeführt [46]. Die Literatursuche nach den Stichwörtern „Narcotrend“, „Narcotrend Index“ und „Narcotrend monitor“ zeigt in PubMed 137, 90 bzw. 119 Publikationen. Der Preis für eine Compact-M-Ausführung des Narcotrend®-Monitors liegt bei rund 23.000 €. Diesen vergleichsweisen ho-

hen Anschaffungskosten stehen niedrige Elektrodenkosten im täglichen Gebrauch gegenüber, weil handelsübliche EKG-Elektroden eingesetzt werden können. Eine Kosten-Effektivität-Analyse wertete den Narcotrend®-Monitor als *günstiger* im Vergleich zu BIS- und Entropie-Monitoring (s. unten) [29], wobei aber bisher keine großen randomisierten Studien zu Delirium oder intraoperativer Awareness mit ihm durchgeführt wurden.

Gegenüber der Darstellung verschiedener „Anästhesietiefen“ als numerische Werte wie im BIS™-Monitor teilen die Algorithmen des Narcotrend-Monitors die „Anästhesietiefe“ in Stadien ein, die durch eine Kombination aus Kennbuchstaben und Zahl angezeigt werden. Diesen Stadien liegen Arbeiten aus frühen Tagen der Schlafforschung zugrunde. Loomis teilte 1937 die ineinander übergehenden Schlafstadien wie folgt ein [47]: „A“: wach mit langsamen Augenbewegungen, „B“: somnolent, leichtes Schlafstadium (heute Non-REM1 (Rapid Eye Movement)), niedrige EEG-Voltage und mittlere Frequenz, „C“ und „D“ bei Auftreten von Schlafspindeln, „E“ bei Verdrängung dieser Spindeln durch Deltawellen, und „F“ reflektiert das Auftreten von Burst Suppression und zunehmender Isoelektrizität, die im gesunden Schlaf nie auftreten. Dieser veranschaulichende Vergleich von Roh-

EEG-Motiven und „Anästhesietiefe“-Stadien stellt eine der didaktischen Stärken des Gerätes dar. Parallel hierzu wird ein Narcotrend®-Index ausgegeben, welcher wie beim BIS™-Monitor von 0 bis 100 reicht, der angegebene Zielbereich während Allgemeinanästhesie liegt zwischen 37 und 64 (entspricht D2 bis D0).

Die aktuelle Ausführung des Narcotrend®-Monitors lässt neben einem frontalen Ein-Kanal-EEG aus 3 Elektroden auch ein mehr frontoparietales Zwei-Kanal-EEG aus 4 oder 5 Elektroden zu. Beim Zwei-Kanal-EEG kann durch den Vergleich der Alpha- und Beta-Leistung beider Hirnhemisphären ein *Surrogatmarker für einseitige Hypoperfusion* abgeleitet werden. Allerdings ist die klinische Relevanz bisher nie systematisch überprüft worden. Dass EEG-Veränderungen kritische Minderperfusion während der Karotischirurgie abbilden können, wurde schon 1987 durch Messick et al. gezeigt und ist reproduzierbar [48]. Verschiedene erfolgreiche Ansätze zur Verwendung des quantitativen EEG im Screening zerebraler Ischämien als intraoperatives Monitoring während Karotis- oder Herzchirurgie wurden in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst [49]. Aufgrund der klinisch üblichen frontalen Montage des perioperativen EEG entgehen uns aber z.B. Ischämien des Mediastromgebietes.

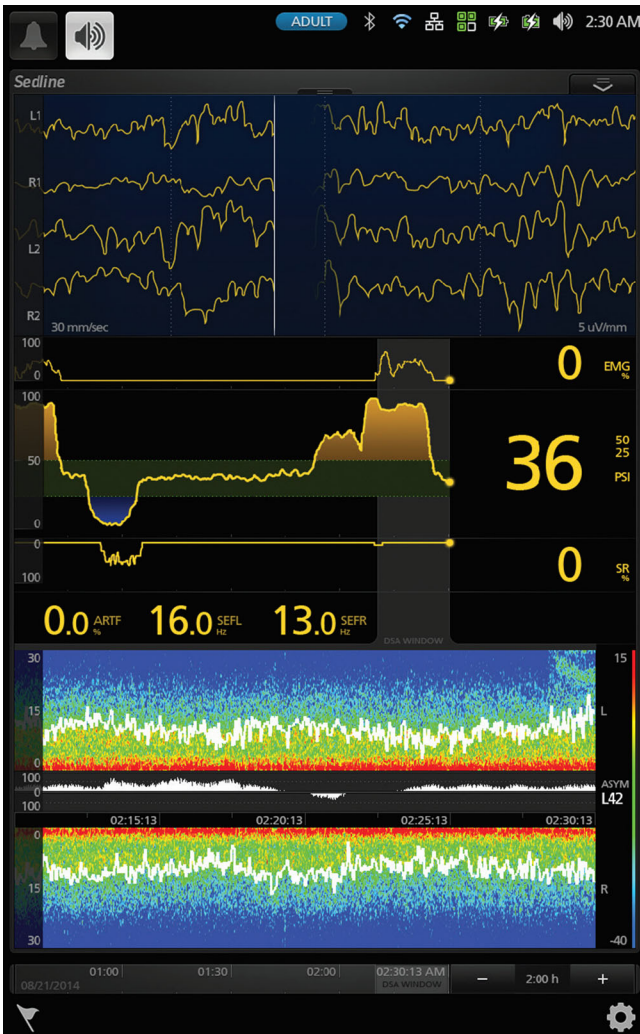


Abb. 5 ◀ Sedline Display vom Root-Monitor. Neben dem Patient State Index (PSI) in der Mitte rechts werden auch 4-Kanal-EEG (2/Seite), Elektromyogramm (EMG), Suppressionsrate (SR), spektrale Eckfrequenz links und rechts (SEFL, SEFR), Density spectral array (Spektrogramm) und Artefakte (ARTF) angezeigt. (Quelle: [120])

Der Narcotrend®-Monitor wurde wiederholt mit dem BIS-Monitoring verglichen und zeigte vergleichbaren Nutzen bei den klinischen Endpunkten *Anästhetikaverbrauch* oder *Aufenthaltszeit im Aufwachraum* [50]. Alter scheint zum größten Teil keinen Einfluss auf die Berechnung des Narcotrend®-Index zu haben [51, 52], wobei grundsätzlich die atrophiebedingten EEG-Veränderungen betagter Patienten als auch sich wandelnde EEG-Signaturen während der Hirnreifung bei Kleinkindern unter 2 Jahren mögliche Fehlerquellen für die Berechnung des Index darstellen können [53].

Patient State Index (PSI von SedLine® Masimo, Irvine, CA, USA)

Der Sedline®-Monitor (Abb. 5) wurde im Jahr 2000 eingeführt [54] und im selben Jahr für den Gebrauch bei Allgemein-

anästhesie zugelassen [55]. Die Publikationen zum Zeitpunkt der Markteinführung erwähnten, dass der generierte Patient State Index (PSI) aus frontalen, zentralen und posterioren EEG-Ableitungen berechnet wird [56]. Es muss aber angenommen werden, dass der Algorithmus gegenwärtig nur frontale Parameter einschließt, da das Sedline®-Monitoring keine zentralen oder posterioren Elektroden beinhaltet. Das gerätespezifische Einweg-elektrodenband wird frontal geklebt und registriert 4 EEG-Kanäle. Die Literaturrecherche in PubMed ergibt 69 Publikationen mit den Begriffen „Patient State Index“ oder „Sedline“ im Titel oder Abstract. Gemäß Hersteller liegen die optimalen Indexwerte für eine Allgemeinanästhesie im Vergleich zu anderen kommerziellen Monitoren deutlich niedriger: zwischen 25 und 50.

Der ursprüngliche dem PSI zugrunde liegende Algorithmus wurde aus einem Datensatz von 176 EEG-Aufnahmen während Allgemeinanästhesie mit Propofol, volatilen Anästhetika und/oder Lachgas entwickelt [11]. Die genauen EEG-Parameter für die Berechnung sind unbekannt, werden aber als „Power“- und „Kohärenz“-Messung angegeben. In einer Publikation von Drover et al. [56] erläutert eine detaillierte Grafik die Entwicklung des Algorithmus. Spektrale, bispektrale sowie Kohärenzmessungen werden explizit aufgeführt.

White et al. [57] haben untersucht, wie sich die Indizes des PSI und BIS nach Gabe eines Propofolbolus bzw. Steigerung der Desflurankonzentration verändern, und konnten bei beiden Monitoren vergleichbare numerische Veränderungen über die Zeit erkennen. Soehle et al. [17] untersuchten 2008 den Sedline®- und BIS™-Monitor während Sevoflurananästhesien bei jüngeren Patienten (Durchschnittsalter 37 Jahre) und waren damit die ersten, die den PSI mit berechneten Wirkortkonzentrationen verglichen. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen PSI- und BIS-Werten beobachtet werden ($r^2 = 0,75$), wobei Schneider et al. [58] eine weitaus schwächere Korrelation beobachtete ($r^2 = 0,445$). Aufgrund der geschützten Algorithmen der einzelnen Indizes bleibt die Ursache dieser Unterschiede reine Spekulation. Die PSI-Werte waren bei vergleichbaren Anästhesiestadien jedoch jeweils 10 bis 15 Einheiten tiefer als diejenigen des BIS, was den unterschiedlichen publizierten Zielbereichen entspricht. PSI-Werte bei wachen Patienten liegen je nach Studie zwischen 88 und 94 [59] bzw. um 80 [60].

Der PSI, ebenso wie der BIS-Algorithmus, scheint nicht in der Lage zu sein, zuverlässig ein Wiedererlangen des Bewusstseins zu detektieren, wobei wir zwischenzeitlich wissen, dass ein provoziertes Händedruck eines Patienten während einer Allgemeinanästhesie als Messinstrument nicht gleichzusetzen ist mit intraoperativer Awareness bzw. Wiedererlangen von Bewusstsein, denn hinterher können sich viele Patienten nicht mehr an den Händedruck erinnern [61, 62].

2017 haben Muhlhofer et al. [63] erkannt, dass die Detektion von Suppression

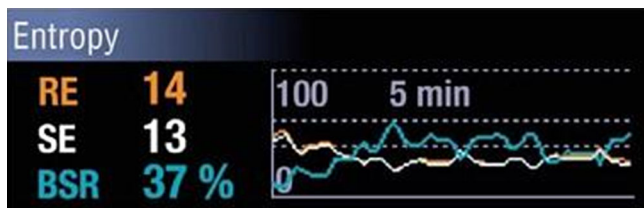


Abb. 6 ▲ Entropie-Monitor-Display. Neben der Response-Entropie (RE) und State-Entropie (SE) werden auch die Burst Suppression Ratio (BSR) und das Roh-EEG (hier nicht sichtbar) angezeigt. Zudem ist die Verlaufskurve der genannten Indizes in entsprechender Farbe sichtbar. (Quelle: [121])

durch den Sedline® Monitor weniger Episoden erkennt, als wenn ein Neurologe das EEG begutachtet. Interessanterweise war die Anzahl an Suppressionen, welche sich aus der Begutachtung durch die Neurologen ergab, mit erhöhtem Risiko für ein postoperatives Delir assoziiert, nicht aber die vom PSI erkannten. Dies lässt auf eine verminderte Sensitivität der *Burst-Suppression-Detektion* durch den PSI-Algorithmus schließen. Drover zeigte, dass mit dem Gebrauch des PSI weniger Propofol verwendet wurde, und dass die Aufwachzeiten kürzer waren als bei nicht-EEG-kontrollierten Anästhesien [56].

Entropie-EEG-Modul (GE Healthcare™, Chicago, IL, USA)

Die Beurteilung der spektralen Entropie, also der spektralen Unordnung des EEG, ist seit 2004 kommerziell als Modul für den Anästhesiemonitor verfügbar (■ Abb. 6). Für die EEG-Ableitung wird ein gerätespezifisches Einwegelektrodenband unilaterial auf die Stirn geklebt. Das Modul zeigt 2 Indizes an. Zum einen die *Response-Entropie* (RE), welche die spektrale Entropie über einen großen Frequenzbereich (0,8–47 Hz) charakterisiert und so vermehrt auf die Aktivierung der Gesichtsmuskulatur reagiert und eine kurze Reaktionszeit unter 2 s hat. Zum anderen die *State-Entropie* (SE), die die spektrale Entropie in den tieferen, für die anästhetikavermittelte Wirkung essenzielleren Frequenzbereichen (0,8–32 Hz) misst. Sie ist immer kleiner oder gleich der RE und reagiert langsamer auf Veränderungen. Auf PubMed finden sich 36 Publikationen zur RE und 104 zur SE. In einer Studie schneidet das Entropie-Monitoring im Hinblick auf *Kosteneffizienz* besser ab als das BIS-Monitoring, aber schlechter als der Narcotrend-Monitor [29]. Dabei muss beachtet wer-

den, dass die Kosten und damit auch die Kosteneffizienz abhängig vom Land, von der Klinikgröße und den entsprechenden Lieferverträgen erheblich variieren kann (■ Tab. 1).

Der zugrundeliegende Algorithmus der Entropie ist im Vergleich zu anderen Methoden das am besten beschriebene pEEG-Monitoring-Verfahren [13]. Kurz zusammengefasst, ist die Entropie ein Maß für die Unordnung, Unruhe oder Komplexität eines Signals. Die hohe Entropie im EEG bei wachen Personen spiegelt die komplexe neuronale Informationsverarbeitung wider. Diese Bandbreite an Möglichkeiten nimmt mit zunehmendem Bewusstseinsverlust ab: Weniger Information wird vom Gehirn verarbeitet; die kortikale Entropie sinkt [13, 64, 65].

Für Sevofluran konnte eine signifikante Korrelation zwischen Entropie und der Wirkortkonzentration des Anästhetikums wie für das BIS-Monitoring gezeigt werden [66]. Für die TIVA mit Propofol scheint dagegen das BIS-Monitoring besser abzuschneiden als das Entropie-Monitoring [67]. Bezüglich der Aufwachreaktion reagiert die Response-Entropie deutlich rascher als die State-Entropie und der BIS-Index [68]. Der *Verbrauch an Propofol bzw. Sevofluran* konnte unter dem Einsatz des Entropiemodules deutlich reduziert und die *Zeit bis zur Verlegung in den Aufwachraum* (nach Allgemeinanästhesie mit Propofol/Lachgas/Alfentanil) ebenfalls verkürzt werden [69–71]. Betreffend intraoperativer Awareness, postoperativem Delir und Mortalität gibt es bisher keine größeren Studien unter Verwendung des Entropiemodules.

Die SE-Werte scheinen insbesondere in den „Übergangsphasen“ der Anästhesie fehleranfälliger zu sein als der BIS-Wert [72]. Dies wird von den Ergebnissen mehrerer Studien unterstrichen, die feststellten,

dass zusätzlich zum SE-Wert immer das Roh-EEG betrachtet werden soll, um Fehlinterpretationen zu vermeiden [73, 74]. Die RE-Werte werden durch die Gabe von Rocuronium signifikant beeinflusst und sind daher zur Messung der Nozizeption unter Einsatz von neuromuskulär blockierenden Substanzen ungeeignet. Auch dies unterstreicht die Notwendigkeit der Beurteilung des Roh-EEG [75]. Insbesondere bei Betrachtung der SE-Werte findet man häufig kurze Episoden von Werten > 70 trotz adäquater Anästhetikakonzentration (in 3,6% der Patienten Episoden > 2 min) [76]. Dies ist deutlich häufiger als beispielsweise beim BIS-Monitoring (0,24%). Die Übereinstimmung zwischen dem SE- und dem BIS-Wert ist nur moderat und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Zudem hat die Elektrodenposition einen signifikanten Einfluss auf die Werte [77]. Meybohm et al. zeigten, dass BIS- und Entropiewerte während einer Normothermie gut übereinstimmen, es aber v. a. während einer Hypothermie zu Diskrepanzen kommt. Dies muss klinisch v. a. bei Herzoperationen in Hypothermie berücksichtigt werden [78]. Eine Studie konnte nachweisen, dass bei 4% der Patienten der zeitlich links- und rechts-hemisphärisch gemessenen SE-Wert um mehr als 10 Punkte differiert. Der SE-Wert sollte daher nicht zur alleinigen Beurteilung der „Anästhesietiefe“ herangezogen werden.

qCON (Conox, Quantum Medical, Mataró, Spanien)

Der Conox Monitor der Fa. Quantum Medical (■ Abb. 7) ist seit 2013 auf dem Markt erhältlich. Mittels frontal angebrachtem, gerätespezifischem Einwegelektrodenband berechnet er aus einem EEG-Kanal den qCON-Index (für „consciousness“) von 0 (Koma) bis 100 (wach) als Äquivalent für die „Anästhesietiefe“. Außerdem wird in den neueren Modellen auch der sog. qNOX-Index (für „noxiousness“) berechnet, der die Wahrscheinlichkeit angibt, auf einen Schmerzreiz zu reagieren (Werte von 0 (Reaktion unwahrscheinlich) bis 99 (Reaktion wahrscheinlich)). Beide Indizes basieren auf prädiktiven Modellen, wobei für die Berechnung des qCON-Index 15 EEG-Parameter genutzt werden. Genauere Details zu diesen Parametern sind

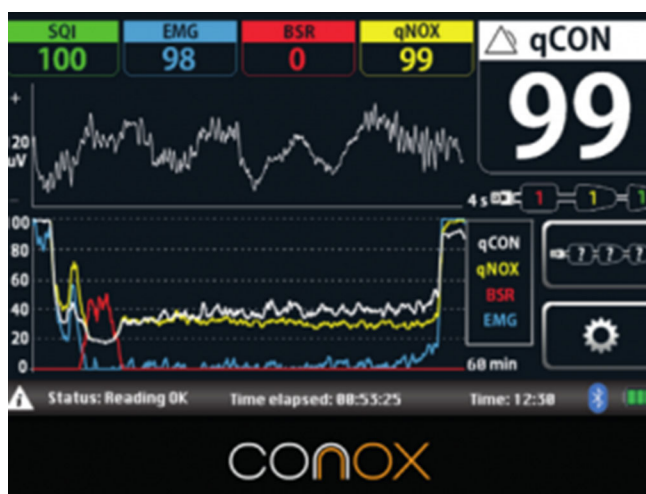


Abb. 7 ◀ qCON-Monitor. Neben dem qCON und qNOX (weiß bzw. gelb) werden auch das Roh-EEG, der Signalqualitätsindex (SQT), das Elektromyogramm (EMG) und die Burst Suppression Ratio (BSR) angezeigt. Zudem Verlaufskurve der genannten Indizes in entsprechender Farbe. (Quelle: [122])

nicht beschrieben. Unter einem qCON-Wert von 25 wird der qNOX-Index nicht berechnet, da von einer ausreichenden „Anästhesietiefe“ ausgegangen werden kann.

Die Studienlage zum Conox-Monitor fällt spärlich aus. Bei PubMed finden sich mit dem Suchbegriff „qCON“ lediglich 12 Artikel zum Thema Neuromonitoring, wovon etwa die Hälfte von Personen mit einer starken Affiliation zum Hersteller Quantum Medical publiziert wurde. Der qCON-Index wurde validiert, indem EEG-Daten aus einer vorhergehenden BIS-Monitoring-Studie während einer Allgemeinanästhesie mit Propofol mit dem qCON-Algorithmus erneut berechnet und verglichen wurden [79].

Der qCON-Wert hat eine ähnliche zeitliche Verzögerung wie der BIS oder Narcotrend nach raschen Veränderungen der „Anästhesietiefe“ [80]. Der qNOX-Index hingegen zeigt das *Wiedererlangen des Bewusstseins* oder eine *Reaktion auf einen Schmerzreiz* früher (bis zu einer Minute vor Erwachen) an [81].

Es gibt bisher keine Studien zu intraoperativer Awareness und deren Vermeidung mit dem Gebrauch des Conox-Monitors. Aus diesem Grund muss unter Vorbehalt auf die entsprechenden Studien anderer pEEG-Monitore verwiesen werden.

Während Sedationen mit Propofol zeigt der Conox-Monitor im Vergleich zum BIS- und Entropiemonitor signifikant tiefere Werte an. Der Grund dafür scheint eine unterschiedliche Skalierung der Indizes zu sein, da alle 3 Monitore ähnliche Trends und Reaktionen auf Reize

(Bronchoskopie, Husten) aufweisen [82]. Es gibt Hinweise dafür, dass Patienten mit höheren intraoperativen qCON-Werten einen bis zu 25 % erhöhten postoperativen Opiatbedarf haben [83]. Der qNOX-Wert kurz vor Ausleitung zeigte hingegen keinen Zusammenhang zu postoperativen Schmerzen im Aufwachraum [84]. Nach Gabe eines i.v.-Bolus Ketamin während einer Allgemeinanästhesie mit Desfluran steigt der qCON-Wert im Unterschied zu anderen Monitoren nicht signifikant an und scheint somit weniger von höheren Frequenzbereichen abhängig zu sein. Dies führt v.a. bei *multimodaler Anästhesieführung* potenziell zu stabileren Indexwerten [85].

Das prozessierte EEG in der klinischen Anwendung

Trotz der oben bei allen Monitoring-Verfahren diskutierten, teils umstrittenen Datenlage wird die Verwendung eines „Anästhesietiefe“-Monitors zur Senkung der Inzidenz des postoperativen Delirs in Risikogruppen von einigen Fachgesellschaften empfohlen [86, 87]. So empfehlen die Deutsche Gesellschaft für Anesthesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und die European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) die Verwendung eines Neuromonitorings, sofern verfügbar und insbesondere bei Patienten mit hohem Risiko für intraoperative Awareness oder postoperatives Delirium sowie bei gleichzeitiger Verwendung von Muskelrelaxanzien (s. oben) [86, 88, 89].

Auswahl des Monitors

Aus den Erläuterungen der unterschiedlichen pEEG-Monitore lässt sich keine evidenzbasierte Empfehlung ableiten, da alle Geräte inhärente Stärken und Schwächen aufweisen. Die unterschiedlichen Studiendesigns zu den einzelnen Monitoren lassen sich schwer miteinander vergleichen. Viele Studien nehmen Bezug auf den BIS™-Monitor, weil hier die Datenlage am breitesten ist (u. a. wegen der früheren Markteinführung). Außerdem gibt es keine Studie, die alle oben genannten Monitore miteinander vergleicht. Meistens werden 2 oder maximal 3 Geräte gegenübergestellt. Die Studienlage zu Awareness- und Delirinzidenz im perioperativen Setting ist – außer für den BIS™-Monitor – für die meisten Monitore ungenügend und auch für den BIS™-Monitor wie dargestellt kontrovers.

Zudem spielen institutionelle, finanzielle und anwendungsspezifische Faktoren für die Wahl eine große Rolle. In **Tab. 1** ist eine Kostenübersicht für die verschiedenen Geräte dargestellt. Ein Qualitätsmerkmal für die Anschaffung eines EEG-Monitorings sollte allerdings sein, dass neben dem Index auch das Roh-EEG, ein Spektrogramm sowie ein Elektromyogramm (EMG) sichtbar sein sollten. Diese Darstellungsformen des (spektralen) EEG geben Veränderungen beinahe in Echtzeit wieder, im Gegensatz zu den pEEG-Monitoren, bei welchen es vom eingestellten Intervall abhängt, über welches der Indexwert berechnet und gemittelt wird, sowie davon, wie häufig ein neuer Indexwert ausgegeben wird. Beim BIS™-Monitor lässt sich das Glättungsintervall z. B. auf 10, 15 oder 30 s einstellen. Somit kommt es je nach Grundeinstellung zu unterschiedlichen Verzögerungen von 20–60 s in der Darstellung von Veränderungen im EEG [90, 91].

Problematik der Hysterese und sigmoidalen Dosis-Wirkungs-Beziehung

Der pEEG-Index verändert sich dynamisch während Induktion, Erhaltung und Ausleitung einer Allgemeinanästhesie sowie auf spezifische Ereignisse wie Schmerz, Hypoperfusion oder Boli von Medikamenten. Der Index sollte daher in groben Zügen in sinnvoller Beziehung zur Anästhetika-

konzentration oder zum Ereignis stehen. Darum ist der Beginn der Messung bereits beim wachen Patienten empfehlenswert. Bereits kurz nach den Anästhesieeinleitung können v.a. bei älteren oder komorbiden Patienten rasch niedrige Indexwerte aufgrund von Burst Suppression im EEG beobachtet werden [92]. Dies hängt womöglich mit einer erhöhten Sensibilität des Gehirns für Anästhetika als auch einer langsameren Verteilung und dadurch Verzögerung des Effekts auf das Gehirn zusammen [93, 94]. Die Indexwerte kehren in der Regel durch Anpassung der Dosis des Anästhetikums rasch in den vom Hersteller empfohlenen Bereich zurück. Nach Abstellen des Anästhetikums am Ende der Operation zeichnet sich wiederum verzögert die Ausleitung im prozessierten EEG-Index ab. Dabei bleiben die Indexwerte im klinischen Setting in der Regel unter den vor der Einleitung abgelesenen „Wachwerten“ (Hysterese von Anästhetika) [95].

Aufgrund der sigmoidalen Beziehung (■ **Abb. 1**) zwischen pEEG-Index und der Anästhetikakonzentration im Gehirn kann es im Bereich des Verlustes sowie beim Wiedererlangen des Bewusstseins zu abrupten Änderungen des Index bei nur geringer Veränderung der Anästhetikakonzentration kommen. Diese rasche Dynamik muss insbesondere während des Versuchs der Titration der Anästhetika bei komorbiden oder hämodynamisch instabilen Patienten beachtet werden, da es hierbei eher zu akzidentieller intraoperativer Awareness kommen könnte, bei gleichzeitig aufgehobener Reaktion des vegetativen Nervensystems.

Troubleshooting unklarer bzw. unerwarteter „Anästhesietiefe“-Indizes

In ■ **Abb. 8** sind die häufigsten Ursachen für falsch-hohe oder tiefe pEEG-Indizes dargestellt. Steigt der pEEG-Index plötzlich und unerwartet an, gilt es zunächst, unbeabsichtigtes Erwachen aufgrund inadäquater Anästhetikadosierung oder Analgesie auszuschließen. Hierfür sind zumindest grundlegende Kenntnisse des Roh-EEG hilfreich. Bei nichtmuskelrelaxierten Patienten kann das EMG, welches sehr sensibel auf kleinste Gesichtsmuskulatur reagiert, wegweisend sein. Pragmatischer-

weise begegnen Kliniker dieser Situation häufig mit gleichzeitiger Gabe eines Analgetikums und Vertiefung der Anästhesie [96].

Ist die Wahrscheinlichkeit eines noziptionsbedingten Erwachens gering, so müssen im nächsten Schritt medikamentöse Ursachen für einen angestiegenen Index ausgeschlossen werden. Ein wichtiges Beispiel ist die Gabe von N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor-Antagonisten (Ketamin, Lachgas, Magnesium). Äußerst selten kann der pEEG-Index auch paradox auf eine Opiatgabe ansteigen, da die Beta-Aktivität im perioperativen EEG z.B. durch NMDA-wirksame Opiate (Remifentanyl, Methadon etc.) ansteigen kann [97]. Sehr häufig steigen pEEG-Werte außerdem aufgrund von Artefakten an. So können z.B. Elektrokauter, Wärmedecken, oszillierende chirurgische Shaver (z.B. für Arthroskopien) oder kardiales Overdrive Pacing die mögliche Ursache darstellen.

Sinken die pEEG-Indizes auf unerwartet tiefe Werte, können neben einer Überdosierung der Anästhetika auch ein kürzlich verabreichtes Muskelrelaxans, ein eben applizierter Bolus eines Opioids oder die Verwendung von Psychopharmaka (inklusive Benzodiazepinen zur präoperativen Anxiolyse) ursächlich sein. Paradoxiere Weise kann auch ein Schmerzreiz durch einen abrupten Verlust von frontalen Alpha-Oszillationen zum plötzlichen Absinken der pEEG-Indizes führen [98]. Außerdem können kritische Veränderungen der Körpertemperatur [99], der Hirndurchblutung und der Homöostase von CO₂ oder Blutzucker zu deutlichen Abfällen der pEEG-Indizes führen. Sehr alte oder demente Patienten können von Beginn an sehr tiefe pEEG-Indizes aufweisen, da je nach Monitor die für den pEEG-Algorithmus wichtigen Frequenzbereiche und Oszillationen nur noch schwach oder atypisch ausgebildet sind. Ähnlich verhält es sich bei postiktalen Patienten. Epileptische Potenziale im EEG können sowohl ein Ansteigen (hohe Frequenz des rhythmischen EEG) als auch deutliches Abfallen der pEEG-Indizes (postiktal, hohe Synchronizität während Anfall) bewirken. Bei pathologischem Alkoholkonsum sind paradoxe Reaktionen auf Propofol beschrieben [100].

Einbeziehen weiterer Parameter für die Einschätzung der „Anästhesietiefe“

Das frontale EEG repräsentiert die Aktivität im kortikothalamischen System und eignet sich darum zur Einschätzung der „Anästhesietiefe“. Daneben gibt es aber klinische Zeichen, deren Beurteilung in der Abschätzung der „Anästhesietiefe“ nützlich sein können. Hierzu zählen die Hirnstammreflexe [96], wie Korneal- und Lidreflex, und die Reaktion des vegetativen Nervensystems auf Stress mit Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, Pupillenerweiterung und Bronchokonstriktion (frühzeitig erkennbar in der Druck-Volumen- oder Fluss-Volumen-Kurve am Beatmungsgerät). Keine dieser einzelnen Testmethoden garantiert bei wechselnder Intensität chirurgischer Schmerzreize eine adäquate Messung der „Anästhesietiefe“. Zusammen ergeben sie jedoch ein immer dichteres diagnostisches Netz. Das EEG spielt dabei eine wichtige, zusätzliche Rolle zur Detektion einer zu tiefen und nicht nur einer zu oberflächlichen Allgemeinanästhesie.

Insbesondere im Licht neuer Anästhetikakombinationen, wie sie in der *multimodalen Anästhesie* von Gesellschaften wie der Enhancing Recovery After Surgery (ERAS) Society gefordert werden [102], gewinnt die EEG-Diagnostik an Bedeutung. Klinische Befunde wie Hirnstammreflexe bei nichtmuskelrelaxierten Patienten können zur Beantwortung der Frage „Ist die Analgosedation dieser Anästhesie ausreichend?“ herangezogen werden. Die Gabe von Ketamin und Magnesium sowie die Kombination opiatparender Allgemeinanästhesie mit Regionalanästhesien führen teilweise zu Indexwerten des pEEG außerhalb der empfohlenen Bereiche für eine Allgemeinanästhesie und im quantitativen EEG für viele Kliniker zu unbekanntem EEG-Signaturen [103]. Dies zeigt klar die Grenzen der pEEG-gesteuerten Anästhesie auf. Daher sollten die Kennsignaturen typischer Anästhetikakombinationen im quantitativen EEG (hier v.a. im Spektrogramm) – wie sie im Teil 1 dieses Artikels dargestellt werden – allen Anästhesisten bekannt sein [1].

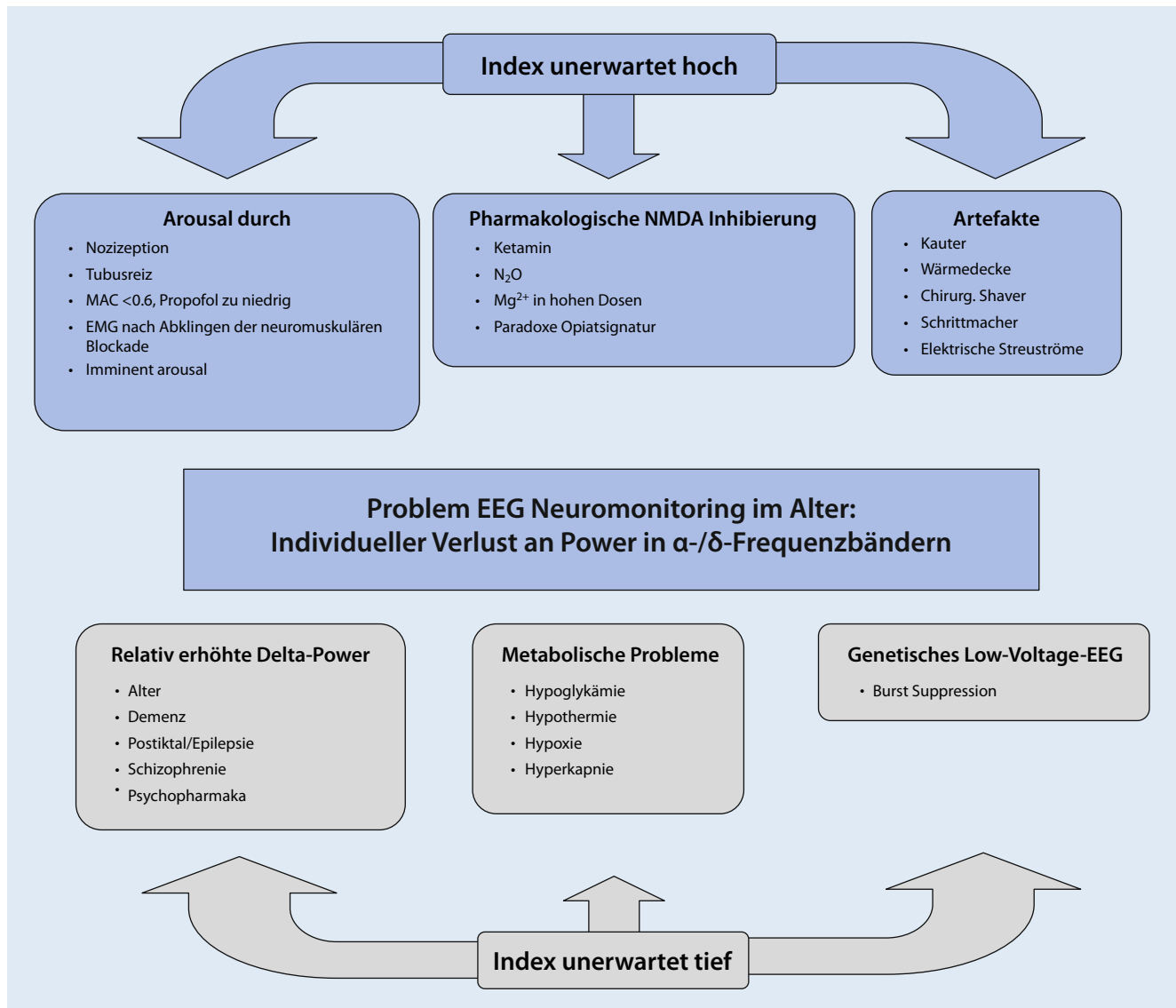


Abb. 8 ▲ Mögliche Ursachen für einen unerwartet hohen oder tiefen pEEG-Index. Behandelbare Ursachen sollten nach Möglichkeit therapiert werden. In den anderen Fällen empfehlen wir, zusätzliche Informationen zur Anästhesietiefe zu verwenden, um die weitere Anästhesiestrategie anzupassen oder die Indexwerte im Kontext außerhalb der empfohlenen Referenzwerte zu akzeptieren. (Frei nach [101])

Diskussion

Wie aus der Vorstellung der vorhandenen pEEG-Algorithmen ersichtlich ist, befindet sich das Neuromonitoring gegenwärtig an einem wichtigen Scheideweg. Die hohen Versprechen, mit denen prozessierte EEG-Indizes eingeführt wurden, konnten in der alltäglichen Praxis nicht nachhaltig erfüllt werden [32, 39]. Darüber hinaus sind – wie oben detailliert beschrieben – lediglich für die Verwendung des BIS™-Monitors Daten zur intraoperativen Awareness sowie zum postoperativen Delir und Mortalität vorhanden. Diese dürfen aufgrund der unter-

schiedlichen Algorithmen nicht unreflektiert auf andere pEEG-Monitore übertragen werden.

Zudem muss bedacht werden, dass die Definition einer optimalen pEEG-basierten „Anästhesietiefe“ schwierig ist. Insbesondere alte und komorbide Patienten sind vermutlich im Rahmen fortgeschrittener Hirnatrophie nicht in der Lage, die zugrunde liegenden kortikothalamischen Kennsignaturen im Schlaf oder der Anästhesie deutlich herauszubilden. Inwieweit diese fehlende Alpha-Signatur, die in den Spektrogrammen offensichtlich ist, die pEEG-Indizes beeinflusst, ist unklar [101]. Festzu-

stellen ist ebenfalls, dass der BIS-Index, die State-Entropie sowie der qCON im Gegensatz zum Narcotrend ca. 0,2 Indexpunkte/Lebensjahr oder 2 Punkte/Lebensdekade bei einem bestimmten altersadaptierten MAC-Wert ansteigen. Inwieweit dies aber eine klinische Relevanz darstellt, bleibt fraglich, wenn man bedenkt, dass ein Zielbereich von 20 Punkten Unterschied (meist ein Index zwischen 40 bis 60) anvisiert wird und die individuelle Variabilität bei einem bestimmten altersadaptierten MAC-Wert bis zu ± 7 Indexpunkte beträgt [51, 52, 104]. Ein wesentliches Problem solcher Vergleiche ist, dass diese gegen den alters-

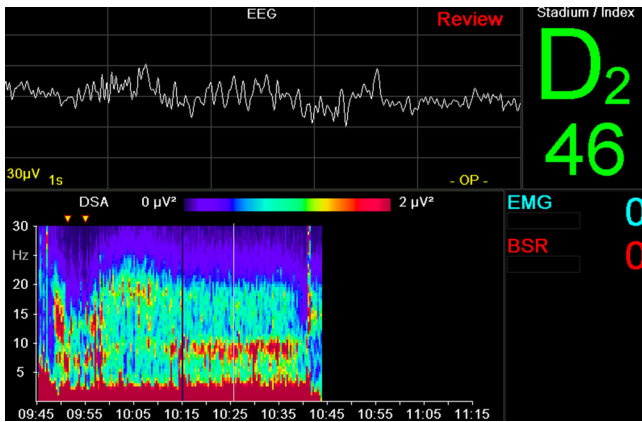


Abb. 9 ▲ Roh-EEG und Density Spectral Array (DSA, Spektrogramm) des Patienten aus **Abb. 2**: Induktion mit Propofol und Alfentanil (*erste gelbe Pfeilspitze* am oberen Rand des Spektrogramms) und Gabe von Ketamin kurz vor dem Subtenonblock (*zweite gelbe Pfeilspitze*, gegen 09:58). Man erkennt die vermehrte Beta-Aktivität zwischen 15 und 25 Hz kurz nach der Ketamingabe, die mit nichtberechenbarem oder hohem Narcotrend®-Index verknüpft ist (vergleiche mit **Abb. 2**). Während dieser Zeit ist ein deutliches (*rotes*) horizontales Alphaband bei 8 bis 10 Hz erkennbar. Zudem können im Roh-EEG „Alpha-Oszillationen“ („Schlafspindeln“) ausgemacht werden, was im Zusammenhang mit den klinischen Zeichen für eine ausreichende „Anästhesietiefe“ spricht

adaptierten MAC-Wert erfolgten und dieser auf einem standardisierten Schmerzreiz beruht und keinem EEG-Korrelat des Großhirns [105].

pEEG-Indizes bieten vielen Anästhesisten eine „Scheinsicherheit“. Der Ansatz, dieses komplexe nichtlineare System der Bewusstseinsreduktion auf einer Skala von 0–100 darzustellen, erscheint gewagt und verleitet den Anwender indirekt dazu eine 10%ige Reduktion auf der Skala mit einer 10%igen Zunahme der Anästhesietiefe gleichzusetzen [23]. Es hat sich gezeigt, dass keiner der aufgeführten pEEG-Monitore ein intraoperatives, dem Erwachsen identisches EEG-Muster, verlässlich einordnen kann [106]. Demzufolge scheinen ein Umdenken sowie die Ausbildung von Anästhesisten in Roh-EEG Signalen unabdingbar.

Wenn gesteigerte Aktivität der Arousal-Systeme bei Nozizeption das Erwachen aus der Anästhesie einleiten, könnte die zeitliche Latenz bis zur Abbildung im pEEG-Algorithmus (**Abb. 8**) relevant sein. Eine Eingrenzung des Zeitrahmens, wie rasch intraoperative Awareness entstehen kann, wäre momentan aber rein hypothetisch. Zudem stellt die Neurobiologie die führende Rolle des Kortex für das „wache Bewusstsein“ infrage [107, 108]. Insbesondere Schmerz und Wachheit sind von der Aktivität mehrerer zerebrospinaler Netzwerke abhängig, deren Gewichtung im

„kortikozentrischen“ Modell verloren geht. Vermehrte Aufmerksamkeit in der Auswertung der Aktivität des Hirnstammes und des vegetativen Nervensystems könnten in Kombination mit einer EEG-Analyse zu einem besseren Monitoring des gesamten Hirnes führen.

Ein weiterer Nachteil bei der Fokussierung auf pEEG-Indizes ist, dass die eigentliche Auswertung physiologischer Hirnsignale (wie z. B. intraoperativer Alpha-Oszillationen), die in direktem Zusammenhang mit klinischen Endpunkten wie postoperativer Analgesie oder kognitiver Integrität stehen, unterbleibt [109, 110].

Unter Allgemeinanästhesie kommt es zu einer typischen Abnahme der Konnektivität zwischen Hirnregionen [111–113]. Neben der rein frontalen EEG-Ableitung für die Generierung der derzeitigen „Anästhesietiefe“ könnten wohl zusätzlich okzipitale Kortexregionen für die Beurteilung von Veränderungen des Bewusstseins genutzt werden [114, 115]. Die Messung solcher dynamischen neurobiologischen Prozesse wie der Alpha-Anteriorisierung unter Narkose findet aber v. a. aus Gründen der Praktikabilität noch keine breite klinische Anwendung [115–117].

Fallvignette, Teil 2

Anhand des ausgewählten komplexen Fallbeispiels soll nun die alltägliche

Problematik in der Anwendung der derzeitigen pEEG-Monitore aufgezeigt und näher erläutert werden. Die kurze Anästhesiedauer und das geringe Ausmaß des chirurgischen Eingriffes haben sicher zu einem komplikationslosen Verlauf beigetragen. In der Vorgeschichte waren jedoch schwere Delirverläufe auch bei kleineren endoskopischen Interventionen unter Propofolsedation beschrieben. Es ist anzunehmen, dass neben der multimodalen pharmakologischen Intervention (Clonidin- und Melatoninprämedikation, Dexmedetomidin- und Ketaminbolus, TIVA mit Propofol) die Kombination mit einem Subtenonblock den erfreulichen delirfreien Verlauf ermöglicht hat [86, 102, 118]. Der multimodale pharmakologische Ansatz führt aber auch zu spezifischen Veränderungen des perioperativen EEG. Hierbei fällt ab 09:58 sowohl ein zeitweise nichtberechenbarer bzw. fehlender pEEG-Index als auch im weiteren Verlauf ansteigender und hoher (>64) Narcotrend-Index auf (**Abb. 2**). Dies könnte ohne Interpretation des quantitativen EEG (Spektrogramm) als Zeichen einer inadäquaten und zu oberflächlichen „Anästhesietiefe“ gewertet werden (**Abb. 9**) und Anästhesisten dazu verleiten, die Propofoldosis zu erhöhen. Bei Betrachtung des Spektrogramms (**Abb. 9**) fällt jedoch auf, dass sich unmittelbar nach der Ketaminapplikation, die nach der Einleitung kurzfristig vorhandene Alpha/Delta-Aktivität (09:55–09:58) in eine Beta/Delta-Aktivität verändert (ab 10:00). Ketamin führt über die Inaktivierung des NMDA-Rezeptors zu einer kortikalen Enthemmung, was im EEG als vermehrte Beta-Aktivität gekennzeichnet ist [1]. Dies könnte neben induzierten Artefakten während der Durchführung des Subtenonblocks (10:00–10:10) ein Grund für die nichtberechneten und später erhöhten Indexwerte sein. Die intensiven Alpha-Oszillationen zwischen 8 und 10 Hz ab 10:15 (rotes horizontales Band im DSA) entsprechen – wie die Aufnahme des Roh-EEG zeigt – zum großen Teil den dicht aufeinanderfolgenden „Schlafspindeln“. Diese „Alpha-Oszillationen“ sind eingebettet in eine kräftige Beta-Grundaktivität, die für den Anstieg des pEEG verantwortlich sein dürfte. Das Auftreten solcher anästhesietypischer Spindeln oder Oszil-

lationen im Alpha-Frequenzbereich stellt ein physiologisches Signal dar, das auf die Abkoppelung der kortikothalamischen Bewusstseinszentren von der Peripherie des Nervensystems und somit eine ausreichende „Anästhesietiefe“ hinweist. Solche wertvollen Informationen gehen bei alleiniger Betrachtung des pEEG verloren. Da das Auftreten dieser „Alpha-Oszillationen“ während einer Allgemeinanästhesie mit einer Reduktion des unmittelbar postoperativen Delirs und evtl. einer höheren Wahrscheinlichkeit guter perioperativer Analgesie vergesellschaftet, bietet vielleicht eher das Roh-EEG als das pEEG das Potenzial zur Verbesserung des Outcomes unserer Patienten [109].

Fazit für die Praxis

- Eine klare Empfehlung für ein bestimmtes prozessiertes EEG-Monitoring kann aufgrund der Studienlage nicht gegeben werden.
- Das prozessierte EEG liefert nur eingeschränkt Hilfe zur Interpretation der „Anästhesietiefe“. Es sollten daher unbedingt weitere Modalitäten wie vegetative Symptome, Pupillendurchmesser, Hirnstammreflexe und quantitatives EEG miteinbezogen werden!
- Nicht verwertbar zur Interpretation der „Anästhesietiefe“ sind prozessierte EEG-Indizes bei einem opiatfreien, multimodalen Anästhesiesatz speziell bei Verwendung von Ketamin.
- Die höchste Inzidenz für intraoperative Awareness in Anbetracht der Wahl des Hypnotikums besteht:
 - während einer TIVA (v.a. in Kombination mit einer Muskelrelaxation) ohne Nutzung eines prozessierten EEG-Monitors,
 - während einer volatilen Allgemeinanästhesie ohne Alarm für eine untere Grenze für die endtidale minimale alveoläre Konzentration.
- Alle größeren Outcome-Studien zu intraoperativer Awareness, postoperativem Delirium und Mortalität wurden bisher mit dem BIS™-Monitor durchgeführt. Die Ergebnisse sollten aber aufgrund der Unterschiede im Algorithmus der verschiedenen Monitore nicht auf alle prozessierten EEG-Monitore generalisiert werden.
- Im „Troubleshooting“ unklarer pEEG-Indizes gilt es, zügig die gravierendsten Ursachen (akute Nozizeption im Kontext des operativen Eingriffs, Erwachen, hämodynamische Instabilität etc.) auszuschließen und zu behandeln.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. H. A. Kaiser

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hirslanden Klinik Aarau, Hirslanden AG, Schänisweg
5001 Aarau, Schweiz
heiko.kaiser@hirslanden.ch

Funding. Open access funding provided by University of Bern

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Lersch, T.J.G. Zingg, J. Knapp, F. Stüber, D. Hight und H.A. Kaiser geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Kaiser HA, Knapp J, Sleigh J et al (2021) Das quantifizierte EEG im elektroenzephalogrammbasierten Monitoring während Allgemeinanästhesie. *Anaesthesist* 70:531–547. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00960-5>
2. Pandit JJ, Cook T, Royal College of Anaesthetists (Great Britain), Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (2014) Accidental awareness during general anaesthesia in the United Kingdom and Ireland: report and findings, September 2014. Royal College of Anaesthetists and the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland
3. Eger EI, Sonner JM (2006) Anaesthesia defined (gentlemen, this is no humbug). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20:23–29. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.07.011>

4. Franks NP (2008) General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 9:370–386. <https://doi.org/10.1038/nrn2372>
5. Shafer SL, Stanski DR (2008) Defining depth of anaesthesia. *Handb Exp Pharmacol*. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_19
6. Guedel A (1937) Inhalation anaesthesia: a fundamental guide
7. Antognini JF, Schwartz K (1993) Exaggerated anaesthetic requirements in the preferentially anaesthetized brain. *Anesthesiology* 79:1244–1249. <https://doi.org/10.1097/0000542-199312000-00015>
8. Rampil IJ (1994) Anaesthetic potency is not altered after hypothalamic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 80:606–610. <https://doi.org/10.1097/0000542-199403000-00017>
9. Berger H (1931) Über das Elektroencephalogramm des Menschen (On the Encephalogram of Man). *Arch Psychiatr*. <https://doi.org/10.1007/BF01835097>
10. Gibbs F, Lennox WG, Gibbs E (1937) Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med*. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90162-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90162-5)
11. John ER, Pritchep LS, Kox W et al (2001) Invariant reversible QEEG effects of anaesthetics. *Conscious Cogn* 10:165–183. <https://doi.org/10.1006/ccog.2001.0507>
12. Voss L, Sleigh J (2007) Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 21:313–325. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2007.04.003>
13. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M et al (2004) Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:154–161. <https://doi.org/10.1111/j.0001-5172.2004.00322.x>
14. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MMRF (2006) Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 97:85–94. <https://doi.org/10.1093/bja/ael120>
15. Li X, Li D, Liang Z et al (2008) Analysis of depth of anaesthesia with Hilbert-Huang spectral entropy. *Clin Neurophysiol* 119:2465–2475. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.08.006>
16. Schultz A, Siedenberg M, Grouven U et al (2008) Comparison of narcotrend index, bispectral index, spectral and entropy parameters during induction of propofol-remifentanyl anaesthesia. *J Clin Monit Comput* 22:103–111. <https://doi.org/10.1007/s10877-008-9111-6>
17. Soehle M, Ellerkmann RK, Grube M et al (2008) Comparison between bispectral index and patient state index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 109:799–805. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181895fd0>
18. Katoh T, Suzuki A, Ikeda K (1998) Electroencephalographic derivatives as a tool for predicting the depth of sedation and anaesthesia induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 88:642–650. <https://doi.org/10.1097/0000542-199803000-00014>
19. Kreuer S, Bruhn J, Ellerkmann R et al (2008) Failure of two commercial indexes and spectral parameters to reflect the pharmacodynamic effect of desflurane on EEG. *J Clin Monit Comput* 22:149–158. <https://doi.org/10.1007/s10877-008-9116-1>
20. Kreuer S, Bruhn J, Walter E et al (2008) Comparative pharmacodynamic modeling using bispectral and narcotrend-index with and without a pharmaco-

- dynamic plateau during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 106:1171–1181. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181684227>
21. Olofson E, Dahan A (1999) The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and bispectral index and spectral edge frequency of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 90:1345–1353. <https://doi.org/10.1097/00000542-199905000-00019>
 22. Walling PT, Hicks KN (2006) Nonlinear changes in brain dynamics during emergence from sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 105:927–935. <https://doi.org/10.1097/00000542-200611000-00013>
 23. Palanca BJA, Mashour GA, Avidan MS (2009) Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 22:553–559. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283304032>
 24. Sigl JC, Chamoun NG (1994) An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit* 10:392–404. <https://doi.org/10.1007/BF01618421>
 25. Rampil IJ (1998) A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89:980–1002. <https://doi.org/10.1097/00000542-199810000-00023>
 26. Connor CW (2022) Open reimplementations of the BIS algorithms for depth of anesthesia. *Anesth Analg* 135:855–864. <https://doi.org/10.1213/ANE.000000000006119>
 27. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ (2015) Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth* 115:i95–i103. <https://doi.org/10.1093/bja/aev072>
 28. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL (2000) Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput* 16:593–596. <https://doi.org/10.1023/A:1012216600170>
 29. Shepherd J, Jones J, Frampton G et al (2013) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-entropy, bispectral index and narcotrend): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. <https://doi.org/10.3310/hta17340>
 30. Ekman A, Lindholm M-L, Lennmarken C, Sandin R (2004) Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring: BIS and awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:20–26. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2004.00260.x>
 31. Myles P, Leslie K, McNeil J et al (2004) Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-aware randomised controlled trial. *Lancet* 363:1757–1763. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16300-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16300-9)
 32. Avidan MS, Searleman AC, Bottros M (2008) Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 358(11):1097–1108
 33. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D et al (2011) Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 365:591–600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100403>
 34. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK et al (2012) Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population. *Anesthesiology* 117:717–725. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31826904a6>
 35. Bischoff P, Rundshagen I, Schneider G (2015) Unerwünschte Wachphänomene („Awareness“) während Allgemeinanästhesie: Evidenzbasierter Kenntnisstand, aktuelle Diskussionen und Strategien zu Prävention und Management. *Anaesthesist* 64:732–739. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0095-6>
 36. Zhang C, Xu L, Ma Y et al (2011) Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 124(22):3664–3669
 37. Kaiser HA, Peus M, Luedi MM et al (2020) Frontal electroencephalogram reveals emergence-like brain activity occurring during transition periods in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 125:291–297. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.064>
 38. Punjasawadwong Y, Chau-in W, Laopaiboon M et al (2018) Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011283.pub2>
 39. Wildes TS, Mickle AM, Abdallah BA et al (2019) Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. *JAMA* 321:473. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.22005>
 40. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD et al (2012) Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 116:1195–1203. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825683dc>
 41. Kheterpal S, Avidan MS (2012) “Triple low”. *Anesthesiology* 116:1176–1178. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31825681e7>
 42. Short TG, Campbell D, Frampton C et al (2019) Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet* 394:1907–1914. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32315-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32315-3)
 43. Gan TJ, Glass PS, Windsor A et al (1997) Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 87:808–815. <https://doi.org/10.1097/00000542-199710000-00014>
 44. Song D, Joshi GP, White PF (1997) Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 87:842–848. <https://doi.org/10.1097/00000542-199710000-00018>
 45. Yli-Hankala A, Vakkuri A, Annala P, Korttila K (1999) EEG bispectral index monitoring in sevoflurane or propofol anaesthesia: analysis of direct costs and immediate recovery: direct costs of BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:545–549. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430510.x>
 46. Schultz B, Wilhelm W, Grouven U et al (2003) Der Narcotrend-Monitor. *Anaesthesist* 52:1143–1148. <https://doi.org/10.1007/s00101-003-0603-y>
 47. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA (1937) Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 21:127–144. <https://doi.org/10.1037/h0057431>
 48. Myles PS, Cairo S (2004) Artifact in the bispectral index in a patient with severe ischemic brain injury. *Anesth Analg*. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.000009360.49186.6B>
 49. Foreman B, Claassen J (2012) Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care* 16:216. <https://doi.org/10.1186/cc11230>
 50. Kreuer S, Biedler A, Larsen R et al (2003) Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol–remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 99:34–41. <https://doi.org/10.1097/00000542-200307000-00009>
 51. Hight D, Schanderhazi C, Huber M et al (2021) Age, minimum alveolar concentration and choice of depth of sedation monitor: examining the paradox of age when using the narcotrend monitor. A secondary analysis of an observational study. *Eur J Anaesthesiol*. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001576>
 52. Obert DP, Schweizer C, Zinn S et al (2021) The influence of age on EEG-based anaesthesia indices. *J Clin Anesth* 73:110325. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110325>
 53. Dennhardt N, Arndt S, Beck C et al (2018) Effect of age on narcotrend index monitoring during sevoflurane anesthesia in children below 2 years of age. *Pediatr Anaesth* 28:112–119. <https://doi.org/10.1111/pan.13306>
 54. Pritchep LS, John ER, Gugino LD et al (2000) Quantitative EEG assessment of changes in the level of the sedation/hypnosis during surgery under general anesthesia. Memory and awareness in anaesthesia IV. Imperial college press, Harrow, UK, 597–107
 55. Dershwitz M (2001) Should we measure depth of anesthesia? *Semin Anesth Perioper Med Pain* 20:246–256. <https://doi.org/10.1053/sane.2001.29149>
 56. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET et al (2002) Patient state index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 97:82–89. <https://doi.org/10.1097/00000542-200207000-00012>
 57. White PF, Tang J, Ma H et al (2004) Is the patient state analyzer with the PSArray2 a cost-effective alternative to the bispectral index monitor during the perioperative period? *Anesth Analg*. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000132784.57622.CC>
 58. Schneider G, Mappes A, Neissendorfer T et al (2004) EEG-based indices of anaesthesia: correlation between bispectral index and patient state index? *Eur J Anaesthesiol* 21:6–12. <https://doi.org/10.1097/00003643-200401000-00002>
 59. Belletti A, Naorungroj T, Yanase F et al (2021) Normative values for SedLine-based processed electroencephalography parameters in awake volunteers: a prospective observational study. *J Clin Monit Comput* 35:1411–1419. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00618-4>
 60. Drover D, Ortega HR (2006) Patient state index. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20:121–128. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.07.008>
 61. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B et al (2003) Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices—bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 91:329–335. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg188>
 62. Gaskell AL, Hight DF, Winders J et al (2017) Frontal alpha-delta EEG does not preclude volitional response during anaesthesia: prospective cohort study of the isolated forearm technique. *Br J Anaesth* 119:664–673. <https://doi.org/10.1093/bja/aex170>
 63. Muhlhofer WG, Zak R, Kamal T et al (2017) Burst-suppression ratio underestimates absolute duration of electroencephalogram suppression compared with visual analysis of intraoperative electroencephalogram. *Br J Anaesth* 118:755–761. <https://doi.org/10.1093/bja/aex054>
 64. Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D et al (2011) Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness

- syndrome and minimally conscious state. *Funct Neurol* 26:25–30
65. Shannon CE, Weaver W (1949) The mathematical theory of communication. *Bell Syst Tech J* 27:379–423
 66. Ellerkmann RK, Liermann V-M, Alves TM et al (2004) Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 101:1275–1282. <https://doi.org/10.1097/0000542-200412000-00006>
 67. Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM et al (2006) Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg* 102:1456–1462. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000204289.47792.56>
 68. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P et al (2004) Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:145–153. <https://doi.org/10.1111/j.0001-5172.2004.00323.x>
 69. Aimé I, Verroust N, Masson-Lefoll C et al (2006) Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use? *Anesth Analg* 103:1469–1477. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000246838.93153.23>
 70. El Hor T, Van Der Linden P, De Hert S et al (2013) Impact of entropy monitoring on volatile anesthetic uptake. *Anesthesiology* 118:868–873. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182850c36>
 71. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R et al (2005) Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol–nitrous oxide–alfentanil anesthesia. *Anesthesiology* 103:274–279. <https://doi.org/10.1097/0000542-200508000-00010>
 72. Pilge S, Kreuzer M, Karachiviev V et al (2015) Differences between state entropy and bispectral index during analysis of identical electroencephalogram signals: a comparison with two randomised anaesthetic techniques. *Eur J Anaesthesiol* 32:354–365. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000189>
 73. Aho AJ, Kamata K, Jäntti V et al (2015) Comparison of bispectral index and entropy values with electroencephalogram during surgical anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 115:258–266. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq206>
 74. Georgii M-T, Pilge S, Schneider G, Kreuzer M (2020) State entropy and burst suppression ratio can show contradictory information: a retrospective study. *Eur J Anaesthesiol* 37:1084–1092. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001312>
 75. Aho AJ, Lyytikäinen L-P, Yli-Hankala A et al (2011) Explaining entropy responses after a noxious stimulus, with or without neuromuscular blocking agents, by means of the raw electroencephalographic and electromyographic characteristics. *Br J Anaesth* 106:69–76. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq300>
 76. Epstein RH, Maga JM, Mahla ME et al (2018) Prevalence of discordant elevations of state entropy and bispectral index in patients at amnestic sevoflurane concentrations: a historical cohort study. *Can J Anesth* 65:512–521. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1085-3>
 77. Aimé I, Gayat E, Fermanian C et al (2012) Effect of age on the comparability of bispectral and state entropy indices during the maintenance of propofol–sufentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 108:638–643. <https://doi.org/10.1093/bja/aer457>
 78. Meybohm P, Gruenewald M, Höcker J et al (2010) Correlation and agreement between the bispectral index vs. state entropy during hypothermic cardio-pulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 54:169–175. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02138.x>
 79. Valencia JF, Borrat X, Struys M, Vereecke H (2013) Assessment of the level of consciousness during propofol anesthesia: validation of the qCON index. *Eur J Anaesthesiol* 30:42
 80. Zanner R, Schneider G, Meyer A et al (2021) Time delay of the qCON monitor and its performance during state transitions. *J Clin Monit Comput* 35:379–386. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00480-4>
 81. Melia U, Gabarron E, Agustí M et al (2017) Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput* 31:1273–1281. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9948-z>
 82. Müller JN, Kreuzer M, García PS et al (2017) Monitoring depth of sedation: evaluating the agreement between the bispectral index, qCON and the entropy module's state entropy during flexible bronchoscopy. *Minerva Anestesiol* 83:563–573. <https://doi.org/10.23736/50375-9393.17.11262-9>
 83. Valencia MJF, Henneberg SW (2013) Perioperative depth of anaesthesia, assessed with the qCON may reduce the postoperative opioid requirements. *Eur J Anaesthesiol* 30:43
 84. Ledowski T, Schmitz-Rode I (2020) Predicting acute postoperative pain by the Qnox score at the end of surgery: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 124:222–226. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.09.041>
 85. Christenson C, Martinez-Vazquez P, Breidenstein M et al (2020) Comparison of the Conox (qCON) and Sedline (PSI) depth of anaesthesia indices to predict the hypnotic effect during desflurane general anaesthesia with ketamine. *J Clin Monit Comput*. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00619-3>
 86. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F et al (2017) European society of anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 34:192–214. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594>
 87. Inouye SK, Robinson T, Blaum C et al (2015) Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American geriatrics society. *J Am Coll Surg* 220:136–148.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.019>
 88. Kochs E, Dinkel M (2007) Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin – Empfehlungen für eine berufsbegleitende modulare Fortbildung und Zertifizierung. *Anesthesiol Intensivmed* 48:48–54
 89. Preckel B, Staender S, Arnal D et al (2020) Ten years of the Helsinki declaration on patient safety in anaesthesiology: an expert opinion on peri-operative safety aspects. *Eur J Anaesthesiol* 37:570–575. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001244>
 90. Masui K, Kira M, Kazama T et al (2009) Early phase pharmacokinetics but not pharmacodynamics are influenced by propofol infusion rate. *Anesthesiology* 111:805–817. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b799c1>
 91. Pilge S, Zanner R, Schneider G et al (2006) Time delay of index calculation. *Anesthesiology* 104:488–494. <https://doi.org/10.1097/0000542-200603000-00016>
 92. Besch G, Liu N, Samain E et al (2011) Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol–remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 107:749–756. <https://doi.org/10.1093/bja/aer235>
 93. Pawar N, Barreto Chang OL (2022) Burst suppression during general anaesthesia and postoperative outcomes: mini review. *Front Syst Neurosci* 15:767489. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.767489>
 94. Staheli B, Rondeau B (2022) Anesthetic considerations in the geriatric population. *StatPearls*, Treasure Island (FL)
 95. Proekt A, Kelz M (2018) Schrödinger's cat: anaesthetised and not! *Br J Anaesth* 120:424–428. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.068>
 96. Reshef ER, Schiff ND, Brown EN (2019) A neurologic examination for anesthesiologists. *Anesthesiology* 130:462–471. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002559>
 97. Malver LP, Brokjaer A, Staahl C et al (2014) Electroencephalography and analgesics: analgesics and EEG. *Br J Clin Pharmacol* 77:72–95. <https://doi.org/10.1111/bcp.12137>
 98. García PS, Kreuzer M, Hight D, Sleigh JW (2021) Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: a narrative review and approach to analgesic titration. *Br J Anaesth* 126:445–457. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.10.036>
 99. Brandon Westover M, Ching S, Kumaraswamy VM et al (2015) The human burst suppression electroencephalogram of deep hypothermia. *Clin Neurophysiol* 126:1901–1914. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.022>
 100. Jeong S, Lee HG, Kim WM et al (2011) Increase of paradoxical excitement response during propofol-induced sedation in hazardous and harmful alcohol drinkers. *Br J Anaesth* 107:930–933. <https://doi.org/10.1093/bja/aer275>
 101. Dahaba AA (2005) Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 101:765–773. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000167269.62966.af>
 102. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M (2018) Multimodal general anaesthesia: theory and practice. *Anesth Analg* 127:1246–1258. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003668>
 103. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN (2015) Clinical electroencephalography for anesthesiologists. *Anesthesiology* 123:937–960. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000841>
 104. Ni K, Cooter M, Gupta DK et al (2019) Paradox of age: older patients receive higher age-adjusted minimum alveolar concentration fractions of volatile anaesthetics yet display higher bispectral index values. *Br J Anaesth* 123:288–297. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.05.040>
 105. Mapleson WW (1996) Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 76:179–185. <https://doi.org/10.1093/bja/76.2.179>
 106. Hight D, Kreuzer M, Ugen G et al (2023) Five commercial 'depth of anaesthesia' monitors provide discordant clinical recommendations in response to identical emergence-like EEG signals. *Br J Anaesth*. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.12.026>
 107. Merker B (2007) Consciousness without a cerebral cortex: a challenge for neuroscience and medicine. *Behav Brain Sci* 30:63–81. <https://doi.org/10.1017/S0140525X07000891>
 108. Sleigh JW (2011) Depth of anaesthesia. *Anesthesiology* 115:1149–1150. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182390396>
 109. Hesse S, Kreuzer M, Hight D et al (2019) Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in

- the postanaesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *Br J Anaesth* 122:622–634. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.016>
110. Chander D, García PS, MacColl JN et al (2014) Electroencephalographic variation during end maintenance and emergence from surgical anesthesia. *PLoS One* 9:e106291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106291>
 111. Afshani F, Shalhaf A, Shalhaf R, Sleight J (2019) Frontal–temporal functional connectivity of EEG signal by standardized permutation mutual information during anesthesia. *Cogn Neurodyn* 13:531–540. <https://doi.org/10.1007/s11571-019-09553-w>
 112. Blain-Moraes S, Tarnal V, Vanini G et al (2017) Network efficiency and posterior alpha patterns are markers of recovery from general anesthesia: a high-density electroencephalography study in healthy volunteers. *Front Hum Neurosci* 11:328. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00328>
 113. Tinker JH, Sharbrough FW, Michenfelder JD (1977) Anterior shift of the dominant EEG rhythm during anesthesia in the Java monkey. *Anesthesiology* 46:252–259. <https://doi.org/10.1097/0000542-197704000-00005>
 114. Labonte AK, Kafashan M, Huels ER et al (2023) The posterior dominant rhythm: an electroencephalographic biomarker for cognitive recovery after general anaesthesia. *Br J Anaesth* 130:e233–e242. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.01.019>
 115. Fehrlin D, Hight D, Kaiser HA et al (2023) A pilot investigation evaluating relative changes in fronto-occipital alpha and beta spectral power as measurement of anesthesia hypnotic depth. *Anesth Analg*. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006398>
 116. Dahaba AA, Xue JX, Zhao GG et al (2010) BIS-Vista™ occipital montage in patients undergoing neurosurgical procedures during propofol–remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 112:645–651. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181cf4111>
 117. Maksimow A, Silfverhuth M, Långsjö J et al (2014) Directional connectivity between frontal and posterior brain regions is altered with increasing concentrations of propofol. *PLoS One* 9:e113616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113616>
 118. Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD (2017) Essential elements of multimodal analgesia in enhanced recovery after surgery (ERAS) guidelines. *Anesthesiol Clin* 35:e115–e143. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.018>
 119. https://narcotrend.de/produkte/narcotrend_reg_compact_m/2.html. Zugegriffen: 12. März 2023
 120. <https://www.masimo.com/products/continuous/root/root-sedline>. Zugegriffen: 12. März 2023
 121. <https://www.anandic.com/produkte/produkt-detail/eeg-sensoren-entropie/>. Zugegriffen: 12. März 2023
 122. <https://quantummedical.com/conox>. Zugegriffen: 12. März 2023

Processed EEG for personalized dosing of anesthetics during general anesthesia

Electroencephalogram (EEG)-guided anesthesia is indispensable in modern operating rooms and has become established as the standard form of monitoring. Many anesthesiologists rely on processed EEG indices in the hope of averting anesthesia-related complications, such as intraoperative awareness, postoperative delirium and other cognitive complications in their patients. This educational review aims to provide information on the five most prevalent monitors used to guide depth of sedation during general anesthesia. This article elucidates the principles underpinning the application of these monitors where known, which are generally based on power in various EEG frequency bands and on the burst suppression pattern. Convinced that EEG-guided anesthesia has the potential of benefitting many surgical patients, it is felt that many basic principles and shortcomings of processed EEG indices need to be better understood in the clinical practice. After discussing the different monitors and clinically relevant data from the literature, the article gives a short practical guidance on how to critically interpret processed EEG information and troubleshooting of confounded indices in the context of clinical situations.

Keywords

Electroencephalogram (EEG) · Anesthesia, general · Coma · Intraoperative neurophysiological monitoring · Dose response relationship · Hypnotic drugs · Analgesia drugs