

EEG:n entropia anestesian syvyyden mittarina

Arvi Yli-Hankala

EEG:n entropia on vastikään tuotteistettu anestesian hypnoottisen komponentin monitorointitapa. Tuotteen kehitys- ja validointityö on tehty valtaosin Suomessa. Entropian laskenta-algoritmi on julkinen ja se on esitetty tuotteen valmistajan Internet-sivulla. Tässä artikkelissa kerrotaan lyhyesti tuotteeseen kehitystyöstä, algoritmista ja tuotteen ominaisuuksista kliinisessä käytössä.

EEG:n käyttö anestesian hypnoottisen komponentin mittarina on tullut käytännössä mahdolliseksi viimeksi kuluneiden kahdeksan vuoden aikana. Markkinoilla on useita anestesia-tilan mittaamiseen tarkoitettuja EEG-laitteita, joista tunnetuin on bispektraali-EEG-laite (BIS)¹. Lukuisat tutkimukset ovat osoittaneet, että anestesia-tilan seuraaminen EEG:llä tai herätepotentiaaleilla vähentää anestesia-aineiden kulutusta, nopeuttaa väliä toipumista ja jopa vähentää anestesiaan liittyvien komplikaatioiden esiintyvyyttä.

Anestesian aikaisen tajuttomuuden monitoroinnin ongelmaa voidaan lähestyä monin tavoin. Koska EEG hidastuu ja muuttuu säännöllisemmäksi anestesiaa syvennettäessä, eräs tapa kuvata anestesian hypnoottista komponenttia on EEG:n säännöllisyysasteen mittaaminen. Epäsäännöllinen, ”ennustamattomasti” käyttäytyvä EEG kuvaa hereilläoloa tai kevyttä sedaatiota, kun taas säännöllinen, ”ennustettava” EEG on syvemmän tajuttomuuden merkki.

EEG:n säännöllisyyttä voidaan arvioida eri menetelmillä, joista yksi on signaalin entropiasisältö. Entropia on alun perin termodynamiikan tutkijoiden kehittämä mittari, joka on myöhemmin adaptoitu mm. tietotekniikkaan². EEG:n entropia kuvaa epäjärjestyksen määrää signaalissa: anestesian aikana korkea entropia liittyy hereillä oloon, ja matala entropia vastaavasti syvään tajuttomuuteen³. Kuvaan tässä kirjoituksessa Datex-Ohmeda/Instrumentarium OYJ:n (D-O) entropialaskentaa

käyttävän hereilläolomittarin kehitystyön vaiheita ja mittarin ominaisuuksia. Olen ollut mukana em. entropiaprojektissa alusta asti, ja toimin edelleen D-O:n asiantuntijalääkärinä. Esittämäni mielipiteet kannattaa suodattaa tätä taustaa vasten.

Miten mittari kehitettiin?

Anestesian hypnoottista komponenttia mittaavan EEG-indeksin kehittämiseen tähtäävä signaalinkeruu ja tutkimustoiminta aloitettiin HYKS:n Nais-tenklinikassa D-O:n ja paikallisten anestesiologiain yhteistyöprojektina v. 1998. Aluksi EEG:aa kerättiin leikkauspotilailta hitaasti syvenevän propofolisedaation aikana laboratoriorekisteröinteihin suunnitellulla 32-kanavaisella Neuroscan[®]-EEG-laitteella. Sedaation syvyyttä arvioitiin 10–20 sekunnin välein ja se luokiteltiin tähän tarkoitukseen sovelletun OAAS-asteikon mukaan (taulukko 1). Monikanavaisista rekisteröinneistä saatiin digitaalista EEG:aa, jota täydensivät potilaan fysiologiset tiedot, sedaation aste ja nukahtamishetki.

Datex-Ohmedan matemaatikotutkija, FT Hanna Viertiö-Oja päätyi kokeilemiensa useiden EEG-analyysivaihtoehtojen joukosta aika-taajuusbalansoituun spektraaliseen entropiaan, jonka laskemisesta monitori selviää nopeimmin eli vähimmällä laskentatyöllä. Tuotekehittelyä tehtiin mm. HYKS:n eri klinikoilla, TAYS:ssa ja OYS:ssa. Kaikissa mitauksissa kiinnitettiin erityistä huomiota potilaan

OAAS 5	Potilas hereillä
OAAS 4	Potilas sedatoitunut mutta orientaatio normaali, reagoi normaaliin puhutteluun
OAAS 3	Potilas reagoi vain toistettuun, kovaääniseen puhutteluun
OAAS 2	Potilas ei reagoi puhutteluun mutta reagoi tönimiseen tai ravisteluun
OAAS 1	Potilas reagoi vain kipuun, esimerkiksi ulnaris-hermon tetaaniseen sähköärsytykseen
OAAS 0	Potilas ei reagoi edes kipuun

*OAAS = Observer's Assessment of the Alertness/Sedation Scale

reagoimiseen kehotukselle ja reagoimisen loppumiseen sedaation syvetessä. Näin varmistettiin algoritmin luotettava toiminta hereilläolon ja tajuttomuustilan ilmaisijana. Lopulliset validaatiotestaukset tehtiin HYKS:ssa, Etelä-Karjalan keskussairaalassa ja TAYS:ssa. Tuotteen (M-ENTROPY™) myynti alkoi alkuvuodesta 2003.

Mitä mittari laskee, ja miten?

M-ENTROPY™ on Datex-Ohmedan S/5-monitoriin liitettävä moduuli, jonka avulla EEG-signaalin entropiasisältö esitetään anestesian ”syvyyttä” kuvaavana indeksinä. Spektraalista entropiaa käytettäessä minkä tahansa kaistataajuuden sisältämä informaatio on haluttaessa erotettavissa ja hyödynnettävissä. Koska tarkasteltava biosignaali kerätään otsahimoseudun iholta (kuva 1), se sisältää sekä EEG:aa että otsalihaksen EMG:aa. EMG on teoriassa erotettavissa EEG:sta nopeamman taajuutensa perusteella. M-ENTROPY™ eroaa muista hereilläolomittareista mm. siinä, että indeksi ilmoittaa suoraan, sisältääkö tarkasteltava signaali aktiviteettia, jonka taajuusisältö on EEG:n taajuusalueen ulkopuolella (esim. EMG). Indeksien laskenta tapahtuu seuraavasti:

Ensimmäinen vaihe on Fourier-muunnos⁴, jossa signaalinäytteen (epokin) ajan hetkiä vastaavat jännitearvot muunnetaan taajuustasoon, ja muunnellut Fourier-komponentit korotetaan toiseen potenssiin. Näin saatua esitysmuotoa kutsutaan tehospektriksi. Tehospektri normalisoidaan asettamalla erityinen normalisaatiokertoimen, että normalisoitujen tehospektrikomponenttien summa valitulla taajuusalueella on yksi. Tämän jälkeen signaalin spektriin sovelletaan Shannonin entropiakonseptia⁵, jonka tuloksena saadaan spektraalinen entropia⁶. Sitten entropia-arvot normalisoidaan lukuarvojen 0 ja 1 väliin siten, että 0 vastaa signaalin täydellistä säännöllisyyttä ja 1 täydellistä epäsäännöllisyyttä.

Edellä esitetty laskenta on alun perin vuosikymmeniä sitten kehitettyä ja julkaistua matematiikkaa.



Kuva 1. Entropiasensori kiinnitettyä potilaaseen.

Sitä käytetään M-ENTROPY™-algoritmissa seuraavasti:

Signaalien arvot lasketaan epokeista, joiden pituus on etukäteen määritetty. Arvot päivittyvät aikaikkunan liukuessa eteenpäin. Epokin pituus riippuu tarkasteltavasta taajuusalueesta. Lyhintä aikaikkunaa (1,92 sek) käytetään taajuusalueella 32–47 Hz, pisin ikkunaa (59,52 sek) taajuusalueella < 2 Hz. Taajuusalueella 2–32 Hz aikaikkunoiden pituudet ovat näiden ääripäiden välissä.

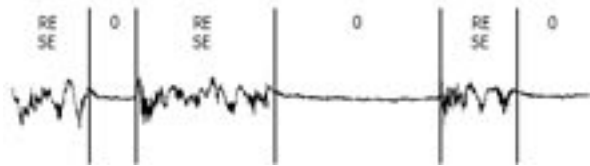
Aikaikkunoiden pituudet on optimoitu vastaamaan kutakin taajuusaluetta. State Entropy -indeksi (SE) lasketaan taajuusalueelta 0,8–32 Hz. Normaalioissa tämä taajuusalue sisältää lähes yksinomaan EEG:aa. SE-indeksien laskennan aikaikkunoiden pituudet vaihtelevat 15 ja 60 sek välillä. Response Entropy -indeksi (RE) lasketaan taajuusalueelta 0,8–47 Hz, ja laskennan lyhin aikaikkuna on siis taajuusalueella 32–47 Hz (1,92 sek).

Koska yli 32 Hz:n sähköinen toiminta on valtaosin peräisin EMG:stä ja vain pieneltä osin EEG:sta, voidaan EMG-aktiivisuus nähdä suoraan RE:n ja SE:n lukuarvojen erotuksena. Taajuusalueen 32–47 Hz lyhyestä laskentaviiveestä on se käytännön hyöty, että ei-adekvaattien anestesian, uhkaavaan havahtumiseen ja voimakkaaseen nosiseptioon liittyvä otsalihaksen EMG-aktiivatio⁷ näkyy heti. Jos potilaan otsalihaksessa ei ole mitat-

tavaa toimintaa ("adekvaatti" anestesia), biosignaali ei ole yli 32 Hz:n aktiivisuutta, ja RE-arvo ei eroa SE-arvosta.

Vaikka EEG onkin pääosin alle 32 Hz:n toimintaa ja EMG tätä nopeampaa toimintaa, raja ei ole ehdoton. Myös alle 32 Hz:n EMG-toimintaa esiintyy. Normaalitilanteessa tämä EMG-toiminta peityy korkeampiampitudisen EEG:n alle. Tästä seuraa kuitenkin, että tilanteissa joissa EEG:n amplitudi on erityisen matala, aktivoituvaa otsalihas saattaa nostaa, paitsi RE-arvoa, myös SE-arvoa, johtuen siis alle 32 Hz:n taajuisesta EMG-toiminnasta. Ilmiö saatetaan nähdä mm. vanhuksilla ja aivoatrofian yhteydessä. Tällöinkin EMG-aktiivisuus näkyy RE:n ja SE:n lukuarvojen erotuksena.

Syvään anestesiaan liittyy EEG:n purske-vaimentuma (burst suppression, kuva 2). M-ENTROPY™

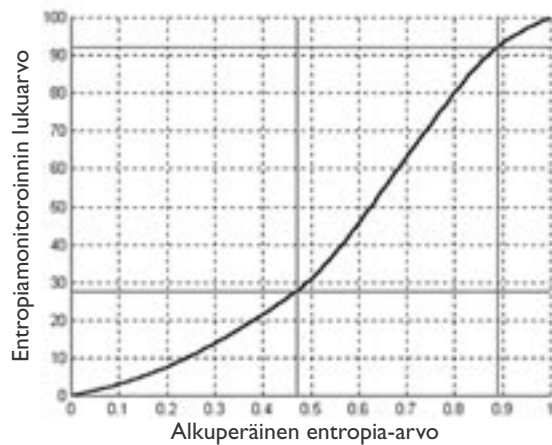


Kuva 2. Entropian laskenta EEG:n purske-vaimentuman aikana. EEG:n vaimentumajaksojen ("suora viiva") alku ja loppu tunnustetaan (pystysuorat viivat kuvassa). Vaimentuman aikainen entropia merkitään nolllaksi. Purskeiden aikainen entropia lasketaan normaalisti.

tunnistaa EEG:n vaimentumat, ja niiden entropiasisältö merkitään nolllaksi (täydellisen säännöllinen signaali). EEG-purskeiden entropia lasketaan yllä kuvatulla tavalla. Purske-vaimentuman aikana laskennassa käytetään 60 sekunnin aikaikkunaa.

Spektraalisen entropian lukuarvot vaihtelevat siis nolllan ja yhden välillä siten, että täydellisen epä-säännöllisen signaalin arvo on yksi. Anestesiologiassa EEG:n entropia-arvot lähestyvät yhtä silloin, kun potilas on hereillä. Matalimmat entropia-arvot ovat käytännön anestesiologille vain vähän kiinnostavia. Tärkein monitorointialue kliinisessä anestesia-syvyydessä ja tahattoman hereilläolon välttämiseksi on spektraalisen entropian taso 0,5–1,0.

M-ENTROPY™:n laskenta-algoritmi muuntaa spektraalisen entropian 0–1-asteikon käytännön tilanteissa helpommin seurattavaksi 0–100-asteikoksi. Muunnos ei kuitenkaan ole täysin lineaarinen. Jotta tarpeettoman suuri resoluutio anestesian syvimmillä tasoilla saadaan vaihdettua parempaan resoluutioon anestesian kevyemmässä päässä, muunnokseen on asetettu splinifunktio, jonka jyrkkyys on korkeimmillaan kliinisen anestesian ja nukahtamisen/heräämisen tasoilla (kuva 3).



Kuva 3. Alkuperäisten entropia-arvojen muuntaminen M-ENTROPY™:n lukuarvoiksi. Muunnokseen sovitetaan splinifunktio, joka lisää resoluutiota kliinisen anestesian kannalta mielekkäälle monitorointialueelle.

Signaalin näytteenottotaajuus on 400 Hz. Häiriöanalyysia varten näytteet paloitellaan 0,64 sekunnin (256 näytettä) epokkeihin. Laskennassa jokainen epokki tarkastetaan häiriöiden varalta ja tarvittavat suodatustoimenpiteet tehdään, ennen kuin epokin sisältämä informaatio esitetään. Esimerkiksi sähköveitsen aiheuttamaa "poltto"-artefaktia käsitellään seuraamalla jatkuvasti 200–1000 kHz:n taajuusalueen tehoa. Jos asetettu raja-arvo ylittyy, laskenta tarkistaa EEG:n taajuusalueelta 66–86 Hz havaitakseen mahdollisen sähköveitsen aiheuttaman häiriön. Häiriön sisältämät epokit poistetaan tarvittaessa jatkoanalyysista. EKG:n ja tahdistimen aiheuttamat häiriöt toistuvat yleensä muuttumattomina. Niitä monitoroidaan seuraamalla teräviä tehospektripiikkejä ja tekemällä alkuperäistä signaalia koskevia tarvittavia laskutoimituksia, jonka jälkeen entropia-arvot voidaan luotettavasti esittää.

Yllä oleva on lyhennetty ja yksinkertaistettu esitys M-ENTROPY™:n laskenta-algoritmista. Niitä lukijoita, joita korkeampi matematiikka erityisesti kiinnostaa, kehotan vierailemaan internet-osoitteessa www.datex-ohmeda.com, jossa täydellinen esitys algoritmista on nähtävänä.

Mitä mittari tarjoaa klinikolle?

M-ENTROPY™ on anestesian hypnoottisen komponentin mittari, joka toimii osana D-O:n moduulipohjaisesta monitorointia. Se näyttää indeksin kahtena lukuna asteikolla 0–100. RE:n maksimi-arvo on sata, SE:n maksimi-arvo on 91. Sataa lähestyvät luvut tarkoittavat hereilläoloa ja nolllaa lähestyvät luvut tarkoittavat erittäin "syvää" anestesiaa. Kliinisesti mielekäs anestesia-syvyys on kysees-

sä silloin, kun luvut ovat 40 ja 60 välissä. Tällöin tahaton hereilläolo on erittäin epätodennäköistä ja toisaalta anestesiasta herääminen ei kohtuuttomasti viivästy. Lukujen luotettava tulkinta edellyttää, että käytetään yleisanestesian antamiseen tarkoitettuja hypnootteja, kuten höyrystyviä anesteetteja tai las-kimoanesteetteja. Pelkkien opioidien antaminen ei nykykäsityksen mukaan johda yleisanestesiatalaan, ja tällöin mikään EEG:aan perustuva hereilläolomittari ei myöskään toimi luotettavasti. Entropia ei tässä suhteessa poikkea muista hereilläolomittareista. Entropiaa ei myöskään ole toistaiseksi luotettavasti validoitu ketamiinianestesiassa, joten sen toimivuutta tässä yhteydessä ei tiedetä.

Kun RE ja SE ovat yhtä suuret (erotus 0–3), anestesiaa voidaan pitää ”adekvaattina”. RE:n ja SE:n erotuksen vähittäinen kasvu anestesian kuluessa kertoo otsalihaksen EMG-toiminnasta, joka on ”ei-adekvaatin” anestesian merkki. Tyypillisesti RE:n ja SE:n ero nähdään intubaation yhteydessä, jolloin kyse on nosiseptiosta, ja heräämisvaiheessa anestesian lopussa, jolloin vähenevä lääkevaikutus keskushermostossa näkyy otsalihaksen aktivoitumisena ja ennakoii havahtumista. Vähitellen suureneva ero RE:n ja SE:n välillä leikkauksen kestäessä kertoo, että ellei potilaalle anneta jotakin lääkettä, hän tulee reagoimaan lähiminuuttien aikana. Mikä tämä annettava lääke sitten on, riippuu tilanteesta: opioidi, lihasrelaksantti tai jopa hypnoottibolus voivat kaikki tulla kyseeseen. On myös syytä muistaa, että entropiaakin käytettäessä äkillinen voimakas kipustimulus leikkauksen kuluessa voi aiheuttaa anestesian yhtäkkisen muuttumisen ”ei-adekvaatiksi”, jolloin potilas saattaa esimerkiksi pyrkiä ylös leikkauspöydältä. Näissä tilanteissa RE:n ja SE:n ero ei välttämättä ennusta tapahtunutta.

M-ENTROPY™ luokittelee tajuisuuden ja tajuttomuuden yhtä luotettavasti kuin BIS. Sen toiminta on validoitu propofolia, tiopentaalia ja sevofluraania käytettäessä. Propofoli-typpioksiduuli-

fentaniilianestesiassa entropian seuraaminen lyhensi pohjoismaisessa monikeskustutkimuksessa välittömään toipumiseen kuluva aika ja vähensi propofolin kulutusta. Nämä tulokset tullaan julkaisemaan lähiaikoina kansainvälisissä lehdissä. Entropiaan liittyvä tutkimustoiminta on vilkasta ja tuloksia on lupa odottaa laajalla rintamalla nyt, kun tuote on vapaasti rahalla ostettavissa.

M-ENTROPY™ haastaa muut hereilläolomittarit esittämällä indeksin, joka suoraan erottelee otsalihaksen EMG:n aiheuttaman aktiivisuuden EEG-aktiivisuudesta. Se on pitkä askel anestesian hypnoottisen komponentin mittaamisesta anestesian riittävyden mittaamisen suuntaan. Erityistä ennustamisarvoa konseptilla ei kaikissa tilanteissa välttämättä ole, mutta anestesiatiilan täsmällisempi mittaaminen ei nähdäkseni ainakaan huononna anestesian laatua. □

Kirjallisuusviitteet:

1. Rampil JJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980–1002.
2. Shannon CE. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal* 1948; 27: 379–423, 623–56.
3. Bruhn J, Röpcke H, Hoeft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 715–726.
4. Marple SL: *Digital Spectral Analysis with Applications*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall, 1987.
5. Shannon CE, Weaver W: *The Mathematical Theory of Communication*. Chicago, University of Illinois Press, 1949, pp 48–53.
6. Johnson RW, Shore JE: Which is the better entropy expression for speech processing: $-S \log S$ or $\log S$? *IEEE Acoust Speech Signal Proc* 1984; ASSP-32: 129–137.
7. Paloheimo M: Quantitative surface electromyography (qEMG): applications in anaesthesiology and critical care. *Acta Anaesthesiol Scand (Suppl)* 1990; 93: 1–83.

Arvi Yli-Hankala

LT, tutkimusprofessori, osastonylilääkäri

Tampereen yliopisto ja TAYS:n anestesiayksikkö

arvi.yli-hankala@uta.fi