

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Datensammlung**

Um die in der Arbeit gestellten Fragen zu beantworten, wurden Studien analysiert, die sich mit dem Thema „*Intraoperatives Neurophysiologisches Monitoring des menschlichen sensomotorischen Kortex*“ beschäftigen.

Eingeschlossen wurden Studien, die über therapeutische und technische Aspekte des IOM berichten, verschiedene IOM-Techniken miteinander vergleichen, Grundlagenforschung zum IOM beinhalten sowie Studien die IOM als Goldstandard anwenden.

Ausgeschlossen wurden tierexperimentelle Studien, Studien mit Schwerpunkt auf pharmakologischen Aspekten, Review bzw. Übersichts-Artikel und Fallberichte. Die tierexperimentellen und pharmakologischen Arbeiten wurden ausgeschlossen, da sie inhaltlich nicht der geforderten Fragestellung entsprachen. Review-Artikel und Fallberichte wurden nach EBM-Kriterien ausgeschlossen, da sie formal nicht der Art von Studien entsprachen, welche bewertet werden sollten.

Die bewerteten Studien stammen aus der Online-Datenbank PubMed. Es wurden folgende Suchbegriffe im Rahmen einer Boolean`schen Suche verwendet: „intraoperative monitoring“, „intraoperative brain mapping“, „functional brain mappig“, „cortical stimulation“, „direct cortical stimulation“, „motor evoked potentials“, „motor cortex stimulation“, „somatosensory evoked potentials“, sowie „NOT pharmacology“ und „NOT anesthesia“. Diese Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen sinnvollen Kombinationen eingegeben (Tabelle 1). Weitere gewählte Suchkriterien waren: deutsche oder englische Sprache, unbegrenzter Veröffentlichungszeitraum (bis einschließlich September 2001) und Ausschluss von tierexperimentellen Studien.

Tabelle 1: Optionen der Boolean`schen Suche

AND/OR	NOT	weitere Suchoptionen
-Intraoperative Monitoring -Intraoperative Brain Monitoring -Functional Brain Mapping -Cortical Stimulation -Direct Cortical Stimulation -Motor Evoked Potentials -Motor Cortex Stimulation -Somatosensory Evoked Potentials	-Pharmacology -Anesthesia	- <u>Sprache:</u> deutsch/englisch = <u>Veröffentlichungszeitraum:</u> unbegrenzt (Stand 09/2001) -keine tierexperimentellen Studien

Es wurden 51 den Vorgaben entsprechende Studien im Veröffentlichungszeitraum bis September 2001 gefunden und bearbeitet. Diese sind in einer Übersichtstabelle mit den jeweiligen Ergebnissen (Kapitel 5; Tabelle 4) dargestellt.

### 3.2. Auswertungskriterien

Die Auswertungskriterien wurden unter Berücksichtigung der Vorgaben der gängigen Literatur über EBM (17, 20, 24, 44, 53) erstellt. Hiernach muss eine Studie, um als gültige externe Evidenz verwendet werden zu können, folgende Anforderungen erfüllen:

- Die bearbeitete Fragestellung bzw. Zielsetzung sollte ausführlich und deutlich erläutert werden.
- Die Notwendigkeit der Studien sollte erklärt werden.
- Die Form der Studie sollte deutlich werden.
- Das Studiendesign sollte der Zielsetzung entsprechend gewählt werden.

Die Hauptforderungen, welche die EBM an den weiteren methodischen Aufbau einer Studie stellt sind Gültigkeit und Wichtigkeit.

Unter **Gültigkeit** versteht man nach EBM, inwiefern ein Studienkonzept geeignet ist, die gestellte Zielsetzung sinnvoll zu bearbeiten (17,53). Die erhobenen Ergebnisse sollten eine möglichst umfangreiche und unverfälschte Darstellung der relevanten Sachverhalte sein. Faktoren, welche einen verfälschenden Einfluss auf die Ergebnisse ausüben könnten (wie zum Beispiel: für eine Erkrankung nicht repräsentables Patientenspektrum aufgrund ungenügender Auswahl der Ein-/Ausschlusskriterien; nicht-standardisiertes Behandlungsprotokoll) sollten ausgeschlossen oder minimiert werden (17, 53).

Um die Erfüllung der Anforderung „Gültigkeit“ in den untersuchten Studien zu überprüfen, wurden entsprechende Fragestellungen formuliert. Durch diese wurden die Art der Patientenauswahl und die Erhebungsmethoden bewertet. Die Fragen zur Patientenauswahl dienen der Beurteilung von Angaben zu Patientenalter, Patientengeschlecht, Diagnosen und Auswahlkriterien (sowohl Einschluss- als auch Ausschlusskriterien). Die Fragen zu den Erhebungsmethoden dienen der Beurteilung von Angaben zu Vergleichsmethode, Randomisierungsmethode/-durchführung, Standardisierung der Patientenbehandlung, Follow-up-Untersuchung, Auswahl der Untersuchungsparameter/-methoden, „Blinding“ der Untersucher und Dokumentation von Komplikationen. Unter Blinding versteht man, dass beteiligte Personen, welche Daten oder Untersuchungsbefunde erheben, nicht über die der jeweiligen Studie zugrunde liegende Fragestellung bzw. Nullhypothese informiert sind. Das Blinding dient der Gewährleistung einer unvoreingenommenen Datenerfassung.

Mit **Wichtigkeit** wird der potentielle Nutzen für den Patienten, der als Ergebnis in einer Studie beschrieben. Um diesen reproduzierbar und objektiv darstellen zu können, werden in der EBM verschiedene Werte angewandt. Sie sollten im Rahmen der statistischen Analyse aus dem Ergebnissteil einer Studie hervorgehen. Diese Werte sollen die jeweiligen Ergebnisse in einer klinisch verwertbaren Form ausdrücken und den Vergleich mehrerer Studien erleichtern. Zu den wichtigsten dieser Werte zählen Sensitivität und Spezifität eines Verfahrens, Konfidenzintervall (KI), Odd's Ratio, Relative Risk Reduction (RRR), Absolute Risk Reduction (ARR) und Number Needed to be Treated (NNT) (17, 24, 53).

Die Sensitivität stellt das Ausmaß dar, in dem das getestete Verfahren gemessen am Standardverfahren den Zielbereich erfasst, der bestimmt werden soll (17, 24, 53). Sensitivität ist definiert als das Verhältnis von positiv bestimmtem Zielbereich zum tatsächlichen Zielbereich.

Spezifität ist das Ausmaß, in dem das getestete Verfahren gemessen am Standardverfahren Bereiche ausschließt, die nicht zum Zielbereich gehören (17, 24, 53). Spezifität wird berechnet als Verhältnis von negativ bestimmten Bereichen zu tatsächlich negativen Bereichen (17, 24, 53).

Das Konfidenzintervall ist die Spanne der Werte, in der 95% der Ergebniswerte der untersuchten Patienten liegen. Das KI ist ein Maß der Genauigkeit von Studienergebnissen, und erlaubt Schlussfolgerungen für die Gesamtheit aller betroffenen Patienten - auch derer, die nicht an der Studie beteiligt waren - zu ziehen (17, 24, 53).

Die Werte Odd's Ratio, RRR, ARR und NNT beziehen sich auf die Ergebnisse randomisierter Studien. Der Odd's Ratio drückt den Wahrscheinlichkeitsgrad von zukünftigen Ereignissen aus. Dieser ist definiert als das Verhältnis von Anzahl der Häufigkeit, mit der ein Ereignis wahrscheinlich stattfindet, zur Anzahl von Häufigkeiten, mit der ein Ereignis wahrscheinlich nicht stattfindet (17, 24, 53).

Die RRR wird in Prozent angegeben und beschreibt, inwiefern die relative Häufigkeit eines unerwünschten Ereignisses bei der zu überprüfenden Methode (Testgruppe) im Vergleich zur Standardmethode (Kontrollgruppe) sinkt (17, 24, 53). Die RRR wird bestimmt als Anzahl unerwünschter Ereignisse der Kontrollgruppe abzüglich Anzahl unerwünschter Ereignisse der Testgruppe geteilt durch Anzahl unerwünschter Ereignisse der Kontrollgruppe. Durch die Angabe der RRR wird die klinische Signifikanz von Studienergebnissen verdeutlicht.

Die ARR beschreibt, inwiefern die absolute Häufigkeit eines unerwünschten Ereignisses in der Testgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sinkt (17, 24, 53). Die ARR wird ausgedrückt als Anzahl unerwünschter Ereignisse der Kontrollgruppe minus Anzahl unerwünschter Ereignisse der Testgruppe. Während die RRR einen Wert darstellt, der unabhängig von der Größe der

Patientengruppe gleichbleibt, verändert sich somit die ARR entsprechend der Größe der untersuchten Patientengruppe.

Die NNT gibt die Anzahl der Patienten an, die mit der Testmethode behandelt werden müssen, um ein unerwünschtes Ergebnis zu vermeiden (17, 24, 53).

Die NNT ist definiert als die Inversion der ARR (eins geteilt durch ARR) (17, 24, 53).

Werden in einer Studie diese oder andere Werte angegeben, sollte nach EBM immer nachvollziehbar sein, aus welchen Ergebnissen sie sich zusammensetzen. Es sollte aus der Studie ersichtlich sein, ob diese Methoden korrekt angewendet wurden. Die Methoden zur statistischen Analyse sollten dem Studiendesign entsprechend gewählt werden. Wenn Spezialmethoden zur Ermittlung bestimmter Werte benutzt werden, sollten sie beschrieben und gerechtfertigt werden.

Eine weitere Forderung zur Sicherung der Wichtigkeit einer randomisierten Studie ist, dass die Hauptanalyse eine „Intention-to-Treat“-Analyse ist (17, 24, 53). Unter „Intention-to-Treat“-Analyse versteht man, dass die statistische Auswertung aller Patienten – unabhängig davon, ob sie bis zum Ende der Studie teilnehmen oder im Verlauf eine andere Behandlung erhalten - in der Gruppe erfolgt, zu der sie zu Beginn der Studie randomisiert worden sind (17, 24, 53).

Die Schlussfolgerung einer Studie sollte schließlich hinsichtlich ihrer Verwertbarkeit für einen klinischen Entscheidungsprozess bewertet werden. Dabei sollte berücksichtigt werden, inwiefern die Schlussfolgerung eine Entscheidungshilfe für die Auswahl einer bestimmten Vorgehensweise beim IOM ist. Es sollte auch deutlich werden, ob grundlegend neue Aspekte, die eine Änderung der bisherigen Vorgehensweise beim IOM bewirken würden, in der Studie aufgezeigt werden (17, 20, 24, 44, 53).

In der vorliegenden Arbeit wird anhand dieser Anforderungen an Inhalt, Gültigkeit, Wichtigkeit und Schlussfolgerung die Qualität einer Studie nach EBM beurteilt.

### 3.2.1. Fragenkatalog

Zur Bewertung der Studien wurde ein spezieller Fragenkatalog erstellt. Durch ihn wurde erfasst, inwiefern die einzelne Studie den Anforderungen der EMB entspricht. Dieser Fragenkatalog wurde nach den Vorgaben der gängigen Literatur über EBM unter Berücksichtigung der oben ausführlich beschriebenen Gesichtspunkte zusammengestellt (17, 20, 24, 44, 53).

Die Fragen wurden dem üblichen Aufbau einer Studie nach in folgende Themengruppen eingeteilt:

Übersicht zum Fragenkatalog:		
I. Inhalt		(Fragen 1.-4.)
II. Gültigkeit und Wichtigkeit	a) Patientenauswahl	(Fragen 5.-7.)
	b) Erhebungsmethoden	(Fragen 8.-18.)
	c) statistische Analyse	(Fragen 19.-25.)
III. Ergebnisse/Schlussfolgerung		(Frage 26.)

Fragenkatalog:

**I. Inhalt:**

1. Wurde die Zielsetzung der Studie klar formuliert?
2. Wurde deutlich, warum die Studie notwendig war?
3. Wurde deutlich, welche Art von Studie bzw. Studiendesign angewandt wurde?
4. War die Wahl des Studiendesigns angemessen?

**II. Gültigkeit und Wichtigkeit:**

a.) ***Patientenauswahl:***

5. Wurde das Spektrum der teilnehmenden Patienten bezüglich Alter und Geschlecht klar und der Zielsetzung entsprechend definiert?
6. Wurde die Diagnose der teilnehmenden Patienten klar und der Zielsetzung entsprechend definiert?

7. Wurden die Auswahlkriterien, d.h. Ein- und Ausschlusskriterien, genannt und entsprechend der Zielsetzung gewählt?

b.) **Erhebungsmethode:**

8. Wurde eine Alternativmethode zur Messung der Zielsetzung angeboten?

9. Wenn ja, wurden die Patienten randomisiert zugeteilt?

10. Wurde die Methode der Randomisierung beschrieben und korrekt angewandt?

11. Waren die randomisierten Gruppen bezüglich wichtiger klinischer Faktoren ausgeglichen?

12. Wurde deutlich, dass alle Patienten über den gesamten Zeitraum der Studie gleich behandelt wurden?

13. Wurde deutlich, dass alle Patienten vom Beginn bis zum Ende der Studie, inklusive Follow-up, verfolgt wurden (Verlust < 10%)?

14. Wurden adäquate Parameter zur Untersuchung der Zielsetzung gewählt?

15. Wurden diese Parameter durch adäquate Untersuchungen erhoben?

16. Wurde klar, dass die Untersucher nicht über die Zielsetzung der Studie informiert waren, bzw. weitgehend „blind“ waren?

17. Wurden Komplikationen ausdrücklich erhoben?

18. Wenn ja, wurden Angaben über Häufigkeit und Schwere der Komplikationen gemacht?

c.) **statistische Analyse:**

19. War die Hauptanalyse bei randomisierten Studien eine „Intention-to-Treat“-Analyse?

20. Wurden Sensitivität, Spezifität oder andere Testmerkmale für Interventionsstudien und ihr KI angegeben?

21. Wurden bei randomisierten Studien die Ergebnisse als wahrscheinlicher Nutzen für den individuellen Patienten (Odd's ratio, RRR, ARR, NNT) ausgedrückt?

22. Wurden zusätzliche relevante Faktoren (z.B. für Ausreißer) bei der statistische Auswertung berücksichtigt?

23. Wurde deutlich, welche und ob adäquate statistische Methoden angewandt werden?

24. Wurden diese statistischen Methoden korrekt angewandt?

25. Wurden statistische Spezialmethoden vom Autor gerechtfertigt?

### III. Ergebnisse/Schlussfolgerung:

26. Sind die Ergebnisse eine Entscheidungshilfe bei der Auswahl und Durchführung eines IOM-Verfahrens bzw. wurden grundlegend neue Aspekte aufgezeigt, welche eine Änderung der Vorgehensweise beim IOM zufolge hätten?

#### 3.3. Statistische Auswertung

Die jeweiligen Fragen konnten mit „Ja“, „Unklar/Nicht ausreichend“, „Nein“ oder „Nicht zutreffend“ beantwortet werden und wurden entsprechend mit Punktwerten versehen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Antwortmöglichkeiten und entsprechende Punktwerte

<b>Antwort</b>	<b>Punktwert</b>
Ja	2 Punkte
Unklar/ Nicht ausreichend	1 Punkt
Nein	0 Punkte
Nicht zutreffend	Keine Wertung der Frage

Die vollständige Bearbeitung der Fragestellung wurde mit „Ja“, entsprechend zwei Punkten bewertet. Eine unzureichende oder nicht eindeutige Beantwortung der Fragestellung wurde mit „Unklar/Nicht ausreichend“, entsprechend einem Punkt bewertet. Wurde eine Fragestellung gar nicht berücksichtigt, wurde mit „Nein“, entsprechend null Punkten bewertet. Da die ausgewählten Studien teilweise unterschiedliche Grundzielsetzungen verfolgten, wie beispielsweise Studien zur Grundlagenforschung im Vergleich zu Studien mit therapeutischer Zielsetzung, konnten nicht alle Fragestellungen sinnvoll auf



alle Studien angewendet werden. Aus diesem Grund konnten entsprechende Fragestellungen mit „Nicht zutreffend“ bewertet werden, woraufhin diese Fragen in der Wertung nicht berücksichtigt wurden.

Für jede Einzelfrage wurde -entsprechend der Punktwerte in Tabelle 2- errechnet, wie viele der Arbeiten sie gut, nicht ausreichend oder gar nicht beantworten. Diese Angaben wurden jeweils in absoluter Anzahl der Studien und prozentuellem Anteil an der Gesamtstudienzahl gemacht.

Die Gesamtwertung jeder einzelnen Studie wurde errechnet, indem die erreichte Punktzahl zur maximal erreichbaren Punktzahl aller gewerteten Fragen in Prozent dargestellt wurde.

Für die Zwecke dieser Studie wurde die Erfüllung der Kriterien wie folgt bewertet (Tabelle 3):

Tabelle 3. Erreichter Prozentwert und zugeordnete Gesamtwertung

<b>Prozentwert</b>	<b>Gesamtwertung einer Studie</b>
100%-75%	Hochwertige externe Evidenz
74%-50%	Eingeschränkt gute externe Evidenz
49%-25%	Mangelhafte externe Evidenz
24%-0%	Keine verwertbare Aussage

Ein Ergebnis von **100%-75%** in der Gesamtwertung wurde als weitgehend vollständige Erfüllung der Anforderungen gewertet. In einer solchen Arbeit wurden alle bzw. fast alle Kriterien, die nach EBM in einer Studie berücksichtigt werden sollten erfüllt. Auf Ergebnisse, die aus einer solchen Studie stammen, kann im klinischen Entscheidungsprozess zurückgegriffen werden, da sie gültige und wichtige Information darstellen.

Ein Ergebnis von **74%-50%** in der Gesamtwertung wurde als ansatzweise gute Ausführung der Anforderungen gewertet. Da in diesen Studien die geforderten Kriterien nicht vollständig erfüllt wurden, können die Ergebnisse nur als Vermutungen hinsichtlich der tatsächlichen Sachverhalte betrachtet werden. Diese könnten im Rahmen weiterer Studien umfassender und unter Be-

rücksichtigung der EBM-Anforderungen untersucht werden, um neue relevante Information bereitzustellen.

Ein Ergebnis von **49%-25%** in der Gesamtwertung wurde als mangelhafte Erfüllung der Anforderungen gewertet. Diese Studien weisen deutliche inhaltliche und methodische Mängel auf. Die untersuchte Fragestellung sollte erneut bearbeitet werden und das Studiendesign nach EBM-Kriterien gestaltet werden.

Ein Ergebnis von **24%-0%** in der Gesamtwertung wurde als inhaltlich und methodisch nicht den Anforderungen entsprechend gewertet. Diese Studien enthalten nach EBM-Kriterien keine verwertbare Information.

Alle Ergebnisse in Prozentangaben wurden auf die zweite Stelle hinter dem Komma abgerundet.