Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

HABILITATIONSSCHRIFT

Welchen Beitrag können somatosensorisch evozierte Potentiale zur Bestimmung der Narkosetiefe leisten?

Gegenüberstellung der Mittellatenzen von somatosensorisch und akustisch evozierten Potentialen

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité der

Humboldt-Universität zu Berlin

von Frau Dr. med. Ingrid Rundshagen

Dekan: Prof. Dr. J. W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. C. Werner

2. Prof. Dr. J. Schüttler

eingereicht: März 2002

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 2

Abkürzungsverzeichnis 4

Tabellenverzeichnis 6

Abbildungsverzeichnis 7

1 Einleitung 8

1.1 Was bedeutet „Narkosetiefe“? 8

1.2 Quantifizierung von Narkosetiefe 10

1.2.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) 11

1.2.2 Akustisch evozierte Potentiale (AEP) 12

1.2.3 Evozierte Potentiale und Narkotika 13

1.3 Derzeitiger Stand der Forschung 14

2 Fragestellung und Zielsetzung 15

3 Methoden 17

3.1 Klinische Studien in der Übersicht 17

3.2 Meßparameter 18

3.2.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale 18

3.2.2 Akustisch evozierte Potentiale 19

3.3 Klinische Studien (Detaillierte Methoden und Ergebnisse) 21

3.3.1 AEP und SEP unter chirurgischer Stimulation 21

3.3.2 AEP und SEP während der Aufwachphase aus der Anästhesie 26

3.3.3 AEP und SEP bei Intensivpatienten unter Analgosedierung 53

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse 60

4 Diskussion und Schlußfolgerungen 62

4.1 Evozierte Potentiale und Anästhetika 62

4.1.1 SEP und Anästhetika 62

4.1.2 AEP und Anästhetika 67

4.2 Evozierte Potentiale und exogener Stimulus 70

4.2.1 SEP und exogene Stimulation 70

4.2.2 AEP und exogene Stimulation 72

4.3 Evozierte Potentiale und kognitive Funktionen 74

4.3.1 SEP und Gedächtnisleistung 74

4.3.2 AEP und Gedächtnisleistung 76

4.4 SEP und AEP bei Intensivpatienten unter Analgosedierung 78

4.5 SEP und AEP im Vergleich 79

4.6 Evozierte Potentiale im Vergleich zu anderen Monitorverfahren 80

4.6.1 Topographische EEG-Effekte unter Narkoseeinleitung und Intubation 82

4.7 Limitationen 87

4.8 Zukunftsperspektiven 89

Literaturverzeichnis 91

Zusammenfassung 103

Abstract 105

Danksagung 107

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AEP	akustisch evoziertes Potential
AER	auditory evoked response
ANAESTH	Meßzeitpunkt in Narkose
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWAKE	Meßzeitpunkt im Wachzustand
BAEP	brain stem auditory evoked potential
BL	Ausgangsmessung (baseline)
BIS	bispektraler Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCT	zentrale Überleitungszeit (central conduction time)
CO_2	Kohlendioxid
DF	Freiheitsgrad (degree of freedom)
div	division
EEG	Elektroenzephalogramm
END	Meßzeitpunkt Abschlußmessung
EP	evoziertes Potential
etc.	et cetera
ggfls.	gegebenenfalls
HF	Herzfrequenz
Hz	Hertz
INT	Meßzeitpunkt Intubation
Iso	Isofluran
iv.	intravenös
J.	Jahre
LOC	Meßzeitpunkt Bewußtseinsverlust (loss of consciousness)
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
MEM	Gedächtnisleistung (memory)
Min.	Minute
MLAEP	Mittellatenzen akustisch evozierter Potentiale
n.	nervus
NAR	Meßzeitpunkt Narkoseeinleitung

N_2O	Lachgas, Stickoxydul
o. g.	oben genannt
O_2	Sauerstoff
PREMED	Meßzeitpunkt Praemedikation
p	Probability
PHYSIO	Meßzeitpunkt bei Physiotherapie
Post-EXT	Meßzeitpunkt nach Extubation
Pre-EXT	Meßzeitpunkt vor Extubation
RECOVERY	Meßzeitpunkt bei spontaner Augenöffnung
SD	Standardfehler (standard deviation)
SEP	somatosensorisch evoziertes Potential
SER	somatosensory evoked response
SO_2	Sauerstoffsättigung
SURG1	Meßzeitpunkt Hautschnitt
SURG2	Meßzeitpunkt Periostpräparation
Tab.	Tabelle
Temp	Temperatur
TRACHEA	Meßzeitpunkt bei endotrachealer Absaugung
u.a.	unter anderem
Vol %	Volumenprozent
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: SEP/AEP unter chirurgischer Stimulation 24

Tab. 2: SEP unter chirurgischer Stimulation: MANOVA Ergebnisse.....24

Tab. 3: AEP unter chirurgischer Stimulation: MANOVA Ergebnisse.....25

Tab. 4: Studie SEP/AEP während der Aufwachphase: Narkoseregimes.....27

Tab. 5: Studie SEP/AEP während der Aufwachphase: Meßzeitpunkte 29

Tab. 6: Aufwachpase aus der Isofluran Anästhesie:
SEP-Latenzen und explizites Erinnerungsvermögen.....33

Tab. 7: Aufwachphase aus der Isofluran/N_2O Anästhesie: Vitalparameter.....35

Tab. 8: Aufwachphase aus der Anästhesie mit Propofol/Sufentanil:
MANOVA Ergebnisse für SEP.....37

Tab. 9: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: Vitalparameter.....42

Tab. 10: Aufwachphase aus der Isofluran Anästhesie:
MANOVA Ergebnisse für die AEP-Latenzen.....44

Tab. 11: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: AEP-Latenzen 44

Tab. 12: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose:
Ergebnisse des Friedman Test für die AEP-Amplituden.....44

Tab. 13: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: AEP-Amplituden.....45

Tab. 14: Aufwachphase aus der Isofluran Anästhesie: Vitalparameter.....47

Tab. 15: Aufwachphase aus der Anästhesie mit Propofol/Sufentanil:
MANOVA Ergebnisse für AEP.....49

Tab. 16: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie:
Ergebnisse Friedman Test für AEP-Amplituden.....49

Tab. 17: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: AEP-Amplituden.....49

Tab. 18: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: Vitalparameter.....53

Tab. 19: MLAEP unter Analgosedierung 58

Tab. 20: AEP-Latenzen während Analgosedierung: Ergebnisse der MANOVA 58

Tab. 21: SEP-Latenzen und Amplituden während Analgosedierung 59

Tab. 22: SEP unter Analgosedierung: Ergebnisse der MANOVA 59

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Originalableitung: Mittellatenzen SEP 19

Abb. 2: Originalableitung: Mittellatenzen AEP 20

Abb. 3: Chirurgische Stimulation: SEP und AEP 23

Abb. 4: SEP unter chirurgischer Stimulation und Vertiefung der Anästhetikadosis 26

Abb. 5: Aufwachphase aus der Isofluran/N_2O Narkose: SEP-Originalregistrierung.....30

Abb. 6: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: SEP-Latenzen 31

Abb. 7: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: SEP-Amplituden 32

Abb. 8: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose:
Einzelantworten der SEP-Latenzen P45 und N50 34

Abb. 9: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie:
SEP-Originalregistrierung 36

Abb. 10: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: SEP-Latenzen 38

Abb. 11: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: SEP-Amplituden 39

Abb. 12: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie:
SEP-Latenzen und explizite Gedächtnisleistung.....41

Abb. 13: Aufwachphase aus der Isofluran Anästhesie: AEP-Originalregistrierung 43

Abb. 14: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose:
Einzelantworten der AEP-Latenz Nb 46

Abb. 15: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: AEP-Latenzen 48

Abb. 16: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Narkose:
AEP und explizite Erinnerung 51

Abb. 17: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie:
Einzelantworten für die AEP-Latenz Nb 52

Abb. 18: MLAEP unter Analgosedierung 56

Abb. 19: SEP unter Analgosedierung 57

Abb. 20: Topographische EEG-Effekte unter Propofol/Fentanyl Narkose 84

Abb. 21: Topographische EEG-Effekte unter Thiopental/Fentanyl Narkose 85

1 Einleitung

1.1 Was bedeutet „Narkosetiefe“?

JG Jones definiert die Narkosetiefe als einen funktionellen Zustand des zentralen Nervensystems unter der Einwirkung von Anästhetika [43]. Die Narkosetiefe ergibt sich hierbei aus der Summe aller intraoperativ auf den Patienten einwirkenden sensorischen Reize (chirurgische Stimuli etc.) sowie den zentralnervös dämpfenden Wirkungen der Anästhetika. Nach heutigem Kenntnisstand ist Anästhesie kein „Alles-oder-nichts-Phänomen“. Verschiedene Narkosequalitäten, wie Hypnose, Amnesie, Analgesie, Relaxation und Suppression der neuroendokrinen Stressantwort werden unabhängig voneinander dosisabhängig durch Gabe von einem oder der Kombination mehrerer Narkotika herbeigeführt. Unterzieht sich ein Patient einem operativen Eingriff in Allgemeinanästhesie, so wird grundsätzlich erwartet, daß er sich in der Zeit zwischen Narkoseeinleitung und Aufwachphase an keine, während dieser Zeit abgelaufenen, wie auch immer gearteten Vorfälle erinnern kann [54]. Gleichzeitig wird angestrebt, eine zu hohe Dosierung von Narkotika zu vermeiden, um Nebenwirkungen zu reduzieren und ein rasches Erwachen aus der Narkose zu ermöglichen.

Die Probleme einer unzureichenden Narkosetiefe sind so alt wie die Allgemeinanästhesie selbst. Horace Wells berichtete 1845 über einen Patienten, der sich nach einer Zahnextraktion unter Lachgas an intraoperativ aufgetretene Schmerzen erinnern konnte [16]. William Thomas Green Morton narkotisierte 1946 einen Patienten mit Diethyläther für die Extirpation einer Gefäßmißbildung am Hals [12]. Dieses denkwürdige Ereignis wurde später als Geburtsstunde der Allgemeinanästhesie angesehen. Der Patient von Morton berichtete nach der Operation, daß er sich dem operativen Vorgehen bewußt gewesen sei, aber keine Schmerzen verspürt habe. Nach Einführung der Muskelrelaxantien mehrten sich dann Berichte über intraoperative Wachheit, „Awareness“, das unerwünschte Wachheitserleben in Narkose. In einer aktuellen Untersuchung dokumentierten Sandin et al. anhand postoperativer Interviews eine Inzidenz von Awareness von 0,10 % - 0,18 % (bei Verwendung von Muskelrelaxantien) unter 11785 Patienten/innen [94]. Schwender et al. konnten durch ihre Untersuchung aufzeigen, daß Patienten nach einem intraoperativen Wachheitserlebnis ein posttraumatisches Stresssyndrom entwickeln können, welches die Rekonvaleszenz schwerwiegend beeinträchtigt [104]. Wenn

Patienten über intraoperatives Wachheitserleben berichten können, ist Voraussetzung, daß explizite Gedächtnisprozesse während der Narkose stattgefunden haben und eine bewußte, aktive Erinnerung ermöglichen. Im Gegensatz dazu legen einige Fallberichte und pro- bzw. retrospektive Untersuchungen nahe, daß es ebenfalls zur unbewußten Wahrnehmung, bzw. impliziter Erinnerung während einer Narkose kommen kann [30]. Bereits 1959 vermutete Cheek, ein Gynäkologe, daß es bei Patienten aufgrund impliziter Erinnerung von traumatisierenden intraoperativen Ereignissen, die er mittels Hypnose erneut hervorrufen konnte, zu depressiven bzw. angstvollen Verstimmungen postoperativ kam [19]. Welche Bedeutung intaktes implizites Erinnerungsvermögen intraoperativ hat, ist nicht eindeutig geklärt. Es besteht jedoch Übereinstimmung darüber, daß eine Unterteilung der Anästhetikawirkung aufgrund der unterschiedlichen Wirkung auf mentale Prozesse wie folgt sinnvoll erscheint [44]:

- *- bewußte Wachheit ohne Amnesie*
- *- bewußte Wachheit mit Amnesie*
- *- unbewußte Wachheit mit Amnesie*
- *- keine Wachheit*

Darüber hinaus wird kontrovers diskutiert, ob man mittels positiver Suggestionen, die intraoperativ implizit wahrgenommen werden, das Outcome der Patienten im Sinne einer verbesserten Rekonvaleszenz beeinflussen kann [30]. So konnten William et al. in ihrer Studie aufzeigen, daß postoperative Übelkeit und Erbrechen signifikant vermindert waren bei gynäkologischen Patientinnen, denen intraoperativ suggeriert worden war, daß sie postoperativ keine Übelkeit verspüren würden [136]. Hingegen fand Oddby-Muhrbeck keine Unterschiede hinsichtlich postoperativer Übelkeit nach positiver Suggestion bei Patientinnen, die sich einer Brustoperation unterziehen mussten [70].

Im Gegensatz zu einer zu „flachen“ Narkoseführung beinhaltet eine zu hohe Dosierung von Narkotika ebenfalls Gefahren für die/den Patientin/en. Es können kardiovaskuläre und respiratorische Komplikationen oder andere dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten [8]. Eine verlängerte Aufwachphase ist eine weitere Konsequenz einer zu „tiefen“ Narkoseführung. Sehr eindrücklich konnten Kress et al. bei Intensivpatienten, die mit einer Kombination von Morphin und Propofol bzw. Midazolam analgosediert waren, zeigen, daß eine klinische Einschätzung der Sedierung mit Hilfe des Ramsay Scores unzureichend war [53]. In der einen Gruppe

der Intensivpatienten wurden die Medikamente zur Sedierung täglich unterbrochen, in der anderen Gruppe kontinuierlich appliziert und erst nach medizinischen Gesichtspunkten beendet. Die tägliche Unterbrechung der Sedierung führte dazu, daß Patienten der Interventions-Gruppe signifikant kürzer der mechanischen Ventilation bedurften, wodurch die Zeit der Intensivbehandlung ebenfalls signifikant verkürzt war im Vergleich zur Gruppe mit einem kontinuierlichen Infusionsregime.

Neben der Vermeidung von Gefahren durch Über- und Unterdosierung von Narkotika besteht in der Anästhesie ein breites Interesse, die Pharmakodynamik von Narkotika auf das zentrale Nervensystem quantitativ zu erfassen. Zum einen aus wissenschaftlichen Fragestellungen heraus, um Änderungen des zerebralen Funktionszustandes unter Anästhetika zu erfassen. Zum anderen auch als mögliches Instrument der Qualitätskontrolle in der Anästhesie. Im Rahmen der zunehmend notwendigen Kosten-Nutzen-Analyse ist eine kontinuierliche Überwachung und Dokumentation der Wirkungen von Anästhetika auf das zentrale Nervensystem zukünftig als wesentlich zu erachten [11].

1.2 Quantifizierung von Narkosetiefe

Im Gegensatz zum kontinuierlichen Monitoring der Herz-Kreislauf-Funktion und der Atmung wird das zentrale Nervensystem, welches das Zielorgan von Anästhetika ist, nicht kontinuierlich während der täglichen Routine bei der Narkoseführung überwacht. Im klinischen Alltag wird noch heute im allgemeinen anhand von Veränderungen vegetativer Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Pupillenweite, Lakrimation, Schweißsekretion, Abwehrbewegungen) indirekt auf die Anästhesietiefe geschlossen. Diese Parameter wurden von Arthur Guedel (1883-1956) bereits zu Beginn des vorigen Jahrhunderts zur Einteilung der Narkosestadien bei der Beschreibung des Ablaufs der klassischen Äthernarkose herangezogen [33]. Er beschrieb die Narkosestadien wie folgt: Stadium I – Analgesie (langsame reguläre Atemtätigkeit, vollständige Amnesie, Vorhandensein des Lidreflexes, Analgesie und Sedierung); Stadium II – Delirium (Exzitation, irreguläre Atemtätigkeit, Amnesie, Pupillendilatation, Reflexsteigerung), Stadium III – chirurgische Anästhesie (kontinuierliche Abnahme der Atemtätigkeit, der Reflextätigkeiten und der Muskelaktivität); Stadium IV – Atemlähmung (maximale Erschlaffung der Muskulatur, maximale Pupillendilatation, Atem- und Kreislaufstillstand). Nachdem sich dieses Konzept zur

Evaluation der Narkosetiefe für die Anästhesien mit Äther, Zyklopropan und Chloroform als sehr praktikabel erwiesen hatte, wurden nach Einführung der Muskelrelaxantien Bedenken bezüglich der weiteren Verwendbarkeit dieses Schemas wach. Da die vegetativen Parameter von einer Vielzahl anderer Faktoren wie Begleiterkrankungen, Dauermedikation, Wahl der Narkotika etc. sehr unterschiedlich beeinflußt werden, ist ein Rückschluß auf die Narkosetiefe oft unzureichend.

Es sind sehr unterschiedliche Verfahren verwendet worden, um eine objektive Erfassung von Narkotikawirkungen zu erreichen. Insbesondere sind dabei Parameter des spontanen und evozierten Hirnstrombildes herangezogen worden, die einen direkten Rückschluß auf die zerebrale Aktivität zu geben vermögen. Das spontane Elektroenzephalogramm (EEG) bildet den Ist-Zustand der elektrischen Aktivität des Hirnes ab. Hingegen spiegeln sensorisch evozierte Potentiale (EP) die reizbezogenen elektrischen Antworten des peripheren und zentralen Nervensystems wider. Mit Hilfe von evozierten Potentialen werden je nach Stimulusmodalität (akustisch, somato-sensorisch, visuell, schmerzreizbedingt) unterschiedliche afferente Leitungsbahnen in bezug auf ihre funktionelle Integrität überprüft, wobei die EP-Komponenten in verschiedenen neuronalen Strukturen von der Peripherie bis hin zum Kortex generiert werden. Evozierte Potentiale werden intraoperativ als Routineverfahren zur Überwachung der Integrität von Nervenbahnen, z. B. bei rückenmarksnahen Eingriffen, während der Carotischirurgie oder bei neurochirurgischen Eingriffen, eingesetzt [117]. Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß evozierte Potentiale sich dosisabhängig unter Gabe von Narkotika in Latenzen und Amplituden verändern [128]. Da somatosensorisch und akustisch evozierte Potentiale die Grundlage für die hier vorgestellten Untersuchungen sind, werden im folgenden die Methodik und einzelne Ergebnisse aus der anästhesiologischen Forschung kurz vorgestellt.

1.2.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP)

Von der Kopfhaut ableitbare somatosensible Reizantworten wurden erstmals von Dawson 1947 beschrieben [22]. Sie zeigten sich vorwiegend über den primären sensiblen Kortexarealen, kontralateral zur Seite der Stimulation lokalisiert. Nach Einführung elektronischer Mittelungsverfahren, bei denen die in fester zeitlicher Beziehung zum Reiz stehenden evozierten Potentiale aufsummiert, die reizunabhängige elektrische Aktivität vom spontanen EEG oder von Muskelartefakten hingegen eliminiert werden, war eine genauere Analyse dieser Reizantworten möglich [23].

Nach elektrischer Stimulation von peripheren Nerven, z. B. des N. medianus, werden die sensiblen Reizantworten über dem Plexus brachialis, der Halswirbelsäule und dem sensiblen Kortexareal vom Skalp kontralateral abgeleitet. Die kortikalen Potentiale werden in frühe, mittlere und späte Reizantworten unterteilt, wobei die Nomenklatur in Abhängigkeit von Ableitetechniken und Studien nicht einheitlich ist. Für die anästhesiologische Fragestellung „Quantifizierung von pharmakodynamischen Effekten von Narkotika“ sind die mittleren Komponenten, die 15 - 60 ms post stimulus auftreten, besonders interessant [122]. Da unter Gabe von Narkotika die muskuläre Reaktion zur visuellen Artefaktkontrolle fehlen kann, dienen die peripheren und zervikalen Potentiale als Referenz dafür, daß eine korrekte Stimulation des peripheren Nerven durchgeführt wurde [115]. Nach elektrischer Stimulation des N. medianus kann man im Wachzustand einen „W-förmigen“ Komplex über dem primären kortikalen Projektionareal der Hand über dem Skalp ableiten. Ebenso wie beim konventionellen EEG ist die Polarität invertiert, d. h. einer positiven Auslenkung entspricht ein negatives Potential. Die Komponenten werden entsprechend ihrer Polarität und ihrer Latenz wie folgt bezeichnet: N20 – P25 – N35 – P45 – N50 [116]. Die Ursprünge der einzelne kortikalen Reizantworten werden derzeit noch diskutiert. Es wird davon ausgegangen, daß der primäre kortikale Komplex N20-P25 die Ankunft der Impulswelle in der primären sensorischen Rinde widerspiegelt, während die nachgeschalteten Komponenten in der sekundären sensiblen Rinde und Assoziationsfeldern entstehen [5,114].

1.2.2 Akustisch evozierte Potentiale (AEP)

Schon wenige Jahre nach der Entdeckung des Elektroenzephalogramms wurden durch Kornmüller von der Kopfhaut des Menschen ableitbare Potentiale beschrieben, die nach Applikation eines auditorischen Reizes auftreten [52]. Die Reizantwort trat 50 – 150 ms nach dem applizierten akustischen Stimulus auf und wurde später als „Vertex-Potential“ bezeichnet. Erst die Entwicklung von Mittelungstechniken (s.o.) durch Dawson ermöglichte eine intensive Erforschung reizabhängiger Potentiale im ZNS am intakten Organismus und damit eine breite klinisch diagnostische Anwendung. Auch hier werden frühe (Hirnstammpotentiale), mittlere und späte (ereigniskorrelierte Potentiale, z. B. P300) Komponenten unterschieden. Während in der Audiologie und Neurologie den Hirnstammpotentialen (BAEP = brainstem audi-

tory evoked potential) eine große diagnostische Bedeutung zukommt, stehen im anästhesiologischen Interesse die mittleren AEP-Komponenten (MLAEP) [37,128]. Als Referenz für einen adäquaten Stimulus gilt jedoch die BAEP-Komponente V, die auch unter Narkotikagabe eindeutig identifiziert werden kann. Im Wachzustand folgt in unterschiedlicher Ausprägung der Postaurikularisreflex, auf den dann die mittleren Komponenten zwischen 15 und 50 ms post stimulus folgen. Entgegen der Konvention beim EEG und bei den SEP ist die Polarität nicht invertiert, so daß eine negative Auslenkung einem negativen Potential entspricht [37]. Die Komponenten werden entsprechend ihrer Polarität und nach ihrer Latenz alphabetisch zugeordnet (Na, Pa, Nb). Auch bei den AEP werden die Generatoren der einzelnen Potentialabschnitte noch diskutiert. Während man vermutet, daß die BAEP einzelnen Hirnstammstrukturen der Hörbahn zugeordnet werden können, sind an der Bildung der MLAEP vermutlich verschiedene subkortikale als auch kortikale Strukturen des ZNS beteiligt [37,76].

1.2.3 Evozierte Potentiale und Narkotika

Thornton et al. konnten 1984 als erste eine dosisabhängige Unterdrückung der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz unter ansteigenden endexpiratorischen Konzentrationen von Halothan und Enfluran nachweisen [125]. Es folgten zahlreiche Untersuchungen zur Frage der Wirkung von Anästhetika auf MLAEP, weniger untersucht hingegen wurden bisher die mittleren Komponenten von somatosensorisch evozierten Potentialen. Von verschiedenen Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, daß sich unter volatilen Anästhetika die Latenzen der MLAEP verlängerten, bzw. die Amplituden reduzierten [128]. Hingegen hatten Lachgas, Opioide und Sedativa einen geringeren Einfluß, Ketamin keinen Einfluß auf die MLAEP [100,103,105,124]. Unter chirurgischer Stimulation intraoperativ war die durch Anästhetika induzierte Suppression teilweise reversibel, diese Fragestellung wurde jedoch nur vereinzelt untersucht [101,126]. In einer anderen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß erhaltene MLAEP Komponenten auf erhaltene implizite und explizite Gedächtnisleistung unter Narkose schließen ließen [102]. So zeigten Schwender et al. auf, daß eine Verlängerung der Latenz Pa um weniger als 12 ms während Allgemeinanästhesie zwischen Patienten mit und ohne erhaltener impliziter Erinnerungsvermögen unterschied.

Somatosensorisch evozierte Potentiale, insbesondere nach N. tibialis Stimulation, wurden schwerpunktmäßig unter dem Gesichtspunkt untersucht, welche Narkosebedingungen für das intraoperative Monitoring, z. B. bei rückenmarksnahen Eingriffen, besonders günstig seien. Dabei wurden vor allem SEP-Komponenten auf spinaler Ebene und der primäre kortikale Komplex berücksichtigt [46,47,102]. Die weiteren Komponenten wurden nicht dezidiert untersucht, bzw. als in Narkose vollständig unterdrückt beschrieben [95]. Es zeigte sich bei diesen Untersuchungen aber, daß Lachgas die Amplituden der SEP im Gegensatz zu den MLAEP deutlich supprimierte [124]. Weiterhin wurde auch für die SEP in einzelnen Untersuchungen gezeigt, daß die anästhetikabedingten Veränderungen unter chirurgischer Stimulation teilweise reversibel waren [29,109]. C. Thornton formulierte aufgrund ihrer und anderer Untersuchungen die Hypothese, daß AEP die hypnotische Komponente der Anästhesie erfassen, während SEP die analgetische Komponente abbilden [122].

1.3 Derzeitiger Stand der Forschung

Zusammengefaßt ergibt sich als derzeitiger Stand der Forschung, daß eine kontinuierliche Überwachung des zentralen Nervensystems während einer Allgemeinanästhesie wünschenswert ist, um die Folgen einer inadäquaten Narkosetiefe für die Patienten zu vermeiden. Trotz zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen gibt es bisher keine Methode, die als „Goldstandard“ zur Messung von Narkosetiefe angesehen werden kann. Evozierte Potentiale mittlerer Latenz erscheinen aufgrund bisheriger Untersuchungen als geeignete Parameter, verschiedene Qualitäten der Narkosetiefe wie Hypnose, Sedation und Analgesie unter bestimmten Voraussetzungen zu erfassen. Eine abschließende Beurteilung ist bei der Komplexität der verschiedenen Einflußfaktoren auf EP aufgrund der Ergebnisse bisheriger wissenschaftlicher Untersuchungen nicht möglich.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Gegenstand der in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Untersuchungen sind die mittleren Komponenten von somatosensorisch und akustisch evozierten Potentialen unter verschiedenen Narkoseverfahren, bzw. unter Analgosedierung. Da in bisherigen Studien SEP nur selten hinsichtlich ihrer Eignung zur Quantifizierung von Narkotikawirkungen berücksichtigt wurden, ging es grundsätzlich um die Frage, inwieweit somatosensorisch evozierte Potentiale im Vergleich zu akustisch evozierten Potentialen ebenfalls geeignet sind, Aspekte der Narkosetiefe zu erfassen. Es erschien sinnvoll, diese Fragestellung zu evaluieren, da SEP ohnehin routinemäßig intraoperativ bei operativen Eingriffen eingesetzt werden. Da die Ableitung von akustisch evozierten Potentialen ein ungestörtes Hörvermögen voraussetzt, d. h. bei Patienten mit Hörschäden nicht geeignet ist, könnten SEP als Alternative bei diesen Patienten dienen. Bei der Komplexität der Interaktionen von evozierten Potentialen, Narkotika und durchgeführtem operativen Eingriff ist nicht zu vermeiden, daß die Untersuchungen, welche im Rahmen der klinischen Grundlagenforschung anzusiedeln sind, nur Teilaspekte dieser umfangreichen Fragestellung beantworten können.

Alle hier vorgestellten Untersuchungen wurden unter Bedingungen, die eng an die klinische Routine angelehnt waren, durchgeführt. Im Rahmen der o. g. breiten Fragestellung sollten folgende Teilaspekte untersucht werden:

1) Welche Auswirkungen hat die chirurgische Stimulation auf die mittleren Latenzen von somatosensorisch und akustisch evozierten Potentialen unter Allgemeinanästhesie?

2) Eignen sich die mittleren Latenzen von somatosensorisch und akustisch evozierten Potentialen während der Ausleitung aus der Allgemeinanästhesie als Parameter, um die abnehmende Anästhetikawirkung in Relation zum klinischen Erwachen zu quantifizieren?

3) Gibt es Korrelationen zwischen den durch Anästhetika induzierten Veränderungen der mittleren EP Komponenten und kognitiven Funktionen, wie der Gedächtnisleistung?

4) Eignen sich die mittleren Komponenten von evozierten Potentialen bei kritisch kranken Patienten als Maß der Analgosedierung?

Es bestanden folgende Arbeitshypothesen:

5) Die durch Aanästhetika induzierten Veränderungen der SEP und AEP sind unter chirurgischer Stimulation reversibel. Daher eignen sich SEP und AEP als Parameter zur Quantifizierung von Narkosetiefe.

6) Die mittleren Komponenten von SEP und AEP verändern sich in Abhängigkeit vom Narkotikum dosisabhängig in Amplituden und Latenzen und eignen sich als Parameter zur Quantifizierung von Narkotikawirkungen.

7) SEP und AEP lassen Rückschlüsse auf die Modulation kognitiver Prozesse unter Narkotika zu.

8) SEP und AEP sind geeignet, bei kritisch kranken Patienten den Grad der Analgosedierung quantitativ zu erfassen.

Während im Methodenteil die verschiedenen Studien in chronologischer Reihenfolge vorgestellt werden, sollen in der Diskussion die Studien gemeinsam nach inhaltlichen Schwerpunkten diskutiert werden.

3 Methoden

3.1 Klinische Studien in der Übersicht

Es werden die Ergebnisse aus verschiedenen klinischen Studien vorgestellt, die in Auszügen veröffentlicht wurden [83,85,86,87,88,89].

1) SEP/AEP unter chirurgischer Stimulation:
   Bei Patienten in Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Lachgas wurden SEP und AEP mit und ohne chirurgische Stimulation untersucht. Es galt die Hypothese zu überprüfen, daß unter chirurgischer Stimulation die anästhetikabedingten Veränderungen von SEP und AEP reversibel sind.

2) SEP/AEP während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie.
   Es wurden SEP und AEP bei Patienten während des Erwachens aus der Allgemeinanästhesie mit Isofluran oder Propofol/Sufentanil abgeleitet. Hierbei ging es um Fragestellung, ob AEP und SEP graduelle Veränderungen während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie in Relation zum klinischen Erwachen anzeigen. In diesen Studien wurde außerdem die Hypothese untersucht, daß SEP und AEP Hinweise auf die Modulation von Gedächtnisfunktionen unter Anästhetika zu geben vermögen.

3) SEP/AEP unter Analgosedierung bei Intensivpatienten:
   SEP und AEP wurden bei Intensivpatienten, die mit Propfol und Sufentanil sediert waren, während pflegerischer und krankengymnastischer Maßnahmen abgeleitet. Wir überprüften die Hypothese, daß SEP und AEP geeignet sind, bei Intensivpatienten den Grad der Analgosedierung zu quantifizieren.

Es handelte sich um Pionierstudien, da aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage definierte Kennwerte für die zu erhebenden Zielvariablen (Änderungen der elektrophysiologischen Parameter) nicht vorlagen und eine exakte Berechnung der Gruppengrößen von daher nicht möglich war. Aufgrund publizierter Untersuchungen wurden Gruppengrößen von 18-30 Patienten als ausreichend erachtet, um zu aussagekräftigen Ergebnissen für die jeweiligen Fragestellungen zu kommen. Während innerhalb der einzelnen Studien die Rahmenbedingungen konstant gehalten wur-

den, war die Untersuchung verschiedener Patientenkollektive in den einzelnen Studien nicht vermeidbar aufgrund der Fragestellungen, die es zu bearbeiten galt.

Es lag für alle Untersuchungen ein positives Votum der Ethik-Kommission vor, von den Patienten wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

3.2 Meßparameter

Zielvariablen aller Untersuchungen waren die mittleren Komponenten der akustisch und somatosensorisch evozierten Potentiale. In sämtlichen Untersuchungen wurden die evozierten Potentiale mit dem Gerät Evomatic (Fa. Dantec, Kopenhagen) abgeleitet. Die Signalanalyse der EP Komponenten erfolgte off-line mit Hilfe eines speziellen Softwareprogramms (EvoPC, Müller, Hamburg). Die statistischen Berechnungen wurden mittels des Statistikprogramm „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS Versionen 8.0 – 10.0) durchgeführt.

Im nachfolgenden werden die Ableitetechniken für die evozierten Potentiale dargestellt, wobei es sich um Standardtechniken handelt.

3.2.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale

Die elektrische Stimulation des N. medianus wurde mit einer Frequenz von 3 Hz mittels eines Oberflächenstimulators am Handgelenk durchgeführt. Die Kathode lag 2,3 cm proximal der Anode. Die Dauer des elektrischen Stimulus betrug 0,1 ms, die Applikation erfolgte randomisiert. Die Stimulationsintensität entsprach mindestens der zweifachen individuellen motorischen Schwelle, bzw. orientierte sich an der maximalen Intenstität, die für die Patienten im Wachzustand gut zu tolerieren war. Der Bandpass betrug 0,02 - 2 kHz, die Sensitivität 1 µV und die Elektrodenwiderstände wurden unter 10 kΩ gehalten. Es wurden entweder oberflächliche Cup-Elektroden aus einer Zinn/Blei-Legierung (13L29) oder Platinnadelelektroden (13L70) verwandt. Die Zahl der Mittelungen wurde innerhalb der Studien konstant gehalten, sie betrug zwischen 256 und 500 Reizantworten. Die SEP-Komponenten wurden über Erb (N12), C6 (N13, P17) und dem primären kontralateralen Projektionsareal C4’ bzw. C3’ (N20, P25, N35, P45 N55) vs. Fz entsprechend des internationalen 10-20-Systems abgeleitet. Die Signalanalyse erfolgte hinsichtlich aller

Latenzen und der peak-to-peak Amplituden. Abbildung 1 zeigt eine Originalregistrierung eines SEPs beim wachen Patienten.

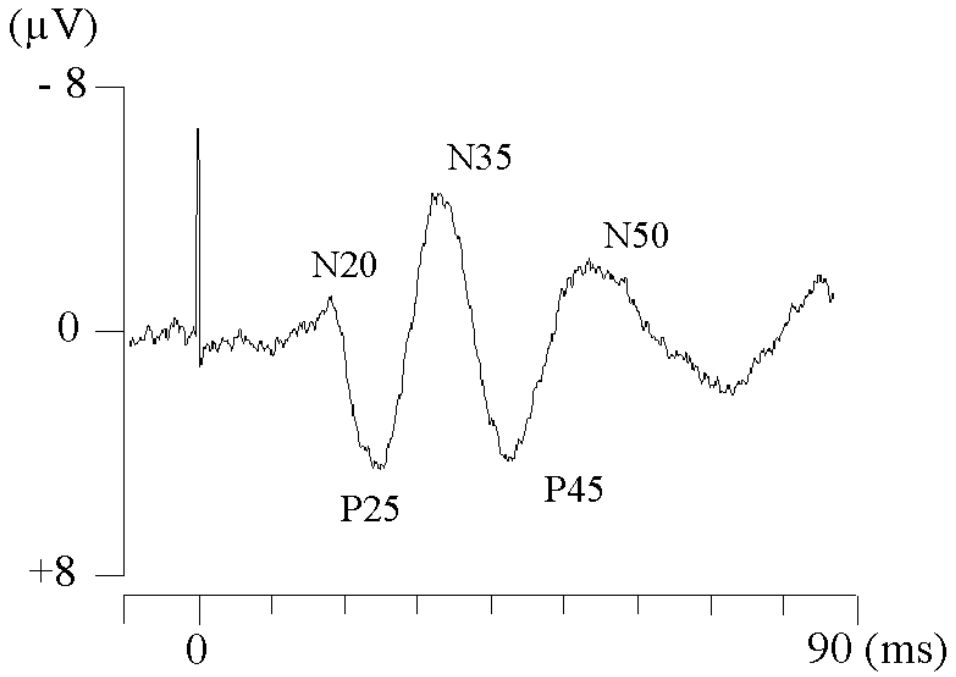

Abb. 1: Originalableitung: Mittellatenzen SEP

Somatosensorisch evoziertes Potential nach elektrischer Stimulation des N. medianus am rechten Handgelenk im Wachzustand. Elektrodenpositionen C3‘ versus Fz, n = 256 Mittelungen. Die mittleren kortikalen Wellenformen sind gekennzeichnet. Weibliche Patientin SS, 28 Jahre.

3.2.2 Akustisch evozierte Potentiale

Im Wachzustand wurde zunächst die individuelle Hörschwelle der Patienten bestimmt. Dann wurde eine randomisierte binaurale Klick-Stimulation mittels Kopfhörer, 70 dB über der individuellen Hörschwelle, durchgeführt. Sofern AEP ausschließlich an narkotisierten Patienten abgeleitet wurden, lag die Stimulationsintensität 70 dB über der mittleren Hörschwelle. Die Stimulationsfrequenz betrug 9 Hz. Die AEP wurden über Cz vs. verbundenem Mastoid abgeleitet. Es wurde Elektrodenwiderstände von weniger als 5 kΩ angestrebt, weshalb oberflächliche

Cup-Elektroden aus einer Zinn/Blei-Legierung (13L29) verwendet wurden. Bei einer Sensitivität von 0,5 µV und einem Bandpass von 0,01 - 2 kHz wurden 1000 oder 2000 Stimulationen pro Mittelung durchgeführt. Die Zahl der Mittelungen wurde innerhalb der Studien konstant gehalten. Die Signalanalyse erfolgte hinsichtlich der Latenzen V, Na, Pa und Nb, weiterhin wurden die peak-to-peak Amplituden NaPa und PaNb ausgewertet (siehe Abbildung 2).

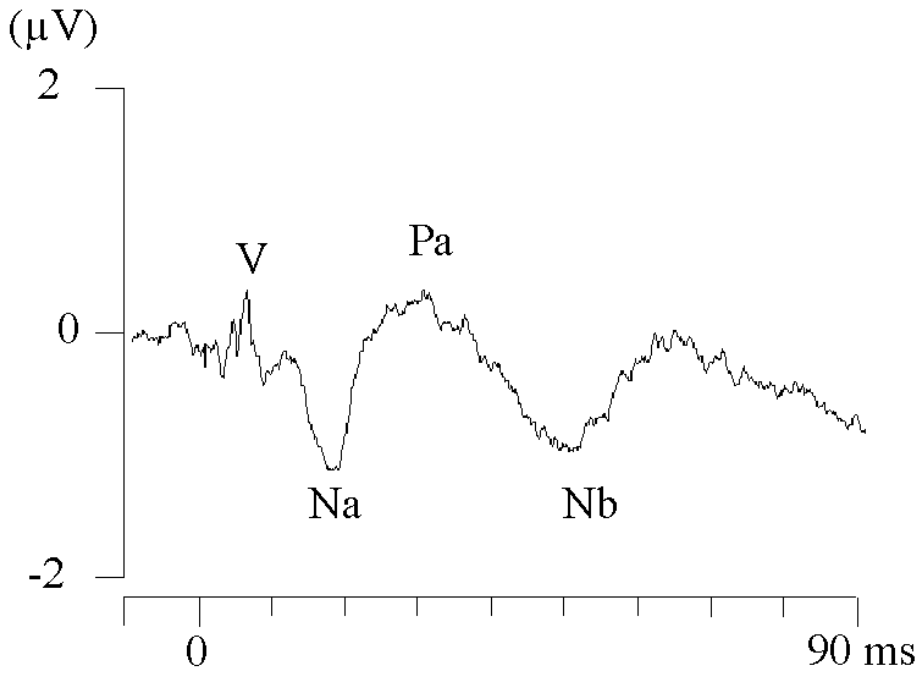

Abb. 2: Originalableitung: Mittellatenzen AEP

Akustisch evozierte Reizantwort nach binauraler randomisierter Klickstimulation im Wachzustand. Elektrodenposition Cz vs. verbundenem Mastoid, n = 1000 Mittelungen. Die Hirnstammkomponente V und die kortikalen Wellenformen mittlerer Latenz Na, Pa und Nb sind gekennzeichnet. Männlicher Patient, 42 Jahre.

3.3 Klinische Studien (Detaillierte Methoden und Ergebnisse)

3.3.1 AEP und SEP unter chirurgischer Stimulation

Sebel et al. konnten an 22 Patienten in Allgemeinanästhesie zeigen, daß nach Hautinzision die anästhetikabedingte SEP-Änderungen teilweise reversibel waren [109]. In unserer Studie untersuchten wir SEP und AEP unter chirurgische Stimulation (im Rahmen von operativen Maßnahmen an Patienten unter Isofluran/Lachgas Anästhesie). Es sollte überprüft werden, ob die mittleren kortikalen somatosensorischen und akustischen Reizantworten durch einen chirurgischen Stimulus beeinflußt werden und damit eine Änderung der Narkosetiefe anzeigen [83].

3.3.1.1 Methodik

Patienten: 36 Patienten (ASA I-II, 19 weiblich, 17 männlich, 34±15 J., 1,71±0,07 m, 73±14 kg), die sich elektiven orthopädischen Eingriffen unterzogen, wurden in die Studie einbezogen.

Narkoseführung: Die orale Prämedikation erfolgte mit 7,5 mg Midazolam 45 Min. vor Narkosebeginn. Nach intravenöser Einleitung mit 1,5 µg/kg KG Fentanyl, 0,3 mg/kg KG Etomidat und 0,1 mg/kg KG Vecuronium wurde die endotracheale Intubation durchgeführt und die Patienten normoventiliert. Die Narkose wurde mit Isofluran (endtidale Konzentration 0,6 Vol%) im N_2O (66 Vol%)/O_2 Gemisch aufrechterhalten.

Meßparameter: Randomisiert wurden bei 18 Patienten (Gruppe 1) SEP und bei 18 Patienten (Gruppe 2) AEP abgeleitet (Methodik siehe Abschnitt 6.2.1 und 6.2.2.). Zeitgleich wurden die Herzfrequenz (HF/min), der mittlere arterielle Blutdruck (MAD, mmHg), die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SO_2, %), die rektale Temperatur (Temp, °C), die endexspiratorische CO_2- (mmHg) und Isofluran-Konzentration (ISO, Vol%) dokumentiert.

Meßzeitpunkte: Die EP Ableitungen wurden in steady state Narkose mit einer endtidalen Isofluran-Konzentration von 0,6 Vol% vor Hautinzision (Ausgangsmessung = BL), nach Hautinzision (SURG1) und bei Präparation am Periost (SURG2) durchgeführt.

Statistik: Es wurde a posteriori mit dem Scheffé Test überprüft, ob zwischen den beiden Gruppen Unterschiede in den demographischen Daten bestanden. Für AEP und SEP wurde mittels des Kolmogorov Smirnov Test überprüft, ob die Komponenten von der Normalverteilung abwichen. Getrennt für AEP und SEP wurden die Variablen hinsichtlich der Unterschiede zu den 3 Zeitpunkten (BL, SURG1 und SURG2) mit einer zweifaktoriellen multivariaten Varianzanalyse ausgewertet (Hotellings T^2: unabhängige Faktoren: Meßzeitpunkte (3); Amplitudenkomponenten (SEP 3, AEP 2) [137]. Univariate Vergleiche für die Einzelkomponenten wurden mit dem t-Test für abhängige Beobachtungen durchgeführt. $P < 0,05$ führte zur Verwerfung der Nullhypothese.

Weiterhin wurde entsprechend der Methode nach Smith et al. überprüft, ob sich EP Komponenten als Prädiktoren der Anästhesietiefe eignen (prediction probability PK) [111]. Der PK-Wert variiert zwischen 0 und 1, wobei ein Wert von 0,5 einer Prädiktion von 1:1, sprich einer Zufallswahrscheinlichkeit von 50:50 entspricht, eine prediktive Aussage daher nicht möglich ist. Ein PK-Wert von 1 hingegen gibt an, daß immer eine korrekte Vorhersage möglich ist. Ein PK-Wert von 0 zeigt an, daß die prädiktive Variable und die vorherzusagende Variable invers korreliert sind. Auch hier ist eine hundertprozentige Vorhersage möglich.

3.3.1.2 Ergebnisse

Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der demographischen Daten und der Meßzeitpunkte für das EP-Monitoring. SEP- und AEP-Komponenten wichen nicht von der Normalverteilung ab.

SEP: Die Abbildung 3 zeigt exemplarisch die SEP-Originalableitung eines Patienten für die verschiedenen Meßzeitpunkte vor und nach Einsetzen der chirurgischen Stimulation. Es zeigte sich eine deutliche Zunahme der Amplituden N20P25 und P25N35, wobei sie für N20P25 ausgeprägter war. Die zweifaktorielle multivariate Analyse ergab, daß sich die Amplituden signifikant zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten änderten, während die Latenzen keine Veränderungen zeigten (Tabelle 1). Die Analyse für die Einzelkomponenten ergab in Abhängigkeit von der Intensität des chirurgischen Stimulus eine signifikante Amplitudenzunahme der Komponente N20P25 ($p < 0,001$). Die univariate Analyse mittels abhängigem t-Test zeigte eine Zunahme der Amplitude N20P25 nach Hautinzision (SURG1; $p=0,034$) und bei Periostpräparation (SURG2; $p < 0,001$) gegenüber der BL. Während die

Amplitude N20P25 bei allen Patienten mit interindividuellen Unterschieden während SURG2 anstieg, so war bei 13 von 18 Patienten ebenfalls eine Zunahme der Amplitude P25N35 zu verzeichnen (Tab.2).

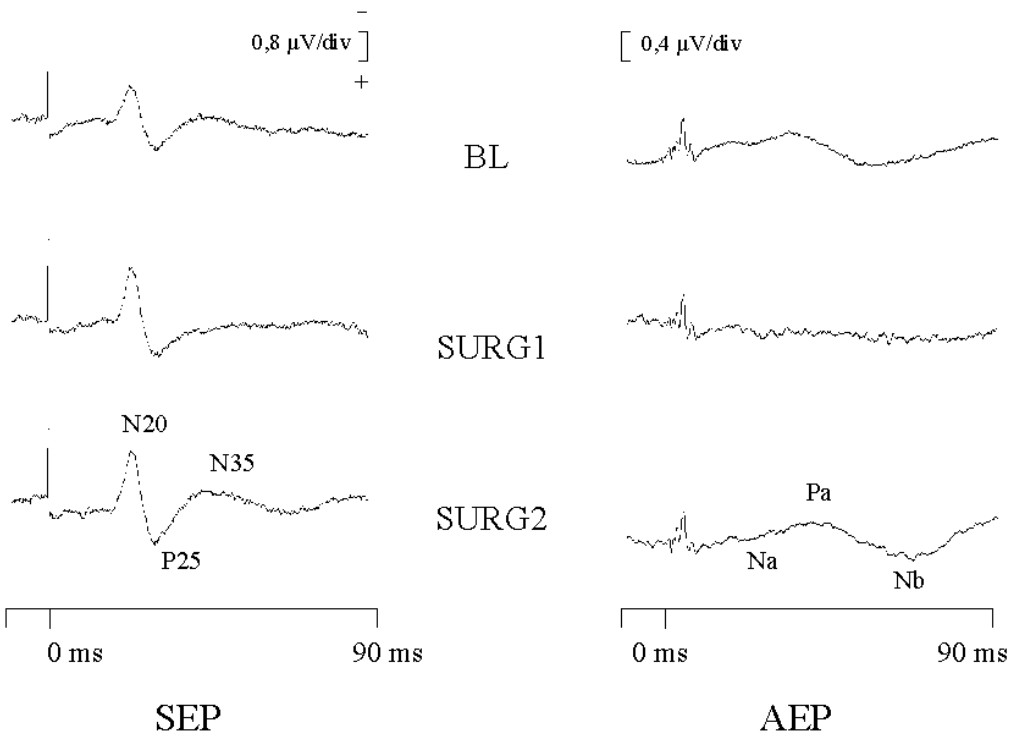

Abb. 3: Chirurgische Stimulation: SEP und AEP

Originale SEP- und AEP-Registrierung zweier Patienten. BL = Ausgangswerte, SURG1 = nach Hautschnitt, SURG2 = während Präparation des Periostes. Die mittleren EP-Komponenten sind gekennzeichnet. Links: Patient SE, männlich, 53 Jahre; rechts Patientin FM, weiblich, 19 Jahre.

Tab. 1: SEP/AEP unter chirurgischer Stimulation

	BL	SURG1	SURG2
L ERB (ms)	10,6 (9,9/11,0)	10,5 (9,7/11,0)	10,5 (9,8/10,9)
L N13 (ms)	13,6 (13,1/14,3)	13,7 (13,2/14,4)	13,8 (12,2/14,5)
L N20 (ms)	20,2 (19,4/21,4)	20,3 (19,8/21)	20,7 (19,7/21,5)
L P25 (ms)	24,7 (20,9/26,6)	24,9 (21,7/26,0)	25,2 (22,7/27,0)
L N35 (ms)	37,8 (35,1/40,2)	38,4 (31,6/41,1)	39,7 (35,4/42,0)
A N13P17 (µV)	3,3 (2,9/3,6)	3,1 (2,7/3,5)	3,5 (2,4/3,5)
A N20P25 (µV)	1,3 (0,8/1,8)	1,6 (1,1/2,4) *	2,0 (1,5/2,5) *
A P25N35 (µV)	1,5 (1,0/2,4)	2,0 (1,0/2,5)	1,7 (1,3/3,2)
L V (ms)	6,2 (6,1/6,5)	6,3 (6,2/6,6)	6,5 (6,3/6,6)
L Na (ms)	22,0 (15,2/26,9)	20,2 (12,8/23,2)	21,3 (14,0/26,7)
L Pa (ms)	43,2 (35,2/47,2)	34,3 (25,4/38,9)	39,7 (31,7/47,7)
L Nb (ms)	64,9 (51,5/75,0)	60,0 (45,8/69,8)	65,8 (58,8/73,9)
A NaPa (µV)	0,5 (0,2/0,6)	0,4 (0,2/0,5)	0,5 (0,4/0,6)
A PaNb (µV)	0,6 (0,5/0,8)	0,6 (0,4/0,8)	0,7 (0,6/1,0)

SEP- und AEP-Komponenten (Median und ranges) während Isofluran/Lachgas Narkose. BL = Ausgangsmessung ohne chirurgische Stimulation, SURG1 nach Hautschnitt, SURG 2 nach Periostpräparation. * = $p < 0,05$ vs. BL.

Tab. 2: SEP unter chirurgischer Stimulation: MANOVA Ergebnisse

	Value	Exact F	Hypothetic DF	Error DF	Significance of F
Latenz	149,456	597,822	3	12	<0,001
Zeitpunkte	0,297	1,930	2	13	0,184
Latenz/Zeitpunkte	1,063	1,594	6	9	0,254
Amplitude	2,512	15,077	2	12	0,001
Zeitpunkte	0,758	4,548	2	12	0,034
Amplitude/Zeitpunkte	1,568	3,920	4	10	0,036

Ergebnisse der zweifaktoriellen MANOVA (Hotellings T^2) für SEP-Amplituden und -Latenzen: Es zeigen sich ein signifikanter Haupteffekt über die verschiedenen Meßzeitpunkte für die SEP-Amplituden und eine signifikante Wechselwirkung zwischen Zeitpunkt und Amplitudenkomponente. Im Gegensatz dazu bleiben die SEP-Latenzen über die Zeitpunkte unverändert.

AEP: Im Gegensatz dazu fanden sich für die AEP keine signifikanten Veränderungen der Latenzen und Amplituden während chirurgischer Stimulation. Die Komponenten Na und Pa waren während der Ausgangsmessung bei 5 Patienten nicht nachweisbar, während sich unter Periostpräparation bei allen Patienten diese Komponenten fanden. Die Komponente Nb war während aller Meßzeitpunkte bei 5 Patienten vollständig unterdrückt. Die Abb. 3 zeigt die AEP-Originalregistrierung bei einem Patienten vor und unter chirurgischer Stimulation. Tab. 1 faßt die AEP-Daten zusammen, Tab. 3 die Ergebnisse der zweifaktoriellen MANOVA.

Tab. 3: AEP unter chirurgischer Stimulation: MANOVA Ergebnisse

	Value	Exact F	Hypothetic DF	Error DF	Significance of F
Latenzen	50,635	151,906	2	6	<0,000
Zeitpunkte	0,043	0,103	2	6	0,904
Latenz/Zeitpunkte	2,607	2,607	4	4	0,188
Zeitpunkte	0,500	1,749	2	7	0,242
Amplituden/Zeitpunkte	0,370	1,291	2	7	0,333

Ergebnisse der zweifaktoriellen MANOVA (Hotellings T^2) für AEP-Amplituden und -Latenzen: Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen der AEP-Komponenten über die verschiedenen Meßzeitpunkte.

Vegetative Parameter: Bei Hautinzision (SURG1) kam es zu einer signifikanten Zunahme des MAD gegenüber den Ausgangswerten, die während der Präparation am Periost (SURG2) bestehen blieb ($p \leq 0{,}002$ vs BL). Eine signifikante Zunahme der HF zeigte sich ebenfalls ($p \leq 0{,}002$ vs BL). SO_2, pCO_2 und die rektale Temperatur blieben im Untersuchungszeitraum im physiologischen Bereich.

Prediction probability: Der PK-Wert für die SEP-Amplitude N20P25 betrug 0,66; der Wert für P25N35 0,586, d. h. die prädiktive Aussagekraft der Parameter war gering.

Vertiefung der Narkose: Exemplarisch werden noch die SEP-Originalregistrierungen von 2 Patienten gezeigt, bei denen der Grad der Narkose verändert wurde. Sowohl unter Gabe von Fentanyl als auch unter Erhöhung der Isofluran-Konzentration (1,2 Vol %) war die schmerzreizbedingte Amplitudenerhöhung des Primärkomplexes N20P25 reversibel. Die Messungen wurden jeweils 5 Minuten nach Änderung der Anästhesiedosis durchgeführt (Abb. 4).

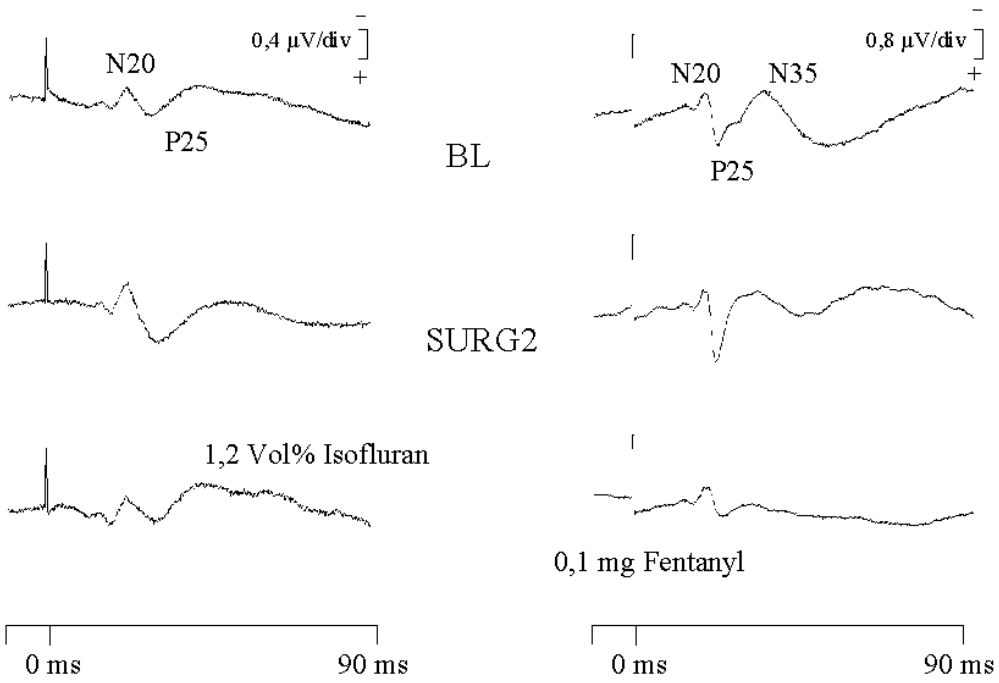

Abb. 4: SEP unter chirurgischer Stimulation und Vertiefung der Anästhetikadosis

SEP-Originalableitungen zweier Patienten, bei denen die Anästhesikadosis verändert wurde. Die oberen Kurve zeigt die BL = Ausgangswerte in steady state Narkose mit 0,6 Vol% Isofluran/N_2O. Die Kurve SURG2 entspricht dem Zeitpunkt während Präparation des Periostes. Die untere Kurve wurde nach Veränderung des Narkoseniveaus während fortbestehender chirurgischer Präparation abgeleitet. Die mittleren EP Komponenten sind gekennzeichnet. Die Amplitudenerhöhung unter chirurgischer Stimulation ist bei Erhöhung der Narkotikadosis reversibel. Links Patient MK, männlich, 50 Jahre; rechts Patient FM, männlich, 20 Jahre.

3.3.2 AEP und SEP während der Aufwachphase aus der Anästhesie

Es ist aus der Literatur bekannt, daß SEP und AEP unter Anästhetikagabe dosisabhängig moduliert werden. Es wurden zwei klinische Studien durchgeführt, um die Hypothese zu überprüfen, ob die anästhetikabedingten Veränderungen von somatosensorisch und akustisch evozierten Potentialen unter abnehmender Anästhetikakonzentration rückläufig sind und in Relation zum klinischen Erwachen stehen. Dazu wurden die mittleren Komponenten der SEP und AEP während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie (Propofol/Sufentanil, Isofluran) untersucht [86,87,88,89]. In denselben Studien wurde ebenfalls die Hypothese überprüft, ob

AEP und SEP die Modulation von kognitiven Funktionen unter Anästhetikaeinfluß anzeigen können.

3.3.2.1 Methodik

42 gynäkologische Patientinnen (ASA I-II, 40 ±12 Jahre, 1,68 ± 0,9 m, 68 ± 15 kg), die sich elektiven Eingriffen von 1 – 2 h Dauer unterzogen, wurden für die SEP-Messungen in eine Studie einbezogen. Die Untersuchung mit AEP wurde an 51 Patienten durchgeführt (ASA I-II, 33 männl., 28 weibl., 39 ± 12 Jahre, 1,76 ± 0,1 m, 76 ±12 kg), die sich ophthalmologischen Eingriffen, ebenfalls von ein- bis zweistündiger Dauer, unterzogen.

Narkoseführung: Alle Patienten/innen erhielten eine orale Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam 45 Min. vor Narkosebeginn. Aufgrund des operativen Vorgehens differierten die Vorgaben für die Gabe der Anästhetika. Die Patienten wurden randomisiert innerhalb der SEP- und AEP-Studie den Gruppen zugeordnet:

Tab. 4: Studie SEP/AEP während der Aufwachphase: Narkoseregimes

	SEP	AEP
ITN mit Propofol	Gruppe 1 (n = 22): Einleitung: Propofol 2 mg/kg KG, Sufentanil 0,5 µg/kg KG, Vecuronium 0,1 mg/kg KG Aufrechterhaltung: Propofol 8mg/kg KG/h, Bolusgabe von 0,25 µg/kg KG Sufentanil	Gruppe 3 (n = 29): Einleitung: Propofol 2 mg/kg KG, Sufentanil 0,4 µg/kg KG, Vecuronium 0,1 mg/kg KG Aufrechterhaltung: Propofol 8mg/kg KG/h, Bolusgabe von 0,15 µg/kg KG Sufentanil
ITN mit Isofluran	Gruppe 2 (n = 20): Einleitung: Etomidate 0,3 mg/kg KG, Fentanyl 1,5 µg/kg KG, Vecuronium 0,1 mg/kg KG Aufrechterhaltung: 1 MAC Isofluran/N2O, Bolusgabe von 0, 5 µg/kg KG Fentanyl	Gruppe 4 (n = 22): Einleitung: Propofol 2 mg/kg KG, Sufentanil 0,4 µg/kg KG, Vecuronium 0,1 mg/kg KG Aufrechterhaltung: 1 MAC Isofluran/N2O, Bolusgabe von 0,15 µg/kg KG Sufentanil

Nach Ende des operativen Eingriffs wurden die Patienten/innen bis zur Extubation mit 100 % O_2 beatmet (Frischgasflow 3l/min). Nach Extubation erhielten die Patienten/innen eine O_2-Insufflation.

AEP und SEP: Am Tag vor dem Eingriff wurden die Patienten/innen mit dem experimentellen Ablauf vertraut gemacht, in dem die individuellen Schwellenintensitäten für SEP bzw. AEP bestimmt und EP-Ausgangsmessungen erhoben wurden. Am OP-Tag wurde nach Beendigung des operativen Eingriffes in steady state Narkose mit dem EP-Monitoring begonnen. Dann wurde die Narkosemedikation beendet und während der Aufwachphase alle 5-10 Minuten EP Messungen standardisiert (s.o.) durchgeführt, bis die Patienten die Augen spontan öffneten und einen gezeigten Gegenstand korrekt bezeichneten (rotes Notizbuch).

Es wurden folgende SEP-Komponenten bestimmt: über Erb (N10), über C6 (N13, P17) und über dem primären kontralateralen Projektionsareal C4' bzw. C3' (N20, P25, N35, P45, N50). Es wurde die zentrale Überleitungszeit berechnet (CCT = Latenz N20 – Latenz N13). Die AEP wurden hinsichtlich der BAEP-Komponenten V und den mittleren kortikalen Komponenten Na, Pa und Nb ausgewertet.

Klinische Parameter: Zeitgleich wurden Herzfrequenz (HF, /min), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD, mmHg), pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SO_2, %), rektale Körpertemperatur (bei SEP-Studie auch Arm-Temperatur; Temp, °C) und der endexspiratorische pCO_2 (mmHg; nur während der Narkoseausleitung) bzw. die Isoflurankonzentration dokumentiert. Zusätzlich wurden die Zeit der Narkosedauer, der Zeitpunkt der Extubation und des Erkennens des gezeigten Gegenstandes erfaßt.

Gedächtnisfunktion: Am Tag nach der Operation wurden die Patienten/innen mit Hilfe eines strukturierten Interviews in Bezug auf ihre Erinnerung für die unmittelbare Aufwachphase aus der Narkose befragt. Folgende Fragen wurden gestellt: 1. Was ist das erste, an das Sie sich erinnerten, als Sie aus der Narkose erwachten? 2. Wurde Ihnen etwas während der Narkoseausleitung gezeigt? 3. Wurde bei Ihnen die Nervenstimulation durchgeführt? Entsprechend ihrer Antworten wurden die Patientinnen in Gruppen eingeteilt. No-MEM = ohne Erinnerung für die Aufwachphase; MEM = mit expliziter Erinnerung.

Statistik: Die statistische Auswertung erfolgte getrennt für die SEP- und AEP-Gruppen. Die Verteilung sämtlicher Parameter wurde mit Hilfe des Kolmogorov Smirnov Test (K-S Test) auf Abweichung von der Normalverteilung geprüft.

Für die statistische Analyse der EP-Daten während der Narkoseausleitung wurden folgende Meßzeitpunkte herangezogen:

Tab. 5: Studie SEP/AEP während der Aufwachphase: Meßzeitpunkte

AWAKE	Wachzustand am Tag präoperativ
ANAESTH	nach Ende des operativen Eingriffs in steady state Narkose
Pre-EXT	letzte Messung vor Extubation
Post-EXT	Augenöffnen auf Ansprache nach Extubation
RECOVERY	spontanes Augenöffenen, Erkennen eines Gegenstandes

Die Änderungen der EP-Daten und der Vitalparameter über die Zeit wurden getrennt nach Narkoseregime mittels multivariater Varianzanalyse (Hotellings T^2, Meßwiederholungsdesign) analysiert, wobei nur die Zeitpunkte AWAKE, ANAESTH und RECOVERY für diese Analyse berücksichtigt wurden, da wegen der unterschiedlichen Aufwachzeiten nicht bei allen Patienten die EP-Messungen zu den anderen Meßzeitpunkten durchgeführt werden konnten. Daraus resultierte eine zweifaktorielle MANOVA, getrennt für Amplituden- bzw. Latenzkomponenten (SEP: 5 Latenzen, bzw. 4 Amplituden, 3 Zeitpunkte; AEP: 3 Latenzen, bzw. 2 Amplituden, 3 Zeitpunkte). Für die deskriptive Analyse wurden mit dem abhängigen t-Test nach Student alle EP-Einzelkomponenten zu jedem Meßzeitpunkt mit den Ausgangwerten a posteriori verglichen.

Die Patienten der Gruppe No-MEM und MEM wurden hinsichtlich der demographischen Daten, der Narkosezeit, intraoperativer Opioidgaben, des Extubationszeitpunktes und des Zeitpunktes bis zur spontanen Augenöffnung mit dem unabhängigen t-Test verglichen. Gruppenunterschiede hinsichtlich der kortikalen Latenzen und peak-to-peak Amplituden wurden in einer dreifaktoriellen Varianzanalyse (Gruppe, Zeitpunkt, EP-Komponenten) mit Meßwiederholung auf zwei Faktoren (Zeitpunkt, SEP-Komponente) multivariat geprüft und bei globaler Signifikanz univariat für die Einzelkomponenten nachgetestet (a posteriori Testung).

Entsprechend der Methode nach Smith et al. wurde für die signifikanten EP Parameter überprüft, ob sich die EP Komponenten als Prädiktoren für die abnehmende Anästhesietiefe, bzw. für Wiederkehr kognitiver Leistungen während der Aufwachphase aus der Narkose eignen (prediction probability PK) [111].

Für alle statistischen Tests führte $p < 0.05$ zur Verwerfung der Nullhypothese.

3.3.2.2 Ergebnisse

3.3.2.2.1 SEP während der Aufwachphase aus der Isofluran/N_2O Anästhesie:

Bei allen Patientinnen konnten während der Ausgangmessung die verschiedenen mittleren SEP-Komponenten identifiziert werden mit Ausnahme der P45 bei einer Patientin und der N50 bei zwei Patientinnen. Ebenfalls konnten zufriedenstellende SEP-Messungen während steady state Narkose und während der Aufwachphase bei allen Patientinnen erhoben werden. Exemplarisch wird in Abb. 5 das Beispiel für eine Originalregistrierung gezeigt. Die SEP-Parameter wichen nicht von der Normalverteilung ab.

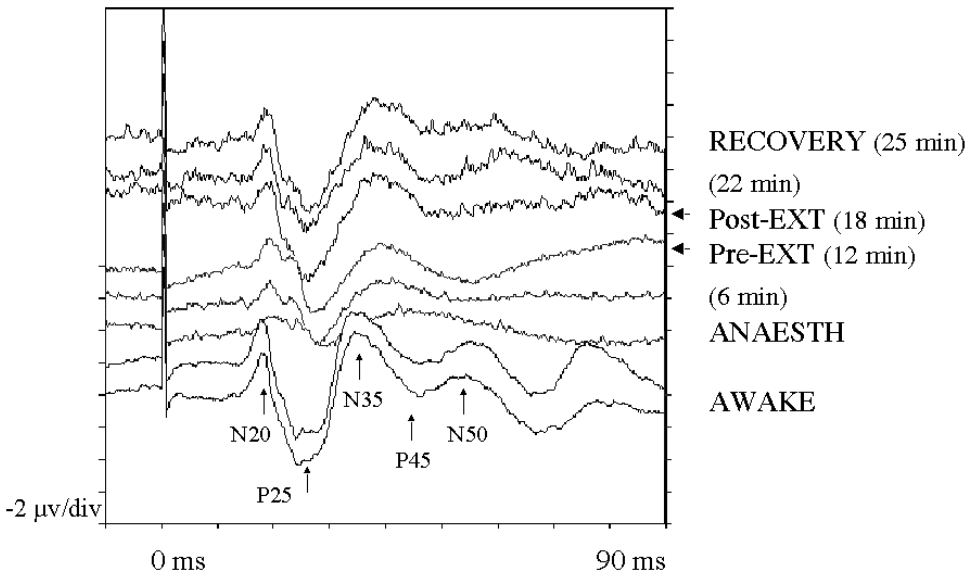

Abb. 5: Aufwachphase aus der Isofluran/N_2O Narkose: SEP-Originalregistrierung

Original-SEP-Registrierung nach elektrischer Stimulation des N. medianus im Wachzustand (AWAKE), während Isofluran/N_2O Narkose (ANAESTH) und der unmittelbaren Aufwachphase aus der Narkose (Pre-EXT vor Extubation, Post-EXT nach Extubation, RECOVERY bei spontaner Augenöffnung nach 25 Min.). Patientin AS, 32 Jahre.

Die multivariate Analyse zeigte signifikante Änderungen der CCT und aller SEP-Latenzen beim Vergleich der Ausgangswerte im Wachzustand, den Werten in steady state Narkose und der Aufwachphase ($p < 0,004$). Die statistisch signifikante Interaktion zwischen den Latenzkomponenten und den Meßzeitpunkten weist darauf hin, daß der Effekt auf die späteren SEP-Komponenten deutlicher ausgeprägt ist ($p = 0,002$) Dieses ist insofern bemerkenswert, da die inter-individuelle Varianz der SEP-Komponenten mit zunehmender Latenz ausgeprägter ist.

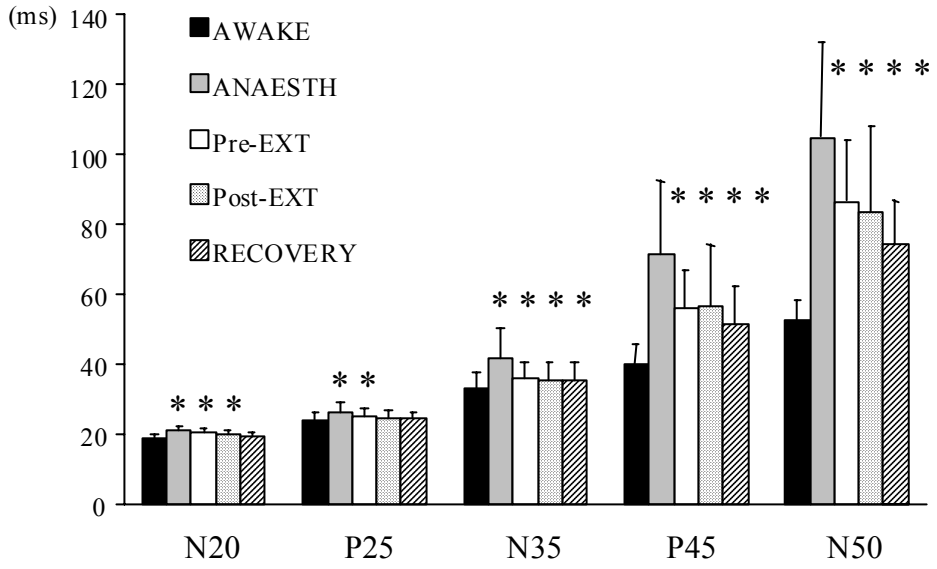

Abb. 6: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: SEP-Latenzen

Mittelwerte und SD der mittleren SEP-Latenzen im Wachzustand, während Isofluran Narkose und während der Aufwachphase aus der Narkose (Pre-EXT vor Extubation, Post-EXT nach Extubation, RECOVERY bei spontaner Augenöffnung nach 25 ± 5 Min.), n = 22 Patientinnen, * = $p < 0,05$ vs. AWAKE.

In Abb. 6 werden die Änderungen der Latenzen während der verschiedenen Meßzeitpunkte dargestellt, während die Amplituden in Abb. 7 gezeigt werden. Der primäre kortikale Komplex N20P25 war während ANAESTH bei allen Patientinnen zu identifizieren. Hingegen waren die Komponenten N35 nur bei 18, P45 bei 13 und N50 bei 11 Patientinnen nachweisbar. Die CCT (5,6 ± 0,6 ms vs. 7,4 ± 1,3 ms) und die kortikale Latenzen waren signifikant verlängert, die Amplituden N20P25 und P25N35 signifikant reduziert ($p < 0,001$).

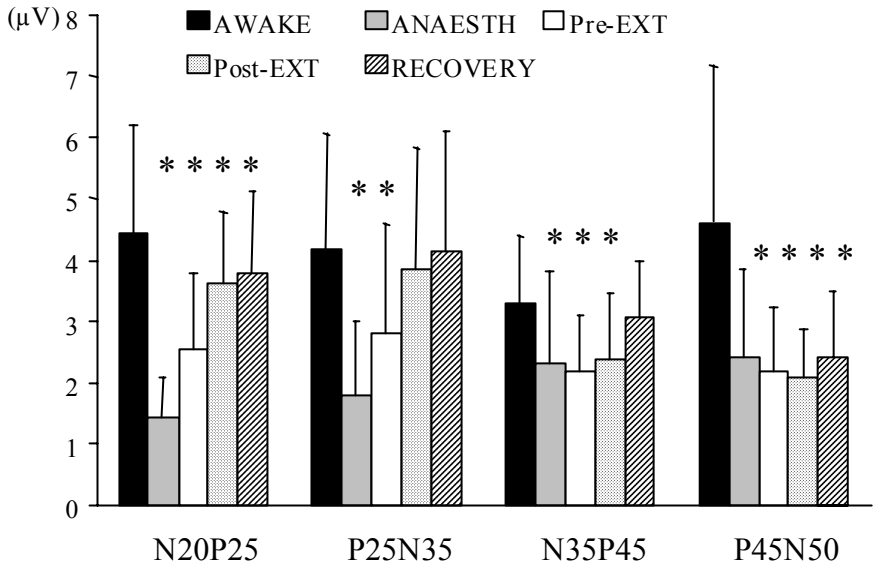

Abb. 7: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: SEP-Amplituden

Mittelwerte und SD der mittleren SEP-Amplituden im Wachzustand, während Narkose mit Isofluran/N_2O und während der Aufwachphase (Pre-EXT vor Extubation, Post-EXT nach Extubation, RECOVERY bei spontaner Augenöffnung nach 25 ± 5 Min.) n = 22 Patientinnen, * = $p < 0{,}05$ vs. AWAKE.

Während der Aufwachphase waren die anästhetikabedingten SEP-Veränderungen schrittweise reversibel. Im Vergleich zu den Ausgangswerten im Wachzustand waren alle Latenzen und die CCT zum Meßzeitpunkt Pre-EXT verlängert ($p \leq 0{,}03$). Im Vergleich zu ANAESTH waren die CCT und die Latenzen mit Ausnahme der N50 ($p = 0{,}06$) bereits signifikant verkürzt ($p \leq 0{,}04$). N35 fehlte noch bei einer und P45 noch bei drei Patientinnen, N50 weiterhin bei neun Patientinnen. Die Amplituden N20P25 und P25N35 waren im Vergleich zu AWAKE noch reduziert ($p < 0{,}001$). Im Vergleich zu ANAESTH waren sie angestiegen ($p < 0{,}001$). Nach der Extubation, als die Patientinnen auf Ansprache die Augen öffneten, waren die Latenzen im Vergleich zu AWAKE immer noch verlängert ($p \leq 0{,}05$). Hingegen entsprachen die CCT (5,9 ± 1,1 ms) und die Amplitude P25N35 den Ausgangswerten. N35 war weiterhin bei einer Patientin nicht nachweisbar, P45 bei zwei und N50 bei sechs Patientinnen. Während RECOVERY, als die Patientinnen die Augen spontan öffneten, waren die Latenzkomponenten ≥ 35 ms weiterhin signifikant verlängert im Vergleich zu den Werten im Wachzustand ($p \leq 0{,}001$). Die Amplitude N20P25 ($p \leq 0{,}02$) und P45N50

(p = 0,002) blieben reduziert. P45 war bei einer Patientin, N50 bei drei Patientinnen nicht nachweisbar.

SEP und Gedächtnisleistung: Am 1. postoperativen Tag wurden 19 Patientinnen bezüglich ihrer Erinnerungsleistung für die unmittelbare Aufwachphase aus der Narkose befragt. Neun Patientinnen hatten keinerlei explizite Erinnerung (Gruppe No-MEM). Von den anderen erinnerten sich sieben an das während der Aufwachphase gezeigte Notizbuch und drei Patientinnen an die SEP-Messung. Retrospektiv unterschied sich die Narkosezeit zwischen den Patientinnen der Gruppe No-MEM und MEM signifikant, d. h. die Patientinnen ohne explizite Erinnerung hatte eine längere Narkosezeit: 110 ± 26 Min. vs. 82 ± 31 Min. ($p < 0,05$). Es bestanden keine Unterschiede in Bezug auf die demographischen Daten, die intraoperative Fentanylgabe, den Extubationszeitpunkt und die Aufwachzeit.

Tab. 6: Aufwachpase aus der Isofluran Anästhesie: SEP-Latenzen und explizites Erinnerungsvermögen

		AWAKE	RECOVERY
P45 (ms)	No-MEM	41,5±7,3	60,6±7,8 *
	MEM	39,4±4,6	47,8±8,1
N50 (ms)	No-MEM	55,4±6,5	81,1±9,8 *
	MEM	52,0±5,9	67,3±12,1

Mittelwerte und SD der SEP-Latenzen P45 und N50 vor (AWAKE) und 22 ± 5 Min. nach Isofluran Narkose (RECOVERY). Gruppe No-MEM (n = 9) umfaßt Patienten ohne explizite Erinnerung, Gruppe MEM (n = 10) die Patienten mit expliziter Erinnerung. * $p < 0,05$ zwischen den Gruppen.

Die Ausgangswerte der SEP unterschieden sich zwischen der MEM- und No-MEM Gruppe nicht (Latenzen: F-Wert = 0,9, p = 0,472, Amplituden: F = 0,55, p = 0,472). Im Gegensatz dazu ergab sich multivariat geprüft ein signifikanter Unterschied für die Latenzen während der Aufwachphase (F = 5,47, p = 0,034). Die Amplituden hingegen unterschieden sich nicht (F = 0,01, p = 0,929). Die integrierte multivariate Analyse der fünf Latenzparameter mit Gruppenzugehörigkeit (Erinnerung ja/nein) und Zeitpunkt als Faktoren erbrachte folgendes Befundmuster: Für beide Gruppen ließ sich eine Latenzzunahme für alle Komponenten gegenüber den Ausgangswerten nachweisen (signifikante Interaktion Zeitpunkt/Latenz; Wilks Lamda = 0,044 / $p < 0,001$). Das Profil der Latenzverlängerung unterschied sich zwischen den beiden

Gruppen (dreifache Interaktion Gruppe / Zeitpunkt / Latenz; Wilks Lamda = 0,429 / p = 0,028). Die univariaten a posteriori Analysen für die einzelnen Latenzparameter wiesen eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Veränderung von AWAKE gegenüber RECOVERY erst in den Komponenten > 35 ms aus (N20: p = 0,074; P25: p = 0,479, N35: p = 0,287; P45: p < 0,001; N50: p = 0,024). Tab. 6 gibt die Werte für die SEP-Latenzen N45 und P45 während AWAKE und RECOVERY für die beiden MEM-Gruppen wieder. Abb. 8 zeigt die Einzelantworten während AWAKE und RECOVERY.

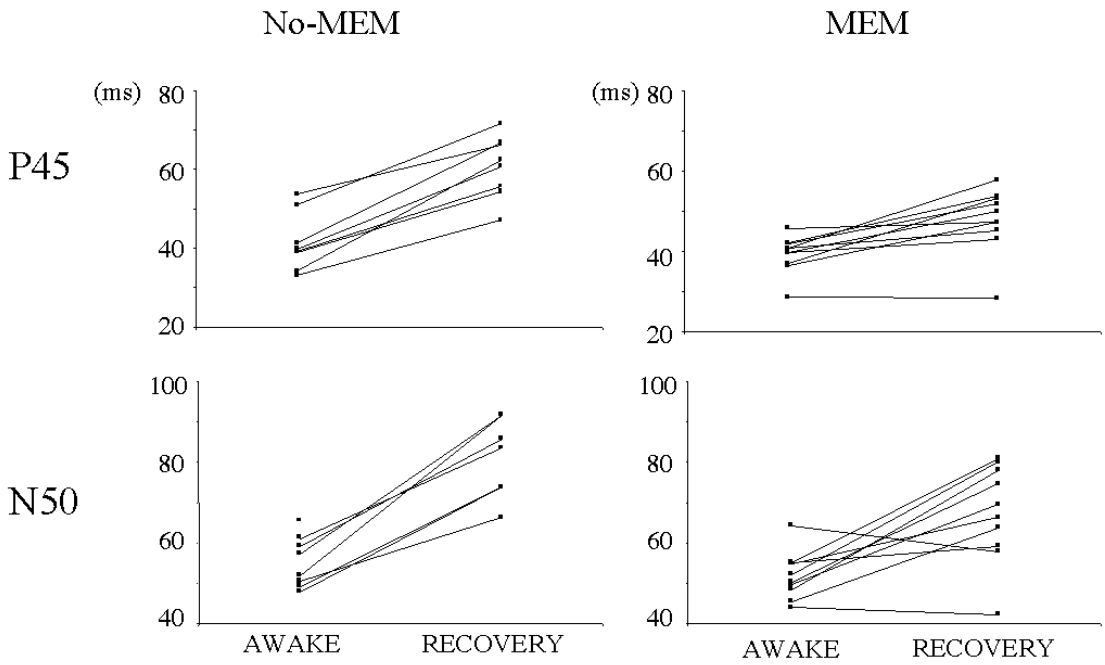

Abb. 8: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: Einzelantworten der SEP-Latenzen P45 und N50

SEP-Latenzkomponenten P45 und N50 vor (AWAKE) und 22 ± 5 Min. nach Beendigung der Isofluran/N_2O Narkose (RECOVERY). Gruppe No-MEM (n = 9) umfaßt Patienten ohne explizite Erinnerung, Gruppe MEM (n = 10) die Patienten mit expliziter Erinnerung. * p < 0,05 zwischen den Gruppen.

Prediction probability: Die PK-Werte der SEP-Komponenten zur Prädiktion einer abnehmenden Anästhesietiefe während der Aufwachphase aus der Isofluran/Lachgas Narkose waren wie folgt: SEP-Latenzen: N20 - 0,74; P25 - 0,63; N35 - 0,79, P45 - 0,87; N50 - 0,89. Für die Amplituden ergaben sich folgende Werte: N20P25 - 0,77; P25N35 - 0,67; N35P45 - 0,68; P45N50 - 0,66. Daraus ergibt sich,

daß die Latenzkomponenten ≥ 35 ms eine stärkere prediktive Potenz besitzen, eine exakte Vorhersage (was einen Wert von 1,0 bedeuten würde) jedoch nicht möglich ist.

Die PK-Werte für die SEP-Latenzen zur Prädiktion der Wiederkehr von expliziter Gedächtnisfunktionen während der Narkoseausleitung unterstreichen die Bedeutung der Komponenten P45 und N50. Während mittels der früheren Komponenten keine Prädiktion möglich ist (N20 - 0,5; P25 - 0,55; N35 - 0,69), waren die Werte für die Latenzen P45 und N50 deutlich höher (P45 - 0,88; N50 - 0,82). Eine exakte Vorhersage des Vorhandenseins kognitiver Funktionen ist jedoch ebenfalls nicht möglich.

Vitalparameter und klinische Daten: Die Narkosezeit betrug 96 ± 36 Min.. Die Patienten erhielten durchschnittlich 0,2 ± 0,05 mg Fentanyl zusätzlich intraoperativ, 61 ± 28 Min. vor OP Ende. Die Extubation erfolgte 12 ± 5 Min. nach Beendigung der Narkosegaszufuhr. Die Patienten öffneten 22 ± 5 Min. nach Narkoseende spontan die Augen (RECOVERY). Die Vitalparameter sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

Tab. 7: Aufwachphase aus der Isofluran/N_2O Anästhesie: Vitalparameter

	AWAKE	ANAESTH	Pre-EXT	Post-EXT	RECOVERY
Herzfrequenz (/Min.)	72±9	69±12	74±16	91±16*	93±15*
MAD (mmHg)	88±11	79±12*	96±16	100±13*	92±12
SO_2 (%)	99±1	99±1	99±1	99±1	99±1
CO_2 (mmHg)		35±2	38±4	39±4	39±4
Temperatur (°C)	36,4±0,8	35,6±0,7*	35,7±0,7*	35,8±0,6*	35,7±0,6*
endtidales N_2O (Vol %)		61±12	16±14	8±4	5±3
endtidales Isofluran (Vol %)		0,6±0,1	0,2±0,1	0,1±0,04	0,1±0,04

Mittelwerte ± SD der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD), der pulsoximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SO_2), des endtidalen CO_2 , Isofluran und N_2O und der rektalen Körpertemperatur vor (AWAKE), während steady state Narkose mit Isofluran/N_2O und während der Aufwachphase (Pre-EXT vor Extubation, Post-EXT nach Extubation, RECOVERY: 22 ± 5 Min. nach Narkoseende). N = 20 Patienten. * = $p < 0,05$ vs. AWAKE.

3.3.2.2.2 SEP während der Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie:

Bei allen Patientinnen konnte im Wachzustand der w-förmige Komplex der mittleren SEP-Komponenten abgeleitet werden mit Ausnahme einer Patientin, bei der keine P45 und N50 zu identifizieren war. Die Originalregistrierung der SEP von einer Patientin zu den verschiedenen Meßzeitpunkten wird exemplarisch in Abb. 9 gezeigt. Entsprechend der Ergebnisse des Kolmogorov Smirnov Tests unterschieden sich die SEP-Parameter nicht signifikant von einer Normalverteilung.

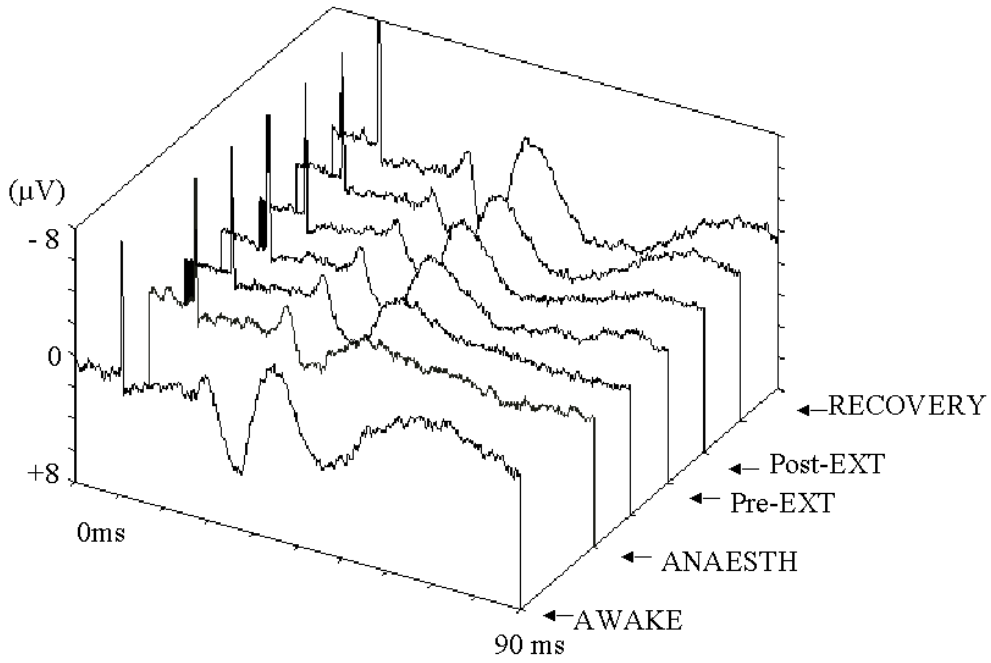

Abb. 9: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: SEP-Originalregistrierung

SEP-Komponenten (90 ms post Stimulus) nach elektrischer Stimulation des N. medianus re. (C3' vs. Fz) im Wachzustand (AWAKE), während Propofol/Sufentanil Anästhesie (ANAESTH) und während der Aufwachphase aus der Anästhesie (Pre-EXT vor Extubation, Post-EXT nach Extubation, RECOVERY bei spontaner Augenöffnung 23 Min. nach Beendigung der Narkotikagabe). Patientin KI, 55 Jahre.

Die multivariate Analyse zeigte signifikante Haupteffekte und Interaktionen für die SEP-Latenzen, die CCT und die Amplituden (Tab. 8). Für die globale statistische Analyse wurden nur die Meßzeitpunkte AWAKE, ANAESTH und RECOVERY berücksichtigt, da aufgrund der unterschiedlichen Dauer der Aufwachphase SEP-Messungen nicht bei allen Patienten während der übrigen Zeitpunkte erhoben werden konnten.

Tab. 8: Aufwachphase aus der Anästhesie mit Propofol/Sufentanil: MANOVA Ergebnisse für SEP

Effect	Hotellings T^2	Exact F	Df (Hyp)	Df 2 (Error)	p
Latenz	112,13	196,23	4	7	<0,001
Zeitpunkt	7,41	33,33	2	9	<0,001
Latenz x Zeitpunkt	124,86	46,823	8	3	0,005
Amplitude	1,54	4,12	3	8	0,049
Zeitpunkt	3,62	16,31	2	9	0,001
Amplitude x Zeitpunkt	6,87	5,73	6	5	0,037

Globale statistische Signifikanz entsprechend der multivariaten Varianzanalyse (Hotellings T^2) für die kortikalen SEP-Komponenten. Abhängige Variablen: Latenz/Amplitude; unabhängige Variablen: Latenz/Amplituden-Komponenten (5/4 Kategorien), Zeitpunkte (3 Meßzeitpunkte: AWAKE; ANAESTH; RECOVERY). Df = Freiheitsgrade.

Der univariate a posteriori Vergleich für jeden einzelnen Meßzeitpunkt ergab, daß während ANAESTH im Vergleich zu AWAKE alle kortikalen Latenzkomponenten und die CCT signifikant zunahmen ($p \leq 0{,}002$). Die Amplituden mit Ausnahme der N20P25 nahmen ab ($p \leq 0{,}039$). Die Amplitude N20P25 folgte tendenziell auch diesem Trend, eine statistische Signifikanz wurde aber nicht erreicht ($p = 0{,}075$). Die Komponenten N20 und P25 blieben bei allen Patientinnen sichtbar. Hingegen war N35 bei zwei Patientinnen, P45 bei 5 Patientinnen und N50 bei acht Patientinnen vollständig unterdrückt (siehe Abb. 10 und Abb. 11). Der Anästhetikaeffekt war bei den Komponenten $\geq$ 35 ms deutlicher ausgeprägt (signifikante Wechselwirkung Meßzeitpunkt und SEP-Komponente).

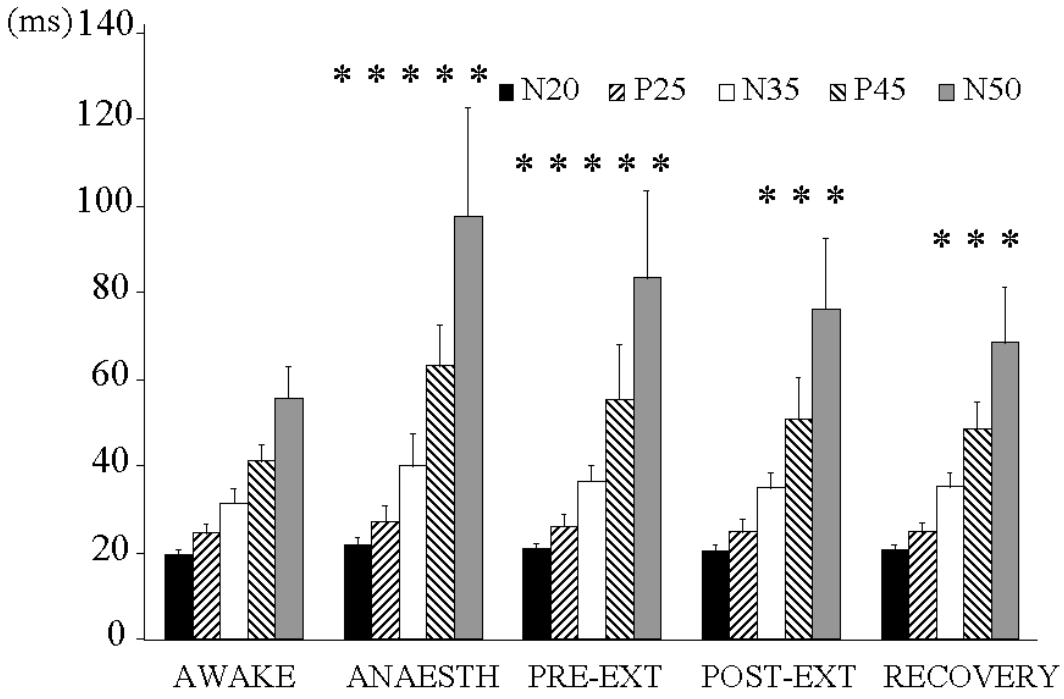

Abb. 10: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: SEP-Latenzen

Mittelwerte und SD der mittleren SEP-Latenzen im Wachzustand, während Propofol/Sufentanil Narkose und während der Aufwachphase aus der Narkose (Pre-EXT vor Extubation, Post-EXT nach Extubation, RECOVERY bei spontaner Augenöffnung nach 26 ± 7 Min.), n = 20 Patientinnen, * = $p < 0,05$ vs. AWAKE.

Wenn auch weniger ausgeprägt, so blieb dieses Muster während der Aufwachphase aus der Anästhesie bestehen. Zum Zeitpunkt Pre-EXT waren alle Latenzkomponenten und die CCT weiterhin gegenüber den Ausgangswerten signifikant verlängert ($p \leq 0,002$). Im Vergleich zu ANAESTH waren sie signifikant reduziert ($p \leq 0,014$). Nur N50 war weiterhin bei zwei Patientinnen nicht nachweisbar. Im Vergleich zu AWAKE war die Amplitude P45N50 reduziert ($p \leq 0,001$). Alle Amplituden mit Ausnahme von N20P25 stiegen im Vergleich zu ANAESTH an ($p \leq 0,002$).

Als die Patientinnen nach Extubation auf Aufforderung die Augen öffneten (Post-EXT), war die Reduktion der Latenzen und die Zunahme der Amplituden aller SEP-Komponenten im Vergleich zu den Werten in steady state Narkose progredient. Die Latenzkomponenten ≥ 35 ms blieben verlängert. Die Amplitude P45N50 blieben im

Vergleich zu den Ausgangswerten reduziert. Die CCT unterschied sich nicht von den korrespondierenden Werten im Wachzustand.

Zum Zeitpunkt RECOVERY waren bei allen Patientinnen sämtliche SEP-Komponenten wieder zu identifizieren (mit Ausnahme von einer Patientin, bei der P45 und N50 auch bereits bei der Wachmessung gefehlt hatten). Die Latenzkomponenten ≥ 35 ms blieben im Vergleich zu den Ausgangswerten verlängert ($p < 0{,}001$). Die Amplitude N45P50 war weiterhin reduziert ($p \leq 0{,}013$). Die Amplitude P25N35 hatte im Vergleich zu AWAKE zugenommen ($p < 0{,}01$). Als Trend überstieg auch N20P25 ihren Ausgangswert ($p = 0{,}065$).

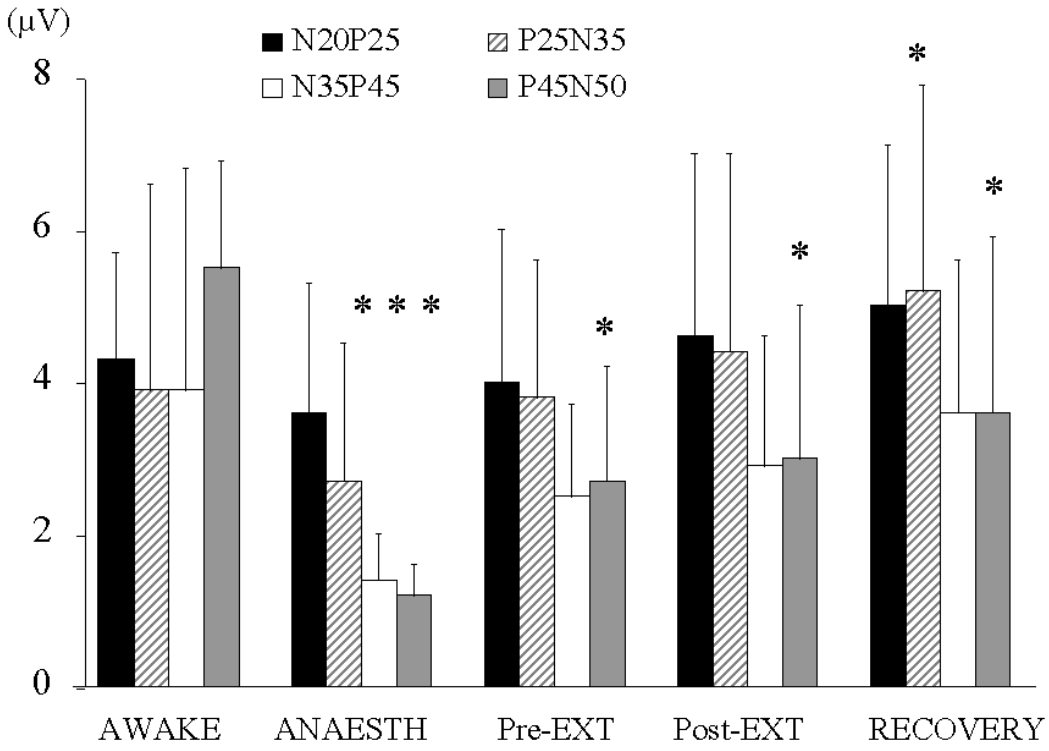

Abb. 11: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: SEP-Amplituden

Mittelwerte und SD der mittleren SEP-Amplituden im Wachzustand, während Propofol/Sufentanil Narkose und während der Aufwachphase aus der Narkose (Pre-EXT vor Extubation, Post-EXT nach Extubation, RECOVERY bei spontaner Augenöffnung nach 26 ± 7 Min.), n = 20 Patientinnen, * = $p < 0{,}05$ vs. AWAKE.

SEP und Gedächtnisleistung: 19 Patientinnen konnten hinsichtlich ihres Erinnerungsvermögens am postoperativen Tag befragt werden. Neun Patientinnen zeigten

eine explizite Erinnerung (Gruppe MEM), zehn hingegen hatten keine Erinnerung (Gruppe No-MEM). Während sieben Patientinnen sich spontan an das gezeigte Notizbuch erinnerten, berichteten vier Patientinnen über die durchgeführte Nervenstimulation. Nur zwei Patientinnen erinnerten sich zugleich an beides. Es bestand hinsichtlich der demographischen Daten, des intraoperativen Sufentanilverbrauchs, des Extubationszeitpunktes und der Aufwachzeit kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Gegensatz dazu war die Narkosezeit bei Patientinnen mit expliziter Erinnerung signifikant kürzer (80 $\pm$ 23 Min. vs. 106 $\pm$ 30 Min.; $p = 0{,}04$).

Es bestanden keine Unterschiede für die SEP-Komponenten zwischen den Gruppen No-MEM und MEM während des Wachzustandes (Latenzen: $F = 0{,}02$, $p = 0{,}883$; Amplituden: $F = 0{,}23$, $p = 0{,}641$). Hingegen ergab sich für die Aufwachphase aus der Anästhesie multivariat ein signifikanter Unterschied für die Latenzkomponenten ($F = 10{,}02$, $p = 0{,}006$). Die Amplituden unterschieden sich nicht ($F = 0{,}33$; $p = 0{,}572$). Die integrierte multivariate Analyse der fünf Latenzparameter mit Gruppenzugehörigkeit (Erinnerung ja/nein) und Zeitpunkt (AWAKE, RECOVERY) als Faktoren erbrachten folgendes Befundmuster: Für beide Erinnerungsgruppen ließ sich eine Latenzzunahme für alle Komponenten gegenüber den Ausgangswerten nachweisen (signifikante Interaktion Zeitpunkt/Latenz; Wilks Lamda = 0,098 / $p < 0{,}001$). Das Profil der Latenzverlängerung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen (dreifache Interaktion Gruppe / Zeitpunkt / Latenz; Wilks Lamda = 0,494 / $p = 0{,}035$). Die univariaten a posteriori Analysen für die einzelnen Latenzparameter wiesen eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Veränderung von AWAKE gegenüber RECOVERY erst in den Komponenten > 35 ms auf (vgl. Abb. 12, N20: $p = 0{,}118$; P25: $p = 0{,}317$, N35: $p = 0{,}388$; P45: $p = 0{,}026$; N50: $p < 0{,}001$). Daraus folgt, daß während der Aufwachphase die Latenzunahme zwischen den beiden Gruppen nur für die späteren Komponenten unterschiedlich ist (siehe Abb. 12).

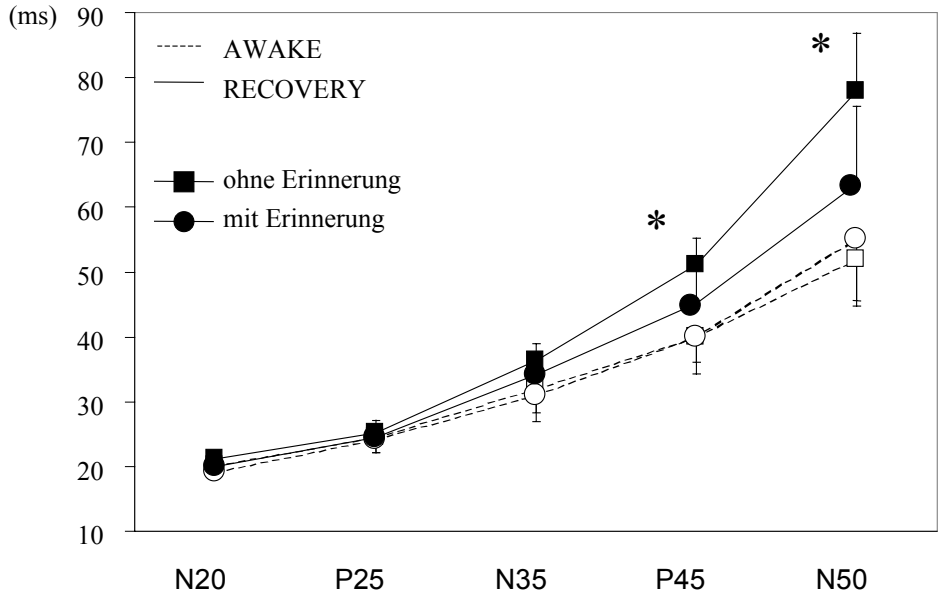

Abb. 12: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: SEP-Latenzen und explizite Gedächtnisleistung

Mittelwerte und SD der Latenzen der mittleren SEP-Komponenten nach elektrischer N. medianus Stimulation im Wachzustand (AWAKE) und während der Narkoseausleitung nach Propofol/Sufentanil Anästhesie (RECOVERY; 26 ± 7 Min.). Gruppe 1 (n = 11): Patientinnen ohne Erinnerung für die unmittelbare Aufwachphase, Gruppe 2 (n = 9): Patientinnen mit expliziter Erinnerung für die Aufwachphase. * = $p < 0,05$ zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt RECOVERY.

Prediction probability: Es ergaben sich folgende PK-Werte für die Vorhersage des abnehmenden Narkoseniveaus während der Aufwachphase: SEP-Latenzen: N20 - 0,66; P25 - 0,64; N35 - 0,73; N45 - 0,81; P50 - 0,78. SEP-Amplituden: N20P25 - 0,60; P25N35 - 0,59; N35P45 - 0,64; N45P50 - 0,73. Daraus folgt, daß die Latenzen die abnehmende Narkosetiefe graduell detaillierter beschreiben als die Amplituden. Die Komponenten ≥ 35 ms sind besser als Prädiktoren der abnehmenden Narkosetiefe geeignet. Eine exakte Vorhersage ist jedoch nicht möglich.

Die Berechnung der PK-Werte zur Vorhersage von expliziter Gedächtnisleistung ergab 0,79 für die SEP-Latenz P45 und 0,86 für N50.

Vitalparameter und klinische Daten: Die mittlere Anästhesiedauer betrug 94 ± 30 Min. Intraoperativ erhielten die Patienten zusätzlich 45 ± 14 µg Sufentanil, durch-

schnittlich 57 ± 16 Min. vor Narkoseende. Die Patienten wurden 17 ± 7 Min. nach Narkoseende extubiert. Sie öffneten ihre Augen nach 26 ± 7 Min. spontan (RECOVERY). Tab. 9 faßt die Vitalparameter im Verlauf zusammen.

Tab. 9: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: Vitalparameter

	AWAKE	ANAESTH	Pre-EXT	Post-EXT	RECOVERY
HF /min	69±6	60±5 *	61±11 *	77±12 *	76±10 *
MAD (mmHg)	102±14	83±13 *	92±14 *	97±11	98±12
SO_2 (%)	99±1	99±1	99±1	99±1	99±1
pCO_2 (mmHg)		34±1	36±4	36±4	36±4
TEMP (°C)	36,6±0,5	35,9±0,7 *	35,8±0,7 *	35,9±0,6 *	35,7±0,6 *

Mittelwerte ± SD der Herzfrequenz (HF), des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD), der pulsoximetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SO_2), des endtidalen CO_2 (pCO_2) und der rektalen Körpertemperatur (TEMP) vor (AWAKE), während steady state Narkose mit Propofol/Sufentanil und während der Aufwachphase Aufwachphase (Pre-EXT vor Extubation, Post-EXT nach Extubation, RECOVERY: 26 ± 7 Min. nach Narkoseende). N = 20 Patienten. * = $p < 0,05$ vs AWAKE.

3.3.2.2.3 AEP während der Aufwachphase aus der Isofluran/N_2O Anästhesie:

Während der Ausgangsmessung im Wachzustand konnte die Hirnstammkomponente V bei allen Patienten eindeutig identifiziert werden. Der postaurikulare Reflex war bei manchen Patienten sehr ausgeprägt. Nachfolgend konnten 2 negative (Na, Nb) und eine positive Wellenform (Pa) als mittlere AEP-Komponenten identifiziert werden. Ein Patient wies im Wachzustand keine Nb Komponente auf. Exemplarisch werden anhand einer Originalableitung die AEP-Veränderungen während der verschiedenen Meßzeitpunkte in Abb. 13 gezeigt.

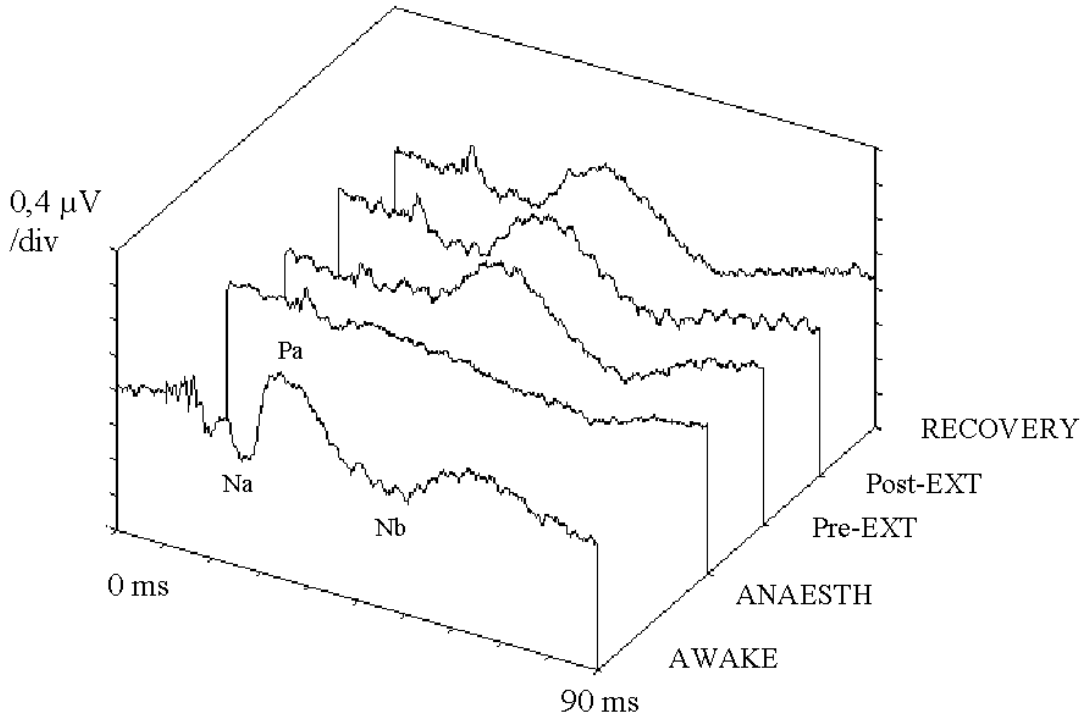

Abb. 13: Aufwachphase aus der Isofluran Anästhesie: AEP-Originalregistrierung

Die Original-AEP-Ableitungen des Patienten FH, 42 Jahre, zu den verschiedenen Meßzeitpunkten. AWAKE = im Wachzustand, ANAESTH = nach Beendigung des operativen Eingriffs unter 1,2 Vol % Isofluran, Pre-EXT = vor Extubation, Post-EXT = nach Extubation (Patient öffnet Augen auf Ansprache), RECOVERY = als der Patient die Augen spontan öffnete nach 42 Min., Ableitung Cz vs. verbundenem Mastoid, binaurale Klickstimulation.

Die AEP-Latenzen wichen nicht von einer Normalverteilung ab (Kolmogorov-Smirnov Test). Hingegen war die Amplitude NaPa nicht normalverteilt. Daher wurden die Amplituden mittels non-parametrischer Tests analysiert (Friedman Test, Wilcoxon Test). Da während ANAESTH in mehr als der Hälfte der Patienten die AEP vollständig unterdrückt waren (s. u.), wurde der Zeitpunkt ANAESTH bei der globalen Signifikanztestung nicht berücksichtigt. Die Überprüfung der globalen Hypothese mit MANOVA ergab signifikante Unterschiede der AEP-Latenzen über die verschiedenen Meßzeitpunkte ($p < 0,005$; Tab. 10) Die AEP-Latenzen sind in Tab. 11 zusammengefaßt. Der Friedman Test dokumentierte signifikante Änderungen der Amplitude NaPa über die Zeit ($p < 0,001$; Tab. 12). Die Absolutwerte für die Amplituden sind in Tab. 13 zusammengefaßt.

Tab. 10: Aufwachphase aus der Isofluran Anästhesie: MANOVA Ergebnisse für die AEP-Latenzen

Effect	Exact F	Hypoth. DF	Error DF	Significance of F
Latenz	242,29	2	13	<0,001
Zeitpunkt	7,07	3	12	0,005
Latenz / Zeitpunkt	3,63	6	9	0,041

Globale statistische Signifikanz entsprechend MANOVA (Hotellings T^2, Meßwiederholungsdesign) für die kortikalen AEP-Latenzen. Abhängige Variablen: Latenz; unabhängige Variablen: Latenzkomponente (3 Kategorien), Zeitpunkte (4 Kategorien; AEP im Wachzustand (AWAKE), pre-extubationem, post-extubationem und Abschlußmessung RECOVERY). Df = Freiheitsgrad.

Tab. 11: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: AEP-Latenzen

	AWAKE	ANAESTH	Pre-EXT	Post-EXT	RECOVERY
Na (ms)	17,6±1,3	28,5±5,6 *	19,0±1,4 *	18,5±1,8 *	18,3±1,2 *
Pa (ms)	29,8±4,8	37,8±7,6	32,9±2,6 *	30,3±4,2	30,2±4,3
Nb (ms)	44,7±7,8	63,5±14,3 *	54,9±5,5 *	48,5±8,5	47,4±7,1 *

Mittelwerte ± SD der AEP-Latenzen Na, Pa und Nb im Wachzustand, während Anästhesie mit 1,2 Vol % Isofluran und der Aufwachphase aus der Anästhesie (pre-extubationem, post-extubationem und 38 ± 12 Min. nach Beendigung der Anästhesiemedikation (RECOVERY). N = 22 Patienten. * = $p < 0,05$ vs. AWAKE.

Tab. 12: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: Ergebnisse des Friedman Test für die AEP-Amplituden

	n	Chi-square	df	Significance
NaPa	16	19,275	3	<0,001
PaNb	15	0,791	3	0,852

Globale statistische Signikanzprüfung mit Meßwiederholung für die kortikalen AEP-Amplituden NaPa and PaNb. Unabhängige Variable: Meßzeitpunkte (MLAEP im Wachzustand, pre-extubationem, post-extubationem und Abschlußmessung RECOVERY). Df = Freiheitsgrad.

Tab. 13: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: AEP-Amplituden

	AWAKE	ANAESTH	Pre-EXT	Post-EXT	RECOVERY
NaPa (µV)	2,4 (11,7)	0,7 (2,6)	0,8 (1,5) *	2,3 (7,7)	2,7 (10,7)
PaNb (µV)	1,0 (2,5)	0,6 (0,7)	0,9 (1,1)	1,1 (3,9)	1,3 (4,6)

AEP-Amplituden (Median and Spannweite) während Anästhesie mit 1,2 Vol % Isofluran und der Aufwachphase aus der Anästhesie (pre-extubationem, post-extubationem und 38 ± 12 Min. nach Beendigung der Anästhesiemedikation (RECOVERY). N = 22 Patienten. * = $p < 0,05$ vs. AWAKE.

Während ANAESTH mit 1,2 Vol % Isofluran blieb die BAEP-Komponente V bei allen Patienten sichtbar. Im Gegensatz dazu waren die AEP bei 16 Patienten vollständig unterdrückt. Bei den anderen sechs Patienten waren die Latenzen Na und Nb im Vergleich zu AWAKE signifikant verlängert ($p \leq 0,03$).

Während der Aufwachphase aus der Narkose waren die durch Anästhetika induzierten Veränderungen der AEP teilweise reversibel. So zeigten sich während der letzten Messung vor der Extubation (Pre-EXT) bereits bei 20 Patienten wieder mittlere AEP-Komponenten. Die Latenzen waren im Vergleich zu AWAKE verlängert ($p < 0,03$) und die Amplitude NaPa vermindert ($p < 0,001$).

Unmittelbar nach der Extubation (Post-EXT), als die Patienten die Augen auf Ansprache öffneten, waren im Vergleich zu ANAESTH die Abnahme der Latenzen und die Zunahme der Amplituden weiter progredient. Die Latenz Na war verlängert ($p = 0,025$). Die Latenzen Pa und Nb unterschieden sich nicht mehr von den korrespondierenden Ausgangswerten. Die Amplituden NaPa und PaNb hatten ebenfalls das Ausgangsniveau erreicht.

Bei der Abschlußmessung RECOVERY, als die Patienten spontan ihre Augen öffneten, waren die Latenzen Na und Nb weiterhin verlängert ($p < 0,05$). Die übrigen AEP-Komponenten hatten ihre korrespondieren Ausgangswerte erreicht. Die Abb. 14 zeigt die Veränderungen der Latenz Nb für jeden Patienten während der verschiedenen Meßzeitpunkte.

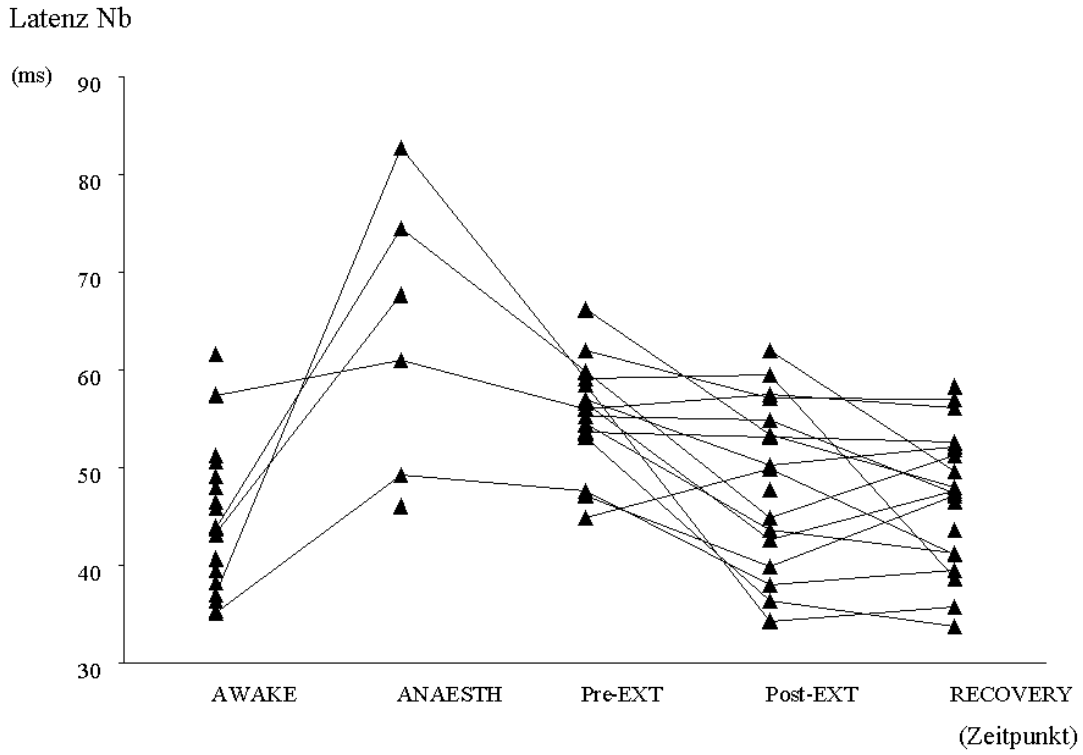

Abb. 14: Aufwachphase aus der Isofluran Narkose: Einzelantworten der AEP-Latenz Nb

Die Einzelantworten der Latenz Nb zu den verschiedenen Meßzeitpunkten. AWAKE = im Wachzustand, ANAESTH = nach Beendigung des operativen Eingriffs unter 1,2 Vol % Isofluran Narkose, Pre-EXT = vor Extubation, Post-EXT = nach Extubation (Patienten öffnen Augen auf Ansprache) und während RECOVERY = spontane Augenöffnung (38 ± 12 Min. nach Beendigung der Isofluranzufuhr).

AEP und explizite Gedächtnisleistung: Im Interview am ersten postoperativen Tag konnten sich neun Patienten an die unmittelbare Aufwachphase erinnern. Bei den anderen 13 bestand keine explizite Erinnerung. Es ergaben sich zu keinem Meßzeitpunkt signifikante Unterschiede der AEP-Parameter zwischen den beiden Gruppen.

Prediction probability: Die PK-Werte für die AEP-Parameter zur Vorhersage der abnehmenden Narkosetiefe waren wie folgt: Na - 0,68, Pa - 0,64, Nb - 0,71, NaPa - 0,71, PaNb - 0,57. Daraus ergibt sich, daß sich die Latenz Nb und die Amplitude NaPa am besten als prädiktive Parameter eignen. Im individuellen Fall ist eine exakte Vorhersage jedoch nicht möglich.

Vitalparameter und klinische Daten: Die mittlere Anästhesiedauer betrug 100 ± 28 Min., während der operative Eingriff im Mittel 52 ± 26 Min. dauerte. Die Patienten erhielten zur Einleitung 31 ± 7 µg Sufentanil, zusätzlich wurde 5 ± 4 µg Sufentanil 71 ± 25 Min. vor Ende der Narkose verabreicht. Die Extubation erfolgte 24 ± 12 Min. nach Ende der Anästhesie. 38 ± 12 Min. nach der Narkose öffneten die Patienten ihre Augen spontan (RECOVERY).

Tab. 14 faßt die Ergebnisse der Vitalparameter zusammen. Die Herzfrequenz und der MAD veränderten sich während des Meßzeitraumes, während die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und die Körpertemperatur unverändert blieben. Alle Patienten waren während der verschiedenen Meßzeitpunkte normoventiliert. Die Änderungen der AEP-Parameter korrelierten mit der Isofluran-Konzentration ($p \leq 0.004$). Die AEP-Latenzen korrelierten ebenfalls mit dem MAD ($p < 0{,}001$), die Latenz Nb ebenfalls mit der Herzfrequenz ($p = 0{,}004$).

Tab. 14: Aufwachphase aus der Isofluran Anästhesie: Vitalparameter

	AWAKE	ANAESTH	Pre-EXT	Post-EXT	RECOVERY
Herzfrequenz (/Min.)	67±9	71±9	65±13	79±12 *	81±15 *
MAD (mmHg)	101±10	78±9 *	97±11	100±10	101±9
SO_2 (%)	98±1	99±1	99±1	99±1	99±1
pCO_2 (mmHg)		36±2	39±3	45±7	43±4
Temperatur (°C)	36,3±0,5	36,1±0,5	36,2±0,5	36,2±0,5	36,2±0,5
Isofluran endtidal (Vol %)		1,1±0,02	0,3±0,08	0,2±0,05	0,1±0,04

Mittelwerte ± SD der Vitalparameter im Wachzustand, während 1,2 Vol % Isofluran Narkose und während der Aufwachphase aus der Anästhesie (pre-extubationem, post-extubationem und 38 ± 12 Min. nach Beendigung der Isofluranzufuhr. MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, SO_2 = pulsoxymetrische Sauerstoffstättigung. N = 22 Patienten. * = $p < 0{,}05$ vs. AWAKE.

3.3.2.2.4 AEP während der Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie:

In dieser Gruppe gab es ebenfalls zwei Patienten, bei denen die MLAEP-Komponenten im Wachzustand nicht vollständig nachweisbar waren (ein Patient wies keine

Nb Komponente auf, ein anderer weder Pa noch Nb). Die Amplitude NaPa wich von der Normalverteilung ab, weshalb die Amplituden non-parametrisch ausgewertet wurden (Friedman Test, Wilcoxon Test).

Die multivariate Varianzanalyse mit Meßwiederholung ergab bei Überprüfung der globalen Hypothese signifikante Unterschiede für die Latenzkomponenten über die verschiedenen Meßzeitpunkte (p < 0,001; Tab. 15, Abb. 15). Der Friedman Test ermittelte signifikante Unterschiede für die Amplituden NaPa and PaNa (p < 0,001; Tabelle 16 und 17).

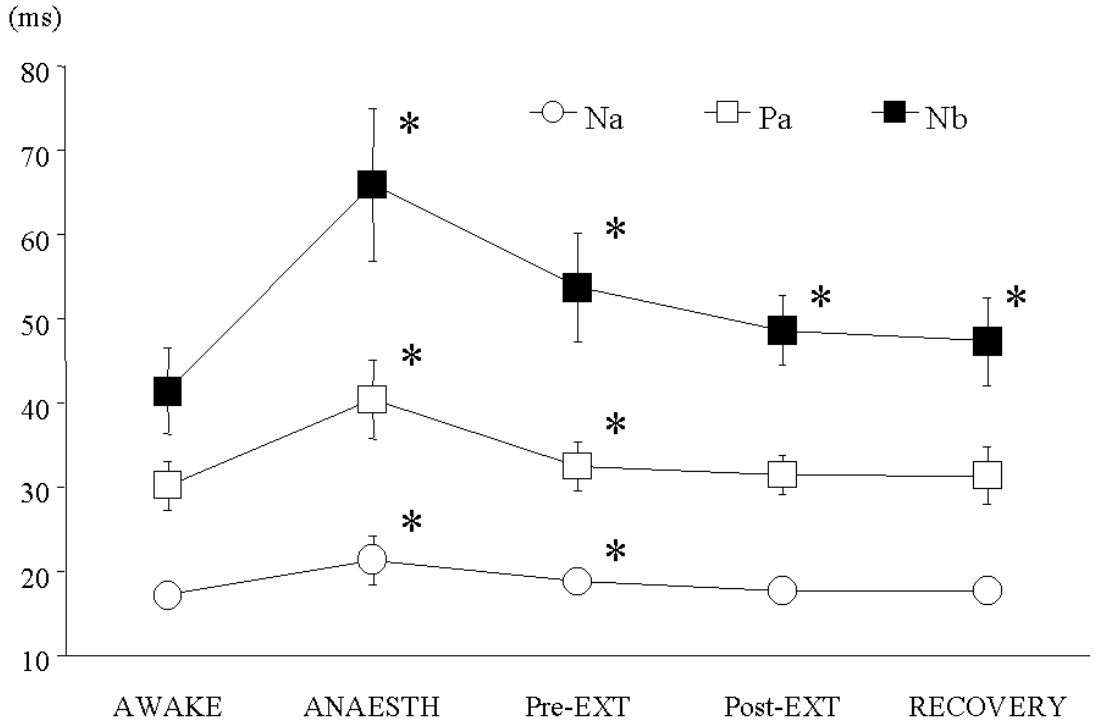

Abb. 15: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: AEP-Latenzen

Mittelwerte ± SD der AEP-Latenzen Na, Pa und Nb im Wachzustand (AWAKE) und während der Aufwachphase aus der Anästhesie mit Propofol/Sufentanil (pre-extubationem, post- extubationem und 37 ± 13 Min. nach Beendigung der Anästhetikagabe (RECOVERY). N = 29. * = p < 0,05 vs. AWAKE (abhängiger t-Test).

Tab. 15: Aufwachphase aus der Anästhesie mit Propofol/Sufentanil: MANOVA Ergebnisse für AEP

Effect	Value	Exact F	Hypoth DF	Error DF	Significance of F
Latenz	121,33	727,96	2	12	<0,001
Zeitpunkt	19,00	47,51	4	10	<0,001
Latenz /Zeitpunkt	11,39	8,54	8	6	0,009

Globale statistische Signifikanz (MANOVA; Hotellings T^2, Meßwiederholungsdesign) für die kortikalen AEP-Latenzen. Abhängige Variable: Latenz; unabängige Variable: Latenzkomponente (3 Kategorien), Zeitpunkte (5 Kategorien). Df = Freiheitsgrad.

Tab. 16: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: Ergebnisse Friedman Test für AEP-Amplituden

	n	Chi-square	df	Significance
NaPa	16	32,650	4	<0,001
PaNb	15	32,468	4	<0,001

Globale statistische Signifikanz entsprechend des Friedman Tests für die kortikalen AEP-Amplituden NaPa and PaNb: Unabhängige Variable: Zeitpunkt (5 Kategorien).

Tab. 17: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: AEP-Amplituden

	AWAKE	ANAESTH	Pre-EXT	Post-EXT	RECOVERY
NaPa (µV)	2,1(14,9)	0,5 (1,5) *	1,0 (7,0 *)	1,7 (10,1)	2,27 (12,5)
PaNb (µV)	0,8 (2,3)	0,4 (0,5) *	1,0 (2,3)	1,3 (2,3)	1,20 (3,8) *

Median und Spannweite der AEP-Amplituden im Wachzustand (AWAKE), während Propofol/Sufentanil Anästhesie, pre-extubationem, post-extubationem und 37 ± 13 nach der Narkose (RECOVERY) * = $p < 0,05$ vs. AWAKE. N = 29.

Während ANAESTH blieb die BAEP-Komponente V bei allen Patienten nachweisbar. Die Komponenten Pa und Nb fehlten bei drei Patienten. Im Vergleich zu AWAKE waren die MLAEP-Latenzen verlängert ($p < 0,001$) und die Amplituden vermindert ($p \leq 0,001$). Während der Aufwachphase waren die anästhetikabedingten Veränderungen der MLAEP schrittweise reversibel. Zum Zeitpunkt Pre-EXT wa-

ren die Latenzen im Vergleich mit AWAKE weiterhin verlängert ($p \leq 0{,}033$). Hingegen nahmen sie gegenüber ANAESTH signifikant ab ($p \leq 0{,}001$). Die Amplituden NaPa und PaNb nahmen im Vergleich zu ANAESTH zu. NaPa blieb im Vergleich zu den Ausgangswerten reduziert ($p < 0{,}001$).

Aufgrund des individuell unterschiedlichen zeitlichen Profils der Aufwachphase konnte nur bei 20 Patienten eine AEP-Ableitung zum Zeitpunkt Post-EXT erfolgen. Die Latenzen Na und Pa und die kortikalen Amplituden erreichten die Ausgangswerte. Die Latenz Nb blieb weiterhin verlängert ($p = 0{,}001$). 37 $\pm$ 13 Min. nach Beendigung der Propofolinfusion (RECOVERY), als die Patienten ihre Augen spontan öffneten, war die Latenz Nb gegenüber den Ausgangswerten noch verlängert ($p < 0{,}001$). Die Amplitude PaNb überstieg die korrespondierenden Ausgangswerte ($p = 0{,}012$).

MLAEP-Parameter und Gedächtnisleistung: Hinsichtlich der Demographie und der AEP-Parameter gab es zum Zeitpunkt AWAKE keine Unterschiede zwischen Patienten mit ($n = 13$) und ohne explizite Erinnerung für die Aufwachphase ($n = 14$). Die Anästhesiezeit, die intraoperative Sufentanil Dosis, der Zeitpunkt der Extubation und die Aufwachphase differierten ebenfalls nicht zwischen den Gruppen. Im Gegensatz dazu war während RECOVERY die Latenz Nb bei Patienten der Gruppe MEM kürzer als bei Patienten der Gruppe No-MEM (49,3 $\pm$ 1,8 ms vs. 44,9 $\pm$ 1,3; $p = 0{,}041$). Die übrigen MLAEP-Parameter unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Abb. 16 zeigt exemplarisch die Originalableitungen zweier Patienten. Abb. 17 stellt die individuellen Veränderungen der Latenz Nb zwischen den Gruppen No-MEM und MEM dar.

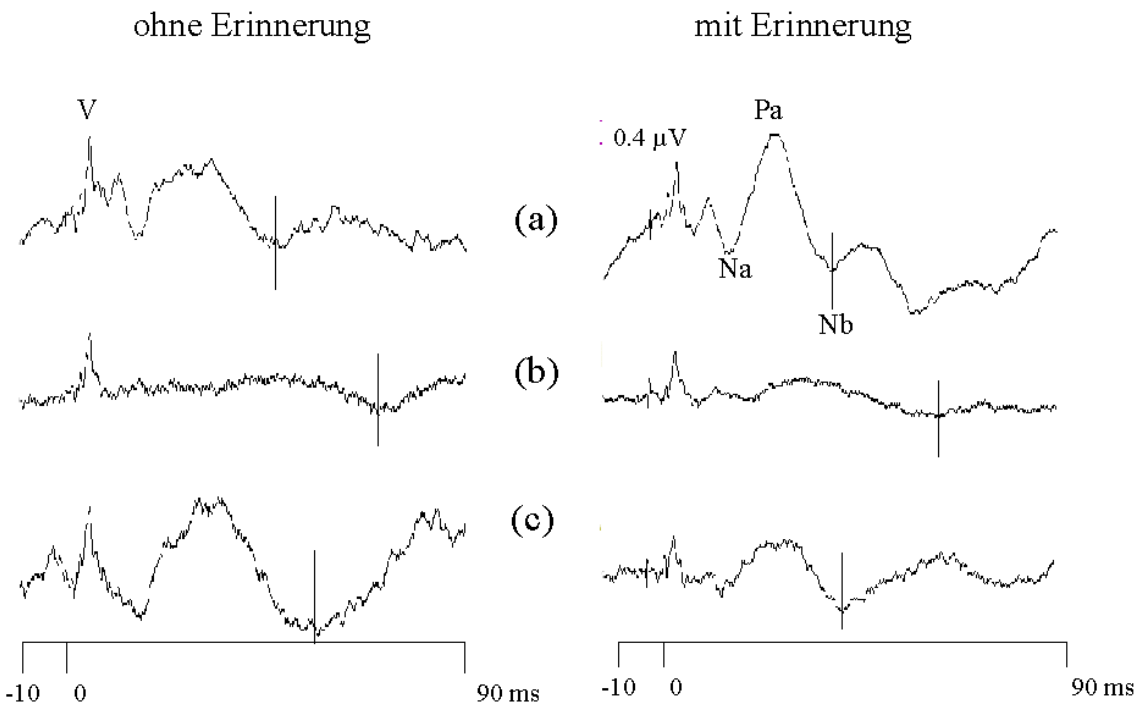

Abb. 16: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Narkose: AEP und explizite Erinnerung

Die Original-AEP-Ableitungen zweier Patienten, die BAEP-Komponenten V und die drei MLAEP-Komponenten sind gekennzeichnet, im Wachzustand (a), während Narkose mit Propofol/Sufentanil (b) und zu dem Zeitpunkt, als die Patienten spontan nach Ende der Propofolinfusion die Augen öffneten (c). Links: 24 jähriger Patient, männl., ohne explizite Erinnerung für die Aufwachphase. Rechts: 54 jähriger Patient, männl., mit expliziter Erinnerung. Die vertikalen Linien kennzeichnen die Latenz Nb. Ableitung: Cz vs. verbundenem Mastoid.

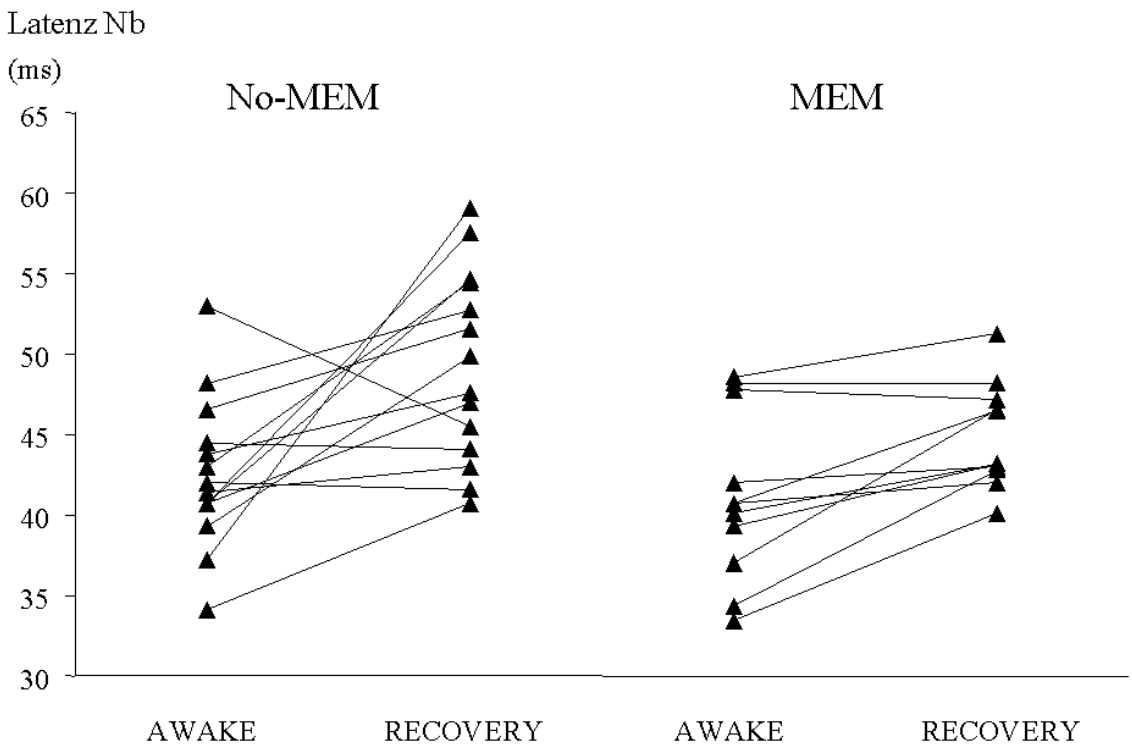

Abb. 17: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: Einzelantworten für die AEP-Latenz Nb

Die individuellen Nb Latenzen im Wachzustand (AWAKE) und 37 ± 13 Min. nach Ende der Propofolinfusion (RECOVERY). Die Patienten der Gruppe No-MEM (n = 14) hatten im Gegensatz zu der Gruppe MEM (n = 13) keine explizite Erinnerung für die Aufwachphase.

Prediction probability: Es ergaben sich folgende PK-Werte für die AEP-Parameter in Relation zur abnehmenden Anästhesietiefe: Na - 0,74, Pa - 0,73, Nb - 0,84, NaPa - 0,78, PaNb - 0,64, d. h. die Prädiktion des Anästhesieniveaus ist anhand der Latenz Nb und der Amplitude NaPa am ehesten möglich.

Die PK-Werte für die Vorhersage von explizitem Erinnerungsvermögen nach einer Allgemeinanästhesie mit Propofol/Sufentanil waren für die MLAEP-Latenzen wie folgt: Na - 0,55, für Pa - 0,63 und für Nb - 0,72.

Vitalparameter und klinische Daten: Die Anästhesiezeit betrug 97 ± 28 Min., während die OP 57 ± 26 Min. dauerte. Die Extubation konnte 21 ± 9 Min. nach Beendigung der Propofolinfusion durchgeführt werden. Die Aufwachzeit bis zum spontanen Augenöffnen betrug 37 ± 13 Min. Die Vitalparameter sind in Tab. 18 aufgeführt.

Tab. 18: Aufwachphase aus der Propofol/Sufentanil Anästhesie: Vitalparameter

	AWAKE	ANAESTH	Pre-EXT	Post-EXT	RECOVERY
Herzfrequenz /Min.	68 ± 13	62 ± 11*	59 ± 9*	69 ± 12	68 ± 11
MAD (mmHg)	93 ± 11	86 ± 12*	90 ± 11	100 ± 14*	96 ± 12
SO_2 (%)	98 ± 1	99 ± 1	99 ±	99 ± 1	99 ± 1
endtidales CO_2 (mmHg)		35 ± 3	36 ± 3	43 ± 6*	41,2 ± 5*
Temperatur (°C)	36,5 ± 0,4	36,4 ± 0,3	36,4 ± 0,3	36,3 ± 0,3	36,4 ± 0,4

Mittelwerte ± SD der Vitalparameter im Wachzustand (AWAKE), während Propofol/Sufentanil Anästhesie, pre-extubationem, post-extubationem und 37 ± 13 nach der Narkose (RECOVERY). MAD = mittlerer arterieller Blutdruck, SO_2 = pulsoxymetrische O_2-Sättigung, p_{et} CO_2 = endtidale CO_2-Konzentration, rektale Körpertemperatur. N = 29. * = $p < 0,05$ vs. AWAKE.

3.3.3 AEP und SEP bei Intensivpatienten unter Analgosedierung

Seit Jahren schon besteht ein Interesse, EEG-Parameter ebenfalls bei Intensivpatienten unter Analgosedierung einzusetzen [73]. Sneyd et al. hatten bei 11 Intensivpatienten, die analgosediert waren, zeigen können, daß unter physiotherapeutischen Maßnahmen eine Verkürzung der Nb Latenz der akustisch evozierten Reizantworten auftrat und sie im Sinne eines Arousalphänomens gedeutet [112]. Um die Ergebnisse dieser Studie unter standardisierter Analgosedierung zu reproduzieren, leiteten wir AEP und SEP an Intensivpatienten ab, die mit Propofol und Sufentanil postoperativ auf der Intensivstation analgosediert waren. Es sollte untersucht werden, ob krankengymnastische und physiotherapeutische Maßnahmen zu Änderungen der evozierten Reizantworten führten [85]. So sollte unsere Hypothese überprüft werden, daß somatosensorisch und akustisch evozierte Potentiale geeignet sind, den Grad der Analgosedierung bei Intensivpatienten quantitativ zu erfassen.

3.3.3.1 Methodik

Es wurden 32 Patienten/innen (ASA Klassifikation I – III, 50±13 Jahre, Gewicht: 72±16 kg, Größe: 171±9 cm), die nach einem elektiven operativen Eingriff einer postoperativen Intensivtherapie mit Analgosedierung bedurften, in die Studie einbezogen.

Analgosedierung: Für den elektiven operativen Eingriff bedurften alle Patienten einer Allgemeinanästhesie (Isofluran/N_2O, Sufentanil, Rocuronium) mit orotrachealer Intubation. Nach Verlegung auf die Intensivstation erhielten die Patienten Propofol (2 mg/kg KG/h) in Kombination mit Sufentanil (0,25 µg/kg KG/h). Während des Untersuchungszeitraumes wurden die Patienten in Abhängigkeit vom eigenen Atemantrieb mechanisch ventiliert, sei es im SIMV (synchronised intermittent mandatory ventilation) oder im PSV Modus (pressure support ventilation).

Meßzeitpunkte: AEP und SEP wurden getrennt bei allen Patienten abgeleitet. In randomisierter Reihenfolge wurde jeweils mit der einen oder anderen Meßmodalität begonnen. Es wurden zwei Ausgangmessung erhoben (BL). Dann wurde unter physiotherapeutischen Maßnahmen (standardisierte Bewegungsübungen der Extremitäten, PHYSIO) und unmittelbar nach endotrachealer Absaugung (TRACHEA; in randomisierter Folge) abgeleitet. Zum Abschluß erfolgte eine EP Messung ohne Manipulation am Patienten (END). Zwischen allen Meßblöcken wurde ein Intervall von 10 Min. eingehalten. Um eine Hypoxie während der endotrachealen Absaugung zu vermeiden, wurden die Patienten 2 Min. vor Beginn der Maßnahme mit 100 % Sauerstoff ventiliert.

Meßparameter: Zeitgleich zu den SEP- und AEP-Ableitungen (s.o.) wurde die klinische Sedierung anhand folgender Skala erfaßt: 1 = kooperativ auf Aufforderung, 2 = gezielte motorische Reaktion ohne Reaktion auf Ansprache, 3 = verlangsamte, ungezielte motorische Reaktion, 4 = keine Reaktion. Während BL und END wurde der Patient angesprochen, bzw. die Reaktion auf ein leichtes Klopfen auf die Stirn registriert, sofern er nicht auf Ansprache reagierte. Während TRACHEA and PHYSIO wurde die Reaktion auf die Manipulation bzw. ebenfalls auf Ansprache berücksichtig. Außerdem wurde die Herzfrequenz (HF /Min.), der mittlere arterielle Blutdruck (MAD; mmHg), die arterielle Sauerstoffsättigung (SO_2;%), die CO_2-Konzentration, die Arm- und Körpertemperatur (°C) zeitgleich zu den EP-Messungen erfaßt.

Statistik: Es wurden die mittleren kortikalen SEP- und AEP-Latenzen und die peak-to-peak Amplituden bestimmt. Außerdem wurden die interpeak Latenzen berechnet (AEP: Pa - Na = D_PaNa, Nb – Pa = D_NbPa; SEP: P25 – N20 = D_P25N20, N35 – P25 = D_N35P25, P45 – N35 = D_P45N35, N55 – P45 = D_N55P45). Die Verteilung der Daten wurde anhand des Kolmogorov Smirnov Tests überprüft. Mittels unabhängiger t-Tests wurde ermittelt, ob die Reihenfolge der Stimulation (physiotherapeutische oder pflegerische Maßnahmen) oder die Reihenfolge des EP-Monitorings (AEP oder SEP) bedeutsam war. Die Veränderungen der SEP und AEP während der verschiedenen Meßzeitpunkte wurden mittels multivariater Varianzanalyse überprüft (Hotellings T^2; Meßwiederholungsdesign, zweifaktorielles within design). Die kortikalen Amplituden und Latenzen der SEP und AEP wurden getrennt analysiert (SEP: 5 Latenzen x 4 Zeitpunkte, 4 Amplituden x 4 Zeitpunkte; für AEP: 3 Latenzen x 4 Zeitpunkte, 2 Amplituden x 4 Zeitpunkte). A posteriori wurden verbundene t-Tests durchgeführt, um die einzelnen EP-Komponenten zu den verschiedenen Meßzeitpunkten zu vergleichen. Es wurden die Korrelationen zwischen den AEP- und SEP-Ausgangswerten und den stimulusinduzierten Veränderungen berechnet (Größenzuwachsraten). Klinische Sedierung und Vitalparameter wurden mittels Varianzanalyse mit Meßwiederholung analysiert. $P < 0,05$ führte zur Verwerfung der Nullhypothese für alle durchgeführten Analysen.

3.3.3.2 Ergebnisse

Ein Patient wurde ausgeschlossen, da infolge ausgeprägter Muskelartefakte seine EP-Komponenten nicht eindeutig zu identifizieren waren. Die AEP-Daten zweier anderer Patienten wurden in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, da die Komponente V, welche üblicherweise als Referenz für eine artefaktfreie Ableitung dient, nicht eindeutig zu erkennen war. Das mittlere Intervall zwischen der Aufnahme auf der Intensivstation und dem Beginn der EP-Messung betrug 87 ± 24 min. Mit dem Sedierungskonzept wurde grundsätzlich direkt bei Ankunft der Patienten auf der Intensivstation begonnen.

Evozierte Potentiale: Die Reihenfolge der exogenen Manipulation am Patienten oder der Reihenfolge des EP-Monitorings hatten keine Auswirkung auf die AEP- und SEP-Ergebnisse. Abbildung 18 und 19 illustrieren die AEP- und SEP-Original-Ableitungen einer Patientin.

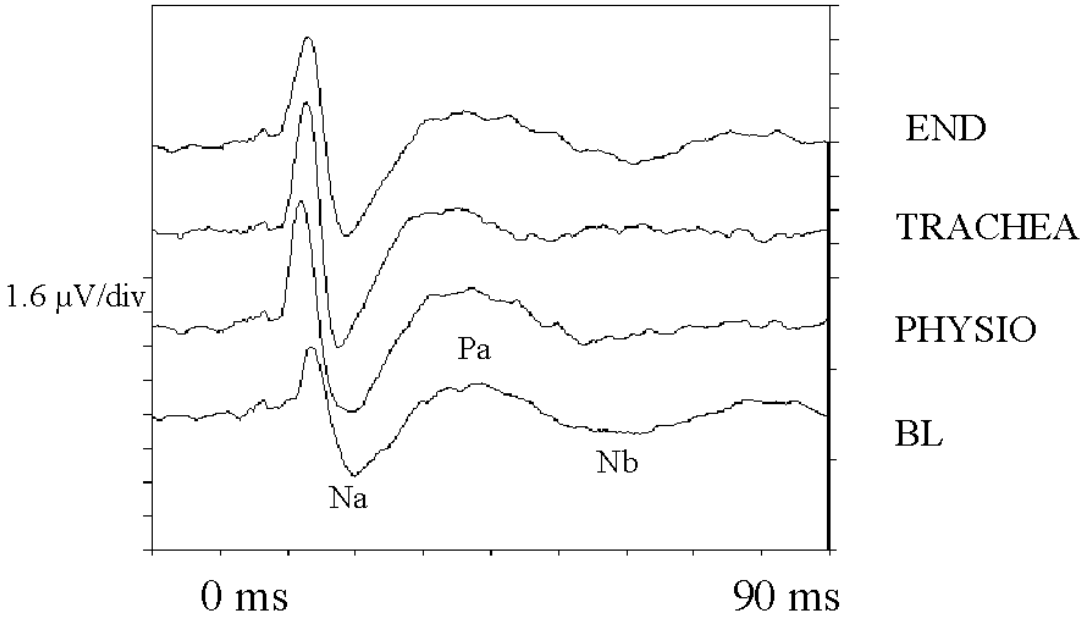

Abb. 18: MLAEP unter Analgosedierung

AEP-Original-Registrierung der 36-jährigen Patientin MM unter postoperativer Analgosedierung mit Propofol/Sufentanil. Meßzeitpunkte: BL = Ausgangsmessung, PHYSIO = unter krankengymnastischen Maßnahmen, TRACHEA = nach endotrachealer Absaugung, END = Abschlußmessung. Die mittleren AEP Komponenten sind gekennzeichnet. Im Rahmen der Maßnahmen kommt es zum Amplitudenanstieg der Komponente NaPa und einer Verkürzung der Latenz Nb.

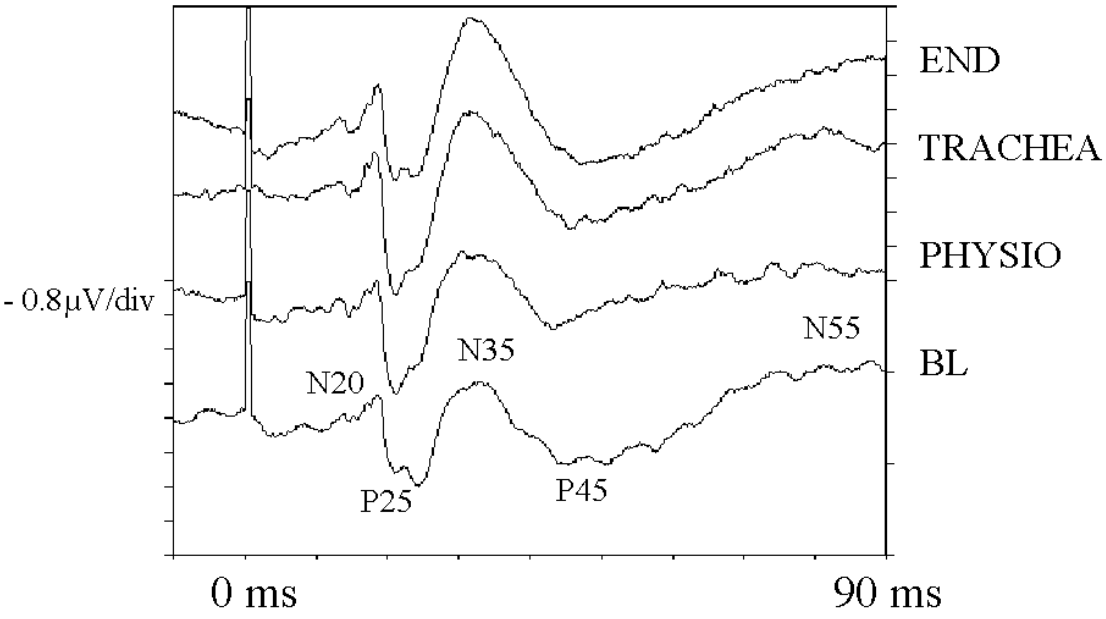

Abb. 19: SEP unter Analgosedierung

SEP-Original-Registrierung nach elektrischer Stimulation des N. medianus der 36-jährigen Patientin MM während Analgosedierung mit Propofol/Sufentanil. Meßzeitpunkte: BL = Ausgangsmessung, PHYSIO = unter krankengymnastischen Maßnahmen, TRACHEA = nach endotrachealer Absaugung, END = Abschlußmessung. Die mittleren SEP-Komponenten sind gekennzeichnet. Unter Absaugmaßnahmen kommt es zum deutlichen Anstieg der Amplitude N20P25.

AEP: Die Tab. 19 faßt die Mittelwerte und SD der AEP-Latenzen und -Amplituden zusammen. Mit Ausnahme der Amplitude NaPa wichen die AEP-Komponenten nicht von einer Normalverteilung ab. Daher wurden die Latenzen varianzanalytisch ausgewertet, die Amplituden hingegen mit nicht-parametrischen Tests (Friedman Test). Hotellings T^2 zeigte signifikante Haupteffekte für die AEP-Latenzen und die interpeak Latenzen beim Vergleich der verschiedenen Meßzeitpunkte auf ($p < 0{,}004$; Tab. 20). Darüber hinaus bestand eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Latenzkomponenten und dem Zeitpunkt. Die univariate Prüfung ergab eine signifikante Abnahme der Latenz Nb ($p \leq 0{,}001$) und der interpeak Latenz D_NbPa ($p \leq 0{,}007$) während endotrachealer Absaugung und physiotherapeutischer Maßnahmen im Vergleich zur Ausgangmessung. Die Berechnung der Größenzuwachsraten zeigte eine negative Korrelation zwischen der Latenz Nb und den stimulationsbe-

dingten Veränderungen, d. h. der Effekt der Stimulation war bei Patienten mit kurzer Nb ausgeprägter ($p < 0,001$). Der Friedman Test zeigte eine Zunahme der Amplitude NaPa, während endotrachealer Absaugung war der Zuwachs am ausgeprägtesten ($p < 0,001$).

Tab. 19: MLAEP unter Analgosedierung

	BL	TRACHEA	PHYSIO	END
Na (ms)	20,6 ± 2,4	19,8 ± 2,2	20,1 ± 1,8	20,4 ± 1,6
Pa (ms)	37,0 ± 4,6	36,0 ± 3,6	35,9 ± 4,2	37,3 ± 4,0
Nb (ms)	62,6 ± 10,6	56,8 ± 8,8 *	58,1 ± 9,4 *	61,0 ± 9,7
NaPa (µV)	1,3 ± 1,1	2,7 ± 3,4 *	1,9 ± 1,5	2,1 ± 2,6
PaNb (µV)	1,0 ± 0,5	1,3 ± 0,7	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,7

Mittelwerte und SD der AEP-Latenzen Na, Pa und Nb und AEP peak-to-peak Amplituden NaPa und PaNb. Meßzeitpunkte: BL = Ausgangsmessung, PHYSIO = unter krankengymnastischen Maßnahmen, TRACHEA = nach endotrachealer Absaugung, END = Abschlußmessung. N = 29 Intensivpatienten unter Analgosedierung mit Propofol und Sufentanil. * = $p < 0,05$ vs. BL.

Tab. 20: AEP-Latenzen während Analgosedierung: Ergebnisse der MANOVA

Effect	Hotellings T^2	Exact F	DF (Hyp)	Df 2 (Error)	p
Latenz	35,73	482,35	2	27	<0,001
Zeitpunkt	1,31	11,37	3	26	<0,001
Latenz / Zeitpunkt	0,97	3,7	6	23	0,010

Globale statistische Signifikanz MANOVA (Hotellings T^2, Meßwiederholungdesign) für die kortikalen AEP-Komponenten mittlerer Latenz: Abhängige Variable: Latenz; unabhängige Variable: Latenzkomponente (3 Kategorien), Zeitpunkt (4 Kategorien). Df = Freiheitgrad.

SEP: Tab. 21 faßt die Mittelwerte und SD der SEP-Latenzen und Amplituden zusammen. Der Kolmogorov Smirnov Test unterstützte die Annahme der Normalverteilung sämtlicher Parameter. Hotellings T^2 zeigte signifikante Haupteffekte und Wechselwirkungen zwischen dem Zeitpunkt und den SEP Latenzen ($p = 0,025$), den interpeak Latenzen ($p = 0,049$) und den Amplituden ($p = 0,038$; Tab. 22) auf. Im Vergleich zur BL ergab die univariate Analyse eine Reduktion der P25 ($p < 0,001$) und der interpeak Latenz D_P25N20 ($p = 0,001$) während endotrachealer Absaugung hingegen stieg die Amplitude P25N35 an ($p = 0,038$).

Tab. 21: SEP-Latenzen und Amplituden während Analgosedierung

	BL	TRACHEA	PHYSIO	END
N20 (ms)	21,7 ± 1,8	21,5 ± 1,8	21,5 ± 2,0	21,7 ± 1,8
P25 (ms)	28,8 ± 2,9	27,5 ± 3,2 *	28,3 ± 3,2	28,1 ± 2,9
N35 (ms)	39,9 ± 7,5	39,0 ± 6,9	38,7 ± 6,8	38,9 ± 6,9
P45 (ms)	59,5 ± 13,0	59,2 ± 12,2	58,6 ± 13,4	58,5 ± 13,7
N50 (ms)	97,2 ± 19,7	96,1 ± 16,9	98,3 ± 21,3	97,1 ± 22,5
N20P25 (µV)	3,5 ± 2,1	3,6 ± 1,9	3,5 ± 2,0	3,5 ± 2,1
P25N35 (µV)	2,9 ± 1,7	3,3 ± 1,7 *	3,0 ± 1,7	3,1 ± 1,9
N35P45 (µV)	1,9 ± 0,9	2,2 ± 1,0	2,1 ± 1,1	2,0 ± 1,1
P45N50 (µV)	1,5 ± 0,8	1,6 ± 1,1	1,6 ± 1,0	1,6 ± 0,9

Mittelwerte und SD der kortikalen SEP-Komponenten: Latenzen: N20, P25, N35, P45, N50; peak-to-peak Amplituden: N20P25, P25N35, N35P45, P45N50. Meßzeitpunkte: BL = Ausgangsmessung, PHYSIO = unter krankengymnastischen Maßnahmen, TRACHEA = nach endotrachealer Absaugung, END = Abschlußmessung. N = 29 Intensivpatienten unter Analgosedierung mit Propofol und Sufentanil. * = $p < 0,05$ vs. BL (abhängiger t-Test).

Tab. 22: SEP unter Analgosedierung: Ergebnisse der MANOVA

Effect	Hotellings T^2	Exact F	DF (Hyp)	Df 2 (Error)	p
Amplitude	1,13	9,41	3	25	<0,001
Zeitpunkt	0,24	2,03	3	25	0,135
Amplitude/Zeitpunkt	1,29	2,59	9	19	0,038
Latenz	20,82	124,94	4	24	<0,001
Zeitpunkt	0,08	0,66	3	25	0,582
Latenz/Zeitpunkt	2,16	2,88	12	16	0,025

Globale statistische Signifikanz MANOVA (Hotellings T^2, Meßwiederholungsdesign) für die kortikalen SEP-Komponenten mittlerer Latenz. Abhängige Variable: Amplitude/Latenz; unabhängige Variable: Amplituden/Latenzkomponente (4/5 Kategorien), Zeitpunkte (4 Kategorien). Df = Freiheitgrad.

Vitalparameter und klinische Daten: Während krankengymnastischer und pflegerischer Maßnahmen änderten sich die klinischen Sedierungsscores, was einer Abnahme des Sedierungsgrades anzeigte (AER: BL: 4±0; TRACHEA: 1,8±1 *; PHYSIO: 2,1±1.1 *; END 4±0. MnSSER: BL: 4±0; TRACHEA: 1,6±1,1 *; PHYSIO: 2±1,1 *, END: 4±0 [* = $p < 0,001$]). Die klinische Zustandsänderung war begleitet

von einer leichten Zunahme der Herzfrequenz und einer signifikanten Zunahme des MAD (AEP: BL: 83±15; TRACHEA: 91±16 *; PHYSIO: 87±15 *; END 82±14. SEP: BL: 84±15; TRACHEA: 93±16 *; PHYSIO: 88±13 *, END: 82±15 [* = $p < 0,005$]). Die O_2 Sättigung, das arterielles CO_2, die rektale Körper- und Armtemperatur blieben im Meßzeitraum konstant. Zu keinem Meßzeitpunkt bestanden für die AEP- und SEP-Messungen Unterschiede in den Vitalparametern. Keiner der 25 Patienten, die 48 Stunden nach der Untersuchung mittels eines strukturierten Interviews befragt wurden, gab ein explizites Erinnerungsvermögen für die durchgeführte Untersuchung an.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus den vier vorgestellten Studien lassensich folgende wesentlichen Ergebnisse zusammenfassen:

1) Unter chirurgischer Stimulation kommt es zur Größenzunahme der SEP-Amplituden, insbesondere der kortikalen Primärantwort N20P25, so daß die anästhetikabedingten SEP-Veränderung unter Isofluran/Lachgas Anästhesie teilweise reversibel sind. Es zeigten sich unter diesem Narkoseregime keine Veränderungen der mittleren AEP-Komponenten während chirurgischer Stimulation.

2) In Abhängigkeit von der abklingenden Narkotikawirkung während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie sind die anästhetikabedingten Veränderungen von somatosensorisch und akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz graduell reversibel. Das gilt sowohl nach einer Narkoseführung mit Isofluran als auch mit Propofol/Sufentanil. Am klinischen Endpunkt der hier vorgestellten Studien (ca. 30 Minuten nach Beendigung der Narkotikazufuhr, wenn die Patienten spontan die Augen öffneten) zeigten die im Vergleich zu den Ausgangswerten im Wachzustand weiterbestehende Verlängerungen der SEP-Latenzen ≥ 35 ms bzw. der AEP-Latenz Nb eine zerebrale Funktionseinschränkung nach Narkose an.

3) Bei Patienten, bei denen eine Allgemeinanästhesie mit Isofluran oder Propofol durchgeführt wurde, verläuft während der Aufwachphase aus der Narkose die Erholung des expliziten Erinnerungsvermögen unterschiedlich schnell. Die SEP-Latenzen P45 und N50 zeigen diese unterschiedliche Erholung der kognitiven Funktion an. So waren die SEP-Latenzen P45 und N50 bei Patienten ohne ex-

plizite Erinnerung für die unmittelbare Aufwachphase verlängert im Vergleich zu denen von Patienten mit Erinnerungsvermögen. Die AEP-Latenz Nb unterschied nur nach Propofol/Sufentanil Anästhesie zwischen Patienten mit und ohne explizitem Erinnerungsvermögen.

4) Bei kritisch kranken Patienten, die mit Propofol und Sufentanil analgosediert waren, deuten die Veränderungen der mittleren SEP- und AEP-Komponenten während durchgeführter pflegerischer und krankengymnastischer Maßnahmen auf kortikale Arousalphänomene hin. So fand sich nach endotrachealer Absaugung eine Reduktion der SEP-Latenz N25 bei einer Zunahme der Amplitude P25N35. Die AEP Latenz Nb war unter pflegerischen Maßnahmen und nach endotrachealer Absaugung im Vergleich zur Ausgangsmessung verkürzt, während die Amplitude NaPa nur bei endotrachealer Absaugung zunahm. Gleichzeitig mit den EP-Veränderungen zeigte sich anhand der Sedierungsscores eine Abnahme der klinische Sedierung.

4 Diskussion und Schlußfolgerungen

Die vorliegenden Daten zeigen, daß ein SEP-Monitoring während der Allgemeinanästhesie unter chirurgischer Stimulation, während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie und bei kritisch kranken Patienten unter Analgosedierung zufriedenstellend durchgeführt werden kann. Die besondere Situationen im Operationssaal und auf der Intensivstation erfordern ein sehr exaktes methodisches Vorgehen, um trotz zahlreicher elektrischer Interferenzen und myogener Überlagerungen artefaktfreie EP-Signale zu erhalten. Eine schonende Gewöhnung der Patienten an den elektrischen Reiz ist insbesondere dann notwendig, wenn ein Vergleich von Ausgangswerten im Wachzustand mit den anästhetikabedingten Veränderungen von EP angestrebt wird, da die Stimulationsintensität im Wachzustand und während Narkose konstant zu halten ist.

4.1 Evozierte Potentiale und Anästhetika

4.1.1 SEP und Anästhetika

Die Untersuchungen während der Aufwachphase aus der Narkose haben gezeigt, daß es unter Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Lachgas und Propofol/Sufentanil zu ausgeprägten Änderungen der kortikalen SEP-Komponenten mittlerer Latenz kommt. Die Ausgangswerte in den beiden anderen Studien stehen hiermit in Einklang. Als grundsätzliches Muster ist eine deutliche Amplitudenreduktion (mit Ausnahme des primären kortikalen Komplexes N20P25 unter Propofolgabe) und eine ausgeprägte Latenzverlängerung unter Anästhetikagabe zu verzeichnen. Des weiteren zeigt sich, daß die Wirkungen von Anästhetika auf die SEP-Komponenten ≥ 35 ms ausgeprägter sind als auf den N20P25-Komplex. Als Folge sind diese Komponenten bei manchen Patienten in chirurgischer Anästhesietiefe vollständig unterdrückt.

Zeitgleich zum klinischen Erwachen sind die SEP-Veränderungen während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie graduell reversibel. Am klinischen Endpunkt der Messungen, als die Patienten spontan ihre Augen öffneten und einen Gegenstand korrekt bezeichneten, waren die SEP-Latenzen ≥ 35 ms im Vergleich

zu den korrespondierenden Ausgangswerten noch verlängert. Aus der multivariaten Analyse ergab sich, daß die SEP-Latenzen die abnehmende Anästhesietiefe während der Aufwachphase exakter widerspiegeln als die Amplituden. Zusammengefaßt ergibt sich, daß wir den 1. Teil unserer Arbeitshypothese – „die mittleren Komponenten von SEP (und AEP) verändern sich dosisabhängig in Abhängigkeit vom Narkotikum in Amplituden und Latenzen und eignen sich als Parameter zur Quantifizierung von Narkotikawirkungen“ – in Bezug auf die hier gewählten Narkotikaregimes mit Isofluran/Lachgas und Propofol/Sufentanil bestätigt sehen.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit bisherigen Untersuchungen zu SEP unter Narkotikawirkungen, wobei einschränkend erwähnt werden muß, daß nur vereinzelt die Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie, die kortikalen Komponenten ≥ 35 ms oder die Ausgangswerte im Wachzustand in diesen Studien berücksichtigt wurden. So wurde für Isofluran beschrieben, daß sich dosisabhängig die SEP-Amplituden vermindern und die Latenzen verlängern [72,80,93]. In einer Probandenstudie konnte gezeigt werden, daß Lachgas die Amplitude N20 ohne Änderung der korrespondierenden Latenz reduziert und einen synergistischen Effekt in Kombination mit Isofluran ausübt [55,107]. Thornton et al. identifizierten in acht anästhesierten Patienten die Komponenten N35 und P45, die dem kortikalen Komplex N20-P25 als posititve und negative Auslenkung folgten [124]. Sie konnten dokumentieren, daß Isofluran und Lachgas die Latenzen der Komponenten N20 und P25 statistisch signifikant unterschiedlich beeinflußten. Im Gegensatz dazu bestand kein Unterschied in der Wirkung beider Substanzen auf die Komponenten N35 und P45. Während Isofluran die Amplituden P25-N35 und N35-P45 deutlich supprimierte, war der Effekt von Lachgas auf die P15-N20 und N20-P25 ausgeprägter. In Anlehnung an ihre früheren Untersuchungen formulierten die Autoren die Hypothese, daß die Veränderungen der subkortikalen Komponenten den analgetischen Effekt von Lachgas widerspiegeln, während die nachfolgenden Wellenformen sensibel auf die hypnotische Wirkung des Isoflurans reagieren. Aufgrund unterschiedlicher Ableitetechniken und statistischer Auswertung ist ein Vergleich mit unseren Ergebnissen eingeschränkt. Um einen differentiellen Effekt von Isofluran und Lachgas nachzuweisen, wäre aber eine Studie notwendig, in der überprüft wird, welche Wirkungen graduelle Änderungen von Konzentrationen, getrennt für jedes der beiden Anästhetika, auf SEP ausüben. In Bezug auf Propofol ist bekannt, daß der N20P25-Komplex in der Latenz verlängert wird, während die Amplitude nahezu unverändert bleibt [47,95]. Die nachfolgenden Komponenten wurden zuvor nicht detailliert beschrieben.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse ist die Zuordnung der Effekte zu den einzelnen Substanzen nicht möglich. Eine Vielzahl an Einflußfaktoren, die sich möglicherweise addieren oder potenzieren, müssen berücksichtigt werden. Darin spiegelt sich die reale klinische Situation wider, unter der sich die Monitorverfahren in der klinischen Routine bewähren müssen. Die Patienten erhielten intraoperativ wiederholt Opioide (Fentanyl, Sufentanil). Auch wenn die letzte Gabe im Schnitt mehr als eine Stunde zurücklag, bevor die EP-Messungen durchgeführt wurden, ist nicht sicher auszuschließen, daß hierdurch die Ergebnisse beeinflußt wurden. Der Effekt von kleinen Opioiddosen auf SEP ist bisher nicht detailliert untersucht worden. Kalkmann et al. berichteten, daß eine signifikante Verlängerung der Komponenten P1 und N1 und eine Reduktion der Amplitude N1P2 von N. tibialis evozierten Potentialen während hochdosierter Infusion mit Fentanyl oder Sufentanil auftraten [47].

Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß die EP-Messungen in Narkose nach durchgeführtem operativen Eingriff erfolgten. Prinzipiell wird davon ausgegangen, daß die chirurgische Stimulation zur Narkosetiefe beiträgt. Ob und welchen Einfluß ein stattgehabtes operatives „Trauma“ auf die zerebrale Aktivität und damit auf evozierte Potentiale ausübt, ist nicht bekannt. Last not least änderten sich in den hier vorgestellten Untersuchungen während der Narkose und der Aufwachphase die vegetativen Parameter im Vergleich zum Wachzustand. Trotz der Bemühungen, die Körpertemperatur perioperativ konstant zu halten, war ein leichtes, klinisch nicht relevantes Abfallen nicht zu vermeiden. Es ist bekannt von Untersuchungen an Patienten während induzierter Hypothermie unter extrakorporaler Zirkulation im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe, daß eine Latenzverlängerung zwischen 1,1 und 1,7 ms/°C für die N20 Komponente auftreten kann [77,92]. Die Latenzverlängerung der nachfolgenden Komponenten wurde als noch ausgeprägter beschrieben. Demgegenüber stehen Ergebnisse anderer Studien, die belegen, daß geringe Änderungen der Körpertemperatur, des Blutdruckes und eine leichte Hyperkapnie die EP nicht wesentlich beeinflussen [45,56]. Unsere Untersuchungen stützen diese Resultate, da trotz geringer Unterschiede in der Körpertemperatur die Latenzveränderungen der Komponenten N20 und P25 während der Aufwachphase vollständig reversibel waren. Eine Beeinflussung unserer Ergebnisse hinsichtlich der Komponenten N35, P45 und N50 ist hingegen nicht sicher auszuschließen, wird aber als unwesentlich im Rahmen der Gesamtaussage erachtet.

Es wird postuliert, daß ein ideales Meßinstrument die Narkosetiefe unabhängig von den verwendeten Anästhetika quantifizieren soll [25]. Unsere Ergebnisse zeigen als Reaktionsmuster eine Amplitudenminderung und eine Latenzverlängerung der mitt-

leren kortikalen SEP unter Narkotika. Entsprechend der Ergebnisse der multivariaten Analysen bilden die Latenzveränderungen die Aufwachphase aus der Narkose exakter ab als die übrigen EP-Amplituden. Auffällig war demgegenüber, daß die Amplitude N20P25 unter Propofol unverändert blieb, während sie unter Isofluran/N_2O deutlich reduziert war. Somit ist dieser Parameter nicht unabhängig vom verwendeten Anästhetikum. Läßt sich daraus nun schließen, daß die Anästhesietiefe zwischen den beiden gewählten Verfahren zum Zeitpunkt der Messung in Narkose unterschiedlich war? Oder bildet sich hier ab, daß die zentralen Wirkmechanismen der gewählten Anästhetika unterschiedlich sind, ohne daß daraus direkt ein quantitatives Maß für die Pharmakodynamik abzuleiten ist? Aufgrund unserer Ergebnisse und der Datenlage in der Literatur ist letzteres wahrscheinlicher. Die von uns gewählten Narkotikakombinationen waren eng angelehnt an die gängigen klinischen Routineverfahren, d. h. waren empirisch gewählt. Klinisch bestand jeweils chirurgische Anästhesietiefe. Die volatilen Anästhetika werden anhand des MAC-Konzeptes (= minimale alveoläre Konzentration eines volatilen Anästhetikums, bei der 50 % der Patienten auf eine Hautinzision keinerlei motorische Reaktionen zeigen) miteinander verglichen. Als analoges Maß für iv. Anästhetika gilt die CP50 [62,82]. Allerdings gibt es zu den Kombinationsschemata, die hier gewählt wurden, keine exakten Angaben in der Literatur, anhand derer die CP50 nach ca. 90 Min. Narkose und unter wiederholten Bolusgaben von Opioiden zu berechnen wäre. Daher ist ein direkter Vergleich der von uns verwendeten Anästhesieregimes aufgrund pharmakokinetischer Berechnungen bisher nicht möglich. Generell ist bekannt, daß volatile Anästhetika mit Ausnahme des Lachgases als Monoanästhetika verwendet werden können. Propofol hingegen ist ein Hypnotikum, welches zur Sedierung oder, in Kombination mit Opioiden und Relaxantien, für die Allgemeinanästhesie verwandt wird. Mittels Positronen-Emmissions-Tomographie konnte kürzlich dokumentiert werden, daß verschiedene Anästhetika in unterschiedlichen Hirnarealen ein unterschiedliches Wirkungsmaximum aufweisen [1,3]. Daher liegt zur Interpretation unserer Daten nahe, daß Propofol und Isofluran in Kombination mit Lachgas eine unterschiedliche Wirkung auf die Neuronen der primären kortikalen sensorischen Rinde, welcher der N20P25 Komplex zugeordnet wird, ausüben.

Unabhängig von der Fragestellung „Narkosetiefe“ sind unsere Ergebnisse in Einklang mit den Untersuchungen, die im Rahmen des klinischen Neuromonitorings, z. B. bei neuro- oder gefäßchirurgischen Eingriffen, durchgeführt wurden. Prinzipiell wird die Verwendung von Propofol als geeignet angesehen für operative Eingriffe mit klinischem Neuromonitoring, weil der primäre kortikale Komplex nach N. medianus oder N. tibialis Stimulation gut zu identifizieren bleibt [120]. Hingegen wird die

Supplementation von Lachgas aufgrund der ausgeprägten Amplitudenreduktion eher selten verwendet. In Hinblick auf die Überwachung der Integrität zentralnervöser Strukturen intraoperativ wird eine Reduktion der Amplitude von > 50 % und/oder eine Zunahme der Latenz von 10 % des kortikalen N20 Peaks als klinisch relevant angesehen [60,69]. Vereinzelt wurde beschrieben, daß eine Verlängerung der zentralen Überleitungszeit mit ausgeprägten neurologischen Defiziten postoperativ einher ging [27]. Von Primaten Modellen zur Pathogenese des akuten Schlaganfalls ist hergeleitet worden, daß eine Reduktion der lokalen Hirndurchblutung auf 14-16 ml/ 100 g/ Min. mit einer signifikanten Reduktion der Amplitude der somatosensorisch evozierten Potentiale einher geht. Dieses wird als Warnsignal für den irreversiblen Untergang von Hirngewebe angesehen [58]. Unsere Ergebnisse legen nahe, daß die abklingenden Narkotikaeffekte während der Aufwachphase aus einer Narkose mit Propofol/Sufentanil wenig mit der Interpretation des primären kortikalen Komplexes N20P25 zur Ischämiedetektion in der unmittelbaren postoperativen Phase interferieren. Allerdings spiegeln der N20P25 Komplex und die CCT nur Informationen über die Fortleitung des Signals entlang des somatosensorischen Systems von der Peripherie via Thalamus bis zum primären somatosensorischen Kortex wider.

Einer Untersuchung von Taniguchi et al. zufolge können aber auch die nachfolgenden SEP-Komponenten unabhängig von dem N20P25 Komplex Hinweise auf eine kortikale Hypoperfusion geben [120]. So zeigte ein Patient nach der Operation eines zerebralen Aneurysmas eine transiente Hemiparese. Intraoperativ war während einer Abklemmzeit der Arteria cerebri media von sieben Minuten ein Verlust der N30 Komponente aufgetreten, während N20 und P25 unverändert blieben. Auch Ducati et al. vermuteten aufgrund ihrer Untersuchung, daß SEP-Komponenten zwischen 50 und 150 ms poststimulus einen Hinweis auf Minderperfusion in Hirnarealen außerhalb der primären sensorischen Rinde zu geben vermögen [27]. Sie konnten zeigen, daß diese Komponenten bei 4 Patienten im Rahmen einer Hypotension nicht mehr nachweisbar waren. Alle Patienten zeigten postoperativ ausgeprägte neurologische Defizite. Die hier vorgestellten Ergebnisse belegen, daß die SEP-Komponten ≥ 35 ms stärker unter Anästhetika moduliert werden. Eine klare Differenzierung zwischen neuronalem Zellschaden und Anästhetikaeffekt ist von daher für diese Komponenten während der unmittelbaren Aufwachphase aus der Anästhesie schwierig.

Ein weiteres interessantes Ergebnis ist die unterschiedliche Beeinflussung des primären kortikalen Komplexes und der nachfolgenden mittleren Komponenten, insbe-

sondere auch die langsamere Erholung dieser Komponenten während der Aufwachphase. Dieses Resultat wird unter Abschnitt 8.3 diskutiert.

4.1.2 AEP und Anästhetika

Auch AEP konnten in Narkose und während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie zufriedenstellend abgeleitet werden. Die erhobenen Meßwerte im Wachzustand entsprachen den in der Literatur beschriebenen Absolutwerten [71,74]. Unter Anästhetikagabe kam es zu einer vollständigen Suppression der MLAEP-Komponenten, bzw. einer ausgeprägten Verlängerung der Latenzen bei Verminderung der Amplituden. Die Ergebnisse in der Aufwachphase wurden unterstützt durch die Resultate der beiden anderen Studien - AEP unter chirurgischer Stimulation und bei kritisch kranken Patienten. Während der Aufwachphase waren die anästhetikabedingten AEP-Veränderungen in Relation zum klinischen Erwachen nahezu vollständig reversibel. Am klinischen Endpunkt der Messungen, als die Patienten spontan ihre Augen öffneten, bestanden noch Latenzverlängerungen, vor allem der Komponente Nb. Eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Meßzeitpunkt und Latenzkomponenten zeigt an, daß die Veränderungen über die Zeit durch die späteren Latenzkomponenten, d. h. insbesondere die Latenz Nb, exakter wiedergegeben werden als von den übrigen AEP-Komponenten. Insofern bestätigen unsere Ergebnisse auch den 2. Teil unserer Hypothese - „die mittleren Komponenten von (SEP und) AEP verändern sich dosisabhängig in Amplituden und Latenzen in Abhängigkeit vom Narkotikum und eignen sich als Parameter zur Quantifizierung von Narkotikawirkungen“ - in Bezug auf die hier gewählten Narkotikaregimes mit Isofluran und Propofol/Sufentanil.

Die Ergebnisse unterstützen bisherige Untersuchungen zu MLAEP und Anästhetika, wobei die Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie zuvor nicht detailliert beschrieben wurde. Es ist bekannt, daß 1 MAC Isofluran zur Latenzverlängerung und Amplitudenreduktion führt [35,67]. Ein vollständiges Verschwinden der Komponenten, wie wir in 73% unserer Patienten sahen, ist bisher nur unter den volatilen Anästhetika Enfluran (1,2 Vol %) und Sevofluran (1,5 Vol %) beschrieben worden [121,123]. Allerdings war in der Studie, in der wir den Einfluß der chirurgischen Stimulation untersuchten, ebenfalls nur bei fünf von 18 Patienten die MLAEP nicht nachweisbar. Grund dafür war wahrscheinlich, daß eine Äquilibrierungsphase von ca. 20 – 30 Minuten trotz Anfluten mit höherer Konzentration nicht gleichzusetzen ist

mit einer 1 ½ stündigen Narkoseführung mit 1 MAC Isofluran unter Supplementation von Sufentanil. Newton et al. untersuchten MLAEP unter subanästhetischen Konzentrationen von Isofluran (0,0, 0,1, 0,2, 0,4 Vol %) [68]. Sie dokumentierten graduelle Änderungen der MLAEP-Latenzen und -Amplituden, wobei eine engere Korrelation mit der Fähigkeit der Patienten zu kooperieren als zur endtidalen Isofluran-Konzentration bestand. Im Gegensatz zu ihren Daten waren in unserer Studie die Amplituden weniger geeignet, um Änderungen der zerebralen Aktivität unter subanästhetischen Isoflurankonzentrationen abzubilden. Es mag darin begründet sein, daß während des Wachzustandes und der Aufwachphase die Amplitude NaPa sehr große inter-individuelle Unterschiede aufwies. Möglicherweise ist dieses auf den Einfluß des postaurikularen Reflexes zurückzuführen, welcher in Narkose nicht nachweisbar ist, aber im Wachzustand sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

Unsere Ergebnisse sind ebenfalls überwiegend in Einklang mit denen von Untersuchungen, die MLAEP während der Einleitung und Aufrechterhaltung einer Anästhesie mit Propofol zum Ziel hatten. Thornton et al. beschrieben bei sechs Patienten eine Verminderung der Amplituden Pa und Nb bei Verlängerung der korrespondierenden Latenzen unter Anästhesie mit 70 Vol. % Lachgas unter Supplementation von steigenden Propofolgaben [127]. Sie dokumentierten einen linearen Zusammenhang zwischen den MLAEP-Komponenten und der Plasmakonzentration von Propofol. Savoia et al. konnten an drei weiblichen und drei männlichen Patienten zeigen, daß im Vergleich zum Wachzustand die Komponenten Pa und Nb unter Propofol dosisabhängig in der Latenz verlängert und in der Amplitude vermindert wurden. In der Studie wurde eine Anästhesie mit 66 Vol. % Lachgas unter Gabe von 54 bzw. 104 µg /kg /Min. Propofol durchgeführt. Die MLAEP-Latenzen waren im Wachzustand sehr kurz (Pa 20 ms; Nb 28 ms) und lagen unterhalb der in der Literatur beschriebenen Werte [74]. Tooley et al. strebten in ihrer Untersuchung die Bestimmung einer Dosis-Wirkungskurve an. Dabei führten Propofol Plasmakonzentrationen oberhalb von 6µg/ ml zu einer vollständigen Unterdrückung der MLAEP [129]. Sie fanden, daß eine quadratische Gleichung die Verhältnisse deutlich besser beschrieb als eine lineare, was im Gegensatz zu den o.g. Ergebnissen von Thornton et al. steht. Interessanterweise kalkulierten sie einen Schwellenwert von 53 ms für die Nb Latenz mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 96 %, um zu differenzieren, ob der Lidreflex auslösbar oder erloschen war. Bei unseren Patienten war vor der Extubation, als die Patienten noch den endotrachealen Tubus tolerierten, die Nb Latenz im Mittel 54 ms. Nach der Extubation, als die Patienten auf Ansprache die Augen öffneten, betrug die Nb Latenz im Mittel 48 ms. Chassard et al.

leiteten BAEP und MLAEP unter Monoanästhesie mit steigenden Propofoldosen ab. Im Gegensatz zu den BAEP waren die MLAEP bei Gabe von 7 mg /kg /h so beeinträchtigt, daß eine eindeutige Identifikation der einzelnen Komponenten nicht mehr möglich war [18]. Das steht im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, wobei der stattgehabte operative Eingriff (Chassard untersuchte seine Patienten während Narkoseeinleitung präoperativ) möglicherweise unsere Ergebnisse beeinflußt hat. Zum jetzigen Zeitpunkt wird kontrovers diskutiert, welchen Einfluß die chirurgische Stimulation auf die MLAEP hat (s. Abschnitt 8.2).

Wie bereits für die SEP aufgeführt, sind auch bei der Interpretation der Ergebnisse für die AEP verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Es gibt keine detaillierten Untersuchungen über Sufentanil Bolusgaben und MLAEP. Schwender et al. konnten in einer Untersuchung an 20 kardiochirurgischen Patienten zeigen, daß bei Einleitung der Narkose (10 µg /kg Fentanyl und wiederholte Gaben von 7 µg /kg bis zu einer Gesamtdosis von 50 µg /kg) die MLAEP-Komponenten Na, Pa und Nb nur unwesentlich in Latenz und Amplitude beeinflußt wurden. Hingegen waren die nachfolgende Komponente P1 in der Latenz verlängert und die Amplitude Nb/P1 reduziert [105]. Es liegen keine Untersuchungen für die MLAEP bei Abweichungen von der Homöostase durch Hyperkapnie oder Hypoxie vor. Für die BAEP wird davon ausgegangen, daß sie erst bei extremen Abweichungen instabil werden und der Effekt mit zunehmender Latenz der Komponenten stärker ausgeprägt ist [17]. Zusammengefaßt ist daher für die MLAEP-Komponenten nicht eindeutig abgrenzbar, inwieweit hier Einzeleffekte zum Gesamtergebnis beitragen.

Ähnlich wie auch für die SEP sind die Änderungen der MLAEP ausgeprägter unter Gabe von Isofluran als unter Propofol/Sufentanil. So sind unter Isofluran die MLAEP bei 73 % der Patienten vollständig supprimiert. Hingegen sind bei der Kombination von Propofol mit Sufentanil die Komponente Nb nur bei drei Patienten und die Komponente Pa nur bei einem Patienten nicht nachweisbar. Aus denselben Gründen, wie im oberen Abschnitt für die SEP diskutiert, ist derzeit aber nicht eindeutig zu beantworten, ob ein unterschiedliches Narkoseniveau während dieser Meßzeitpunkte vorgelegen hat oder sich unterschiedliche zentralnervöse Wirkungen der Anästhetika auf die verschiedenen Generatoren der MLAEP widerspiegeln.

In Bezug auf das AEP-Monitoring zur Überwachung von zerebralen Strukturen ist zu vermerken, daß hier nahezu ausschließlich die BAEP oder die P300 als ereigniskorreliertes Potential zur Anwendung kommt [37]. Da die MLAEP im Wachzustand inter-individuell sehr stark variieren, was sich auch in den hier vorgestellten Studien zeigte, und die Überlagerung durch muskuläre Einstreuungen kontrovers diskutiert

wird, haben die MLAEP innerhalb der Audiologie, Neurologie, als elektrophysiologisches Monitoring zur Überwachung neuronaler Leitungsbahnen intraoperativ oder auf der Intensivstation nahezu keine Bedeutung erlangt [15]. Im Gegensatz dazu richten sich die Interessen in der Anästhesie bevorzugt auf die MLAEP, wobei der Latenz Nb mit der Frage „Anästhesietiefe“ in den meisten Studien wie auch in unserer die größte Bedeutung zukommt [128].

4.2 Evozierte Potentiale und exogener Stimulus

4.2.1 SEP und exogene Stimulation

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen konnten wir nach N. medianus Stimulation SEP reproduzierbar unter exzitatorischer Stimulation ableiten, sei es während chirurgischer Maßnahmen in Allgemeinanästhesie mit Isofluran/Lachgas, sei es unter pflegerischen und krankengymnastischen Maßnahmen an Intensivpatienten unter Analgosedierung mit Propofol/Sufentanil. Unter chirurgischer Stimulation fand sich bei unveränderten Latenzen eine Größenzunahme der SEP-Amplituden N20P25 und P25N35, welche mit der Stärke des chirurgischen Stimulus (Hautinzision, Periostpräparation) korrelierte. Die chirurgische Intervention führte zeitgleich zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des MADs. Nach klinischer Interpretation deutet das auf ein für die operativen Maßnahmen ungenügendes Anästhesieniveau hin. Dabei wurde aufgrund unterschiedlicher Anstiege der Kreislaufparameter die Präparation des Periostes als schmerzhafter als die Hautinzision eingeschätzt. Die Effekte waren ausgeprägter für die Komponente N20P25, die bei allen Patienten unter der Periostpräparation zunahm, während die nachfolgende Amplitude P25N35 nur bei 13 von 18 Patienten anstieg.

Bei Intensivpatienten unter Analgosedierung mit Propofol/Sufentanil konnten wir nachweisen, daß es nach endotrachealer Absaugung zu einer Zunahme der Amplitude P25N35 und einer Abnahme der Latenz P25 kam. Da die Intensivpatienten nicht relaxiert waren, wurde in Anlehnung an den Ramsay Score ebenfalls die klinische Sedierung erfaßt [79]. Dabei zeigte sich unter Manipulation am Patienten eine Abnahme des klinischen Sedierungsgrades, welche von Veränderungen der Kreislaufparameter, insbesondere einer Zunahme des MADs, begleitet war. Daher interpretieren wir die SEP-Änderungen in beiden Studien als elektrophysiologisches Kor-

relat einer kortikalen Arousalreaktion infolge einer Abflachung des Anästhesieniveaus, bzw. der Sedierung. Wir sehen unsere beiden Hypothesen, unter Einschränkung einer Verallgemeinerung bei den gewählten methodischen Ansätzen, bestätigt: 1. Durch Anästhetika induzierte Veränderungen der SEP (und AEP) sind unter chirurgischer Stimulation reversibel und eignen sich als Parameter zur Quantifizierung von Narkosetiefe. 2. SEP (und AEP) sind geeignet, bei kritisch kranken Patienten den Grad der Analgosedierung quantitativ zu erfassen.

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob eine Amplitudenzunahme verschiedener SEP-Wellen die analgetische Komponente der Anästhesietiefe widerspiegelt [29,84,126]. Man weiß von Untersuchungen an Patienten mit Ischialgien, daß die Ausübung des Lasegue‘ Manoevers auf der betroffenen Seite zu einer Größenzunahme der Amplitude N150-P220 von N. tibialis evozierten Potentialen bei Akzentuierung der Schmerzsymptomatik führt [135]. Bereits 1988 zeigten Sebel et al., daß es bei 22 Patienten zu einer Zunahme der Amplitude N20P25 (6 µV) und einer Reduktion der N20 Latenz um 0,5 ms nach Hautinzision kam [109]. In der Untersuchung lagen allerdings keine steady state Bedingungen vor. Nach einer Narkoseeinleitung mit einer „Schlafdosis“ Thiopental und anschließender Intubation erfolgte eine Bolusapplikation von 1,5 µg/ kg Fentanyl vor Hautschnitt. Eine Abgrenzung des Effekts der chirurgischen Maßnahme von den Effekten der an- bzw. abflutenden Anästhetika war daher nicht möglich, was die Unterschiede zu unseren Ergebnissen erklären könnte. Weitere Hinweise darauf, daß SEP nützlich seien, die kortikale Reaktion auf chirurgische Maßnahmen zu erfassen, ergab eine Untersuchung von Freye et al.. Die Reduktion der N100 Amplitude unter Gabe von Propofol (2 mg/ kg und 100 µg/ kg/ Min. in 66 % Lachgas) war während des chirurgischen Eingriffes bei Einsetzen der Abdominalsperrer nahezu reversibel [29]. Crabb et al. zeigten, daß unter Gabe von Remifentanil die SEP-Komponenten P14N20 und N20P25 reduziert, hingegen die nachfolgenden P25N35 und N35P45 in der Amplitude zunahmen [21]. Nach Intubation kam es zur Zunahme der Amplituden P15N20 und N20P25. Die Autoren stellten daher die Hypothese auf, daß in spezifischen Veränderungen der verschiedenen subkortikalen und kortikalen SEP-Wellen die analgetische bzw. hypnotische Komponente der Anästhesie abgebildet wird.

Eine Beurteilung, ob die hier beschriebenen Ergebnisse spezifisch nozizeptiv vermittelt oder als unspezifisches kortikales Arousalphänomen zu betrachten sind, ist derzeit aus meiner Sicht nicht abschließend möglich. Eine vergleichende statistische Analyse unserer beiden Studien ist nicht sinnvoll, da die Studiendesigns

wegen der gewählten Patientenkollektive unterschiedlich waren. Ebenso gilt für die oben zitierten Arbeiten, daß das Anästhesieniveau sehr unterschiedlich war. Außerdem unterscheiden sich die Interventionen, wobei man in Bezug auf die Reizstärke bei unseren Studien eine Reihenfolge wie Krankengymnastik < endotracheale Absaugung < Hautschnitt < Periostpräparation unterstellen würde. Prinzipiell werden mehrere sensorische Systeme (somatosensorisch, nozizeptiv) gleichzeitig aktiviert. Von Probandenstudien mit Schmerzreiz evozierten Potentialen ist bekannt, daß die Amplituden der späten Komponenten (> 100 ms) mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung korrelieren [40]. Kochs et al. konnten zeigen, daß nach einer ca. 10-fachen Erhöhung der Stimulusintensität die Schmerzreiz evozierten Potentiale erneut unter Halothan Narkose nachweisbar waren, nachdem sie nach Narkoseeinleitung vollständig unterdrückt waren [51]. Grundsätzlich ist aus der Schmerzforschung bekannt, daß das subjektive Schmerzempfinden, insbesondere auch postoperativ, inter-individuell sehr unterschiedlich ist und komplexen Einflußfaktoren unterliegt [36]

So ergibt sich zusammengefaßt, daß SEP unter bestimmten Anästhesiebedingungen ein kortikales Arousalphänomen auf einen exzitatorischen Reiz aufzeigen können.

4.2.2 AEP und exogene Stimulation

Auch MLAEP konnten bei Patienten während Allgemeinanästhesie und Analgosedierung unter exogener Stimulation zufriedenstellend abgeleitet werden. Unter chirurgischer Stimulation in Allgemeinanästhesie waren für die MLAEP keine signifikanten Unterschiede über die Zeit meßbar. Allerdings waren bei fünf Patienten die Komponenten Pa und Na unter Periostpräparation nachweisbar, während sie zuvor unterdrückt waren. Unter Analgosedierung ergab sich ein anderes Bild. Es trat eine signifikante Verkürzung der Latenz Nb unter pflegerischen und physiotherapeutischen Maßnahmen auf, und die Amplitude NaPa nahm im Vergleich zu den Ausgangswerten zu. Bei gleichzeitigen Veränderungen der vegetativen Parameter und des klinischen Niveaus der Sedierung sind die MLAEP-Änderungen als elektrophysiologisches Korrelat einer kortikalen Arousalreaktion zu interpretieren. Damit sehen wir unsere Hypothese – durch Anästhetika induzierte Veränderungen der (SEP und) AEP sind unter chirurgischer Stimulation reversibel und eignen sich als Parameter zur Quantifizierung von Narkosetiefe – bei dem hier gewählten Narkoseregime nicht

bestätigt. Hingegen wird die Hypothese – (SEP und) AEP sind geeignet, bei kritisch kranken Patienten den Grad der Analgosedierung quantitativ zu erfassen – unter Einschränkung einer Verallgemeinerung bei den gewählten methodischen Ansätzen, bestätigt.

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob MLAEP empfindliche Parameter sind, um Veränderungen der zerebralen Aktivität während chirurgischer Stimulation zu erfassen. So zeigten Thornton et al. eine Zunahme der Amplitude Nb (8 von 11 Patienten) und des nachfolgenden Komplexes Pb/Pc (9 von 11 Patienten) unter chirurgischer Stimulation während Halothan/Lachgas Anästhesie [126]. Hingegen fand dieselbe Gruppe während Intubation und chirurgischer Inzision bei 12 Patienten keine Änderungen der MLAEP, trotz eines Anstieges der Herzfrequenz und des diastolischen Blutdruckes [63]. Die Patienten hatten Propofol in Kombination mit Remifentanil erhalten. Die Autoren deuteten ihre Ergebnisse so, daß die Variablen unterschiedliche Aspekte der Narkosetiefe abbildeten. DeBeer et al. dokumentierten bei Sternotomie signifikante Anstiege der Amplituden Nb und Pb ($p < 0{,}046$ und $p < 0{,}017$) unter Gabe von Propofol und Alfentanil [24]. Schwender et al. hingegen konnten keine Veränderungen der mittleren AEP-Komponenten nach Hautinzision oder Sternotomie unter drei verschiedenen Anästhesieregimes (Propofol/Fentanyl, Isofluran/Fentanyl und Flunitrazepam/Fentanyl) nachweisen [101]. Ebenso zeigten Kochs et al. in einer Multicenter-Studie Limitationen auf, mittels MLAEP oder Parametern der spontanen EEGs motorische Reaktionen auf chirurgische Hautinzision als Ausdruck einer Aufwachreaktion vorherzusagen [49]. Allerdings ist bei der Interpretation zu berücksichtigen, daß eine motorische Reaktion auf eine exogene Stimulation nicht notwendigerweise sich in Veränderungen des EEGs widerspiegeln muß, da es sich vorwiegend um spinale Mechanismen handeln kann.

Bei exogener Stimulation an Patienten unter Analgosedierung verhalten sich die MLAEP dagegen einheitlicher. So konnten wir in unserer Untersuchung die Ergebnisse einer Studie von Sneyd et al. reproduzieren, in der nachgewiesen wurde, daß die Verkürzung der Latenz Nb ein kortikales Arousal unter physiotherapeutischen Maßnahmen abbildete ($n = 11$ Intensivpatienten) [112]. Schulte-Tamburen et al. konnten nachweisen, daß die Latenz Nb die höchste Korrelation zur Ramsay Sedierungsskala aufwies [98]. Zusammengefaßt ergibt sich daraus, daß vor allem der MLAEP-Latenz Nb eine besondere Bedeutung zukommt, um kortikale Reaktionen auf exzitatorische Reize abzubilden. Ob es sich dabei um eine spezifisch nozizeptiv vermittelte Reaktion oder eine unspezifische Reaktion aufgrund einer mangelnden Hypnose bzw. Sedierung handelt, ist derzeit nicht eindeutig zu klären.

4.3 Evozierte Potentiale und kognitive Funktionen

4.3.1 SEP und Gedächtnisleistung

Wir konnten zeigen, daß sich die kortikalen SEP-Latenzen P45 und N50 während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie mit Isofluran oder mit Propofol/Sufentanil zwischen Patientinnen mit und ohne explizites Erinnerungsvermögen unterscheiden. Während des Erwachens aus der Narkose waren die Latenzen P45 und N50 bei allen Patientinnen deutlich verlängert. Die Latenzverlängerung waren bei den Patientinnen ausgeprägter, bei denen kein explizites Erinnerungsvermögen für die unmittelbare Aufwachphase bestand. Im Gegensatz zu den elektrophysiologischen Befunden glichen sich die Vitalparameter bei allen Patientinnen. Ebenfalls fand sich eine Übereinstimmung der klinischen Aspekte (Zeitpunkt der Extubation; Zeitpunkt, einen gezeigten Gegenstand korrekt zu benennen). Hingegen zeigte sich retrospektiv, daß bei Patientinnen ohne Erinnerungsvermögen die Narkosezeit signifikant länger war. Von daher liegt die Vermutung nahe, daß aufgrund der längeren Narkosedauer unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik der Substanzen ein unterschiedlicher Narkoseüberhang bei den Patientinnen während des Erwachens aus der Narkose bestanden hat. Die SEP-Veränderungen der Komponenten P45 und N50 korrelieren mit dem noch eingeschränkten Erinnerungsvermögen während der Aufwachphase. Wir sehen unsere Hypothese - SEP (und AEP) lassen Rückschlüsse auf die Modulation kognitiver Prozesse unter Narkotika zu – bei den von uns gewählten Anästhetikakombinationen als bestätigt an.

Es gibt keine weiteren Untersuchungen, die mittlere SEP-Komponenten und Gedächtnisleistung zum Gegenstand hatten. Es ist von anderen elektrophysiologischen Parametern bekannt, daß sie Hinweise auf erhaltene Gedächtnisleistung unter Anästhetika zu geben vermögen. Die Untersuchungen zu den AEP werden im nächsten Abschnitt diskutiert. Veselis et al. zeigten an zehn Probanden, daß es unter Propofol-Infusion zu einer Einschränkung der Leistung des Kurzzeitgedächtnisses kam und die Fähigkeit zur spontanen Erinnerung und zum Wiedererkennen von zuvor gezeigtem Bildmaterial deutlich vermindert war [132]. Sie konnten keine Änderungen der Aufmerksamkeit und Schläfrigkeit, gemessen anhand von visuellen Analogskalen, aufzeigen. Hingegen zeigten sich deutliche Änderungen in den ß1- und ß2-Frequenzbändern des EEG. Für den bispektralen Index (BIS), einen numerischer EEG Parameter von 0 – 100, der computergestützt

mittels bispektraler Analyse errechnet wird, konnte nachgewiesen werden, daß eine Korrelation zum Grad der Sedierung mit Propofol und dem Erinnerungsvermögen für Bilder bestand [57]. Glass et al. untersuchten den bispektralen Index an Probanden unter Gabe von Midazolam, Propofol und Isofluran. [32]. Anhand ihrer Daten berechneten Sie einen BIS_{50} bzw. BIS_{95} (i.e. der BIS Wert, der eine Wahrscheinlichkeit von 50 bzw. 95 % vorgibt) von 86 (Konfidenzintervall 85,0 –87,4) bzw. 64 (Konfidenzintervall 51,8 – 68,6) für das Erlöschen expliziter Erinnerung.

Ein interessante Beobachtung ist, daß sich die SEP-Komponenten P45 und N50 zwischen Patientinnen mit und ohne erhaltenem expliziten Erinnerungvermögen unterscheiden, während die früheren Komponenten sich gleichen. Ebenso hatte sich in unseren Untersuchungen gezeigt, daß die SEP-Komponenten ≥ 35 ms empfindlichere Parameter waren als die Komponenten < 35 ms, um das klinische Erwachen aus der Narkose wiederzuspiegeln. Sie waren während Narkose bei zahlreichen Patienten stärker beeinträchtigt. Trotz zahlreicher Untersuchungen mit Elektrokortikographie, intrazerebralen Tiefenelektroden und Magnetenzephalographie in Kombination mit bildgebenden Verfahren werden die Generatoren der verschieden SEP-Komponenten nach elektrischer Stimulation des N. medianus weiterhin diskutiert. [9,10,39,119]. Man geht davon aus, daß die N20 die synaptischen Erregungen, ausgelöst durch das Eintreffen der elektrischen Impulswelle aus der Peripherie, im kontralateralen sensorischen Projektionsareal der Hand in der Hirnrinde widerspiegelt. Es wird diskutiert, daß die Generatoren in der Area 3 b des primären sensorischen Kortex liegen [5]. Die Generatoren der nachfolgenden Strukturen sind weniger eindeutig zugeordnet und entsprechen möglicherweise Summationspotentialen kortiko-kortikaler als auch thalamo-kortikaler Projektionen [4,138]. Srisa-an et al. lokalisierten die Generatoren von mittleren kortikalen SEP-Komponenten anhand eines Modelles mit vier Dipolen, die mittels topographischen Mappings und nicht-invasiver Quellenlokalisation (non-invasive brain electrical source analysis) errechnet wurden [114]. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse in dem Sinne, daß die Generatoren der N20 und P30 aller Wahrscheinlichkeit nach in der Area 3 b und die der N60 in der benachbarten Area 1 lokalisiert sind.

Theoretisch könnten zwei Mechanismen postuliert werden, warum es sowohl unter Isofluran als auch unter Propofol zu unterschiedlichen Effekten auf den primären kortikalen Komplex N20P25 und auf die nachfolgenden SEP-Komponenten mittlerer Latenz kommt. Zum einen könnten die Neurone in den einzelnen Generatoren in Anzahl oder elektrischer Aktivität unterschiedlich von den Anästhetika beeinflußt

werden. Daraus würde folgen, daß Isofluran und Propofol auf die Neuronen in den Generatoren des primären kortikalen Komplex N20P25 einen unterschiedlichen Effekt ausüben. Im Gegensatz dazu werden die nachfolgenden Generatoren gleichsinnig beeinflußt. Zum anderen könnte es sich aber auch um einen Summationseffekt auf die verschiedenen Generatoren handeln, der mit zunehmender Latenz um so ausgeprägter ist. In Bezug auf kognitive Funktionen sind mindestens fünf anatomisch getrennte neuronale Netzwerke bekannt, die von der Perzeption des Reizes bis hin zur Wahrnehmung beteiligt sind [64]. So werden für explizite Erinnerung/Emotionen Formationen im Hippocampus und in der Amygdalaregion diskutiert. An der Wiederkennung von Gesichtern oder Objekten sind verschiedene Hirnareale in der Temporalregion beteiligt. Aus Studien mit Positronen-Emission-Tomographie ist bekannt, daß Anästhetikaeffekte nicht uniform über die verschiedenen Hirnareale verteilt sind [2]. Welche Wirkungen Anästhetika auf spezifische neuronale Strukturen entfalten, die an der Gedächtnisformation beteiligt sind, ist derzeit nicht bekannt. Ebensowenig ist derzeit bekannt, ob andere Faktoren, wie eine stressinduzierte Katecholaminsteigerung als Folge des chirurgischen Eingriffes, die Gedächtnisfunktionen modulieren und bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Aus den hier vorgestellten Untersuchungen ergibt sich zusammengefaßt, daß die Latenzverzögerungen der SEP-Komponenten N45 und P50 als elektrophysiologische Korrelate zeitgleich mit der unterschiedlichen Gedächtnisleistung der Patienten während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie auftraten. Somit spiegeln diese SEP-Änderungen die eingeschränkte kognitive Funktion als Folge der Residualeffekte der abklingenden Narkotikawirkungen wieder. Weiterführende Studien sind erforderlich, um die Ergebnisse mit anderen Anästhetika zu reproduzieren und zu klären, ob diese SEP-Komponenten auch während Allgemeinanästhesie erhaltene Gedächtnisfunktionen anzeigen können.

4.3.2 AEP und Gedächtnisleistung

Nach Propofol/Sufentanil Anästhesie war die MLAEP-Latenz Nb bei Patienten mit expliziter Erinnerung für die Aufwachphase kürzer als bei Patienten ohne Erinnerung. Allerdings war der Gruppenunterschied nur grenzwertig signifikant ($p = 0,041$). Nach Allgemeinanästhesie mit Isofluran konnten wir keine Unterschiede dokumentieren. Es muß offen bleiben, ob die Signifikanzen aufgrund unterschied-

licher Gruppengrößen differieren oder sie Folge der unterschiedlichen Anästhetika, die appliziert wurden, sind. Im Vergleich zu unseren Untersuchungen mit SEP während der Aufwachphase war auffällig, daß es keine Unterschiede in der Narkosedauer zwischen Patienten mit und ohne Erinnerungsvermögen in der Studie mit AEP gab. Insgesamt waren die Aufwachzeiten länger, obwohl die Anästhetikadosis geringer war. Nach klinischem Ermessen ist das auf die unterschiedlichen operativen Eingriffe (ophthalmologisch vs. gynäkologisch) und deren Nachwirkungen, wie z. B. den postoperativne Schmerz, zurückzuführen. Der postoperative Schmerz fungiert in der Aufwachphase üblicherweise als Weckstimulus. Insofern ist ein vergleichende Wertung der SEP- und AEP-Ergebnisse trotz des ähnlichen Versuchsaufbaus aus methodischen Gründen nicht sinnvoll. Wir sehen unsere Hypothese – (SEP und) AEP lassen Rückschlüsse auf die Modulation kognitiver Prozesse unter Narkotika zu – in Abhängigkeit vom Anästhesieregime teilweise bestätigt.

In der Literatur lassen sich Hinweise finden, daß AEP erhaltenes implizites Erinnerungsvermögen während Narkose anzuzeigen vermögen. Schwender et al. konnten zeigen, daß anhand einer Änderung der Latenz Pa um mehr oder weniger als 12 ms zwischen erhaltenem und nicht erhaltenem impliziten Erinnerungsvermögen bei Patienten während kardiochirurgischer Eingriffe unterschieden werden konnte [102]. Die Autoren schlossen daraus, daß bei Erhalt dieser MLAEP-Komponenten während Narkose eine Fortleitung und Speicherung von akustischen Information stattfindet, die postoperativ durch implizite Erinnerungstests erneut abrufbar wird. Bei sieben Probanden (Anästhesisten) konnten Munglani et al. zeigen, daß unter subanästhetische Konzentrationen von Isofluran die AEP (mittels Kohärenz-Frequenz-Analyse ausgewertet) in Relation zu der Ergebnissen eines kategorialen Erinnerungstests differierten [66]. Unter leichter Sedierung mit Propofol wiesen Reinsel et al. an zehn Probanden nach, daß das ereigniskorrelierte Potential P3 der AEP stärker mit der Erinnerungsleistung korrelierte als die Plasmakonzentrationen [81]. Ebenso zeigten Plourde et al., daß die P3a als Indikator der Perzeption akustischer Signale nach Intubation bzw. unter extrakorporaler Zirkulation im Rahmen der Kardiochirurgie während Allgemeinanästhesie erhalten sein kann [75].

Unsere Untersuchung unterscheidet sich von vorhergegangenen Studien insofern, da wir im Rahmen des postoperativen strukturierten Interviews das explizite Erinnerungsvermögen während der Aufwachphase aus der Narkose erfaßt haben. Das Erinnerungsvermögen war nicht an die Präsentation von spezifischer akustischer Information gebungen. In wissenschaftlichen Studien zuvor war die implizite Erinnerung von intraoperativ dargebotener akustischer Information mittels AEP überprüft

worden. So mag sich erklären, warum der von uns erfaßte Zusammenhang zwischen MLAEP-Komponenten und Erinnerungsleistung nur grenzwertig signifikant war. Allerdings, wie bereits oben erwähnt, sind bei der Gedächtnisformation sensorischer Informationen verschiedene neuronale Netze beteiligt. Die komplexe Interaktion dieser verschiedenen Strukturen, aber auch die Modulation durch Anästhetika als auch die Möglichkeiten, die Aktivität in diesen verschiedenen Neuronenverbänden durch elektrophysiologisches Monitoring zu erfassen, sind derzeit nicht umfassend bekannt. Ein umfangreiche Erörterung der Komplexität dieser Thematik aus anästhesiologischer Sicht ist kürzlich von Ghoneim unternommen worden [31,31].

4.4 SEP und AEP bei Intensivpatienten unter Analgosedierung

Sowohl somatosensorisch als auch akustisch evozierte Potential leisten einen wesentlichen Beitrag zur Verlaufskontrolle des neurologischen Befundes bei komatösen Intensivpatienten [20,69]. Demgegenüber gibt es nur wenig Untersuchungen, die zum Ziel hatten, EP als Parameter zur Objektivierung der Sedierung bei Intensivpatienten einzusetzen. In der klinischen Routine werden zur Einschätzung der Sedierung üblicherweise klinische Skalen herangezogen, wie z. B. der Ramsay Score [79]. Da für die Erhebung der Skalen häufig eine muskuläre Reaktion auf exogene Reize beurteilt wird, ist die klinische Einschätzung bei Intensivpatienten mit neurologischen Begleiterkrankungen erschwert. Ebenso beeinträchtigt die Therapie mit Muskelrelaxantiens die klinische Beurteilung des Sedierungsgrades. Von daher ist es wünschenswert, elektrophysiologische Parameter bei speziellen Patientenkollektiven zur „objektiven“ Quantifizierung der Sedierung einzusetzen.

Unsere Untersuchung bestätigt die Ergebnisse der Studie von Sneyd et al., der anhand der AEP-Latenz Nb kortikale Arousalphänomene bei sedierten Intensivpatienten während physiotherapeutischer Maßnahmen nachweisen konnte [112]. Darüberhinaus konnten wir zeigen, daß sich unter endotrachealer Absaugung die MLAEP-Amplitude NaPa und die SEP-Amplitude P25N35 vergrößerte, während die SEP-Latenz P25 abnahm. Die enge Korrelation mit der klinischen Einschätzung der Sedierung deutete auf eine Aufwachreaktion der Patienten unter Stimulation hin. Allerdings zeigten sich auch in dieser Untersuchung deutliche inter-individuelle Unterschiede. So blieb bei sieben Patienten die Nb unverändert oder nahm sogar leicht zu. Die Veränderungen der Nb-Latenz waren um so ausgeprägter, je kürzer die La-

tenz in der Ausgangsmessung war. Zum einen könnte es darauf hindeuten, daß das Sedierungsniveau bei den Patienten trotz gleicher Sedierungsregimes unterschiedlich war. Zum anderen könnte noch ein Narkoseüberhang bestanden haben, da die Messung innerhalb weniger Stunden nach stattgehabter Anästhesie durchgeführt wurde und die Dosierung der intra-operativ verwandten Anästhetika variierte.

Unsere Untersuchung stützt ebenfalls die Ergebnisse von Schulte-Tamburen et al., die eine enge Korrelation zwischen der Nb-Latenz und verschiedenen klinischen Sedierungsskalen bei Intensivpatienten unter Sedierung aufzeigen konnten [98]. Morlet et al. untersuchten BAEP und MLAEP bei Intensivpatienten unter Midazolam [65]. Während die BAEP unverändert blieben, wirkten sich insbesondere Bolusgaben von Midazolam in einer deutlichen Latenzverländerung von Pa und einer Reduktion der Amplitude PaNb aus. Die Verlängerungen der Nb Latenz traten früher auf und blieben länger bestehen.

Zusammengefaßt ergibt sich, daß die mittleren Komponenten der SEP und AEP geeignet erscheinen, unter bestimmten Konditionen die Sedierung bei Intensivpatienten zu quantifizieren. Allerdings ist bei der Interpretation von EP bei Intensivpatienten eine Vielzahl von Einflußfaktoren zu berücksichtigen. Bisher wurden ausschließlich kritisch kranke Patienten untersucht, bei denen keine neurologischen Zusatzerkrankungen bestanden. Da aber bei den schwerstkranken Intensivpatienten im Rahmen der Grunderkrankungen oder als Folge der prolongierten Intensivtherapie enzephalopathische und/oder polyneuropathische Veränderungen auftreten, sind gerade für diese Patienten weitere Untersuchungen erforderlich, um beurteilen zu können, ob mittels EP-Parametern eine Quantifizierung der Sedierung Vorteile erbringt [7].

4.5 SEP und AEP im Vergleich

Ein definiertes Ziel der hier zusammenfassend dargestellten Untersuchungen war herauszufinden, ob SEP zur Quantifizierung von Narkotikawirkungen in der Weise geeignet sind, wie es zuvor für die mittleren kortikalen Komponenten der AEP beschrieben worden ist. Da es aus gerätetechnisch bedingten Gründen nicht möglich war, SEP und AEP simultan abzuleiten, wird diese Fragestellung ausschließlich deskriptiv behandelt. Eine analytische Statistik zum Vergleich beider Verfahren wäre aus dem eben genannten Grund methodisch fragwürdig.

Prinzipiell konnten wir unter den verschiedenen Untersuchungsbedingungen SEP als auch AEP zufriedenstellend ableiten. Daraus folgt, daß es prinzipiell möglich ist, SEP alternativ zu AEP in Einzelfällen als Monitorverfahren einzusetzen, z. B. wenn aufgrund einer Vorerkrankung der akustischen Leitungsbahnen AEP nicht anwendbar sind, hingegen keine Beeinträchtigung des somatosensorischen Systems gegeben ist. Es wurden sowohl für AEP als auch für SEP graduelle Änderungen in Relation zur abklingenden Narkotikawirkung während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie nachgewiesen. Die durch Anästhetika induzierten Änderungen der SEP und AEP waren unter exogener Stimulation (chirurgische, pflegerische und krankengymnastische Maßnahmen) zum Teil reversibel. Die hier vorgestellten Befunde sprechen daher dafür, das Spektrum für das SEP-Monitoring vom ausschließlich klinischen Neuromonitoring zur intraoperativen Überwachung neuronaler Strukturen hin zu wissenschaftlichen und klinischen Fragestellungen zur Narkosetiefe zu erweitern.

4.6 Evozierte Potentiale im Vergleich zu anderen Monitorverfahren

Ohne auf sämtliche Verfahren, die in den letzten Jahrzehnten mit der Fragestellung „Quantifizierung von Narkosetiefe“ entwickelt und untersucht worden sind, einzugehen, werde ich mich auf Studien beschränken, die Parameter des spontanen Elektroenzephalogramms herangezogen haben, um die Effekte von Anästhetika auf zentralnervöse Strukturen zu dokumentieren. Aufgrund zahlreicher Untersuchungen in den letzten beiden Jahrzehnten können nur wenige Arbeiten exemplarisch dargestellt werden. Derzeit gibt es aber keine wissenschaftlichen Untersuchungen, die somatosensorisch evozierte Potentiale den Parametern des spontanen EEGs in Bezug auf Narkosetiefe gegenübergestellt haben. Hingegen finden sich einige Untersuchungen, in denen AEP mit Parametern des spontanen EEG verglichen wurden. Welches Verfahren dem anderen überlegen ist bzw. inwieweit Verfahren sich ergänzen könnten im Sinne eines multimodalen Monitorings, wird derzeit zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen lebhaft diskutiert [25].

Grundsätzlich besteht eine Übereinkunft darin, daß im anästhesiologischen Alltag die visuelle Analyse des Roh-EEGs nicht geeignet ist, Aspekte der Narkosetiefe zu erfassen. Das Roh-EEG ist zu komplex, als daß eine schnelle Extraktion der entscheidenden Information zeitnah visuell möglich wäre. Daher ist zur Erzeugung parametrischer Kenngrößen die sofortige Weiterverarbeitung des EEGs mittels com-

putergestützter Verfahren nötig. Vielfach verwandt wurde dazu die Aufteilung des EEG-Gesamtsignals in seine einzelnen Frequenzkomponenten und die Darstellung der Energieverteilung über die Frequenzen mit Hilfe einer schnellen Fourier-Transformation. Ausgehend vom Energiespektrum des Signals können auch bestimmte Grenzfrequenzen, sogenannte Eckfrequenzen, definiert werden, unterhalb derer ein bestimmter Anteil der Gesamtenergie des Signals liegen. Die größte Bedeutung haben die spektrale Eckfrequenz bei 95 % (SEF 95) oder 50 % (SEF 50, Medianfrequenz) der Gesamtenergie. So verwendeten Schwilden et al. die Medianfrequenz des EEG als Parameter zur Definition der Narkosetiefe und entwickelten damit pharmakodynamische und pharmakokinetische Modelle zur Verabreichung von intravenösen Narkosemitteln [106]. Die Arbeitsgruppe entwickelte aufgrund ihrer Beobachtungen ein "closed loop feedback“ System (Zielparameter: Medianfrequenz), mittels dessen die Applikation von Anästhetika gesteuert wurde [99].

Trotz dieser ermutigenden Ansätze wurden in anderen Arbeitsgruppen große Streuungen der Medianfrequenz oder der spektralen Eckfrequenz sowohl während Narkose als auch bei der Ausleitung dokumentiert, so daß die Autoren daraus die Schlußfolgerung zogen, daß keiner der Parameter als ein verläßlicher Indikator für drohende Wachzustände während Narkose anzusehen war [26]. Ebenfalls konnte in einer weiteren Untersuchung mittels der spektralen Eckfrequenz nicht zwischen Patienten, die sich auf Hautinzision bewegten oder nicht bewegten, unterschieden werden, noch gab es eine Korrelation zu Gedächtnisformation für intraoperativ dargebrachte auditorische Informationen [28]. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch, wie bereits erwähnt, zu berücksichtigen, daß sich motorische Reaktionen als Zeichen von Aufwachreaktionen vorwiegend reflektorisch auf spinaler Ebene abspielen, so daß eine Erfassung mittels elektroenzephalographischer Parameter sehr fraglich erscheint. Werry et al. untersuchten außer der Medianfrequenz und der spektralen Eckfrequenz (95%) die Narkosestadien A-F entsprechend der Klassifikation nach Kugler, welche computergestützt erfaßt wurden [133]. Unter Narkoseeinleitung mit Propfol und Fentanyl konnten sie zeigen, daß bei Patienten unter 50 Jahren eine engere Korrelation zwischen den klinischen Zeichen der Narkosetiefe und den EEG-Stadien A-F bestand als mittels der spektralen Eckfrequenzen.

Anhand von topographischem Mapping mittels Vielkanal-EEG-Ableitungen wurde gezeigt, daß es unter volatilen Anästhetika oder Sedativa zu fluktuierenden Änderungen des EEG-Muster kam, wobei die Verteilung über den gesamten Kortex inhomogen war [13,48]. Unter chirurgischer Stimulation wurde eine Zunahme im Deltafrequenzband im Sinne eines paradoxen Arousalphänomens dokumentiert

[48]. Exemplarisch soll hier auf eine Untersuchung der eigenen Arbeitsgruppe eingegangen werden, die sich derzeit in der Vorbereitung zur Veröffentlichung befindet [34,90,91].

4.6.1 Topographische EEG-Effekte unter Narkoseeinleitung und Intubation

Während der Narkoseeinleitung wurde unter klinischen Routinebedingungen an 130 Patienten kontinuierlich topographische EEG-Ableitungen erfaßt. Da es bei Einleitung der Allgemeinanästhesie unter klinischen Narkosebedingungen zu sehr raschen Änderungen des zerebralen Funtkionszustandes kommt, ist die Analyse von sehr kurzen EEG-Segmenten vorteilhaft. Für die Erhebung von evozierten Potentialen bei konventioneller Mittelungstechnik wird überlicherweise ein längeres Zeitintervall abgebildet, so daß in dieser Untersuchung ausschließlich die computergestützte Analyse des spontanen EEGs zur Anwendung kam. Grundsätzlich sollten die Anästhetika-induzierten Effekte auf das topographischen EEG unter Narkoseeinleitung mit verschiedenen Narkoseregimen und unter Intubation erfaßt werden. Dabei oblag die Dosierung der vorgegebenen Anästhetika der klinischen Einschätzung des Anästhesisten, wobei die Narkose von Fachärzten bzw. Assistenten im letzten Jahr der Weiterbildung ohne Kenntnis der EEG-Ableitung durchgeführt wurden. Es lag ein positives Votum der Ethik-Kommission vor, die Patienten gaben ihr Einverständnis zur Studienteilnahme schriftlich. Die Einschlußkriterein entsprachen denen der vorherigen Studien.

In Auszügen sollen die Effekte unter Narkoseeinleitung mit Thiopental oder Propofol nach vorheriger oraler Praemedikation mit Midazolam 0,1 ml/ kg KG kurz skizziert werden. Zur Erleichterung der endotrachealen Intuabion wurde Fentanyl und ein nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans verabreicht. Die EEG-Ableitung erfolgte entsprechend des Internationalen 10-20 Systems bipolar an folgenden Elektrodenpositionen: T3F7, T4F8, C3Cz, C4Cz, T3T5, T4T6, O1P3, O2P4. Es wurden 24-48 artefaktfreie Segmente von 2,5 ms für die jeweiligen Meßzeitpunkte analysiert. Die Daten wurden logarithmiert und nach Fast-Fourier-Transformation in folgende Frequenzbänder eingeteilt: Delta (1,5-3,5 Hz), Theta (3,5-7,5 Hz), Alpha (7,5-12,5 Hz) und Beta (12,5-25 Hz). Anschließend wurden sie ensprechend der Neurometrics Methode altersentsprechend standardisiert und z-transformiert [41,42]. Für die statistische Analyse (einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung) wurden getrennt nach Anästhesieregime folgende Meßzeitpunkte herangezogen: Ausgangs-

werte (BL), nach Prämedikation (PRE), nach Einleitung (NAR), bei Bewußtseinsverlust (LOC) und nach Intubation (INT). Zur Vermeidung eines Alpha-Fehlers wurde ein Signifikanzniveaus mit $p \leq 0{,}001$ festgelegt.

Propofol/Fentanyl: Es wurden 25 Patienten (7 Männer, 18 Frauen, 38 ± 11 Jahre, 71 ± 11 kg, 168 ± 10 cm) untersucht. Während der Narkoseeinleitung zeigte sich eine signifikante Zunahme der Delta-Frequenzen bei Abnahme der Alpha-Leistung über allen Hirnregionen ($p \leq 0{,}001$). Bei Bewußtseinsverlust (LOC) waren diese Änderungen progredient. Während außerdem die Thetaleistung occipital anstieg, nahm mit Ausnahme li. occipital die Betaleistung über allen Elektroden ab ($p \leq 0{,}001$). Unter Intubation waren die Anästhetika bedingten EEG-Veränderungen teilweise reversibel. Die Delta-Leistung nahm über allen Hirnregionen signifikant ab, während Theta temporal anstieg ($p \leq 0{,}001$). Alpha nahm über allen Ableitungen zu und erreichte in fronto-zentralen Hirnregionen die Ausgangswerte wieder ($p \leq 0{,}001$ vs. LOC). Die Betaleistung erreichte mit Ausnahme über den frontalen Ableitungen ebenfalls die Werte im Wachzustand. Die Vitalparameter änderten sich unter Intubation nicht. Exemplarisch wird in der Abbildung 20 die topographische Verteilung der Delta-Leistung dargestellt.

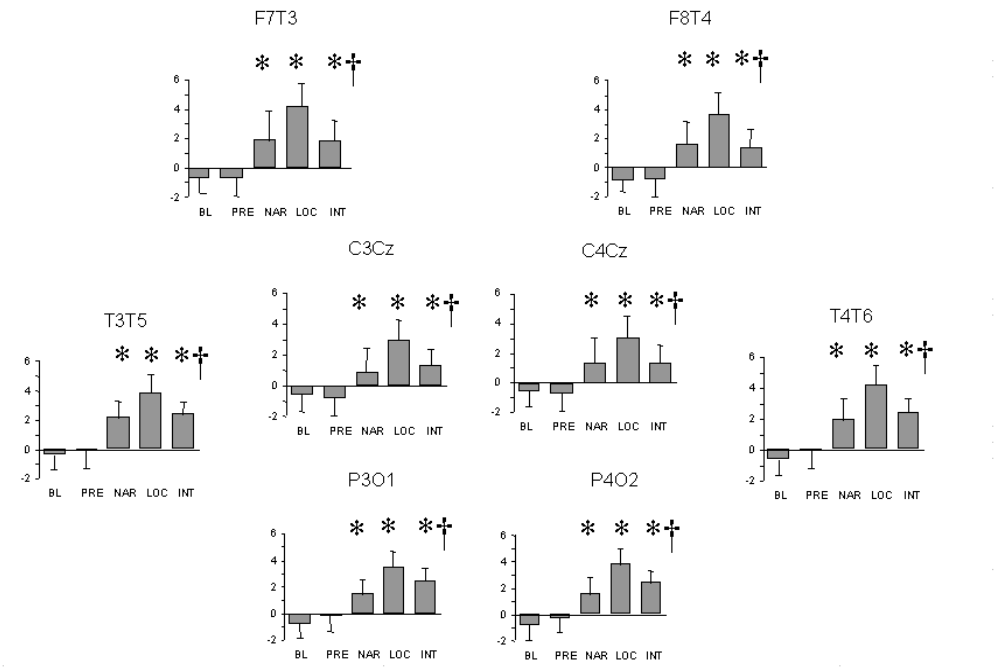

Abb. 20: Topographische EEG-Effekte unter Propofol/Fentanyl Narkose

Die topographische Verteilung der relativen Leistung (Mittelwerte ± SD) im Delta-Frequenzspektrum nach z-Transformation. Bipolare EEG-Ableitung entsprechend des internationalen 10-20 Systems. Meßzeitpunkte: BL (Wachzustand), PREMED (nach Praemedikation mit Midazolam), NAR (nach Narkoseeinleitung mit Propfol und Fentanyl, LOC (bei Bewußtseinsverlust) und INT (nach Intubation). N = 25 Patienten, * = $p \leq 0{,}001$ vs. BL, † = $p \leq 0{,}001$vs. LOC).

Thiopental/Fentanyl: Es wurden 25 Patientinnen (38 ± 8 Jahre, 60 ± 7 kg, 165 ± 5 cm) untersucht. Die statistische Analyse ergab eine signifikante Zunahme der Delta-Leistung bei Abnahme der Alpha-Leistung über allen Hirnregionen nach Narkoseeinleitung, während Theta ausschließlich occipital zunahm ($p \leq 0{,}001$). Die Betaleistung wies eine signifikante Zunahme beidseits frontal, links temporal und links zentral auf ($p \leq 0{,}001$). Als der Bewußtseinsverlust eintrat, war die Betaleistung ebenfalls über allen Hirnregionen gegenüber den Ausgangswerten signifikant vermindert ($p \leq 0{,}001$). Unter Intubation waren die Anästhetika bedingten EEG-Veränderungen teilweise reversibel. Delta unterschied sich im Bereich der fronto-temporalen und zentralen Ableitungen nicht mehr von den korrespondierenden Ausgangswerten (s. Abb. 21). Die Leistung im Thetaband war im Vergleich zu LOC signifikant über den parietalen Hirnregionen vermindert ($p \leq 0{,}001$). Alpha nahm

über allen Hirnregionen signifikant im Vergleich zu LOC zu ($p \leq 0{,}001$) und unterschied sich in the fronto-zentralen Ableitungen nicht mehr von den Ausgangswerten im Wachzustand. Die Betaleistung nahm gegenüber LOC über allen Hirnregionen signifikant zu ($p \leq 0{,}001$) und unterschied sich an keiner der Elektrodenpostitionen mehr vom korrespondierenden Wachwert. Die Vitalparameter änderten sich unter Intubation nicht.

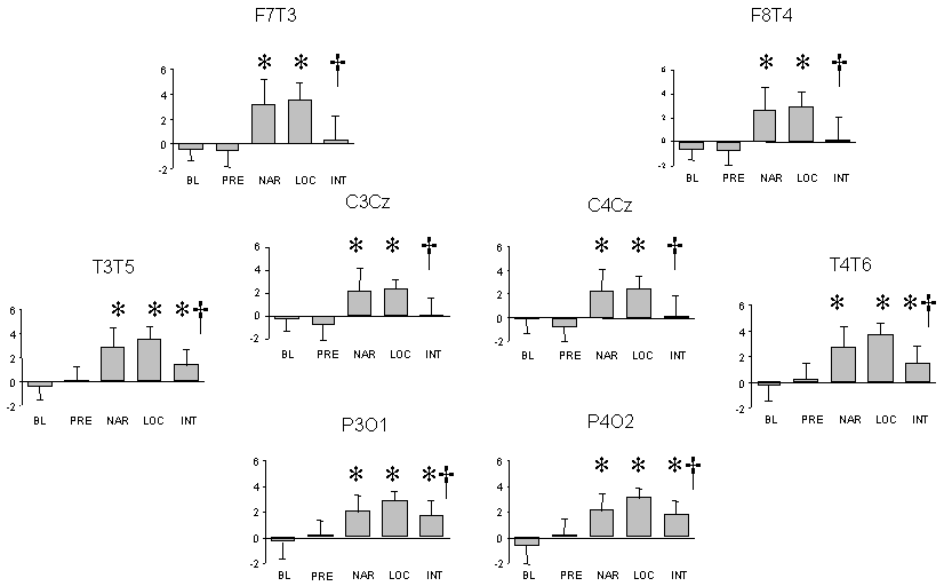

Abb. 21: Topographische EEG-Effekte unter Thiopental/Fentanyl Narkose

Die topographische Verteilung der relativen Leistung (Mittelwerte ± SD) im Delta-Frequenzspektrum nach z-Transformation. Bipolare EEG-Ableitung entsprechend des internationalen 10-20 Systems. Meßzeitpunkte: BL (Wachzustand), PREMED (nach Praemedikation mit Midazolam), NAR (nach Narkoseeinleitung mit Thiopental oder Fentanyl, LOC (bei Bewußtseinsverlust) und INT (nach Intubation). N = 25 Patienten, * = $p \leq 0{,}001$ vs. BL, † = $p \leq 0{,}001$vs. LOC).

Der kurze Exkurs zu topographischen EEG-Untersuchungen zeigt auf, daß die Anästhetikaeffekte zu komplexen Veränderungen der zerebralen Aktivität in den verschiedenen Hirnregionen führt. Ebenso antagonisiert die exogenen Stimulation, am aufgeführten Beispiel die endotrachealen Intubation, die durch Anästhetika induzierten Veränderungen in den einzelnen Hirnregionen unterschiedlich stark, wobei die Intubation als sehr starker, wenn nicht sogar der stärkste exogene Reiz,

der auf Patienten in Narkose ausgeübt wird, quantifiziert wird. Bisher gibt es keine Untersuchungen, die evozierte Potentiale und topographisches EEG gemeinsam an narkotisierten Patienten untersucht haben. Sicher werden solche Untersuchungen im Sinne der anästhesiologischen Grundlagenforschung zu weiterem Erkenntnisgewinn über die zerebralen Pharmakodynamik von Anästhetika führen.

Vandesteene nutzte topographisches Mapping, um bei Probanden den Einfluß von niedrigkonzentriertem Isofluran auf die SEP-Komponenten N20 (postzentral) und P22 (präzentral) zu untersuchen [131]. Während N20 deutlich in der Amplitude reduziert wurde, kam es zur Akzentuierung von P22. Da die Autoren aufgrund der eigenen und anderen topographischen Untersuchungen ein und denselben Generator für beide Komponenten vermuteten, fanden sie keine Erklärung für ihre Ergebnisse. Zusammengefaßt sind die hier beschriebenen Untersuchungen mit Vielkanal-EEG-Ableitungen noch weit von einem routinemäßigen Einsatz im anästhesiologischen Alltag entfernt. Sie zeigen aber um so mehr, wie komplex die Pharmakodynamik von Anästhetika im ZNS ist.

Die konventionelle Spektralanalyse interpretiert das zugrundeliegende EEG Signal als Vielzahl unabhängiger Schwingungszüge. Da sich im Elektroenzephalogramm des wachen Menschen auch Signalanteile finden, die offensichtlich nicht unabhängig voneinander auftreten, wurden andere Verfahren wie z. B. die bispektrale Analyse angewandt, die diese Interaktionen der einzelnen Signalanteile wiedergeben. Mit Hilfe der bispektralen Analyse lassen sich komplexe Zusammenhänge zwischen den einzelnen Signalbestandteilen zur Darstellung bringen. So wurde auf der empirischen Basis der sogenannte bispektrale Index (BIS) entwickelt, um als numerischer Parameter zwischen 0 und 100 bestmöglich den Einfluß zentralwirksamer Anästhetika zu quantifizieren [78]. Obwohl mit Hilfe des BIS Erfolge in der besseren Titration der Zufuhr volatiler Anästhetika, auch im Hinblick auf kürzere Ausleitungszeiten, erzielt wurden, so zeigte sich doch zunehmend, daß der BIS nicht unabhängig vom verwendeten Anästhesieregime ist [113]. Sebel et al. faßten die Ergebnisse einer multizentrischen Studie unter Einschluß von 300 balancierten Anästhesien zusammen und kamen zu dem Schluß, daß bereits der im klinischen Alltag übliche Einsatz von Opioiden zur intraoperativen Analgesie die Möglichkeit zur Bestimmung der jeweiligen Narkosetiefe erheblich einschränkt [108]. In Hinblick auf die Mono-Sedierung mit Propofol hat sich der BIS als effektiv erwiesen, den Grad der Sedierung zu erfassen und die Reaktion auf Ansprache, bzw. taktile Reize vorherzusagen [97,118]. Hingegen war es nicht möglich mittels des bispektralen

Index eine Aufwachreaktion unter endotrachealer Intubation unter Narkoseeinleitung mit Propofol und Alfentanyl vorherzusagen [96].

Von Widman et al. wurde ein anderer Ansatz, indem nicht stationäre Anteile des EEG berücksichtigt wurden, gewählt, um Narkosetiefe zu quantifizieren [134]. Die Autoren konnten eine enge Korrelation eines nichtlinearen EEG-Parameters (Korrelationsdimension D*) mit der Sevofluran Konzentration nachweisen. Diese Korrelation war besser als für den bispektralen Index, der parallel erfaßt wurde. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte zeigen, daß unter steigender Isofluran Konzentration mittels des Algorithmus für approximate Entropy, einem Parameter zur Analyse von Komplexität und Irregularität von Signalen, auch bei Auftreten von burst suppression Aktivität eine lineare Abhängigkeit des EEG-Parameters von der Konzentration existiert, während die klassische EEG-Analyse mittels Fourier-Transformation hier keine zuverlässigen Werte liefern kann [14].

Zusammengefaßt zeigen die Arbeiten, daß bisher kein idealer Parameter aus dem Roh-EEG extrahiert werden kann, um den verschiedenen Aspekten bei der Bestimmung von Narkosetiefe vollständig gerecht zu werden. Das spontane Elektroenzephalogramm bildet den Ist-Zustand der elektrischen Aktivität im Kortex im zeitlichen Ablauf ab. Evozierte Potentiale erfassen die elektrische Reaktion des ZNS auf einen sensorischen Stimulus. Naheliegend ist also zu vermuten, daß die Methoden einander ergänzen könnten. Da nur in wenigen Arbeiten Parameter des spontanen und reizbezogenen EEGs simultan untersucht wurden, ist derzeit keine abschließende Beurteilung möglich.

4.7 Limitationen

Wir konnten in unseren Studien signifikante Ergebnisse in den Gruppenvergleichen aufzeigen. Hingegen zeichnete sich ab, daß für die Interpretation im Einzelfall die Aussagekraft der Parameter gering war, wie die berechneten Werte für die prediction probability zeigen. Daraus folgt, daß eine Vorhersage der Narkosetiefe im Individualfall mittels der hier gewählten Parameter nicht sicher möglich ist. Wie ausführlich dargestellt, decken sich grundsätzlich die Absolutwerte für die EP mit denen in der Literatur. Allerdings wurde in einzelnen Arbeiten eine hohe Sensitivität und Spezifität für die MLAEP-Parameter und den bispektralen Index beschrieben [102,110]. Daraufhin wurden Schwellenwerte definiert, anhand derer z. B. das Auftreten einer Aufweckreaktion auf einen exogenen Stimulus oder erhaltener impliziter

Erinnerungsfunktion unter Anästhetikagabe vorhersagbar sein sollten. Unsere Ergebnisse sprechen aufgrund der inter- und intra-individuellen Variationsbreite eher dagegen, Schwellenwerte für EP zu definieren. So kann daraus zunächst die Schlußfolgerung gezogen werden, daß grundsätzlich EP Parametern ein hoher Stellenwert zur Untersuchung bei wissenschaftlichen anästhesiologische Fragestellungen zukommt. Hinsichtlich des klinischen Nutzen als „Monitor“ für Anästhesietiefe ist die Wertigkeit jedoch eingeschränkt, wenn eine prädiktive Aussage notwendig ist.

Bei der Deutung sämtlicher hier dargestellter Ergebnisse gilt es, zwei interpretatorische Ansätze zu berücksichtigen. Erstens haben wir bei allen Untersuchungen theoretisch vorausgesetzt, daß zum Zeitpunkt der Untersuchung vom Anästhesieniveau her steady state Bedingungen aufgrund der Pharmakokinetik der Substanzen bestanden haben, von daher die Ausgangsbedingungen bei allen Patienten vergleichbar waren. Auch wenn diese Annahme dem Vorgehen in vielen wissenschaftlichen Untersuchungen zu dieser Fragestellung entspricht, so muß sie aber grundsätzlich in Frage gestellt werden. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, die effektiven Konzentrationen der Anästhetika im ZNS zu errechnen. Praktisch ist ein definitiver Nachweis der tatsächlich wirksamen Konzentration in spezifische Hirnregionen, i. e. die Generatoren der EP, bisher nicht möglich. Von daher entzieht sich unsere Annahme der steady state Narkosebedingungen einer direkten Überprüfung. Ebenfalls ist die Konzentration eines Pharmakons nicht mit seiner Pharmakodynamik gleichzusetzen, da zahlreiche Faktoren wie die Anzahl der Rezeptoren auf den Neuronen eine wesentliche Rolle spielen. Aus diesen Überlegungen folgt letztendlich, daß sich hieraus möglicherweise erklären läßt, weshalb die EP Werte unter Anästhesie inter- und intra-individuell so stark differieren. Insofern könnte man postulieren, daß sich in den elektrophysiologischen Parametern eine unterschiedliche individuelle Pharmakodynamik von Anästhetika auf das ZNS abbildet.

Zweitens ist bei der Interpretation zu brücksichtigen, daß der exogene sensorische Reiz, wie er intraoperativ auftritt (z. B. Hautschnitt), ebenfalls nicht eindeutig quantifiziert werden kann. In Abhängigkeit vom sensorischen Stimulus sind unterschiedlich viele Afferenzen beteiligt, bzw. werden unterschiedlich stark stimuliert. In der experimentellen Schmerzforschung wurden definierte Schmerzstimuli, wie der Laserreiz eingesetzt, um nozizeptiven Input quantifizieren zu können [59,130]. Allerdings ist solch ein methodisches Vorgehen weit entfernt von einem Einsatz in der klinischen Routine. Um eine Vergleichbarkeit des afferenten Stimulus herbei zu führen, setzten Kochs et al. einen tetanischen

Stimulus bei Untersuchungen in Narkose ein [51]. Sie konnten keine prädiktive Aussagekraft von AEP- und EEG-Parametern unter Isofluran/Lachgas Anästhesie aufzeigen, wobei als klinischer Endpunkt die motorische Reaktion auf den tetanischen Reiz diente. Ein adäquater experimenteller Reiz, der mit einer chirurgischer Stimulation in der klinischen Routine intraoperativ vergleichbar wäre, steht bisher nicht zur Verfügung. Sicher trägt von daher auch die Inhomogenität der exogenen Stimulationen zur Varianz in unseren Ergebnissen bei.

Beide Interpretationsmöglichkeiten müssen berücksichtigt werden, wenn man über die Wertigkeit eines Monitors für „Narkosetiefe“ urteilt. Letztendlich handelt es sich dabei um Probleme, die sich aus der Definition von Narkosetiefe ergeben. Sie können nicht dem einzelnen Monitorverfahren angelastet werden. Keines der bisher verwandten Verfahren kann zum jetzigen Zeitpunkt diesen Problemen gerecht werden. Vielmehr ist hierin eine Erklärung zu sehen, warum Ergebnisse einzelner Studien sich unterscheiden, manchmal schwierig zu reproduzieren sind und der Individualfall sich von Ergebnisse für die Gruppe unterscheidet. So folgt daraus, daß grundsätzlich die mittleren Komponenten von SEP und AEP wertvolle wissenschaftliche Erkenntnisse über die Pharmakodynamik von Anästhetika auf das ZNS ermöglichen, sie als Monitorverfahren zur Quantifizierung des Grades der Narkose, bzw. der Analgosedierung zum jetzigen Zeitpunkt nur eingeschränkt interpretierbar sind. Da sich diese Verfahren in der klinischen Routine bewähren müssen, ist es aber unumgänglich, Studiendesigne zu wählen, die eng an die gängige Alltagsroutine in der Anästhesie angelehnt sind. Bleibt noch als weitere Limitation zu erwähnen, daß die EP Parameter, und auch das gilt für die anderen elektrophysiologischen Parameter, im allgemeinen nur an neurologisch unauffälligen Patienten in definierten Altersklassen untersucht wurden, so daß eine Verallgemeinerung für alle Patienten bisher nicht möglich ist.

4.8 Zukunftsperspektiven

Die konventionelle Bestimmung der EP Latenzen und Amplituden ist zeitlich aufwendig und erfordert Expertise, weshalb sie häufig erst off-line und zeitlich verzögert erfolgt. Es gibt Ansätze, computergestützt die EP Analyse zu vereinfachen. Dazu kommen unterschiedliche Methoden zur Anwendung wie die Analyse der einzelnen Reizantworten (single sweep analyses), die wavelet Analyse oder die Berechnung des AEP Indexes, jeweils computergestützte Verfahren, die

bereits für die Analyse von akustisch evozierten Potentialen vereinzelt eingesetzt wurden [38,50,61,61]. Bisher ist keines dieser Verfahren für die Analyse von SEP im Humanexperiment mit der hier bearbeiteten Fragestellung verwendet worden. Zweifelsohne erscheint es aber sehr sinnvoll, eine zeitnahe Interpretation intraoperativ zu ermöglichen. Angel et al. nutzte die Auswertung von SEPs anhand der wavelet Analyse, um im Tierexperiment bei Ratten die Dosierung von Propofol mit einem automatischen Feedback-System zu steuern [6]. Die Autoren interpretierten ihre Ergebnisse als ermutigend, SEPs auf diese Weise zur Steuerung der Anästhetikaapplikation einzusetzen. Weitere klinische wie auch experimentelle Studien sind notwendig, um zu klären, in wieweit diese Methoden dazu führen werden, zusätzliche Information zeitnah aus dem Roh-SEP-Signal zu extrahieren.

Es sind klinische Studien erforderlich, um die Wertigkeit von SEP im Vergleich zu anderen Verfahren in Hinblick auf die Eignung zur Bestimmung der Narkosetiefe abzugrenzen. Wie unter Abschnitt 8.2 bereits ausführlich diskutiert, ist es anhand bisheriger Studien nicht eindeutig zu klären, ob eine spezifische Komponente der Anästhesie (Hypnose und/oder Analgesie) mit den SEP abgebildet wird, während die AEP mittlerer Latenz und der bispektrale Index als Maß für Hypnose angesehen werden. Vergleichende Studien werden aufzeigen können, ob und wann sich die Verfahren ergänzen und ob eine simultane Ableitung, z. B. eines Roh-EEG Parameters und eines EP Parameters im Sinne eines multimodalen Monitorings verschiedene Aspekte der Anästhesietiefe abbilden können. Der Einfluß exogener Stimulation, sei es des Reizes der endotrachealen Intubation oder der chirurgischen Stimulation, hat nur in wenigen Studien Berücksichtigung gefunden. Wenn auch in zahlreichen Untersuchungen die Effekte von Anästhetika auf SEP demonstriert wurden, so fehlen vergleichende Untersuchungen, die Anästhetikawirkungen am stimulierten bzw. nicht stimulierten Patienten zum Gegenstand haben. In Hinblick auf wissenschaftliche Erkenntnisse über die zerebrale Pharmakodynamik von Anästhetika erscheint es vielversprechend, EP Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie oder funktioneller Magnetresonanztomographie zu kombinieren.

Bisher gibt es keine Untersuchungen, welche die Kosten des Monitorverfahrens dem möglichen Nutzen für die Patienten gegenüberstellt. Sicher werden in Zukunft diese Aspekte zunehmend berücksichtigt werden müssen, wenn das Indikationsspektrum für ein SEP-Monitoring aus anästhesiologischer Sicht erweitert werden soll.

Literaturverzeichnis

[1] Alkire, M. T.; Haier, R. J.; Barker, S. J.; Shah, N. K.; Wu, J. C. und Kao, Y. J. (1995): Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography, Anesthesiology 82 [2], Seite 393-403.

[2] Alkire, M. T.; Haier, R. J. und Fallon, J. H. (2000): Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness, Conscious Cogn 9 [3], Seite 370-386.

[3] Alkire, M. T.; Haier, R. J.; Shah, N. K. und Anderson, C. T. (1997): Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anesthesia, Anesthesiology 86 [3], Seite 549-557.

[4] Allison, T.; McCarthy, G. und Wood, C. C. (1992): The relationship between human long-latency somatosensory evoked potentials recorded from the cortical surface and from the scalp, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 84 [4], Seite 301-314.

[5] Allison, T.; McCarthy, G.; Wood, C. C. und Jones, S. J. (1991): Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings, Brain 114 (Pt 6), Seite 2465-2503.

[6] Angel, A.; Arnott, R. H.; Linkens, D. A. und Ting, C. H. (2000): Somatosensory evoked potentials for closed-loop control of anaesthetic depth using propofol in the urethane-anaesthetized rat, Br J Anaesth JID - 0372541 85 [3], Seite 431-439.

[7] Barlas, I.; Oropello, J. M. und Benjamin, E. (2001): Neurologic complications in intensive care, Curr Opin Crit Care JID - 9504454 7 [2], Seite 68-73.

[8] Baudoin, Z. (2000): General anesthetics and anesthetic gases, Dukes M.N.G. und Aronson J.K., Meyler's side effects of drugs 14. Auflage, Seite 315-338, Elsevier, Amsterdam.

[9] Baumgartner, C.; Doppelbauer, A.; Deecke, L.; Barth, D. S.; Zeitlhofer, J.; Lindinger, G. und Sutherling, W. W. (1991): Neuromagnetic investigation of somatotopy of human hand somatosensory cortex, Exp Brain Res 87 [3], Seite 641-648.

[10] Baumgartner, C.; Sutherling, W. W.; Di, S. und Barth, D. S. (1991): Spatiotemporal modeling of cerebral evoked magnetic fields to median nerve stimulation, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 79 [1], Seite 27-35.

[11] Beers, R. A.; Calimlim, J. R. ; Uddoh, E.; Esposito, B. F. und Camporesi, E. M. (2000): A comparison of the cost-effectiveness of remifentanil versus fentanyl as an adjuvant to general anesthesia for outpatient gynecologic surgery, Anesth Analg 91 [6], Seite 1420-1425.

[12] Bigelow, H. J. (1846): Insensibility during surgical operations produced by inhalation, The Boston Medical and Surgical Journal 35 [16], Seite 309-317.

[13] Bischoff, P.; Scharein, E.; Schmidt, G. N.; von Knobelsdorff, G.; Bromm, B. und Schulte am Esch, J. (2000): Topography of clonidine-induced electroencephalographic changes evaluated by principal component analysis, Anesthesiology 92 [6], Seite 1545-1552.

[14] Bruhn, J.; Ropcke, H.; Rehberg, B.; Bouillon, T. und Hoeft, A. (2000): Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect, Anesthesiology 93 [4], Seite 981-985.

[15] Büttner, U. W. (2001): Akustisch evozierte Potentiale, Stöhr M.; Dichgans J.; Büttner U.W.; Hess Ch.W. und Altenmüller E., Evozierte Potentiale 3. Auflage, Seite 411-486, Springer, Berlin.

[16] Calverley, R. K. (1997): Anesthesia as a Specialty: Past, Present and Future, Barash P.G.; Cullen D.F. und Stoelting R.K., Clinical Anesthesia 3. Auflage, Seite 3-28, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York.

[17] Carlile, S.; Bascom, D. A. und Paterson, D. J. (1992): The effect of acute hypoxia on the latency of the human auditory brainstem evoked response, Acta Otolaryngol 112 [6], Seite 939-945.

[18] Chassard, D.; Joubaud, A.; Colson, A.; Guiraud, M.; Dubreuil, C. und Banssillon, V. (1989): Auditory evoked potentials during propofol anaesthesia in man, Br J Anaesth 62 [5], Seite 522-526.

[19] Cheek, D. B. (1959): Unconscious perception of meaningful sounds during surgical anesthesia as revealed under hypnosis, Am J Clin Hypn 1, Seite 101-113.

[20] Claassen, J. und Hansen, H. C. (2001): Early recovery after closed traumatic head injury: somatosensory evoked potentials and clinical findings, Crit Care Med JID - 0355501 29 [3], Seite 494-502.

[21] Crabb, I.; Thornton, C.; Konieczko, K. M.; Chan, A.; Aquilina, R.; Frazer, N.; Dore, C. J. und Newton, D. E. (1996): Remifentanil reduces auditory and somatosensory evoked responses during isoflurane anaesthesia in a dose-dependent manner, Br J Anaesth 76 [6], Seite 795-801.

[22] Dawson, G. D. (1947): Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man, J Neurol Neurosurg Psychiatry 10, Seite 134-137.

[23] Dawson, G. D. (1954): A summation technique for the detection of small evoked potentials, Electroencephogr Clin Neurophysiol 6, Seite 65.

[24] de Beer, N. A.; van Hooff, J. C.; Cluitmans, P. J.; Korsten, H. H. und Grouls, R. J. (1996): Haemodynamic responses to incision and sternotomy in relation to the auditory evoked potential and spontaneous EEG, Br J Anaesth 76 [5], Seite 685-693.

[25] Drummond, J. C. (2000): Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall, Anesthesiology 93 [3], Seite 876-882.

[26] Drummond, J. C.; Brann, C. A. ; Perkins, D. E. und Wolfe, D. E. (1991): A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia, Acta Anaesthesiol Scand 35 [8], Seite 693-699.

[27] Ducati, A.; Landi, A.; Cenzato, M.; Fava, E.; Rampini, P.; Giovanelli, M. und Villani, R. (1988): Monitoring of brain function by means of evoked potentials in cerebral aneurysm surgery, Acta Neurochir Suppl (Wien) 42, Seite 8-13.

[28] Dwyer, R.; Bennett, H. L.; Eger, E. I. und Heilbron, D. (1992): Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers, Anesthesiology 77 [5], Seite 888-898.

[29] Freye, E.; Hartung, E. und Schenk, G. K. (1989): Somatosensory-evoked potentials during block of surgical stimulation with propofol, Br J Anaesth 63 [3], Seite 357-359.

[30] Ghoneim, M M (2001): Implicit memory for events during anesthesia, Ghoneim, M. M., Awareness during anesthesia 1. Auflage, Seite 23-68, Butterworth Heinemann, Oxford Auckland Boston Johannesburg Melbourne New Dehli.

[31] Ghoneim, M. M. (2001): Awareness during anesthesia1. Auflage , Butterworth Heinemann, Oxford.

[32] Glass, P. S.; Bloom, M.; Kearse, L.; Rosow, C.; Sebel, P. und Manberg, P. (1997): Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers, Anesthesiology 86 [4], Seite 836-847.

[33] Guedel, A. E. (1920): Third stage ether anesthesia: A sub-classification of the significance of the position and movement of the eyeball, Am J Surgery 34 [4], Seite 53-57.

[34] Heinze, J.; Rundshagen, I.; Schröder, T.; Wolter, S.; Prichet, L.; John, E. R.; and Kox, W. J. (2002):

[35] Heneghan, C. P.; Thornton, C. ; Navaratnarajah, M. und Jones, J. G. (1987): Effect of isoflurane on the auditory evoked response in man, Br J Anaesth 59 [3], Seite 277-282.

[36] Henn, C. und Lehmann, K. A (1994): Prediktoren des postoperativen Schmerzes, Lehmann, K. A., Der postoperative Schmerz 2. Auflage, Seite 75-109, Springer Verlag, Berlin.

[37] Hoke, M. und Hoke, E. S. (1997): Wandel in Diagnostik und Therapie: Auditorisch reiz- und ereigniskorrelierte Potentiale in der audiologischen Diagnostik, Theissing J., Verhandlungsbericht 1997, Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie , Seite 175-217, Springer Verlag, Berlin.

[38] Huang, J. W.; Lu, Y. Y.; Nayak, A. und Roy, R. J. (1999): Depth of anesthesia estimation and control, IEEE Trans Biomed Eng 46 [1], Seite 71-81.

[39] Huttunen, J.; Hari, R. und Leinonen, L. (1987): Cerebral magnetic responses to stimulation of ulnar and median nerves, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 66 [4], Seite 391-400.

[40] Jacobson, R. C.; Chapman, C. R. und Gerlach, R. (1985): Stimulus intensity and inter-stimulus interval effects on pain-related cerebral potentials, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 62 [5], Seite 352-363.

[41] John, E. R.; Prichep, L. und Easton, P. (1987): Normative Data Banks and Neurometrics. Basic Concepts, Methods and Results of Norm Constructions, Gevins, S. S. und Rémonds, A., Methods of Analyses of Brain Electrical and Magnetic Signals. EEG Handbook , Seite 449-495, Elsevier Science Publishers B.V.

[42] John, E. R.; Prichep, L. S.; Fridman, J. und Easton, P. (1988): Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions, Science JID - 0404511 239 [4836], Seite 162-169.

[43] Jones, J. G. (1987): Use of evoked responses in the EEG to measure depth of anesthesia, Rosen M und Lunn JN, Consciousness, awareness and pain in general anesthesia 1. Auflage, Seite 99-111, Butterworths, London.

[44] Jones, J. G. (1989): Depth of anesthesia and awareness, Nunn J.F.; Utting J.E. und Brown B.R.jr, General anesthesia , Seite 419-427, Butterworths, London.

[45] Kalkman, C. J.; Boezeman, E. H.; Ribberink, A. A.; Oosting, J.; Deen, L. und Bovill, J. G. (1991): Influence of changes in arterial carbon dioxide tension on the electroencephalogram and posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials during alfentanil/nitrous oxide anesthesia, Anesthesiology 75 [1], Seite 68-74.

[46] Kalkman, C. J.; Brink, S. A.; Been, H. D. und Bovill, J. G. (1991): Variability of somatosensory cortical evoked potentials during spinal surgery. Effects of anesthetic technique and high-pass digital filtering, Spine 16 [8], Seite 924-929.

[47] Kalkman, C. J.; Traast, H.; Zuurmond, W. W. und Bovill, J. G. (1991): Differential effects of propofol and nitrous oxide on posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials during alfentanil anaesthesia, Br J Anaesth 66 [4], Seite 483-489.

[48] Kochs, E.; Bischoff, P.; Pichlmeier, U. und Schulte am Esch, J. (1994): Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis, Anesthesiology 80 [5], Seite 1026-1034.

[49] Kochs, E.; Kalkman, C. J.; Thornton, C.; Newton, D.; Bischoff, P.; Kuppe, H.; Abke, J.; Konecny, E.; Nahm, W. und Stockmanns, G. (1999): Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia, Anesth Analg JID - 1310650 88 [6], Seite 1412-1417.

[50] Kochs, E.; Stockmanns, G.; Thornton, C.; Nahm, W. und Kalkman, C. J. (2001): Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration, Anesthesiology JID - 1300217 95 [5], Seite 1141-1150.

[51] Kochs, E.; Treede, R. D.; Schulte am Esch, J. und Bromm, B. (1990): Modulation of pain-related somatosensory evoked potentials by general anesthesia, Anesth Analg 71 [3], Seite 225-230.

[52] Kornmüller, A. E. (1933): Bioelektrische Erscheinungen architektonischer Felder, Dtsch Z Nervenheilkd 130, Seite 44-60.

[53] Kress, J. P.; Pohlman, A. S.; O'Connor, M. F. und Hall, J. B. (2000): Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation, N Engl J Med 342 [20], Seite 1471-1477.

[54] Kröll, W. (1995): Narkosetiefe, List, W. F.; Metzler, H. und Pasch, H., Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin , Seite 508-521, Springer, Berlin .

[55] Lam, A. M.; Sharar, S. R.; Mayberg, T. S. und Eng, C. C. (1994): Isoflurane compared with nitrous oxide anaesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory-evoked potentials, Can J Anaesth 41 [4], Seite 295-300.

[56] Ledsome, J. R.; Cole, C. und Sharp-Kehl, J. M. (1996): Somatosensory evoked potentials during hypoxia and hypocapnia in conscious humans, Can J Anaesth 43 [10], Seite 1025-1029.

[57] Liu, J.; Singh, H. und White, P. F. (1997): Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation, Anesth Analg 84 [1], Seite 185-189.

[58] Lopez, J. R. (1996): Intraoperative neurophysiological monitoring, Int Anesthesiol Clin 34 [4], Seite 33-54.

[59] Lorenz, J.; Beck, H. und Bromm, B. (1997): Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain, Pain 73 [3], Seite 369-375.

[60] Manninen, P. H. (1998): Monitoring evoked potentials during spinal surgery in one institution, Can J Anaesth 45 [5 Pt 1], Seite 460-465.

[61] Mantzaridis, H. und Kenny, G. N. (1997): Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia, Anaesthesia 52 [11], Seite 1030-1036.

[62] Marshall, B. E. und Longnecker, D. E. (1995): General anesthetics, Molinoff, P. B. und Ruddon, R. W, Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics 9. Auflage, Seite 307-330, McCraw-Hill, New York.

[63] McGregor, R. R.; Allan, L. G. ; Sharpe, R. M.; Thornton, C. und Newton, D. E. (1998): Effect of remifentanil on the auditory evoked response and haemodynamic changes after intubation and surgical incision, Br J Anaesth 81 [5], Seite 785-786.

[64] Mesulam, M. M. (1998): From sensation to cognition, Brain 121 (Pt 6), Seite 1013-1052.

[65] Morlet, D.; Bertrand, O.; Salord, F.; Boulieu, R.; Pernier, J. und Fischer, C. (1997): Dynamics of MLAEP changes in midazolam-induced sedation, Electroencephalogr Clin Neurophysiol JID - 0375035 104 [5], Seite 437-446.

[66] Munglani, R.; Andrade, J.; Sapsford, D. J.; Baddeley, A. und Jones, J. G. (1993): A measure of consciousness and memory during isoflurane administration: the coherent frequency, Br J Anaesth 71 [5], Seite 633-641.

[67] Newton, D. E.; Thornton, C.; Creagh, Barry P. und Dore, C. J. (1989): Early cortical auditory evoked response in anaesthesia: comparison of the effects of nitrous oxide and isoflurane, Br J Anaesth 62 [1], Seite 61-65.

[68] Newton, D. E.; Thornton, C.; Konieczko, K. M.; Jordan, C.; Webster, N. R.; Luff, N. P.; Frith, C. D. und Dore, C. J. (1992): Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane, Br J Anaesth 69 [2], Seite 122-129.

[69] Nuwer, M. R.; Dawson, E. G.; Carlson, L. G.; Kanim, L. E. und Sherman, J. E. (1995): Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 96 [1], Seite 6-11.

[70] Oddby-Muhrbeck, E.; Jakobsson, J. und Enquist, B. (1995): Implicit processing and therapeutic suggestion during balanced anaesthesia, Acta Anaesthesiol Scand JID - 0370270 39 [3], Seite 333-337.

[71] Özdamar, Ö. und Kraus, N. (1983): Auditory middle-latency responses in humans, Audiology 22, Seite 34-49.

[72] Peterson, D. O.; Drummond, J. C. und Todd, M. M. (1986): Effects of halothane, enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in humans, Anesthesiology 65 [1], Seite 35-40.

[73] Pichlmayr, I. und Kunkel, H. (1984): [The EEG in anesthesia and intensive care monitoring], Anasth Intensivther Notfallmed JID - 8005775 19 [6], Seite 281-288.

[74] Picton, T. W.; Hilliyard, A.; Krausz, H. I. und Galambos, R. (1974): Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components, Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 36, Seite 179-190.

[75] Plourde, G.; Joffe, D.; Villemure, C. und Trahan, M. (1993): The P3a wave of the auditory event-related potential reveals registration of pitch change during sufentanil anesthesia for cardiac surgery, Anesthesiology 78 [3], Seite 498-509.

[76] Pockett, S. (1999): Anesthesia and the electrophysiology of auditory consciousness, Conscious Cogn 8 [1], Seite 45-61.

[77] Porkkala, T.; Kaukinen, S.; Hakkinen, V. und Jantti, V. (1997): Effects of hypothermia and sternal retractors on median nerve somatosensory evoked potentials, Acta Anaesthesiol Scand 41 [7], Seite 843-848.

[78] Rampil, I. J. (1998): A primer for EEG signal processing in anesthesia, Anesthesiology 89 [4], Seite 980-1002.

[79] Ramsay, M. A.; Savege, T. M.; Simpson, B. R. und Goodwin, R. (1974): Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone , Br Med J 2 [920], Seite 656-659.

[80] Rehberg, B.; Ruschner, R.; Fischer, M.; Ebeling, B. J. und Hoeft, A. (1998): [Concentration-dependent changes in the latency and amplitude of somatosensory-evoked potentials by desflurane, isoflurane and sevoflurane], Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 33 [7], Seite 425-429.

[81] Reinsel, R. A.; Veselis, R. A.; Wronski, M. und Marino, P. (1995): The P300 event-related potential during propofol sedation: a possible marker for amnesia?, Br J Anaesth 74 [6], Seite 674-680.

[82] Ross, E. M. (1995): Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect, Molinoff, P. B. und Ruddon, R. W, Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics 9. Auflage, Seite 29-42, McCraw-Hill, New York.

[83] Rundshagen, I.; Kochs, E.; Bischoff, P. und Schulte am Esch, J. (1997): [Intraoperative pain stimuli change somatosensory evoked potentials, but not auditory evoked potentials during isoflurane/nitrous oxide anesthesia], Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 32 [10], Seite 604-609.

[84] Rundshagen, I.; Kochs, E. und Schulte am Esch, J. (1995): Surgical stimulation increases median nerve somatosensory evoked responses during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia, Br J Anaesth 75 [5], Seite 598-602.

[85] Rundshagen, I.; Schnabel, K.; Pothmann, W.; Schleich, B. und Schulte am Esch, J. (2000): Cortical arousal in critically ill patients: an evoked response study, Intensive Care Med 26 [9], Seite 1312-1318.

[86] Rundshagen, I.; Schnabel, K. und Schulte am Esch, J. (2000): [Median nerve evoked potentials and explicit memory function during recovery from propofol-sufentanil anesthesia], Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 35 [2], Seite 86-90.

[87] Rundshagen, I.; Schnabel, K. und Schulte am Esch, J. (2000): Median nerve evoked responses and explicit memory during recovery from isoflurane/nitrous oxide anesthesia, Can J Anaesth 47 [6], Seite 494-502.

[88] Rundshagen, I.; Schnabel, K. und Schulte am Esch, J. (2000): Midlatency median nerve evoked responses during recovery from propofol/sufentanil total intravenous anaesthesia, Acta Anaesthesiol Scand 44 [3], Seite 313-320.

[89] Rundshagen, I.; Schnabel, K. und Schulte am Esch, J. (2002): Midlatency auditory evoked potentials do not allow the prediction of recovery from general anesthesia with isoflurane, Can J Anaesth, Seite in press.

[90] Rundshagen, I.; Schröder, T.; Wolter, S.; Prichep, L.; John, E. R. und Kox, W. J. (2002): Changes in brain electrical activity during induction of anaesthesia with thiopental/fentanyl and tracheal intubation - A topographical electroencephalographic analyses, Br J Anaesth, Seite in Vorbereitung.

[91] Rundshagen, I.; Schröder, T.; Wolter, S.; Prichet, L.; John, E. R.; and Kox, W. J. (2002):

[92] Russ, W.; Sticher, J.; Scheld, H. und Hempelmann, G. (1987): Effects of hypothermia on somatosensory evoked responses in man, Br J Anaesth 59 [12], Seite 1484-1491.

[93] Samra, S. K.; Vanderzant, C. W.; Domer, P. A. und Sackellares, J. C. (1987): Differential effects of isoflurane on human median nerve somatosensory evoked potentials, Anesthesiology 66 [1], Seite 29-35.

[94] Sandin, R. H.; Enlund, G.; Samuelsson, P. und Lennmarken, C. (2000): Awareness during anaesthesia: a prospective case study [see comments], Lancet 355 [9205], Seite 707-711.

[95] Scheepstra, G. L.; de Lange, J. J.; Booij, L. H. und Ros, H. H. (1989): Median nerve evoked potentials during propofol anaesthesia, Br J Anaesth 62 [1], Seite 92- 94.

[96] Schneider, G.; Wagner, K.; Reeker, W.; Hanel, F.; Werner, C. und Kochs, E. (2002): Bispectral Index (BIS) may not predict awareness reaction to intubation in surgical patients, J Neurosurg Anesthesiol JID - 8910749 14 [1], Seite 7-11.

[97] Schraag, S.; Bothner, U.; Gajraj, R.; Kenny, G. N. und Georgieff, M. (1999): The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion, Anesth Analg 89 [5], Seite 1311-1315.

[98] Schulte-Tamburen, A. M.; Scheier, J.; Briegel, J.; Schwender, D. und Peter, K. (1999): Comparison of five sedation scoring systems by means of auditory evoked potentials, Intensive Care Med 25 [4], Seite 377-382.

[99] Schuttler, J.; Schwilden, H. und Stoeckel, H. (1985): Infusion strategies to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hypnotic drugs: etomidate as an example, Eur J Anaesthesiol 2 [2], Seite 133-142.

[100] Schwender, D.; Faber-Zullig, E.; Fett, W.; Klasing, S.; Finsterer, U.; Poppel, E. und Peter, K. (1994): Mid-latency auditory evoked potentials in humans during anesthesia with S (+) ketamine--a double-blind, randomized comparison with racemic ketamine, Anesth Analg 78 [2], Seite 267-274.

[101] Schwender, D.; Golling, W.; Klasing, S.; Faber-Zullig, E.; Poppel, E. und Peter, K. (1994): Effects of surgical stimulation on midlatency auditory evoked potentials during general anaesthesia with propofol/fentanyl, isoflurane/fentanyl and flunitrazepam/fentanyl, Anaesthesia 49 [7], Seite 572-578.

[102] Schwender, D.; Kaiser, A.; Klasing, S.; Peter, K. und Poppel, E. (1994): Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery, Anesthesiology 80 [3], Seite 493-501.

[103] Schwender, D.; Klasing, S.; Madler, C.; Poppel, E. und Peter, K. (1993): Effects of benzodiazepines on mid-latency auditory evoked potentials, Can J Anaesth 40 [12], Seite 1148-1154.

[104] Schwender, D.; Kunze-Kronawitter, H.; Dietrich, P.; Klasing, S.; Forst, H. und Madler, C. (1998): Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions, Br J Anaesth 80 [2], Seite 133-139.

[105] Schwender, D.; Rimkus, T.; Haessler, R.; Klasing, S.; Poppel, E. und Peter, K. (1993): Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials, Br J Anaesth 71 [5], Seite 622-628.

[106] Schwilden, H. und Stoeckel, H. (1990): Effective therapeutic infusions produced by closed-loop feedback control of methohexital administration during total intravenous anesthesia with fentanyl, Anesthesiology 73 [2], Seite 225-229.

[107] Sebel, P. S.; Flynn, P. J. und Ingram, D. A. (1984): Effect of nitrous oxide on visual, auditory and somatosensory evoked potentials, Br J Anaesth 56 [12], Seite 1403-1407.

[108] Sebel, P. S.; Lang, E.; Rampil, I. J.; White, P. F.; Cork, R.; Jopling, M.; Smith, N. T.; Glass, P. S. und Manberg, P. (1997): A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect, Anesth Analg 84 [4], Seite 891-899.

[109] Sebel, P. S.; Withington, P. S.; Rutherfoord, C. F. und Markham, K. (1988): The effect of tracheal intubation and surgical stimulation on median nerve somatosensory evoked potentials during anaesthesia, Anaesthesia 43 [10], Seite 857-860.

[110] Sleigh, J. W. und Donovan, J. (1999): Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia, Br J Anaesth 82 [5], Seite 666-671.

[111] Smith, W. D.; Dutton, R. C. und Smith, N. T. (1996): Measuring the performance of anesthetic depth indicators, Anesthesiology 84 [1], Seite 38-51.

[112] Sneyd, J. R.; Wang, D. Y.; Edwards, D.; Pomfrett, C. J.; Doran, B. R.; Healy, T. E. und Pollard, B. J. (1992): Effect of physiotherapy on the auditory evoked response of paralysed, sedated patients in the intensive care unit, Br J Anaesth 68 [4], Seite 349-351.

[113] Song, D.; Joshi, G. P. und White, P. F. (1997): Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia, Anesthesiology 87 [4], Seite 842-848.

[114] Srisa-an, P.; Lei, L. und Tarkka, I. M. (1996): Middle latency somatosensory evoked potentials: noninvasive source analysis, J Clin Neurophysiol 13 [2], Seite 156-163.

[115] Steudel, W. I.; Lumenta C.B. und Klug N (1993): Evozierte Potentiale im Verlauf, Springer Verlag, Berlin.

[116] Stöhr, M. (1996): Somatosensible Reizantworten von Rückenmark und Gehirn, Stöhr, M.; Dichgans, J.; Büttner, U. W.; Hess, Ch. W. und Altenmüller, E., Evozierte Potentiale 3. Auflage, Seite 23-263 , Springer Verlag, Berlin.

[117] Stöhr, M. (1999): Neuromonitoring1. Auflage , Steinkopff, Darmstadt.

[118] Struys, M.; Versichelen, L.; Mortier, E.; Ryckaert, D.; De Mey, J. C.; De Deyne, C. und Rolly, G. (1998): Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence, Acta Anaesthesiol Scand 42 [6], Seite 628-636.

[119] Sutherling, W. W.; Levesque, M. F. und Baumgartner, C. (1992): Cortical sensory representation of the human hand: size of finger regions and nonoverlapping digit somatotopy, Neurology 42 [5], Seite 1020-1028.

[120] Taniguchi, M.; Nadstawek, J. ; Pechstein, U. und Schramm, J. (1992): Total intravenous anesthesia for improvement of intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials during aneurysm surgery, Neurosurgery 31 [5], Seite 891-897.

[121] Tatsumi, K.; Hirai, K.; Furuya, H. und Okuda, T. (1995): Effects of sevoflurane on the middle latency auditory evoked response and the electroencephalographic power spectrum, Anesth Analg 80 [5], Seite 940-943.

[122] Thornton, C. (1991): Evoked potentials in anaesthesia, Eur J Anaesthesiol 8 [2], Seite 89 -107.

[123] Thornton, C.; Catley, D. M.; Jordan, C.; Lehane, J. R.; Royston, D. und Jones, J. G. (1983): Enflurane anaesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked response in man, Br J Anaesth 55 [6], Seite 479-486.

[124] Thornton, C.; Creagh-Barry, P.; Jordan, C.; Luff, N. P.; Dore, C. J.; Henley, M. und Newton, D. E. (1992): Somatosensory and auditory evoked responses recorded simultaneously: differential effects of nitrous oxide and isoflurane, Br J Anaesth 68 [5], Seite 508-514.

[125] Thornton, C.; Heneghan, C. P.; James, M. F. und Jones, J. G. (1984): Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials, Br J Anaesth 56 [4], Seite 315-323.

[126] Thornton, C.; Konieczko, K.; Jones, J. G.; Jordan, C.; Dore, C. J. und Heneghan, C. P. (1988): Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response, Br J Anaesth 60 [4], Seite 372-378.

[127] Thornton, C.; Konieczko, K. M.; Knight, A. B.; Kaul, B.; Jones, J. G.; Dore, C. J. und White, D. C. (1989): Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility, Br J Anaesth 63 [4], Seite 411-417.

[128] Thornton, C. und Sharpe, R. M. (1998): Evoked responses in anaesthesia, Br J Anaesth 81 [5], Seite 771-781.

[129] Tooley, M. A.; Greenslade, G. L. und Prys-Roberts, C. (1996): Concentration-related effects of propofol on the auditory evoked response, Br J Anaesth 77 [6], Seite 720-726.

[130] Treede, R. D.; Apkarian, A. V.; Bromm, B.; Greenspan, J. D. und Lenz, F. A. (2000): Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus, Pain 87 [2], Seite 113-119.

[131] Vandesteene, A.; Mavroudakis, N.; Defevrimont, M.; Brunko, E. und Zegers, de Beyl (1993): Topographic analysis of the effects of isoflurane anesthesia on SEP, Electroencephalogr Clin Neurophysiol 88 [1], Seite 77-81.

[132] Veselis, R. A.; Reinsel, R. A.; Wronski, M.; Marino, P.; Tong, W. P. und Bedford, R. F. (1992): EEG and memory effects of low-dose infusions of propofol, Br J Anaesth 69 [3], Seite 246-254.

[133] Werry, C.; Neulinger, A.; Eckert, O.; Lehmkuhl, P. und Pichlmayr, I. (1996): [Age-related correlation between EEG parameters and depth of anesthesia under propofol. Effect of fentanyl], Anaesthesist JID - 0370525 45 [8], Seite 722-730.

[134] Widman, G.; Schreiber, T.; Rehberg, B.; Hoeft, A. und Elger, C. E. (2000): Quantification of depth of anesthesia by nonlinear time series analysis of brain electrical activity, Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics 62 [4 Pt A], Seite 4898-4903.

[135] Willer, J. C.; De Broucker, T.; Barranquero, A. und Kahn, M. F. (1987): Brain evoked potentials to noxious sural nerve stimulation in sciatalgic patients, Pain 30 [1], Seite 47-58.

[136] Williams, A. R.; Hind, M.; Sweeney, B. P. und Fisher, R. (1994): The incidence and severity of postoperative nausea and vomiting in patients exposed to positive intra-operative suggestions, Anaesthesia JID - 0370524 49 [4], Seite 340-342.

[137] Winer, B. J. (1971), Statistical principles in experimental research , Seite 514-603, McCraw Hill, New York.

[138] Yamada, T. (1988): The anatomic and physiologic bases of median nerve somatosensory evoked potentials, Neurol Clin 6 [4], Seite 705-733.

Zusammenfassung

Die Überwachung des zentralen Nervensystems (ZNS) während der Allgemeinanästhesie ist aus anästhesiologischer Sicht wünschenswert, um eine Über- oder Unterdosierung von Narkotika intraoperativ zu vermeiden. Narkosetiefe wird definiert als die Summe aller intraoperativ auf den Patienten einwirkenden sensorischen Stimuli und den zentralnervös dämpfenden Effekten der Anästhetika auf die zerebrale Aktivität. Während für die akustisch evozierten Potentiale diskutiert wird, ob sie die hypnotische Komponente der Allgemeinanästhesie erfassen, ist derzeit unklar, welchen Beitrag somatosensorisch evozierten Potentialen bei der Bestimmung von Narkosetiefe leisten können. Somatosensorisch evozierte Potentiale werden in der klinischen Routine zur Überwachung der Integrität von neuronalen Leitungsbahnen bei Operationen eingesetzt. Das Ziel der hier vorgestellten klinischen Untersuchungen, in denen somatosensorisch und akustisch evozierte Potentiale (SEP, AEP) als mögliche Parameter zur Quantifizierung von Narkosetiefe gegenübergestellt werden, bestand darin, nachfolgende Hypothesen zu überprüfen: 1. Die mittleren Komponenten von SEP und AEP verändern sich dosisabhängig in Abhängigkeit vom Narkotikum in Amplituden und Latenzen und eignen sich als Parameter zur Quantifizierung von Narkotikawirkungen auf das ZNS. 2. Die durch Anästhetika induzierten Veränderungen von SEP und AEP sind unter chirurgischer Stimulation reversibel. Daher eignen sich SEP und AEP als Parameter zur Quantifizierung von Narkosetiefe. 3. SEP und AEP sind geeignet, bei kritisch kranken Patienten den Grad der Analgosedierung quantitativ zu erfassen. 4. SEP und AEP lassen Rückschlüsse auf die Modulation kognitiver Prozesse unter Narkotika zu.

In mehreren klinischen Studien an narkotisierten oder analgosedierten Patienten (n = 161) wurden die Wirkungen von Anästhetika auf SEP und AEP dokumentiert, bzw. der Einfluß von chirurgischen oder pflegerischen Maßnahmen untersucht. Zielvariablen waren die Mittellatenz-Komponenten der SEP (N20, P25, N35, P45, N50) und der AEP (Na, Pa; Nb) im Vergleich zur klinischen Einschätzung der Narkosetiefe und den hämodynamischen Daten. Die statistische Analyse wurde mittels multivariater Analysen durchgeführt, die prädiktive Aussagekraft anhand der prediction probability nach Smith berechnet.

Unter Anästhetikagabe fand sich als grundlegendes Muster sowohl bei den SEP als auch bei den AEP eine Verlängerung der Latenzen bei Verminderung der kor-

respondierenden Amplituden, wobei die Effekte auf die späteren Komponenten > 35 ms deutlicher ausgeprägt waren. Während der Aufwachphase aus der Anästhesie, unter chirurgischen und pflegerischen Maßnahmen waren die anästhetikabedingten Veränderungen der EP-Komponenten teilweise reversibel. Darüberhinaus ließen die SEP-Latenzen P45 und N50 und die AEP-Latenz Nb während der Aufwachphase aus der Anästhesie Rückschlüsse auf die Wiederkehr des expliziten Erinnerungsvermögens nach Narkose zu. Im Gegensatz zu signifikanten Effekten im Gruppenvergleich war die prädiktive Aussagekraft der EP-Parameter im Individualfall gering.

SEP sind unter den hier gewählten Narkotikaregimes geeignet, die Modulation der zerebralen Aktivität unter Anästhetika abzubilden. Im Sinne kortikaler Arousalreaktionen werden unter exogener Stimulation die durch Anästhetika induzierten Veränderungen der SEP teilweise antagonisiert. Bei der Interpretation der Befunde in Hinblick auf den Grad der Narkosetiefe ist zu berücksichtigen, daß die Effekte nicht unabhängig vom Anästhetikum sind und im Individualfall stark variieren können. Dennoch ist im Einzelfall der Einsatz von SEP als Monitor zur Narkosetiefe durchaus sinnvoll, z. B. wenn AEP oder andere Verfahren nicht durchführbar sind. Ein Einsatz der SEP als „idealer“ Monitor zur Bestimmung des Grades der Narkosetiefe in der klinischen Routine ist zum jetzigen Zeitpunkt sicher nicht gerechtfertigt. Zweifelsohne können weitere Untersuchungen mit SEP zu wesentlichen Erkenntnissen in der klinisch anästhesiologischen Grundlagenforschung beitragen.

Schlagwörter:

Evozierte Potentiale: somatosensorisch, akustisch; Anästhesietiefe; Allgemeinanästhesie: Isofluran, Propofol; Analgosedierung; explizites Gedächtnis

Abstract

Monitoring of the functional state of the central nervous system is of major concern for the anaesthetist to avoid over- or undermedication with the possible sequelae for the patient during general anaesthesia. Depth of anaesthesia is defined as the sum of all excitatory stimuli during operation and the depressant effects of anaesthetics on the electrical activity of the brain. Currently it is discussed, whether the auditory evoked responses (AER) reflect the hypnotic component during anaesthesia. In contrast there is limited information about somatosensory evoked responses (SER) with respect to depth of anaesthesia, even though SER are used to monitor the integrity of the somatosensory pathway at risk during surgery. The aim of the present clinical investigations, in which SER and AER were investigated as parameters to quantify depth of anaesthesia, was to test the following hypotheses:

1. Anaesthetics induce dose-related changes in somatosensory and auditory evoked responses and quantify the anaesthetic action on the brain. 2. During surgical stimulation the anaesthetic induced changes are reversed in part. Therefore SERs and AERs are indicators of depth of anaesthesia. 3. SERs and AERs quantify the grade of analgosedation in critically ill patients. 4. SERs and AERs indicate modulation of cognitive function during recovery from anaesthesia.

In clinical studies (n = 161 patients) we investigated the midlatency components of SER and AER during different anaesthetic drug combinations, their modulation during surgical stimulation or nursing care and during recovery from anaesthesia. The midlatency SER components N20, P25, N35, P45 and N50 and the AER components Na, Pa and Nb were studied in relation to the clinical assessment of anaesthetic depth and haemodynamic parameters. Statistical analyses were performed by multivariate analyses of variance for repeated measurements and by the calculation for the prediction probability according to Smith.

Results: The main pattern of anaesthetic induced changes on midlatency SER and AER waves was as follows: Prolongation in the latencies and reduction of the corresponding amplitudes. The effect was more pronounced on the components > 35 ms. During recovery from general anaesthesia, during surgical stimulation or nursing care the anaesthetic induced changes were in part reversed. Moreover, changes of the SER components P45 and N50 and the AER component Nb differed in patients with respect to explicit memory performance during the wake-up phase from general anaesthesia. While the group effects were significant, the calculated

values of the prediction probability indicated a low predictive potency for the individual case.

Conclusions: The midlatency SER waves are indicative for changes in the electrical brain activity during different anaesthetic drug combinations. During surgery or other types of exogeneous intervention the anaesthetic induced changes of some SER and AER components are reversed indicating cortical arousal. Interpreting the results with respect to measure depth of anaesthesia it is important to know, that the changes of the evoked responses are dependent on the used anaesthetic and may differ markedly inter- and intraindividually. In a single case SER-recording can be useful to monitor anaesthetic depth, if e.g. AER monitoring is not possible. However, at the present time SER are not advocated as an „ideal“ monitor to measure the level of anaesthesia during clinical routine. Without doubt further investigation elucidating the relation between SER and anaesthetics will contribute to our basic understanding of anaesthetic action on the brain.

Keywords:

Evoked reponses: somatosensory, auditory; depth of anaesthesia; general anaesthesia: isoflurane, propofol; analgosedation; explicit memory

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Dr. Wolfgang Kox FRCP, Direktor der Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin, Charité Campus Mitte. Herr Prof. Kox unterstützte mich nach Eintritt in seine Klinik konsequent auf meinen wissenschaftlichen Interessengebieten und ermöglichte mir den nötigen Freiraum zum Verfassen der Habilitationsschrift.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich ebenfalls Herrn Prof. Dr. Jochen Schulte am Esch, Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Über viele Jahre war Herr Prof. Schulte am Esch mein klinischer und wissenschaftlicher Lehrer und unterstützte mich bei der Umsetzung der Idee zum ausgereiften wissenschaftlicher Projekt.

Danken möchte ich weiterhin meinen bisherigen Hochschullehrern: Herrn Prof. Dr. Rainer Heene, der mich während der Studienzeit im Rahmen meiner Promotion mit den Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens vertraut machte; Herrn Prof. Dr. Dr. Burkhard Bromm, in dessen Institut für Physiologie ich die Grundlagen der Elektroenzephalographie erlernte; Herrn Prof. Dr. Hans Arnold als klinischer Lehrer im Fach der Neurochirurgie; Herrn Prof. Dr. Eberhard Kochs, in dessen Arbeitsgruppe ich die wissenschaftliche Bearbeitung von neuroanästhesiologischen Fragestellungen kennenlernte.

Ganz besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Kai Schnabel vom Department of Psychology der Michigan University, Ann Arbor, USA, aussprechen für die langjährige intensive wissenschaftliche Zusammenarbeit und das außergewöhnliche persönliche Engagement bei der statistischen Auswertung der Studien.

Vielen Dank an die Doktorandinnen Frau Michaela Joosten, Frau Bettina Schleich, Frau Claudia Wegner und Frau Judith Heinze, die maßgeblich am Gelingen meiner wissenschaftlichen Projekte beteiligt waren.

Mein großer Dank gilt allen ärztlichen Kollegen und Kolleginnen, den Pflegekräften und den übrigen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte, und der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, ohne deren Verständnis und aktive Unterstützung die Durchführung meiner klinisch-wissenschaftlichen Projekte niemals möglich gewesen wäre.

Abschließend möchte ich allen Patientinnen und Patienten, die sich trotz der Belastungen, die ihre Erkrankung an sich und der Aufenthalt im Krankenhaus für sie bedeutete, für die von mir durchgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.