

Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum rechts der Isar - Technische Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz unter
Burst Suppression EEG**

Sybille Jochum

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. G. E. Schneider
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 10.04.2006 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.09.2006
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung _____	05
I.1 EEG und AEP _____	06
I.2 Burst Suppression im EEG _____	07
I.3 AEPs und Beurteilungskriterien _____	08
I.4 MLAEP unter Narkose _____	09
II Fragestellung _____	10
II.1 Burst Suppression in EEG und AEP _____	10
III Material und Methoden _____	11
III.1 Klinischer Teil _____	11
III.1.1 Probandenauswahl _____	11
III.1.1.1 Einschlusskriterien _____	11
III.1.1.2 Ausschlusskriterien _____	12
III.1.2 Studienablauf _____	12
III.1.2.1 Voruntersuchung _____	12
III.1.2.2 Versuchsaufbau und Messparameter _____	13
III.1.2.3 Verwendete Anästhetika _____	14
III.1.2.4 Untersuchungsablauf _____	15
III.2 Datenauswahl und – Analyse _____	16
III.2.1 Untersuchung des EEG _____	16
III.2.1.1 Burst Suppression Ratio (BSR) _____	16
III.2.2 Untersuchung des AEP _____	17
III.2.2.1 AEPs unter Burst Suppression _____	18
III.2.2.2 Korrelation der Latenzen und Amplituden der MLAEPs und der BSR _____	18
III.2.2.3 AEPs aus Burst Suppression – Suppression - Non Suppression _____	18

III.2.3	Verwendete Software _____	19
IV	Statistische Analyseverfahren _____	20
IV.1	Burst Suppression Ratio – Amplituden und Latenzen der MLAEP _____	20
IV.2	MLAEP aus Burst Suppression – Suppression – Non Suppression _____	20
V	Ergebnisse _____	21
V.1	MLAEP unter Burst Suppression _____	21
V.2	Korrelation der Latenzen und Amplituden der MLAEPs und der BSR _____	23
V.3	Die Phase Burst Suppression und ihre Untereinheiten Suppression und Non Suppression unter Betrachtung der MLAEPs _____	31
V.3.1	Ergebnisse der visuellen Auswertung _____	31
V.3.2	Ergebnisse der statistischen Auswertung _____	33
VI	Diskussion _____	35
VI.1	AEP – frühe, mittlere und späte Latenzen _____	35
VI.2	AEP unter Burst Suppression _____	36
VI.2.1	MLAEPs mit drei Gipfeln unter Burst Suppression _____	36
VI.2.2	Technisches Artefakt oder physiologisches Phänomen ? _____	36
VI.2.3	Theorien zur Dreigipfligkeit _____	37
VI.2.3.1	Mögliche Ursache für die Abnahme der Latenzen _____	38
VI.2.3.2	Mögliche Ursachen für die Zunahme der Latenzen _____	39
VI.2.3.3	Weitere mögliche Ursachen für drei Gipfel _____	40
VI.2.4	Interpretation der drei Gipfel der MLAEPs _____	41
VI.3	Zusammenhänge zwischen EEG und AEP _____	42
VI.4	Korrelation der MLAEPs und der BSR _____	43
VI.4.1	Kann Suppression EEG AEPs enthalten ? _____	43
VI.4.2	Erkennbarkeit einheitlicher Tendenzen zwischen MLAEPs und BSR _____	44
VI.4.3	Burst Suppression als homogene Phase _____	44
VI.5	Eingehende Betrachtung der MLAEPs unter Burst und Suppression _____	45

VI.6	Inwiefern unterscheiden sich Burst und Suppression ? _____	45
VI.6.1	Die Komponente Suppression _____	46
VI.6.1.1	Suppression, reduzierte oder desynchronisierte Hirnaktivität ? _____	47
VI.6.2	Desynchronisation in EEG und AEP _____	48
VI.6.3	Die Komponente Burst _____	48
VI.6.3.1	Non – Suppression – EEG _____	49
VI.6.3.2	Der Einfluss von Burst auf das AEP _____	50
VI.7	Methodenkritik _____	51
VI.7.1	AEP und anatomische Korrelate _____	51
VI.7.2	PeakV – Hirnstamm als Indikator für das Vorliegen eines AEP	52
VI.7.3	MLAEP unter Narkose _____	53
VI.7.4	Die Untersuchung des EEG auf Burst Suppression _____	53
VI.7.5	Variation des Stimulus _____	54
VI.7.6	Visuelle Analyse von EEG und AEP _____	54
VI.7.7	Probanden _____	55
VI.7.8	Mononarkose _____	55
VI.7.9	Propofol _____	56
VII	Zusammenfassung _____	58
VIII	Verzeichnisse _____	60
VIII.1	Abkürzungen _____	60
VIII.2	Abbildungen _____	61
VIII.3	Tabellen _____	63
VIII.4	Literaturverzeichnis _____	64
	Danksagung _____	69
	Lebenslauf _____	70

I Einleitung

Narkosen werden seit mehr als einem Jahrhundert in der Medizin durchgeführt; erstmals erfolgreich 1846 durch T.G. Morton bei dem Patienten Gilbert Abbott. Die genauen Wirkmechanismen der Anästhetika sind allerdings bis heute noch nicht grundlegend erforscht und erkannt. Dies liegt sicherlich zu einem sehr großen Teil an der Komplexität des Zielorgans der Anästhetika, dem Gehirn. Dessen Aufbau ist äußerst vielschichtig und über die funktionelle Veränderungen an der Hirnfunktion unter Narkose nur wenig bekannt. Zudem entstehen weitere Probleme bei der Interpretation von technischen Untersuchungsverfahren, welche angewendet werden, um die Hirnfunktion unter Narkose zu untersuchen. Als mögliche Untersuchungsverfahren seien hier das Elektroenzephalogramm (EEG) und das akustisch evozierte Potential (AEP) genannt.

Seit vielen Jahren gibt es Untersuchungen mit dem Ziel, die hypnotische Komponente von Narkose zu erfassen. Die aktuellen pharmakologischen Theorien zum Wirkmechanismus hypnotischer Anästhetika am Gehirn erklären häufig nur Teilaspekte, wie zum Beispiel Interaktionen auf zellulärer Ebene oder innerhalb einzelner Hirnareale. Ebenso erfassen Untersuchungsverfahren wie das EEG oder AEP nur bestimmte Bereiche des Gehirns. Die Betrachtung eines oder mehrerer Teilaspekte der Hirnfunktion lassen jedoch nicht zwangsläufig Rückschlüsse auf die Hirnfunktion im Gesamten, oder von einem Teilbereich im Gehirn auf einen anderen Teilbereich zu.

Um die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen dem Gehirn und Medikamenten zu erfassen sowie im Besonderen die hypnotische Komponente von Narkose zu bestimmen erscheint es sinnvoll, mehrere Untersuchungsverfahren zu kombinieren.⁽³⁹⁾ Anhand der durch Kombinationen von Untersuchungsverfahren erfassten unterschiedlichen Aspekte der Hirnfunktion lassen sich wiederum Rückschlüsse auf das Gehirn als funktionelle Einheit und seine multidimensionale Reaktion unter Narkose ziehen.

Im Rahmen dieser Arbeit werden Zusammenhänge verschiedener Untersuchungsverfahren am Beispiel von EEG und AEP unter Burst Suppression untersucht und diskutiert.

Zunächst werden Problemstellung und die statistischen Analyseverfahren vorgestellt und erläutert. Die darauf folgende ausführliche Darstellung von Material und Methoden dient als Grundlage der anschließenden Diskussion, die den Schwerpunkt dieser Arbeit bildet.

I.1 EEG und AEP

Das EEG dient der Aufzeichnung spontaner hirnelektrischer Aktivitäten. Als Spannungsquelle gelten die summierten exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentiale kortikaler Pyramidenzellen in Lamina V des Gehirns (7) (32) (36). AEPs stellen die evozierte hirnelektrische Aktivität nach akustischer Stimulation dar. Evozierte Potentiale sind durch elektrische Reizung afferenter Bahnen oder durch adäquate Reizung von Sinnesorganen auslösbar (32). Sie ermöglichen eine Aussage über die Organisation des afferenten Systems (Reizleitung und Verschaltung) und seine kortikale Repräsentation (42).

AEPs können durch Mittelung aus dem EEG extrahiert werden. Das spricht für einen engen Zusammenhang zwischen den beiden Monitoringverfahren. Sowohl EEG als auch AEP finden im Zusammenhang mit „Narkosetiefe“-Monitoring Verwendung (35) (42) (21) (39). Sie unterscheiden sich in ihrer Aussage und beleuchten unterschiedliche Aspekte: Das EEG (hauptsächlich spontane Aktivität auftretend in Lamina V) scheint vor allem geeignet zu sein, verschiedene „Narkosetiefen“ voneinander abzugrenzen, dient aber nur bedingt zur Unterscheidung von wach und bewusstlos. Das AEP (evozierte Aktivität; dargestellt wird hier die Aktivität der Hörbahn und kortikale Repräsentation) hingegen eignet sich gut zur Unterscheidung von Bewusstlosigkeit und Wachheit (9).

Je nachdem, ob EEG oder AEP untersucht werden, wird die Aktivität des Gehirns aus unterschiedlichen Perspektiven betrachtet. Analysiert werden verschiedene funktionelle Einheiten mit unterschiedlichen Reaktionen auf Narkose, klinisch beleuchten sie jedoch denselben Zustand des Probanden und ermöglichen dadurch auch Rückschlüsse von dem einen auf das andere System. Die Kombination der beiden Untersuchungsverfahren wird in dieser Studie genutzt um die komplexen Funktionsveränderungen am Gehirn unter Narkose detailliert und mehrdimensional darzustellen.

I.2 Burst Suppression im EEG

Burst Suppression ist ein EEG Muster, welches durch fast allen Anästhetika (Ausnahmen: Ketamin, N₂O, Benzodiazepine, Opioide) (36) in tiefer Narkose hervorgerufen werden kann. Charakteristisch hierfür sind stark suppressierte EEG Abschnitte über mindestens 0,5 Sekunden mit einer Amplitudenhöhe unter 5 μ V (Suppression) (26), gefolgt von plötzlich auftretender, hochamplitudiger Aktivität (Burst) (22). (29)

Die Burst Abschnitte sind durch eine Dauer von 1 bis 10 Sekunden und das Auftreten von unterschiedlichen Mustern wie Delta und Theta Rhythmus kombiniert mit Spitzen und scharfen Wellen gekennzeichnet (26) (Abb. 1)

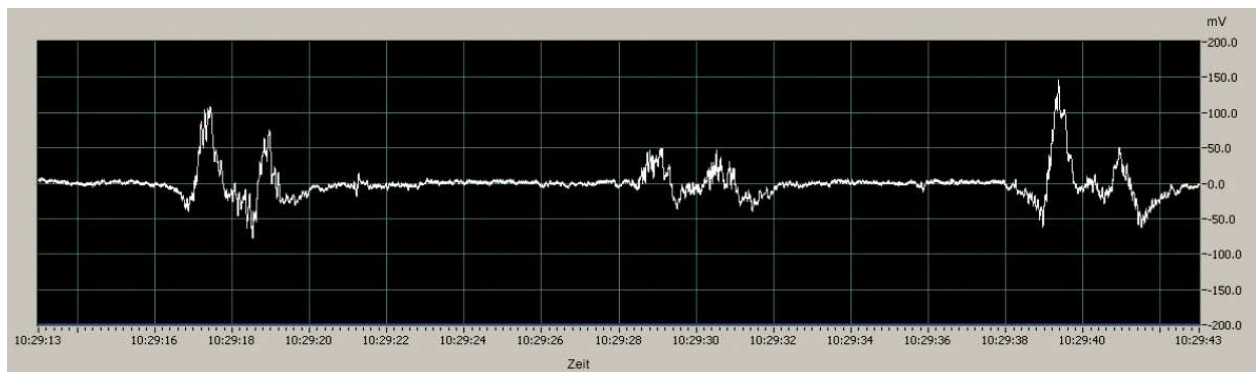


Abb. 1: Burst Suppression Muster unter Propofol Anästhesie

Zwischen dem Bewusstseinsverlust und dem Auftreten von Burst Suppression im EEG, befindet sich der Bereich unterschiedlicher klinisch relevanter Narkosetiefen. Narkosetiefen jenseits des Auftretens von Burst Suppression spielen im klinischen Alltag keine Rolle. Um das Phänomen Burst Suppression im EEG und die zugeordnete Narkosetiefe Stufe „tiefe Narkose“ genauer zu untersuchen, wurden in dieser Studie AEPs herangezogen.

I.3 AEPs und Beurteilungskriterien

Evozierte Potentiale sind durch elektrische Reizung afferenter Bahnen oder durch adäquate Reizung von Sinnesorganen auslösbar (32). Die visuelle Beurteilung von AEPs erfolgt durch die Identifikation der Hirnstammantwort in Form eines gut erkennbaren Gipfels innerhalb der ersten 10 ms nach Stimulation und der Analyse der darauf folgenden Gipfel und Täler.

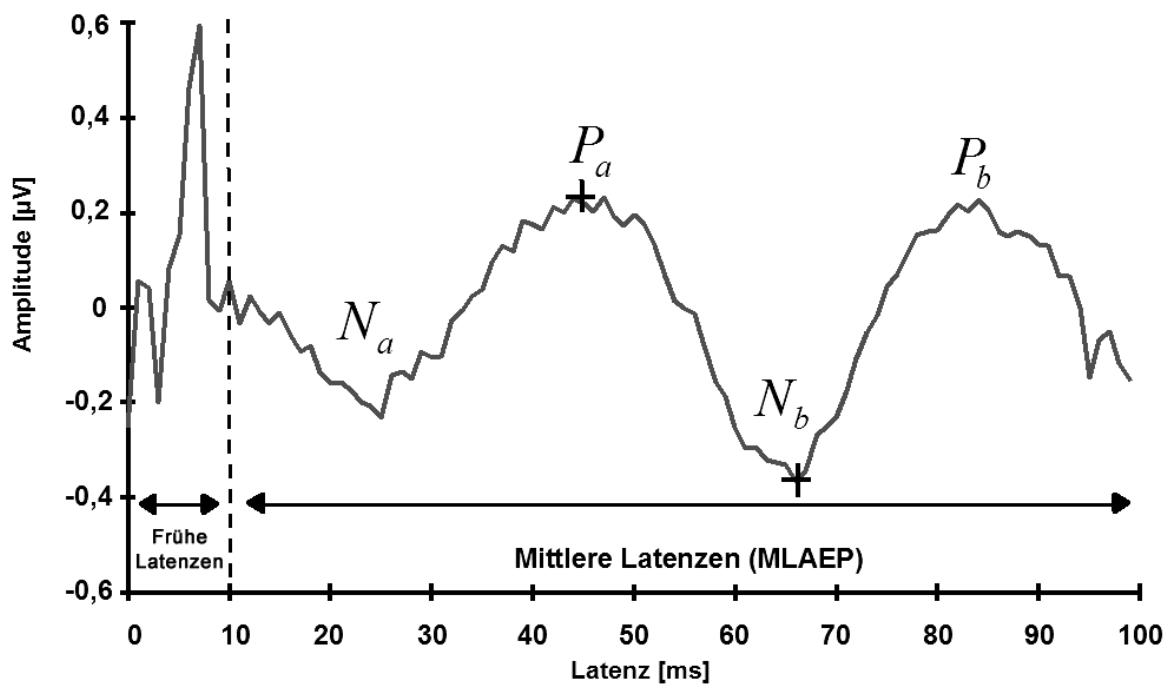


Abb. 2: AEP Kurvenform: Schneider, G., Kochs, E.F

Latenzen:	Frühe Latenzen (Hirnstamm):	< 10 ms
	Mittlere Latenzen:	15 bis 80 ms
	Späte Latenzen:	> 80 ms
	Amplitude:	0.1 bis 10 µV (14)

Beurteilungskriterien:

Latenz: Die absolute Latenz ist die Zeitspanne zwischen Setzen des Reizes bis zum Auftreten der Reizantwort; sie reflektiert die Geschwindigkeit mit der die Impulse in der akustischen Leitungsbahn fortgeleitet werden.

Amplitude: Die Ausmessung der Amplitude erfolgt „base-to-peak“. Das Ausmaß der Potentialschwankung ist abhängig von der Quantität intakter neuronaler Strukturen (36).

Die Minima werden mit N für negative Signalwerte, die Maxima mit P für positive Signalwert gekennzeichnet.

I.4 MLAEP unter Narkose

Allgemeinanästhesie beeinflusst in hohem Maße die mittleren Latenzen des AEP: mit zunehmender „Narkosetiefe“ nehmen die mittleren Latenzen zu und die Amplituden ab, wohingegen die frühen Latenzen der Hirnstammpotentiale von Anästhetika weitgehend unbeeinflusst bleiben (36).

Die späten Latenzen hingegen scheinen unter Narkose nicht genügend Stabilität aufzuweisen, um ausreichend beurteilbar zu sein. (37) (43).

II Fragestellung

II.1 Burst Suppression in EEG und AEP

In dieser Studie wurde untersucht, inwiefern sehr tiefe Narkose, definiert anhand des Auftretens von Burst Suppression im EEG, mit Hilfe von AEPs erfasst werden kann. Hierfür muss zunächst die Frage geklärt werden, ob akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEPs) unter Burst Suppression, hervorgerufen durch eine Propofol Monoanästhesie, ableitbar sind. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Länge des supprimierten EEG Abschnittes (Burst Suppression Ratio) und den Amplitudenwerten, bzw. den Latenzen akustisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz besteht.

In weiteren Analysen wurde untersucht, ob es sich bei dem EEG Muster Burst Suppression um eine homogene Phase im Bezug auf AEPs handelt. Das Auftreten von so unterschiedlichen Mustern wie Burst und Suppression in sehr unterschiedlicher Periodizität könnte die Vermutung nahe legen, dass die Burst Suppression Phase kein „stabiler Zustand“ im Hinblick auf die Erregbarkeit des Gehirns ist, sondern aus zwei unterschiedlichen Phasen zusammengesetzt ist: Der Suppression Phase, charakterisiert durch stärkste Unterdrückung der Erregbarkeit, und der Burst Phase, charakterisiert durch plötzlich einsetzende Aktivität. Hierfür wurden MLAEPs aus den Phasen Burst Suppression mit den jeweiligen Teil- Phasen Suppression bzw. Non Suppression miteinander verglichen.

AEPs können aus dem EEG extrahiert werden. Das spricht für einen engen Zusammenhang zwischen den beiden Monitoringverfahren, lässt jedoch noch keine Rückschlüsse auf gleichsinnige Entwicklung des Verhaltens von EEG oder AEP in tiefer Narkose zu. Der Zusammenhang zwischen AEP und EEG unter tiefer Narkose ist unklar. Es wäre durchaus denkbar, dass die unterschiedlichen Blickwinkel auf das Gehirn, dargestellt durch EEG oder AEP unterschiedliche funktionelle Einheiten mit unterschiedlichen Reaktionen auf Narkose zeigen. Die Kombination der beiden Untersuchungsverfahren EEG und AEP wurden in dieser Studie angewandt, um ein erweitertes Spektrum an Informationen über den Funktionszustand „Burst Suppression“ zu gewinnen.

III Material und Methoden

III.1 Klinischer Teil

Bei der folgenden Studie wurde nach Einwilligung der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar an 15 Probanden eine Propofol-Monoanästhesie durchgeführt. Für alle Probanden bestand für die Studie der für Probandenversuche vorgeschriebene Versicherungsschutz.

III.1.1 Probandenauswahl

Bei der Probandenvorauswahl gab es einige Aspekte zu beachten. Das Narkoserisiko für den Probanden musste möglichst gering gehalten werden. Außerdem sollten die Ergebnisse von EEG und AEP nicht durch Vorerkrankungen bzw. Medikamenteneinnahmen des Probanden beeinflusst werden.

III.1.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden für die Studie Probanden ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Alter über 18 Jahre
- körperlicher Allgemeinzustand ASA 1
- schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und Durchführung einer Vollnarkose
- Um geschlechtsspezifische Unterschiede zu eliminieren, wurden nur männliche Probanden in die Studie aufgenommen.

III.1.1.2 Ausschlusskriterien

- Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen eines der verwendeten Medikamente
- anamnestische Hinweise auf Einnahme von Medikamenten, Drogen und Psychopharmaka, welche die zentral- und peripherenervöse Funktion beeinflussen können
- neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen
- zerebrale Durchblutungsstörungen
- allergische Diathese
- Schwerhörigkeit
- behandelte oder unbehandelte Hypertonie
- Herzrhythmusstörungen
- Störungen der gastrointestinalen Motilität

III.1.2 Studienablauf

III.1.2.1 Voruntersuchung

Die Probanden wurden ausführlich über Sinn und Zweck der geplanten Untersuchung und über die Risiken, die sich aus der Anwendung des intravenösen Anästhetikums Propofol ergeben, aufgeklärt. Die anästhesiologischen Maßnahmen wurden genau erklärt und eine detaillierte Anamnese erhoben. Nach Einwilligung des Probanden wurden die demographischen Daten erfasst und eine allgemeine körperliche Untersuchung durchgeführt. Ebenso wurden Herzfrequenz und Blutdruck (P_{sys} , P_{dia} , MAP) gemessen. Die Probanden wurden angewiesen, am Vorabend der Untersuchung keinen Alkohol zu trinken, keine sedierenden Medikamente einzunehmen und eine achtstündige Nüchternheit vor Untersuchungsbeginn einzuhalten.

III.1.2.2 Versuchsaufbau und Messparameter

Die Studie wurde an einem Standard-Narkosearbeitsplatz durchgeführt. Die Probanden wurden während der Studie kontinuierlich kardio-pulmonal per Monitor überwacht. Folgende Parameter wurden während der Untersuchung aufgezeichnet:

- nicht invasiv gemessener arterieller Blutdruck: systolischer Blutdruck (P_{sys}), diastolischer Blutdruck (P_{dia}), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- Herzfrequenz (Elektrokardiogramm (EKG), Pulsoxymetrie): HF
- pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung: SpO_2
- endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck (Kapnographie): p_{ETCO_2}
- inspiratorische und expiratorische Beatmungsdrücke und Gaskonzentration von Sauerstoff (O_2)

zusätzliches Monitoring:

- EEG
- AEP
- errechneter Propofol-Plasma-Spiegel via TCI-Pumpe (TCI = target controlled infusion) der Firma B. Braun

Die Vitaldaten wurden mit einem Standardmonitor (AS3[®], Datex) überwacht und parallel zur EEG-Registrierung an einen Datenerfassungsrechner übertragen. Als Beatmungsgerät stand ein SULLA[®] der Firma Dräger zur Verfügung.

Für die EEG-Daten Messung wurden Blue Sensor Elektroden (Silber/Silberchlorid EEG-Elektroden) auf den Positionen AT1 (an der linken Schläfe zwischen dem lateralen Augenwinkel und dem Oberrand des Ohrs), M2, Fpz (Referenz) und Fp1 (Erde) nach dem 10-20-System angebracht. Die oben definierten Hautstellen wurden hierfür zunächst mit Alkohol entfettet, um die Übergangswiderstände zwischen Elektrode und Kopfhaut auf unter 5 k Ω zu verringern. Bei Bedarf wurde zur weiteren Reduzierung des Widerstandes zusätzlich EEG-Präparierpaste verwendet. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte referenziell fronto-parietal und fronto-postaurikulär auf zwei Kanälen unter Anwendung eines analogen Hochpass-Filters von 0,5 Hz und eines Tiefpass-Filters von 400 Hz.

Das EEG wurde kontinuierlich mit einer Abtastrate von 1 kHz pro Kanal digitalisiert und simultan mit den oben geschilderten Standardmonitoringparametern auf einem Datenerfassungscomputer mit Hilfe des Datenerfassungsprogramms NEUMOND gespeichert.

Bei NEUMOND handelt es sich um eine eigens entwickelte Software zur synchronisierten Aufzeichnung von Daten (8).

Für die Erzeugung von AEPs erfolgte die akustische Stimulation mittels binauraler Klicks 70 dB über Inohr-Kopfhörer (AW 180, Oticon, Strandvejen, Dänemark). Die Stimulationsfrequenz betrug im Mittel 8,3291 Hz bei zehnpromzentiger Variation des Interstimulus-Intervalls. Die AEP Trigger-Information (exakter Zeitpunkt des Stimulus) wurde zusammen mit dem EEG gespeichert. Die AEPs wurden aus 300 EEG Einzelsweeps (EEG Abschnitte, die sich unmittelbar an den akustischen Einzelreiz anschließen) gemittelt. Vor Mittelung der Einzelsweeps wurde das EEG mit einem digitalen 25 Hz Hochpass Filter gefiltert und von jedem Abschnitt von 2 s Länge wurde der Gleichstromanteil (d.h. der Mittelwert) entfernt.

Demographische Daten und weitere, diskontinuierlich erhobene Daten bzw. Zusatzinformationen (Beobachtungen von Reaktionen der Probanden, Manipulationen am Probanden usw.) wurden in standardisierter Form simultan aufgezeichnet.

III.1.2.3 Verwendete Anästhetika

In dieser Studie wurde eine Propofol Mono-Anästhesie mit Disoprivan 1 % der Firma Fresenius durchgeführt. Propofol (2,6 Diisopropylphenol) ist ein intravenöses Hypnotikum, das im klinischen Alltag regelmäßig zur Durchführung von Narkosen verwendet wird. In Deutschland ist Propofol seit 1989 klinisch eingeführt. Untersuchungen zum Wirkmechanismus zeigen unter anderem eine Interaktion des Medikaments mit postsynaptischen GABA-Rezeptoren. Hierbei scheint hauptsächlich der GABA_A Rezeptor und von diesem wiederum die Untereinheit β_3 (20) von Bedeutung zu sein. Die Stimulation postsynaptischer GABA_A Rezeptoren führt über die Aktivierung von Chlorid-Ionenkanälen zur Hyperpolarisation (Hemmung) postsynaptischer Neurone (3). Die Interaktion von Anästhetika mit dem GABA_A Rezeptor führt zu Bewusstlosigkeit und Amnesie (30) (2).

III.1.2.4 Untersuchungsablauf

Die Durchführung der Studie erfolgte an einem vollständig ausgerüsteten Anästhesie-Arbeitsplatz der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar. Sämtliche apparativen (nicht-invasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, EKG) und personellen Voraussetzungen (Anästhesiebereitschaft) zur Überwachung und Unterstützung der kardio-respiratorischen Funktionen waren gegeben.

Die Probanden erhielten keine medikamentöse Prämedikation. Zu Beginn wurde der Proband gebeten, sich auf eine Operationsliege zu legen. Drei-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie und nicht-invasive Blutdruckmessung wurden angeschlossen. Vor Beginn der Untersuchung wurde eine venöse Verweilkanüle gelegt und eine Ringer-Laktat Infusion angeschlossen.

Die EEG Elektroden wurden an den vorher entfetteten Hautstellen AT1, M2, Fpz (Referenz) und Fp1 (Erde) platziert und die Kopfhörer für die AEP-Klick-Stimulation in den Ohrmuscheln befestigt. Die Probanden wurden nun angewiesen, die Augen zu schließen und zu entspannen. Die Ausgangswerte vor Medikamentengabe wurden erhoben.

Über eine eng anliegende Beatmungsmaske erhielten die Probanden nun 50 % Sauerstoff in Luft. Die Propofolzufuhr erfolgte über die Verweilkanüle mittels einer TCI-Pumpe. Nach der klinischen Beobachtung des Bewusstseinsverlustes wurde der Proband mehrfach aufgefordert, die Hand des Untersuchers zu drücken. Das Ausbleiben des Händedrucks auf Aufforderung wurde als sicheres Zeichen für Bewusstseinsverlust gewertet. Der errechnete Plasmakonzentrationsspiegel von Propofol bei Bewusstseinsverlust wurde notiert. Die Propofolkonzentration wurde im Anschluss gesteigert, bis im EEG das Muster Burst Suppression auftrat. Die Plasmaspiegelkonzentration, die benötigt wurde um Burst Suppression im EEG hervorzurufen wurde für 15 Minuten konstant gehalten, um eine Äquilibration zwischen Medikamentenkonzentration im Plasma und im Gehirn zu erreichen. Im weiteren Verlauf der Studie wurde die Medikamentenkonzentration in zwei gleich großen individuellen, konzentrationsabhängigen Zwischenschritten stufenweise reduziert. Anschließend wurde die Anästhetikazufuhr gestoppt. Während der Studie wurde die Atmung wenn nötig unterstützt. Hierzu wurde zu Beginn der Burst Suppression Phase eine Larynxmaske eingeführt. Nach der Aufzeichnung der zwei Zwischenstufen wurde diese wieder entfernt. Nach Beendigung der Narkose und des Studienablaufs wurden die Probanden für zwei Stunden an einem Standard-Überwachungsplatz nachbetreut.

III.2 Datenauswahl und - Analyse

Es wurden MLAEPs aus den EEG Mustern Burst Suppression und seinen Komponenten Suppression und Non Suppression analysiert, sowie im EEG die BSR bestimmt.

III.2.1 Untersuchung des EEG

Die während der Studie gespeicherten EEG Rohdaten wurden zur weiteren visuellen Analyse mit Hilfe eines eigens entwickelten Visualisierungstools offline dargestellt und untersucht. Die supprimierten EEG Abschnitte wurden visuell identifiziert. Mit Hilfe eines in der Kurvendarstellung verschieblichen Cursors wurden die Suppression Abschnitte in der offline Darstellung markiert und hierbei automatisch vermessen. Die EEG Abschnitte, in welchen das Burst Suppression Muster identifiziert werden konnte, wurden visuell auf Artefakte untersucht. Aus artefaktfreien EEG Abschnitten wurden in einem weiteren Schritt AEPs extrahiert. Nach Extraktion der AEPs konnte die BSR aus dem für die AEP-Extraktion verwendeten EEG-Abschnitt bestimmt werden.

III.2.1.1 Burst Suppression Ratio (BSR)

Die BSR gibt an, wie viel Suppression in einem EEG Abschnitt definierter Länge enthalten ist, bzw. den prozentualen Suppression EEG Anteil pro Zeiteinheit (29).

Hierfür wurde in dieser Untersuchung der Quotient aus der Zeitspanne des supprimierten EEG Abschnitts und der Zeitspanne, die benötigt wird um ein AEP aus 300 Sweeps zu extrahieren (36 sec) gebildet. Die BSR wird als Prozentzahl angegeben.

III.2.2 Untersuchung des AEP

Die AEPs wurden aus 300 EEG Einzelsweeps (EEG Abschnitte, die sich unmittelbar an den akustischen Einzelreiz anschließen) gemittelt. Vor Mittelung der Einzelsweeps wurde das EEG mit einem digitalen 25 Hz Hochpass Filter gefiltert und von jedem Abschnitt von 2 s Länge wurde der Gleichstromanteil (d.h. Mittelwert) entfernt. Zum Ausschluss technischer Fehlerquellen (niedriger Signal – Rausch Abstand) aufgrund niedriger Sweepzahl wurden mit gleicher technischer Vorgehensweise AEPs mit 1000 Sweeps extrahiert und mit AEPs aus 300 Sweeps verglichen.

Als Voraussetzung für die Identifikation als AEP wurde das Auftreten von Peak V des Hirnstammpotentials in den ersten 10 ms nach Stimulation gewertet (33). Markiert wurden die minimalen und maximalen Signalwerte mittlerer Latenz zwischen 10 und 120 ms mittels eines eigens entwickelten Programms (Labview: EP-Viewer) zur Darstellung und Markierung von evozierten Potentialen. Mit Hilfe des Programms können Minima und Maxima in der AEP Kurvenform markiert und vermessen werden (Tab. 1).

Zeitfenster Latenz (ms)	Bezeichnung der minimalen und maximalen Signalwerte mittlerer Latenz
> 10	Na / No.1
20 – 30	Pa / No.2
40 – 50	Nb / No.3
60 – 80	Pb / P1 / No.4
80 – 90	N1 / No.5
100 – 120	P2 / No.6

Tab. 1: Benennung der minimalen und maximalen Signalwerte der AEPs mit entsprechendem Zeitfenster

III.2.2.1 AEPs unter Burst Suppression

Für die Analyse von AEPs unter Burst Suppression wurde das EEG zwischen dem erstmaligen Auftreten von Suppression bis zu dem Zeitpunkt des letztmaligen Auftretens von Suppression markiert. Das EEG zwischen diesen beiden Zeitpunkten enthält ein breites Spektrum an Frequenzen und EEG Mustern (Suppression, Burst; Theta, Delta, Sub-Delta, Spitzen und scharfe Wellen) (4) (26).

Aus EEG Abschnitten dieser Phase wurden AEPs extrahiert. Die bei der Extraktion entstandene „Wellenlinie“ wurde visuell untersucht. Die Identifikation der Hirnstammantwort in Form eines gut erkennbaren Gipfels innerhalb der ersten 10 ms nach Stimulation diente als Voraussetzung für die weitere Analyse der darauf folgenden Gipfel und Täler.

III.2.2.2 Korrelation der Latenzen und Amplituden der MLAEPs und der BSR

Die BSR wurde für jedes untersuchte AEP bestimmt, indem die für das AEP verwendeten Sweeps aufgrund ihrer Herkunft als Sweeps aus einem Suppression EEG Abschnitt oder Non Suppression EEG Abschnitt deklariert wurden.

Das Gegenstück zu den Suppression EEG Abschnitten, welche ausschließlich supprimierte EEG Sweeps enthalten, stellen die Non Suppression Abschnitte der Phase Burst Suppression da. Hierbei handelt es sich um EEG Abschnitte, die man nach Entfernung der supprimierten Anteile aus der Burst Suppression Phase erhält. Es können sowohl Bursts, wie auch ein Grundrhythmus mit vorherrschenden Frequenzen im Theta, Delta, bzw. Sub-Delta Bereich enthalten sein (4). Für diese Studie wurde alle 60 EEG Sekunden ein AEP untersucht.

III.2.2.3 AEPs aus Burst Suppression - Suppression - Non Suppression

Zur Extraktion weiterer AEPs wurde das EEG untergliedert und die einzelnen Sweeps des EEG den zwei Phasen Suppression - Abschnitte des EEG, welche nur Suppression enthalten, oder Non Suppression - Abschnitte des EEG, welche kein Suppression enthalten, zugeteilt.

Aus den Suppression Anteilen und der Non Suppression Anteilen von Burst Suppression wurden pro Proband zwei AEPs untersucht. Aus der ursprünglichen Burst Suppression Phase wurden jeweils zwei zeitnahe AEPs, d.h. AEPs die chronologisch möglichst ähnliche Startzeitpunkte im EEG wie die Suppression, bzw. Non Suppression AEPs aufweisen, ausgewählt und für einen Vergleich der drei Zustände (Suppression, Non-Suppression, Burst Suppression) herangezogen. Analysiert wurden je zwei AEPs pro Phase pro Proband.

III.2.3 Verwendete Software

Der verwendete EEG Verstärker Biomed digitalisiert zwei EEG Kanäle plus den Triggerkanal des AEPs (18). Die synchronisierte Datenerfassung erfolgte mit dem Programm NEUMOND (8).

Für die Visualisierung und offline Beurteilung der Daten wurden eigens entwickelte Labview Programme verwendet, welche die visuelle Auswertung von AEPs und EEG unterstützen. Manuell gesetzte Markierungen werden vermessen und in Tabellenform wiedergegeben.

IV Statistische Analyseverfahren

Für die Studie wurden Daten von 15 Probanden erhoben und analysiert.

IV.1 Burst Suppression Ratio – Amplituden und Latenzen der MLAEP

Die minimalen und maximalen Signalwerte der MLAEPs (Gipfel und Täler der MLAEP – Welle) der visuellen AEP Analyse der gesamten Burst Suppression Phase werden in Abhängigkeit von der ermittelten BSR untersucht.

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zweier stetiger Variablen wird der Pearson-Korrelationskoeffizient herangezogen. Streudiagramme werden zur Darstellung der Abhängigkeiten gewählt. Alle Tests werden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

IV.2 MLAEP aus Burst Suppression – Suppression – Non Suppression

Die Daten der 15 Probanden werden als voneinander unabhängig betrachtet, so dass insgesamt max. 30 Beobachtungen zur Untersuchung zur Verfügung stehen. Die minimalen und maximalen Signalwerte von MLAEPs aus der Phase Burst Suppression mit den minimalen und maximalen Signalwerten der MLAEPs aus den jeweiligen Phasen Suppression bzw. Non-Suppression werden miteinander verglichen. Die Mittelwerte und die Standardabweichung der Amplituden und Latenzen werden bestimmt und auf ihre Signifikanz untersucht.

V Ergebnisse

15 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Das Alter der Probanden lag zwischen 21 und 30 Jahren, die Körpergröße zwischen 175 und 200 cm und das Gewicht zwischen 64 und 90 Kg. Der körperliche Allgemeinzustand der Probanden wurde nach der American Society of Anesthesiologists mit ASA 1 klassifiziert.

	Alter	Größe (cm)	Gewicht (Kg)	ASA
Mittelwert	23 [21-30]	184 [175-200]	78 [64-90]	1

Tab. 2: demographische Daten der Probanden: Mittelwert [Minimum – Maximum]

Von den 15 gemessenen Probanden konnten 14 in die Auswertung einbezogen werden. Bei einem Probanden konnte in der visuellen offline Analyse der aufgezeichneten Rohdaten keine Burst Suppression Phase identifiziert werden. Die Analyse der Daten der verbliebenen 14 Probanden führten zu folgenden Ergebnissen:

V.1 MLAEP unter Burst Suppression

Die visuelle Auswertung der MLAEPs ergab, dass unter dem EEG Muster Burst Suppression, hervorgerufen durch eine Propofol Monoanästhesie, akustisch evozierte Potentiale ableitbar sind.

Peak V als Indikator für Hirnstammaktivität und 3 Gipfel im Bereich der mittleren Latenzen konnten identifiziert werden.

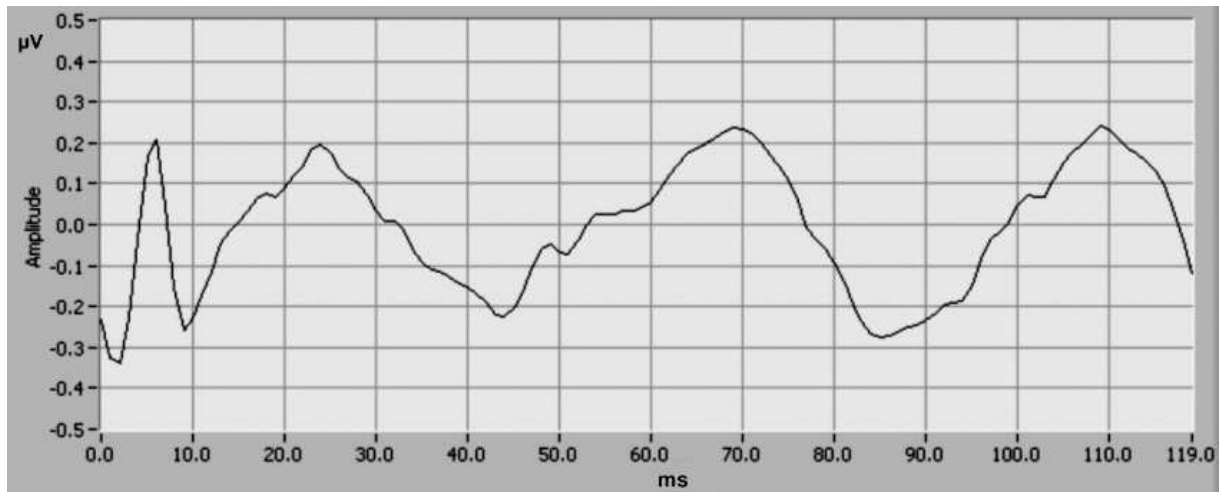


Abb. 3: Abbildung eines AEP mittlerer Latenz unter Burst Suppression EEG, hervorgerufen durch Propofol, 300 Sweeps, binaurale Klickstimulation: 70dB, 8.3291Hz

Amplitude (μV)	Frühe Latenzen / Peak V (ms)	Mittlere Latenzen (ms)	Frequenz der Gipfel der MLAEPs (Hz)
0.1 – 0.5	< 10	10 – 120	20 - 30

Tab. 3: Amplituden, Latenzen und Frequenz der minimalen und maximalen Signalwerte der Kurvenform der MLAEP unter Burst Suppression

V.2 Korrelation der Latenzen und Amplituden der MLAEPS und der BSR

Die statistische Untersuchung der markierten minimalen und maximalen Signalwerte mittlerer Latenz ergab keine eindeutige Korrelation zwischen BSR und den Signalwerten der Latenzen und Amplituden der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz. Nur bei den Latenzen von Na und Pa zeigte sich eine schwache, aber signifikante Korrelation mit der BSR des zugehörigen EEGs.

MLAEPs	r	p-Wert	n
(Na)			
LatenzNo1	0,226	< 0,001*	275
AmplitudeNo1	0,068	0,263	275
(Pa)			
LatenzNo2	0,157	0,009*	275
AmplitudeNo2	-0,016	0,789	275
(Nb)			
LatenzNo3	0,115	0,056	275
AmplitudeNo3	0,026	0,673	275
(Pb)			
LatenzNo4	0,085	0,159	275
AmplitudeNo4	0,063	0,444	275
(N1)			
LatenzNo5	0,063	0,302	274
AmplitudeNo5	-0,037	0,539	274
(P2)			
LatenzNo6	-0,005	0,940	239
AmplitudeNo6	-0,039	0,553	239
(N2)			
LatenzNo7	0,053	0,572	118
AmplitudeNo7	-0,006	0,945	118

Tab. 4: Korrelation BSR mit Amplituden und Latenzen der MLAEPs. Das Signifikanzniveau (p-Wert) $\leq 0,05$ sagt aus, dass eine Signifikanz für den untersuchten Wert bei einer entsprechenden Fallzahl n vorliegt, während der Pearson Korrelationskoeffizient (r) die Abhängigkeit beschreibt.

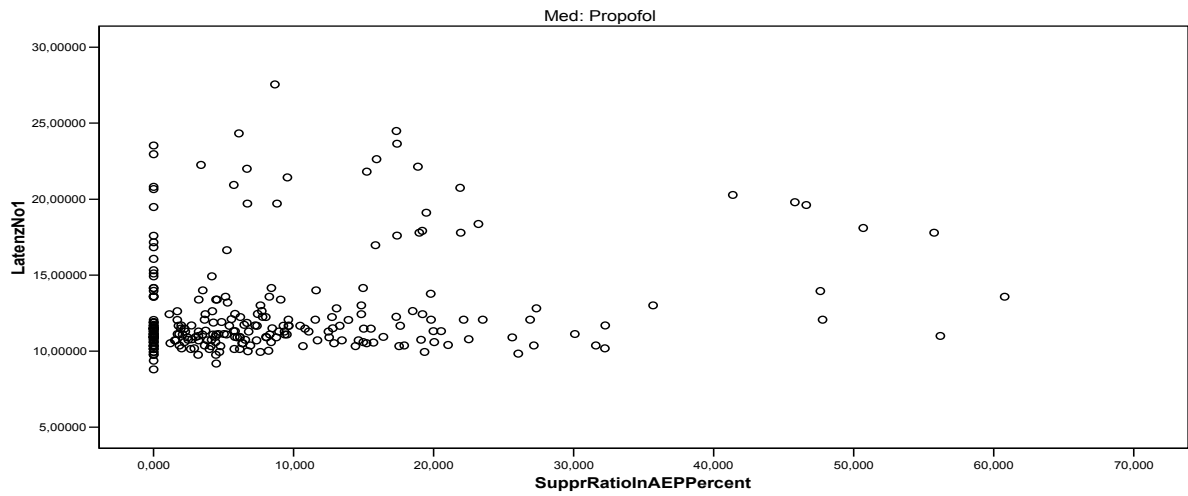


Abb. 4: MLAEP LatenzNo1 in ms versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

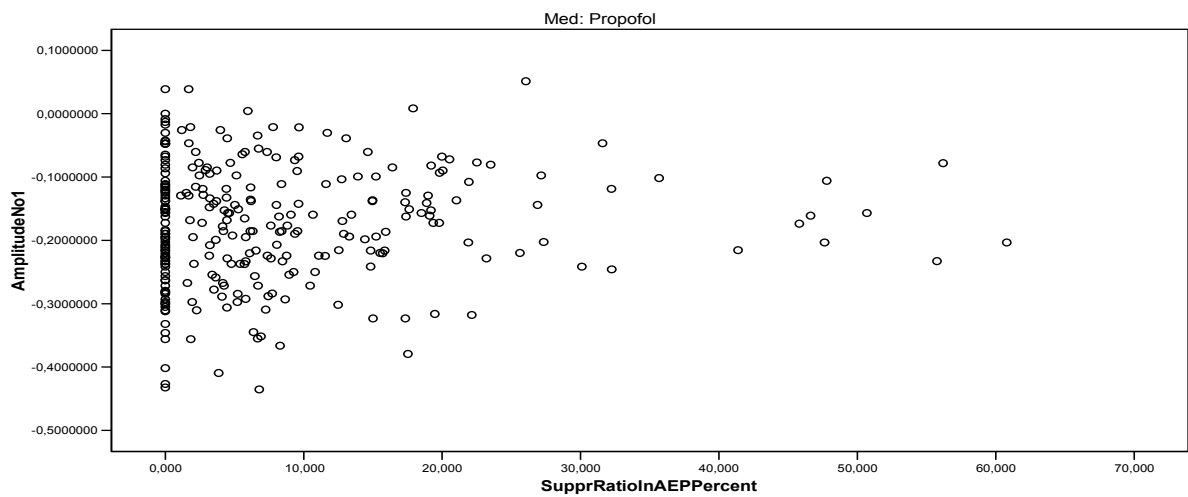


Abb. 5: MLAEP AmplitudeNo1 in μV versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

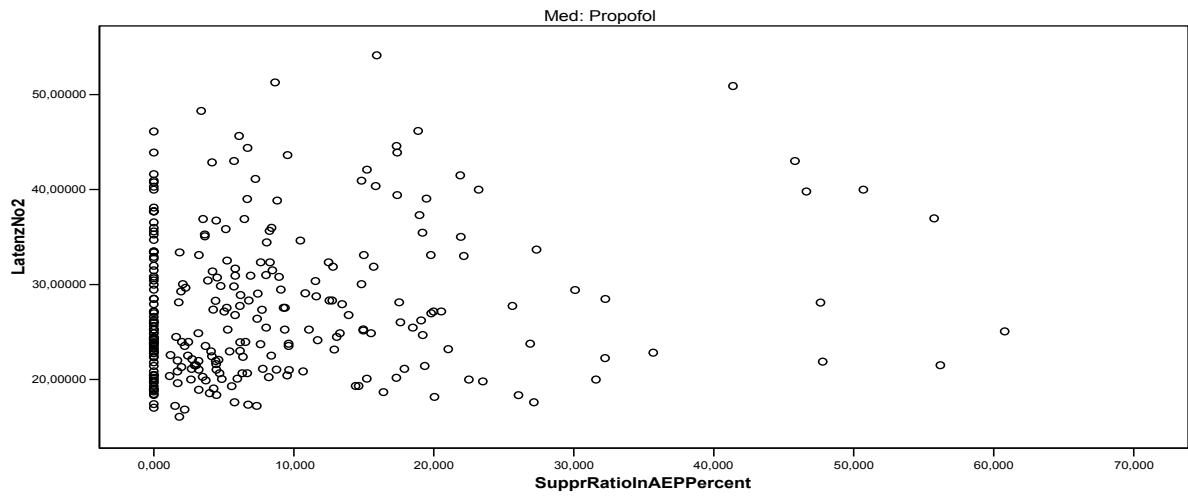


Abb. 6: MLAEP LatenzNo2 in ms versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

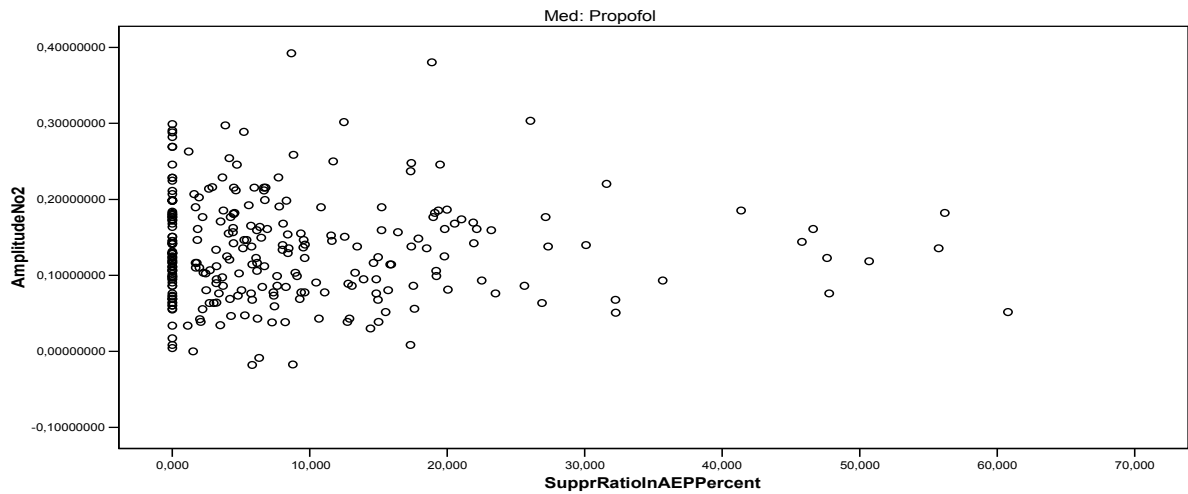


Abb. 7: MLAEP AmplitudeNo2 in µV versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

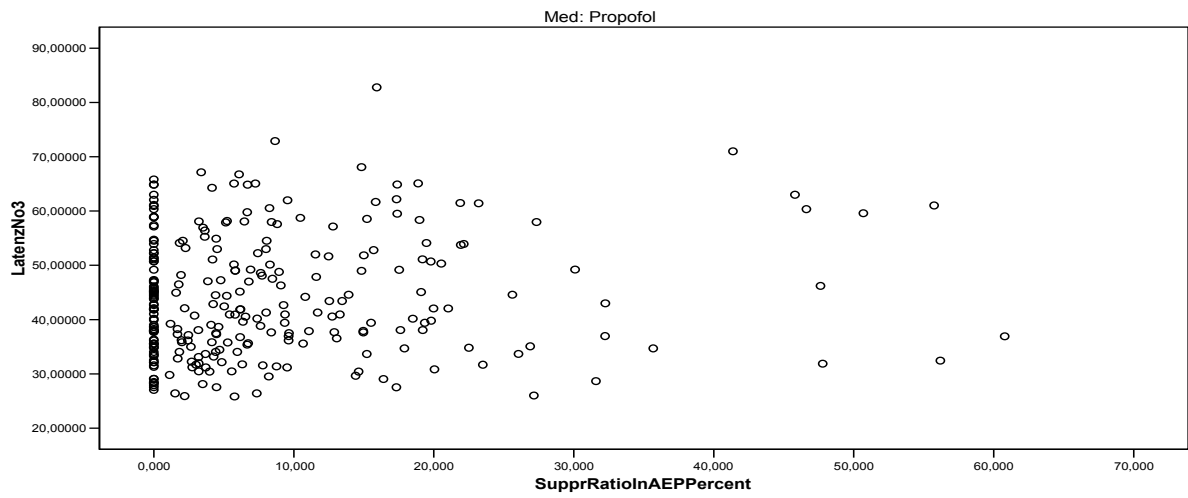


Abb. 8: MLAEP LatenzNo3 in ms versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

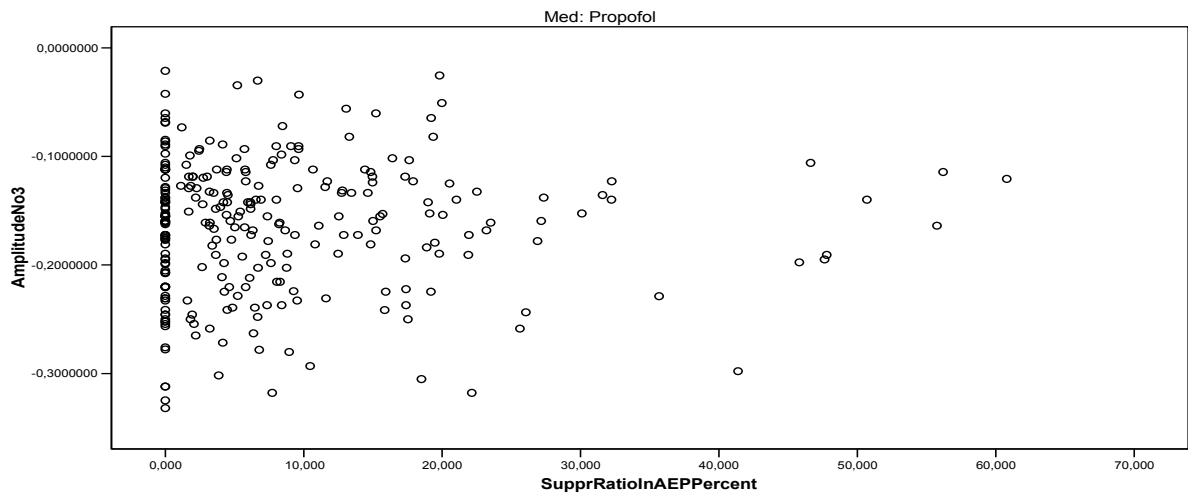


Abb. 9: MLAEP AmplitudeNo3 in µV versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

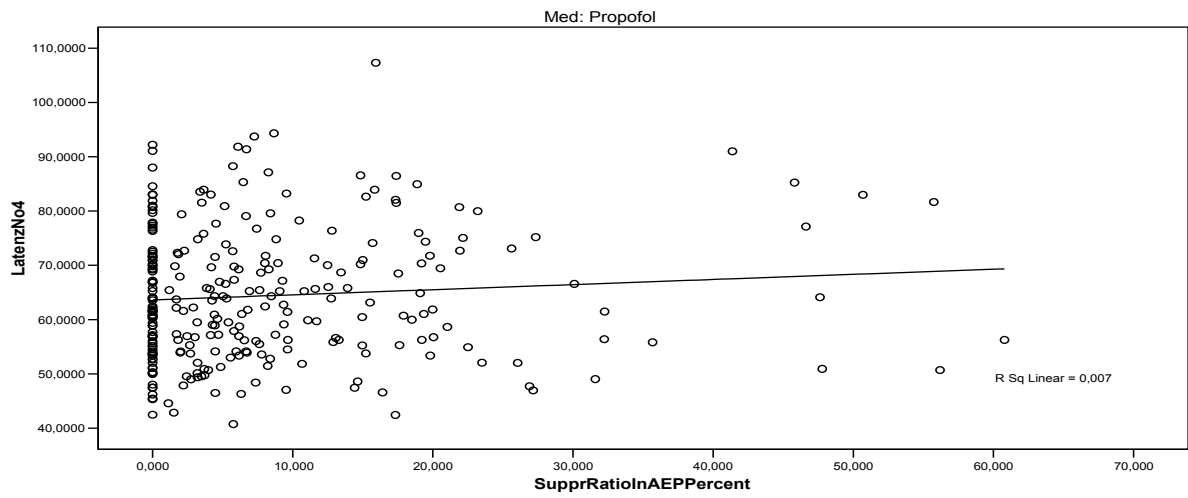


Abb. 10: MLAEP LatenzNo4 in ms versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

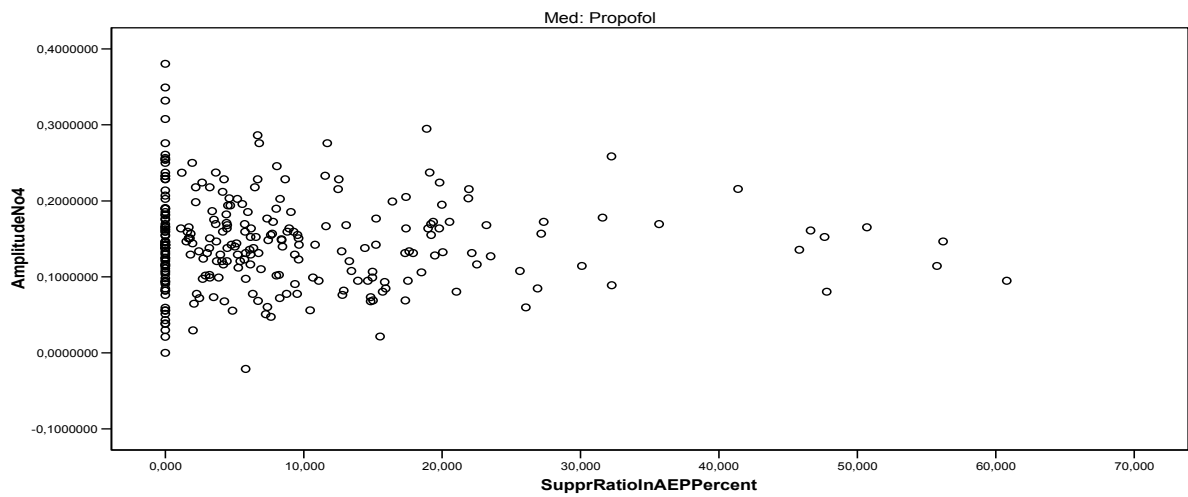


Abb. 11: MLAEP AmplitudeNo4 in μV versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

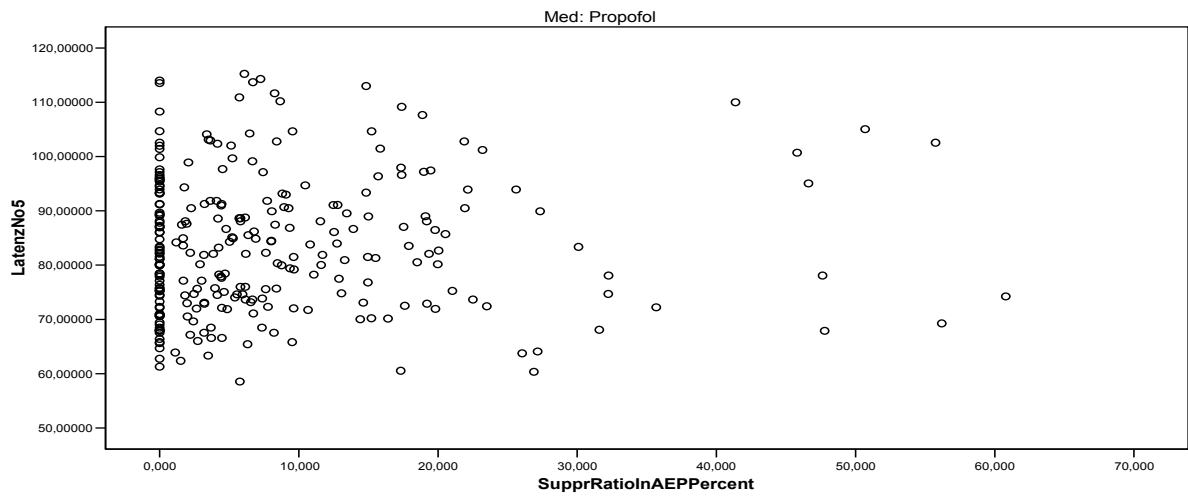


Abb. 12: MLAEP LatenzNo5 in ms versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

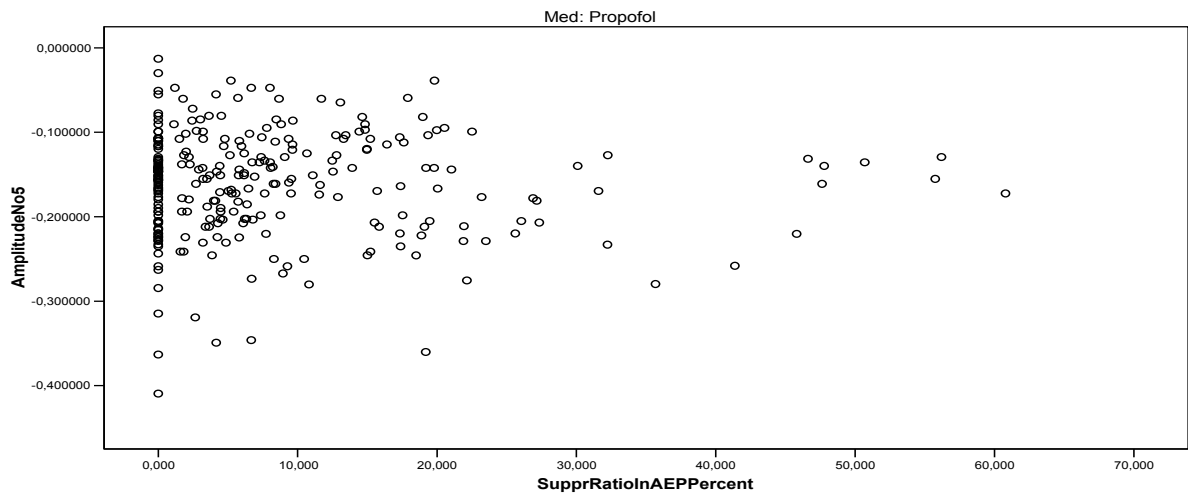


Abb. 13: MLAEP AmplitudeNo5 in μV versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

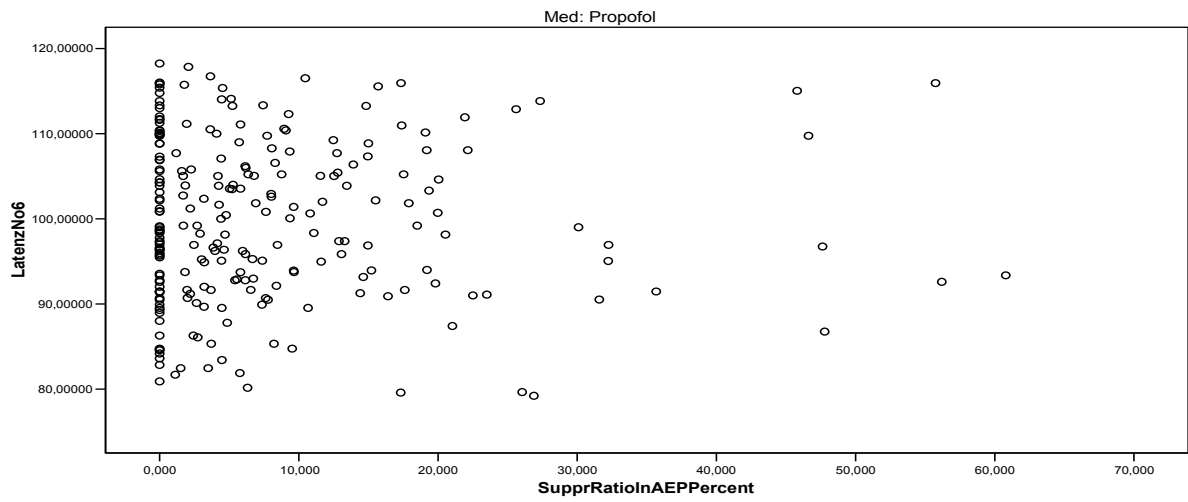


Abb. 14: MLAEP LatenzNo6 in ms versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

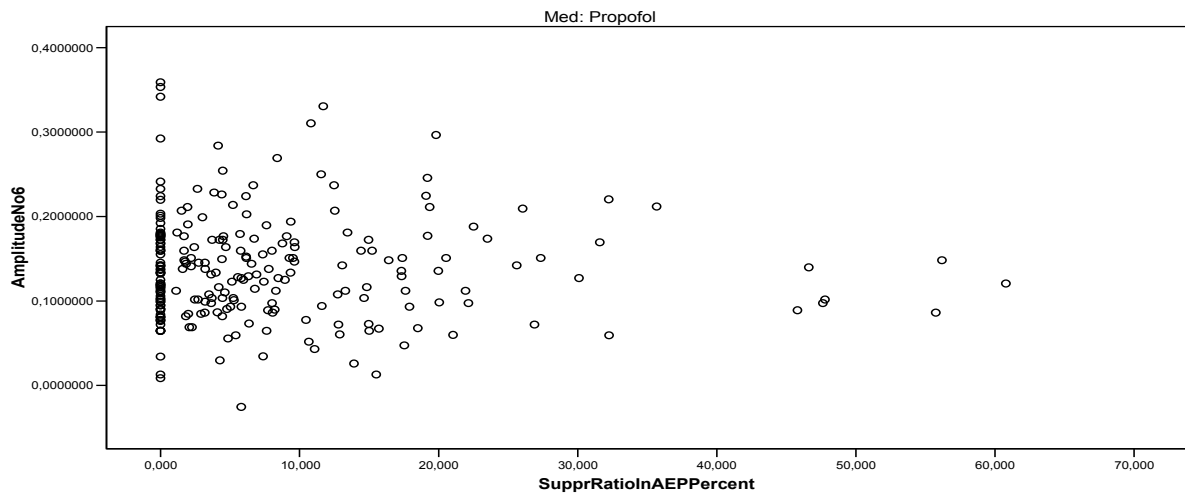


Abb. 15: MLAEP AmplitudeNo6 in μV versus BSR in % (SupprRatioInAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

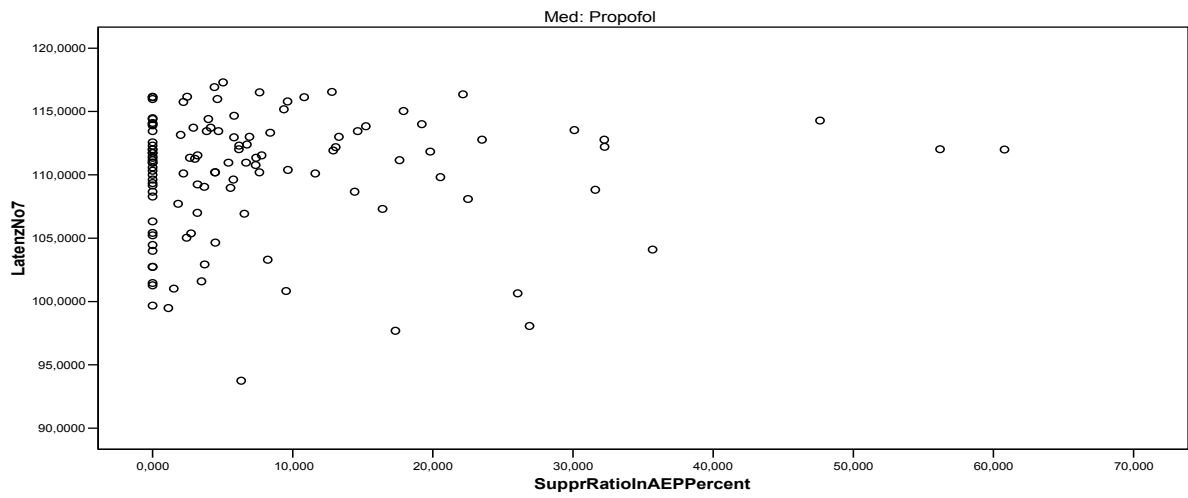


Abb. 16: MLAEP LatenzNo7 in ms versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

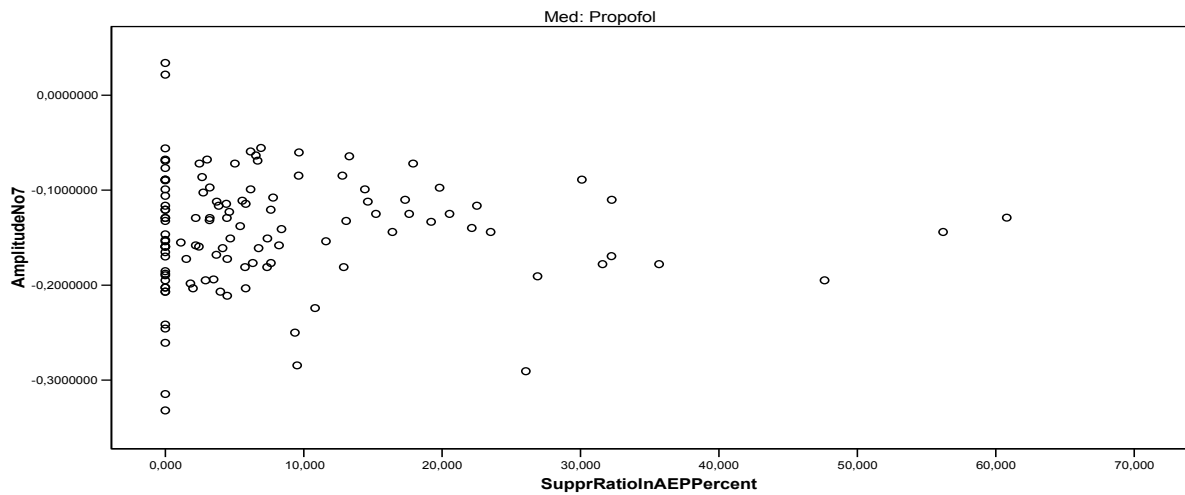


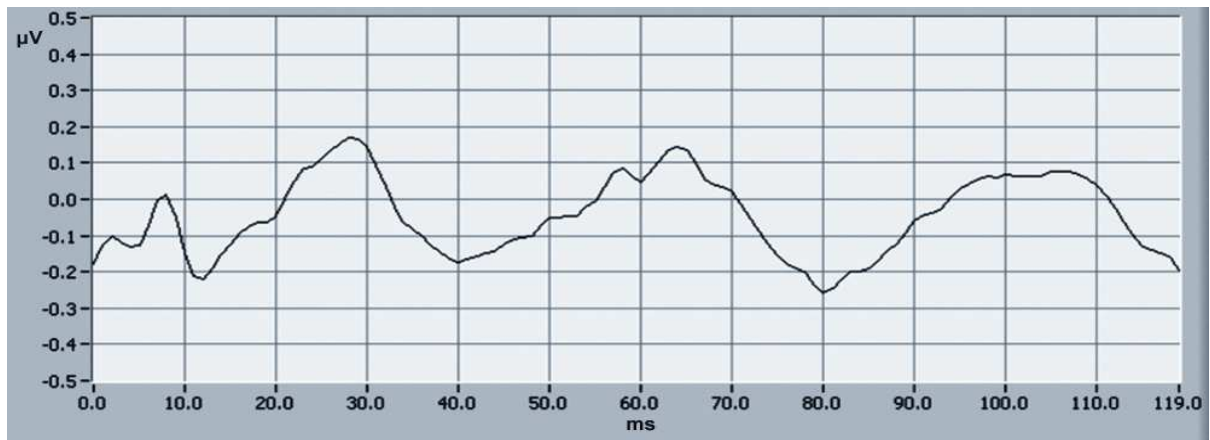
Abb. 17: MLAEP AmplitudeNo7 in μV versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

V.3 Die Phase Burst Suppression und ihre Untereinheiten Suppression und Non Suppression unter Betrachtung der MLAEPs

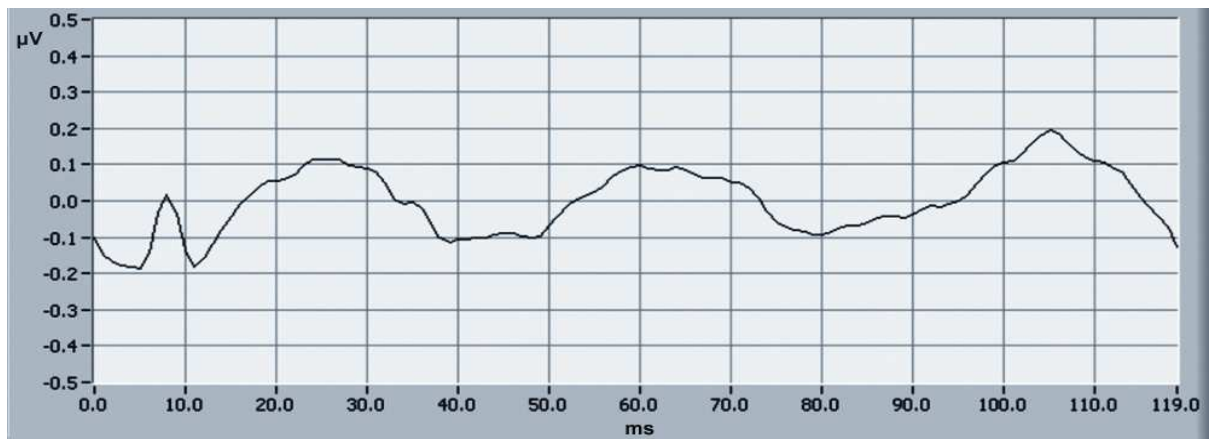
V.3.1 Ergebnisse der visuellen Auswertung

Es wurde gezeigt, dass unter dem EEG Muster Burst Suppression (Abb. 18 C) und seinen Teilkomponenten Suppression (Abb. 18 A) und Non Suppression (Abb.18 B), hervorgerufen durch eine Propofol Monoanästhesie, akustisch evozierte Potentiale identifizierbar sind. Peak V als Indikator für Hirnstammaktivität und drei Gipfel im Bereich der mittleren Latenzen konnten in allen drei Phasen identifiziert werden. Bei der visuellen Beurteilung zeigten sich keine Unterschiede bei Amplituden oder Latenzen der MLAEPs aus den Teilmustern Suppression oder Non-Suppression und dem Gesamtmuster.

MLAEP unter Suppression (A)



MLAEP unter Non Suppression (B)



MLAEP unter Burst Suppression (C)

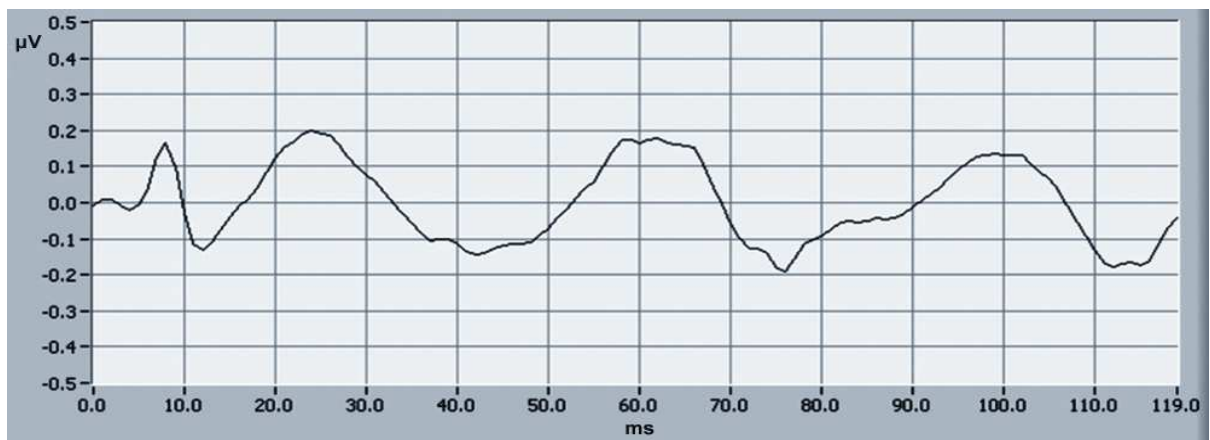


Abb. 18: AEPs wurden identifiziert während Burst Suppression EEG hervorgerufen durch Propofol: (A) Suppression Phase (B) und Non Suppression Phase (C) aus Burst Suppression (300 Sweeps, binaurale Klickstimulation: 70 dB; 8,3291 Hz).

V.3.2 Ergebnisse der statistischen Auswertung

Für die in der visuellen Analyse manuell markierten minimalen und maximalen Signalwerte (Gipfel und Täler) der MLAEPs wurden die Amplituden- und Latenzwerte gemessen und einer statistischen Analyse unterzogen. Die 14 Probanden wurden hierfür als unabhängig betrachtet, so dass insgesamt max. 28 Beobachtungen zur Verfügung standen. In der Tabelle 5 werden MLAEPs aus der Phase Burst Suppression mit den MLAEPs aus den jeweiligen Phasen Suppression bzw. Non Suppression verglichen. Einige signifikante Unterschiede (*) waren zu finden. Mittelwerte (Mw) und die Standardabweichung (Std) der Amplituden und Latenzen wurden bestimmt und auf ihre Signifikanz untersucht.

MLAEPs	Burst Suppression (BS)		Suppression (Supp)		Non Suppression (NS)		Vergleich	
	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	BS vs Supp	BS vs NS
LatenzNo1	10.984	0.856	11.733	1.151	11.548	1.324	0.0033*	0.0100*
LatenzNo2	25.004	3.542	25.909	2.856	25.832	3.992	0.4575	0.1994
LatenzNo3	40.725	6.010	40.600	4.523	42.471	6.662	0.8548	0.0870
LatenzNo4	60.525	6.008	61.248	5.550	62.221	7.079	0.7270	0.1691
LatenzNo5	80.179	6.950	78.975	5.734	81.068	7.426	0.8910	0.3832
LatenzNo6	98.807	6.121	93.905	23.539	100.475	7.371	0.9139	0.0964
LatenzNo7	112.667	3.144	109.867	5.255	112.357	3.795	0.5000	0.7441

Tab.5: Vergleich der Latenzen der MLAEPs aus den Phasen Burst Suppression, Suppression und Non Suppression

MLAEPs	Burst Suppression (BS)		Suppression (Supp)		Non Suppression (NS)		Vergleich	
	Mw	Std	Mw	Std	Mw	Std	BS vs Supp	BS vs NS
AmplitudeNo1	-0.130	0.053	-0.159	0.050	-0.167	0.049	0.0021*	0.0033*
AmplitudeNo2	0.096	0.035	0.064	0.038	0.095	0.043	0.0057	0.9777
AmplitudeNo3	-0.135	0.041	-0.133	0.035	-0.151	0.034	0.7680	0.0498
AmplitudeNo4	0.096	0.035	0.091	0.027	0.104	0.046	0.3247	0.3025
AmplitudeNo5	-0.132	0.044	-0.092	0.040	-0.138	0.030	0.0086	0.4684
AmplitudeNo6	0.105	0.034	0.121	0.040	0.115	0.038	0.5154	0.3957
AmplitudeNo7	-0.124	0.041	-0.058	0.029	-0.131	0.046	0.2500	0.4004

Tab.6: Vergleich der Amplituden der MLAEPs aus den Phasen Burst Suppression, Suppression und Non Suppression

VI Diskussion

VI.1 AEP – frühe, mittlere und späte Latenzen

Die identifizierbaren Täler und Gipfel der mittleren Latenzen sind nach dem Hirnstamm (frühe Latenzen) Na, Pa, Nb, P1/b, N1/c, P2/c (42). Die einzelnen Gipfel des Hirnstamms sind in der für diese Studie gewählten Auflösung nicht darstellbar, der Gipfel P0 der MLAEPs kommt auf Grund seiner schwachen Ausprägung ebenfalls nicht zur Darstellung.

Wegen der Verlängerung der mittleren Latenzen unter Narkose wurden in dieser Studie der untersuchte Latenzbereich auf 120 ms ausgedehnt, um alle möglichen Gipfel der mittleren Latenz darzustellen (36). Die frühen Latenzen (< 10 ms) der Hirnstammpotentialen sind von Anästhetika weitgehend unbeeinflusst. (14) (36) Die späten Latenzen scheinen unter Narkose nicht genügend Stabilität aufzuweisen, um ausreichend beurteilbar zu sein (37) (43) (25).

Bei der Beurteilung des Zeitraums der mittleren Latenzen während Narkose muss berücksichtigt werden, dass hier sowohl myogene Anteile wie auch neurogene Anteile enthalten sein können (19) . Hier gibt es einerseits die Vermutung, dass es sich bei den zu beobachtenden Schwingungen um myogene Artefakte, sogenannte sensomotorische Antworten, zum Beispiel um Nachschwingungen des Auricularis Posterior oder Stapedius Reflexes (27) handelt. Andererseits beinhalten die MLAEPs die neurogene Antwort auf den akustischen Stimulus, mit ihrem Ursprung im Thalamus und dem auditorischen Kortex (primäre Hörrinde).

Bei Untersuchungen am wachen bzw. leicht sedierten Probanden spielt die hochfrequente, hochamplitudige myogene Antwort sicherlich eine Rolle, da sie die verhältnismäßig kleinen Amplituden der neuronalen Antwort (MLAEP) überlagern kann. Diese myogene Antwort auf akustische Stimulation erschwert die Analyse der MLAEPs, macht sie aber nicht unmöglich (44). Mit zunehmender Narkosetiefe beobachtet man eine Abnahme der myogenen Komponenten des AEPs. Unter tiefer Narkose sind keine wesentlichen Störungen der AEP durch myogene Einflüsse zu erwarten. Die hochfrequenten Anteile im MLAEP, nehmen mit zunehmender Narkosetiefe ab. Ob es sich bei den hochfrequenten Anteilen um Frequenzen neurogenen oder myogenen Ursprungs handelt, ist nicht mit Sicherheit geklärt. (31)

Die Reproduzierbarkeit der MLAEPs unter Narkose und die Korrelation der MLAEPs mit verschiedenen klinisch abgrenzbaren Stadien von Narkosetiefe (25) (42) (37) (39) (35) (21) sprechen für gute Voraussetzungen um mit Hilfe von AEPs tiefe Narkosestadien darzustellen zu können.

VI.2 AEP unter Burst Suppression

VI.2.1 MLAEPs mit drei Gipfeln unter Burst Suppression

In dieser Studie konnten MLAEPs unter dem EEG Muster Burst Suppression als Zeichen für sehr tiefe Narkose, hervorgerufen durch Propofol, nachgewiesen werden.

275 MLAEPs aus der Phase Burst Suppression wurden visuell untersucht und vermessen. Sie zeigen Peak V als markanteste Reaktion des Hirnstamms und drei Gipfel der mittleren Latenzen Na, Pa, Nb, Pb, N1, P2.

Dieses Ergebnis ist insofern erstaunlich, da zu erwarten wäre, dass mit zunehmender Narkosetiefe die mittleren Latenzen zunehmen und folglich die Anzahl der darstellbaren Gipfel der mittleren Latenzen sinken müssten (zwei Gipfel oder weniger), oder aber die Gipfel gar nicht darstellbar wären.

Diese Studie zeigt jedoch unter Burst Suppression dreigipflige AEPs, die in ihren Latenzen, den AEPs aus dem Wachzustand ähneln (42).

VI.2.2 Technisches Artefakt oder physiologisches Phänomen ?

Nun stellt sich die Frage, ob die beobachtete Dreigipfligkeit einen technischen Ursprung hat oder, ob es sich um ein neuronal begründetes Phänomen handelt.

Um eine technische Ursache auszuschließen, wurden AEPs mit 1000 Sweeps extrahiert und mit den für die Untersuchung verwendeten AEPs aus 300 Sweeps verglichen. Der Vorteil einer größeren Sweepzahl besteht darin, dass das Signal-Rauschverhältnis zugunsten des Signals verändert wird. Durch die größere Anzahl der in die Mittelung eingehender Einzelsweeps fallen einzelne Störungen weniger ins Gewicht. Die über 1000 Sweeps gemittelte Signalkurve stellt somit die evozierte Antwort klarer (weniger Artefaktbehaftet) dar. Wäre die Dreigipfligkeit ein zufälliges Muster, das durch einzelne hochamplitudige Artefakte oder einzelne extreme Abweichungen der Signalwerte im EEG entsteht, wäre zu erwarten, dass es sich bei zunehmender Sweepzahl aus dem Signal herausmittelt und dadurch nicht mehr auftritt.

Bei dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich alle drei beobachteten Gipfel sowohl in MLAEPs mit 300 Sweeps als auch in MLAEPs mit 1000 Sweeps darstellen lassen. Daraus folgt, dass es sich bei der Dreigipfligkeit mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um ein technisches Artefakt handelt.

VI.2.3 Theorien zur Dreigipfligkeit

Es stellt sich die Frage, warum akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz unter Burst Suppression drei Gipfel zeigen.

Hierfür gibt es grundsätzlich drei Möglichkeiten: Einerseits könnte dieses Ergebnis durch eine Verkürzung der mittleren Latenzen zustande kommen und deshalb drei Gipfel aufweisen, oder aber es kommt unter Burst Suppression zu einer Verlängerung der frühen Latenzen. Die Folge könnte sein, dass sich ein Gipfel der frühen Latenzen erst nach 10 ms darstellt und dadurch den mittleren Latenzen zugeteilt wird.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass unter Burst Suppression beobachtete AEPs grundsätzlich nicht mit AEPs aus anderen Narkosestadien vergleichbar sind. Es könnte sich bei der Burst Suppression Phase um einen eigenständigen, von anderen Narkosetiefen abgrenzbaren Funktionszustand des Gehirns handeln.

Es wäre denkbar, dass es sich bei Burst Suppression um eine Narkosetiefe handelt, die nicht auf einer fortschreitenden funktionellen Veränderung von Reizverarbeitung mit zunehmender Narkosetiefe beruht. Vielmehr ist wahrscheinlich, dass sich die Synchronisation der

Reizverarbeitung auflöst in eine weniger geordnete, desynchronisierte Form der Reizverarbeitung und Weiterleitung im MLAEP sichtbar wird.

VI.2.3.1 Mögliche Ursachen für die Abnahme der Latenzen

Interpretiert man das Ergebnis dieser Studie in der Form, dass nicht wie zu erwarten eine Zunahme der mittleren Latenzen unter Burst Suppression stattfindet, sondern eine Abnahme, würde dies interessanter Weise bedeuten, dass eine Beschleunigung der Reizleitung oder der Reizverschaltung im Gehirn stattfindet.

Eine Abnahme der Latenzen würde eher für das Erwachen des Probanden als für tiefe Narkose sprechen (42). Es gibt einige Hinweise für Aufwachtendenz während tiefer Narkose mit Burst Suppression im EEG. So beobachtet man z.B. bei Desflurannarkosen bei Narkosevertiefung einen Anstieg der hämodynamischen Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck). Als Ursache hierfür wird eine reflektorische Sympatikusaktivierung aufgrund vorangegangener Vasodilatation oder eine Reduktion des Vagotonus diskutiert.(28) Im Rahmen von weiteren Studien konnte während laproskopischen Eingriffen ein Anstieg des intraabdominellen Druckes zeitgleich mit dem Auftreten des Musters Burst Suppression, oder kurz vor dem ersten Auftreten von Suppression beobachtet werden. Auch zeigt der BIS Monitor der Firma Aspect bei Narkosevertiefung bis Burst Suppression von Isofluran und Sevofluran Narkosen einen Anstieg des Indexwertes, was laut Hersteller für abnehmende Narkosetiefe spricht. Möglicherweise handelt es sich um Aufwachtendenzen oder um Aktivierungsprozesse das vegetative Nervensystem betreffend. Der Ausfall oder die verminderte Aktivität des Gehirns im allgemeinen als steuernde und eventuell hemmende übergeordnete Institution für das vegetative Nervensystem könnte eine Erklärung für den Anstieg der physiologischen Parameter sein. Aber eine Entkopplung des Gehirns von exogenen Reizen liegt auch unter dem Muster Burst Suppression nicht vor (11). Rückschlüsse auf die hypnotische Komponente der Narkose lassen sich aus vegetativen Parametern nicht sicher ableiten.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist eine Beschleunigung der Reizleitung durch den Wegfall hemmender Faktoren innerhalb der Generatoren der Hörbahn. Das würde bedeuten, dass unter tiefer Narkose mit dem Korrelat Burst Suppression im EEG keine gleichmäßig vortschreitende Reduzierung der Hirnaktivität stattfindet, sondern verschiedene Zentren im Gehirn unterschiedlich auf Narkose reagieren (13). Es wäre denkbar, dass z.B. durch die

Ausschaltung eines im Wachzustand und unter Narkose hemmenden Zentrums, unter tiefer Narkose in Summe eine gesteigerte Aktivität vorliegt und eine beschleunigte Reizleitung zu beobachten wäre.

Eine weitere mögliche Ursache könnte im anatomischen Aufbau der Hörbahn zu finden sein. Der Hauptanteil der Hörbahn kreuzt (nach Verschaltung im Nucleulus cochleares) zur kontralateralen Seite des Gehirns, ein kleinerer Anteil wird weniger häufig verschaltet in die ipsilaterale Hemisphäre geleitet und verarbeitet (45). Durch die überwiegende Aktivität und Darstellung einer der beiden Bahnanteile, z.B. des weniger häufig verschalteten ipsilateralen Anteils der Hörbahn könnte es zu einer Abnahme der Latenzen der MLAEPs kommen. Kontralaterale und ipsilaterale Hörbahn könnten aufgrund ihrer unterschiedlichen physiologischen Verschaltungen auch unterschiedlich durch Anästhetika beeinflusst werden.

VI.2.3.2 Mögliche Ursachen für die Zunahme der Latenzen

Eine Zunahme der mittleren Latenzen der AEPs wäre mit einer Abnahme der Reizleitungs- oder Reizverschaltungsgeschwindigkeit im Gehirn verbunden. Dies würde für tiefe Narkose des Probanden sprechen (42), was klinisch unter dem EEG Muster Burst Suppression zu erwarten wäre. Dies würde aber bedeuten, dass nur zwei Gipfel im Latenzbereich bis 120 ms zur Darstellung kommen würden und nicht wie in dieser Studie gezeigt drei Gipfel.

Eine mögliche Erklärung für drei Gipfel und verlängerte Latenzen wäre, dass es sich bei dem als Pa identifiziertem Gipfel nicht um Pa (Primäre Hörrinde) sondern um P0 (Corpus geniculatum mediale) oder eventuell sogar um noch tiefere Hirnregionen, z.B. Peak VI handelt. Dies würde bedeuten, dass P0 oder Peak VI fehlinterpretiert wurden, da sich die Latenzen deutlich verlängern und aus diesem Grund eine Dreigipfligkeit unter Burst Suppression zu beobachten ist.

Bei der Signalanalyse der AEPs in der gewählten Auflösung ist das Auftreten der Gipfel P0 oder Peak VI unter Narkose in der üblicherweise für chirurgische Eingriffe verwendeten Narkosetiefe (Burst Suppression ausgeschlossen) nicht darstellbar. Nehmen die Latenzen unter sehr tiefer Narkose mit dem Korrelat Burst Suppression im EEG zu, kann es zu einer Verzögerung und damit zu einer Entzerrung der Signalkurve kommen. Die Gipfel P0 oder Peak VI, die normalerweise mit anderen Gipfeln des Signals verschmelzen, könnten dadurch als eigenständig abgrenzbare Gipfel zur Darstellung kommen.

VI.2.3.3 Weitere mögliche Ursachen für drei Gipfel

Auch die „Spaltung“ eines der beobachteten Gipfel, die normalerweise unter Narkose zur Darstellung kommen (Na, Pa, Nb, Pb, N1, P2) wäre in tiefer Narkose bei der Komplexität der neuronalen Verschaltung durchaus plausibel, da es sich um „Farfield“ Potentiale handelt, die durch Überlagerung zahlreicher räumlich-zeitlicher disperser Aktionspotentiale entstehen (19). Bei Zunahme der Latenzen, könnten sowohl räumlich wie auch zeitlich neu zusammengesetzte Summenpotentiale entstehen.

Auch durch eine entstehende Divergenz der ipsilateralen und der kontralateralen Anteile der Hörbahn (45) wäre eine Dreigipfligkeit erklärbar. Die drei Gipfel könnten Folge einer Phasenverschiebung zwischen den Signalen der ipsilateralen und der kontralateralen Anteile der Hörbahn sein. Es wäre denkbar, dass die Synchronisation der Bahnen durch Veränderungen der Leitungsgeschwindigkeit oder der Verschaltungsgeschwindigkeit unter tiefer Narkose zum Teil aufgehoben ist, oder sich die Leitungsgeschwindigkeiten oder die Verschaltungsgeschwindigkeiten in unterschiedlicher Weise in den verschiedenen Anteilen der Hörbahn verändert. Das hieße, die Potentialkurven der ipsilateralen und der kontralateralen Anteile der Hörbahn wären nicht mehr deckungsgleich, was bedeuten würde Pa (exemplarisch für alle beobachteten Gipfel) der ipsilateralen Bahn deckt sich eventuell nicht mit Pa der kontralateralen Bahnanteile.

In dieser Studie wurde binaurale Stimulation gewählt. Die Art der Stimulation könnte Einfluss auf das AEP haben. Eine andere ebenfalls geläufige Art der AEP Stimulation ist eine einseitige Stimulation, bei der ein Ohr stimuliert und das andere Ohr mit Rauschen vertäubt wird. Bei binauraler Stimulation kann man auf jeder Gehirnhemisphäre symmetrische Potentiale ableiten, die Anteile von Afferenzen aus beiden Ohren enthalten.

Es wäre denkbar, dass bei einseitiger Stimulation andere räumlich-zeitliche Überlagerungen der dispersen Aktionspotentiale entstehen, als bei binauraler Stimulation mit kontralateralen Einflüssen. Auch muss berücksichtigt werden, dass die gewählte Tonhöhe (Frequenz) des Stimulus aufgrund der tonotopischen Gliederung des Gehörs zu unterschiedlichen AEPs führen könnte, da je nach Tonhöhe die afferenten Signale eher ipsilateral und damit weniger stark verschaltet, oder kontralateral und stärker verschaltet fortgeleitet werden (45).

Um die Frage zu klären, woher die drei Gipfel in den MLAEPs unter Burst Suppression stammen, werden weitere Untersuchungen notwendig sein.

VI.2.4 Interpretation der drei Gipfel der MLAEPs

Die Existenz von dreigipfligen MLAEP unter Burst Suppression spricht für eine Verarbeitung des akustischen Reizes in der Hörbahn vom Hirnstamm bis zur primären Hörrinde (42) (Abb. 19). Die anatomische Zuordnung der Potentialspitzen im AEP ist zwar nur modellhaft möglich, da es sich um „Farfield“ Potentiale handelt, die durch Überlagerung zahlreicher räumlich-zeitlicher disperser Aktionspotentiale entstehen (19) , aber dennoch spricht das Ergebnis dieser Studie eindeutig dafür, dass eine akustisch evozierte kortikale Aktivität unter dem EEG Muster Burst Suppression ableitbar ist. Die Unterdrückung der kortikalen Aktivität im EEG unter Burst Suppression ist demnach nicht mit einer kompletten Unterdrückung der kortikalen Verarbeitung von Informationen gleichzusetzen.

Eine Hypothese ist, dass die unter chirurgischer Narkosetiefe zu beobachteten zweigipfligen MLAEPs (42) deren Latenzen mit zunehmender Narkosetiefe abnehmen, eine geordnete und synchron ablaufende Reizverarbeitung widerspiegeln, wohingegen sich aber dann unter tiefer Narkose mit dem Muster Burst Suppression die Synchronisation der Reizverarbeitung auflöst in eine weniger geordnete, desynchronisierte Form der Reizverarbeitung und Weiterleitung im MLAEP sichtbar wird.

VI.3 Zusammenhänge zwischen EEG und AEP

Betrachtet man die Phase Burst Suppression als Korrelat für tiefe Narkose und setzt dies mit unterdrückter Spontanaktivität im Gehirn gleich, muss man in Folge der Ergebnisse dieser Studie berücksichtigen, dass offensichtlich die Unterdrückung der kortikalen Aktivität im EEG nicht zwangsläufig mit einer kompletten Unterdrückung der kortikalen Verarbeitung von Informationen gleichzusetzen ist, oder aber unter Burst Suppression zwar eine reduzierte, aber keinesfalls komplett unterdrückte spontane Hirnaktivität vorliegt.

Unter Narkose scheint die evozierte Hirnaktivität nicht mit der im EEG beobachteten spontanen Hirnaktivität überein zu stimmen (15). Das EEG dient der Aufzeichnung spontaner hirnelektrischer Aktivitäten. Als Spannungsquelle gelten die summierten exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentiale kortikaler Pyramidenzellen in Lamina V des Gehirns (7) (32) (36). MLAEPs stellen die evozierte hirnelektrische Aktivität nach akustischer Stimulation dar. Sie ermöglichen eine Aussage über die Organisation des afferenten Systems (Reizleitung und Verschaltung) und seiner kortikale Repräsentation (42). Sowohl EEG als auch AEP finden im Zusammenhang mit Narkosetiefe Monitoring Verwendung (35) (42) (21) (39). Sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Aussage und beleuchten unterschiedliche Aspekte: das EEG (hauptsächlich spontane Aktivität auftretend in Lamina V) scheint gut geeignet zu sein, verschiedene Narkosetiefen voneinander abzugrenzen, eignet sich aber nur bedingt zur Unterscheidung von wach und bewusstlos. Das Muster Burst Suppression ist im EEG leicht zu identifizieren. Das AEP (evozierte Aktivität, dargestellt wird hier die Hörbahn) eignet sich gut zur Unterscheidung verschiedener Narkosetiefestufen, Bewusstlosigkeit und Wachheit (9). Je nachdem, ob EEG oder AEP beurteilt werden, wird die Aktivität des Gehirns aus unterschiedlichen Blickwinkeln betrachtet. Analysiert werden unterschiedliche funktionelle Einheiten mit unterschiedlichen Reaktionen auf Narkose, wie auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen. Klinisch beleuchten sie jedoch denselben Zustand des Probanden und ermöglichen dadurch auch Rückschlüsse von dem einen auf das andere System.

In Studien wurde gezeigt, dass es möglich ist Bursts mit Hilfe von akustischen Reizen während tiefer Narkose und Burst Suppression EEG zu evozieren. Dies zeigt, dass unter Burst Suppression keine Entkopplung des Gehirns von exogenen Reizen vorliegt. (11).

Bei EEG und AEP scheint es sich zwar um zwei weitgehend voneinander unabhängige Systeme zu handeln, aber sieht man akustisch evozierte Verarbeitung in Lamina V, so kann daraus gefolgert werden, dass auch AEPs unter Burst Suppression ableitbar seien müssen.

Durch Kombination der beiden Verfahren können additive Informationen gewonnen werden. Es wäre naheliegend, dass durch die Kombination verschiedenen Verfahren und der Beleuchtung verschiedener funktioneller Einheiten die multidimensionalen Effekte der Anästhetika besser erfasst werden können (39).

VI.4 Korrelation von MLAEPs und der BSR

Nachdem MLAEPs in der Burst Suppression Phase nachgewiesen wurden, stellt sich nun die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Länge des supprimierten EEG Abschnittes (Burst Suppression Ratio) und den Amplitudenwerten, bzw. den Latenzen akustisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz besteht.

VI.4.1 Kann Suppression EEG AEPs enthalten ?

Grundsätzlich ist zu klären, ob in einem supprimiertem EEG Abschnitt trotz der „Unterdrückung der EEG Aktivität“ (geringen Amplitudenhöhe des EEG) akustisch evozierte Aktivität enthalten sein könnte. Suppression ist nach Definition eine Unterdrückung der spontanen EEG Aktivität. Die Amplitudenhöhe des EEG ist $< 0.5 \mu\text{V}$, die Dauer über 0,5 Sekunden (26 S.829) (in dieser Studie $> 0,7$ Sekunden). Die Amplitudenhöhe des AEPs unter Suppression ist kleiner als $0,2 \mu\text{V}$. Somit sind die AEP Amplituden deutlich niedriger als die Amplitude des supprimierten EEG. AEPs weisen also eine so geringe Amplitudenhöhe auf, dass sie durchaus auch in den supprimierten EEG Abschnitten enthalten sein können.

VI.4.2 Erkennbarkeit einheitlicher Tendenzen zwischen MLAEPs und BSR

Die statistische Untersuchung der markierten minimalen und maximalen Signalwerte mittlerer Latenz der 275 MLAEPs ergab keine einheitliche Tendenz zwischen BSR und den Signalwerten der Latenzen und Amplituden der MLAEPs jedoch sind Zusammenhänge zwischen der BSR und den Latenzen von Na und Pa nachweisbar. Die nachgewiesene Korrelation ist zwar statistisch signifikant, die Korrelation ist jedoch vernachlässigbar, da die Unterschiede in der Zeitspanne so gering sind (unter einer ms), dass sie keine Aussagekraft haben. Ein Grund, warum keine aussagekräftigen Zusammenhänge zwischen der BSR und den Amplituden und Latenzen der MLAEPs vorliegt, könnte darin begründet sein, dass mögliche vorhandene Veränderungen so gering sind, dass sie mit unseren Messmethoden nicht erfasst wurden. Die zugrunde liegende Vorstellung ist, dass es sich bei der hypnotischen Komponente der Narkose um einen Funktionszustand des Gehirns handelt, der sich mit zunehmender Narkosetiefe nicht linear verändert, sondern der bei Einleitung der Narkose steil, oder sogar sprunghaft abfällt und sich mit zunehmender Narkosetiefe langsam einem Plateau annähert: Änderungen im steilen Teil der Kurve, eine ausgeprägte Veränderung des Bewusstseinszustandes innerhalb kurzer Zeit, wie z.B. der Übergang von Bewusstsein zu Bewusstlosigkeit wird somit leicht erfassbar; die Veränderungen unter sehr tiefer Narkose hingegen, würden im flachen Teil der Kurve liegen, d.h. Veränderungen des Bewusstseinszustandes pro Zeiteinheit, könnten deutlich geringer sein und dadurch schwerer messbar.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen BSR und MLAEP. Die MLAEPs gemittelt über die gesamte Phase Burst Suppression erscheinen sehr einheitlich, unabhängig von der BSR.

VI.4.3 Burst Suppression als homogene Phase

Dies legt die Vermutung nahe, dass es sich bei dem Muster Burst Suppression nicht um zwei unterschiedliche Phasen – Burst und Suppression - handelt, sondern um zwei Erscheinungsformen desselben Phänomens im Gehirn. Die Ergebnisse der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen BSR und MLAEPs zeigen, dass ein EEG im supprimierten

Zustand keine geringere evozierte Aktivität enthält als ein EEG im Burst Zustand. Wäre ein grundlegender Unterschied hinsichtlich der im EEG enthaltenen evozierten Aktivität zwischen Burst und Suppression gegeben, müsste dies bei der Korrelation der BSR mit den Amplituden und Latenzen der MLAEPs deutlich werden, was aber nicht der Fall ist.

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung kann davon ausgegangen werden, dass sich die Informationsgehalte im Hinblick auf die evozierte Aktivität in Burst und Suppression entsprechen. Um diese Vermutung weiter zu untersuchen, wurde die Burst Suppression Phase in die Bestandteile Suppression und Non Suppression zerlegt und die jeweils hieraus generierten MLAEPs hinsichtlich eines Unterschiedes weiter untersucht.

VI.5 Eingehende Betrachtung der MLAEPs unter Burst und Suppression

MLAEPs aus den Teilmustern Suppression und Non Suppression wurden untersucht und mit MLAEPs aus Burst Suppression verglichen. Die untersuchten AEP zeigen große Ähnlichkeit. Sowohl in der visuellen Untersuchung, wie auch in der statistischen Analyse konnte kein Unterschied in den MLAEPs aus den Teilphasen gefunden werden. Daraus folgt, dass die unterschiedlichen Teilmuster der Burst Suppression Phase keinen identifizierbar unterschiedlichen Informationsgehalt hinsichtlich der darin enthaltenen akustisch evozierten Aktivität transportieren. Dieses Ergebnis bestätigt wiederum, dass es sich bei dem Muster Burst Suppression nicht um zwei unterschiedliche Phasen handelt, sondern um zwei Erscheinungsformen desselben Phänomens im Gehirn.

VI.6 Inwiefern unterscheiden sich Burst und Suppression ?

Die Studie zeigt, dass während Burst und Suppression keine unterschiedlichen Latenzen und Amplituden der MLAEPs bestehen. Das wirft die Frage auf, was Burst und Suppression im EEG unterscheidet.

VI.6.1 Die Komponente Suppression

Suppression ist nach Definition eine Unterdrückung der spontanen EEG Aktivität. Die Amplitudenhöhe ist unter $0,5 \mu\text{V}$, die Dauer über 0,5 Sekunden (26 S.829).

Diese Studie zeigt, dass Suppression keinesfalls im Sinne des Wortes als generell unterdrückte Aktivität des Gehirns verstanden werden darf. Es konnte klar belegt werden, dass Suppression Informationen beinhaltet. Aufgrund der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass unter Suppression EEG nicht weniger evozierte Aktivität vorhanden ist, als unter Burst EEG. Die BSR hat keinen erkennbaren Einfluss auf das MLAEP, noch unterscheiden sich die MLAEPs aus den Teilmustern Suppression und Non Suppression in einer einheitlich nachvollziehbaren Art und Weise voneinander.

Eine Möglichkeit, warum unter Suppression AEPs ableitbar sind, wäre dass eine weitergehende Unterdrückung der Hirnaktivität mit dem Medikament Propofol nicht möglich ist. Bei dieser Aussage muss allerdings berücksichtigt werden, dass in dieser Studie das Muster Burst Suppression untersucht wurde und deshalb über das bei weiterer Steigerung der Medikamentenkonzentration auftretende Muster kompletter Suppression, keine Aussage gemacht werden kann.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zwischen der intermittierend auftretenden Suppression im Burst Suppression Muster und dem kontinuierlich auftretendem Muster Suppression ein Unterschied besteht. Hierfür wären weitere Untersuchungen notwendig. Um die Frage der Medikamentenabhängigkeit der AEPs unter Burst Suppression zu klären, sind weitere Untersuchungen mit unterschiedlichen Anästhetika notwendig.

Eine andere Möglichkeit wäre, dass eine komplette Unterdrückung der Hirnaktivität medikamentös generell nicht möglich ist. Die zugrunde liegende Vorstellung ist, dass es sich bei der hypnotischen Komponente der Narkose um einen Funktionszustand des Gehirns handelt, der sich mit zunehmender Narkosetiefe nicht linear verändert, sondern sich einem Plateau annähert, das aber unter Narkose nicht erreicht werden kann. Das EEG unter Burst Suppression zeigt eine unter Narkose immer vorhandene Restaktivität. Hierbei scheint es sich um ein Grundaktivitätsniveau zu handeln, das unter Propofolnarkose nicht unterschritten wird. Auch hier kann auf Grundlage dieser Studie nur eine eingeschränkte Aussage getroffen werden, da eine weitere Vertiefung der Narkose bis zur kompletten Suppression nicht durchgeführt wurde.

Die vermutlich vorhandene Grundaktivität des Gehirns unter Narkose spricht dafür, dass die Beschreibung von Suppression als supprimierte Hirnaktivität nur teilweise zutrifft. Es erklärt

noch nicht das Phänomen der sehr unterschiedlichen Ausprägungen des EEG Signals unter Burst Suppression bei gleich bleibendem Aktivitätsniveau. Es stellt sich die Frage, wodurch Suppression mit den typischen sehr niedrigen Amplitudenhöhen hervorgerufen wird.

VI.6.1.1 Suppression, reduzierte oder desynchronisierte Hirnaktivität ?

Im EEG erscheinen langsame, hochamplitudige Rhythmen, wie z.B Delta Rhythmus durch Synchronisation von Pyramidenzellen der Lamina V der Hirnrinde. Die Höhe der Amplitude ist von der Anzahl der synchron aktiven Pyramidenzellen abhängig. So ist nahe liegend, dass es sich auch bei Burst um synchronisierte Aktivität der Lamina V handelt.

Die Ergebnissen dieser Studie, zeigen, dass es sich bei dem Muster Burst Suppression nicht um zwei unterschiedliche Phasen handelt, sondern um zwei Erscheinungsformen desselben Phänomens im Gehirn mit gleichem Aktivitätsniveau. Bezogen auf die Tatsache, dass Suppression keine stärkere Aktivitätsminderung als Burst im Bezug auf die evozierte Aktivität zeigt, führt zu folgendem theoretischen Erklärungsansatz: unter Suppression liegt keine synchrone Aktivität der Pyramidenzellen vor, sondern eine desynchronisierte Aktivität bei erhaltenem Grundaktivitätsniveau der gemessenen Zellen. Es hat den Anschein, dass unter Narkose die im EEG und AEP gemessenen Aktivität bis zu dem Zeitpunkt des Auftretens des Suppression Musters im EEG, die Aktivität der Pyramidenzellen kontinuierlich abnimmt, was sich z.B. auch durch eine Abnahme des cerebralen Blutflusses im PET bestätigt (23). Bei weiterer Vertiefung der Narkose kommt es ab dem ersten zu beobachteten Auftreten von Suppression Abschnitten im EEG auch bei einer weiteren Vertiefung der Narkose zu keinen feststellbaren relevanten physiologischen Veränderungen. Die BSR hat keinen Einfluss auf intrakraniellen Druck, arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, arteriellen Sauerstoffpartialdruck, gewebspezifischen kraniellen Metabolismus, Glucose, Lactat, Pyruvat und Glycerol (17) . Unter Burst Suppression kommt es demnach zu keiner weiteren Unterdrückung der Aktivität, sondern zu einem desynchronisierten und aktiven Funktionszustand der Pyramidenzellen. Klinisch fällt auf, dass es sich bei Burst Suppression offensichtlich um einen stabilen Zustand im Hinblick auf hämodynamische Parameter handelt. Es wurde diskutiert, ob die Stabilität durch eine Entkopplung von Gehirn und vegetativem Nervensystem zustande kommt. Eine Entkopplung von Gehirn und exogenen Reizen unter Burst Suppression ist aber widerlegt (15) (11). Auch diese Beobachtung spricht dafür, dass unter Burst Suppression keine weitere Aktivitätsunterdrückung stattfindet.

VI.6.2 Desynchronisation in EEG und AEP

Bei tiefer Narkose mit Burst Suppression als Korrelat im EEG, scheint es sich um eine Phase zu handeln, die sich im Vergleich zu anderen Phasen der Narkose nur schwer mit Hilfe von EEG oder AEP Parametern beschreiben lässt, da viele Parameter sich durch die Unstetigkeit des Musters paradox verhalten, sobald Suppression im EEG erscheint (5). Während das EEG einen Einblick in die Endstrombahn der Reizverarbeitung gewährt, zeigt das AEP die Reizleitung und Verarbeitung in tieferen Hirnregionen. Im EEG ist es möglich, synchrone Aktivität von desynchronisierter Aktivität zu unterscheiden (Burst und Suppression sind deutlich voneinander zu unterscheiden), allerdings betrachtet man in diesem Fall nur die Lamina V. Im AEP ist diese Unterscheidung durch die starke Mittellung über einen Zeitraum von 36 Sekunden in Form von 300 Sweeps nicht mehr so einfach nachvollziehbar. Die dreigipflige AEP Kurve unter Burst Suppression legt allerdings die Vermutung nahe, dass die Desynchronisation nicht ausschließlich die Lamina V betrifft, sondern auch in tieferen Hirnregionen eine Rolle spielt oder hier ihren Ursprung hat.

VI.6.3 Die Komponente Burst

Bei einem Burst handelt es sich um eine gerichtete Aktivität, bei welcher ein relativ großer Anteil der beobachteten Zellen der Lamina V eine synchrone Aktivität aufweisen (41). Ein Burst kann eine Dauer von ein bis zehn Sekunden und Frequenzen zwischen Theta und Delta mit scharfen Wellen und Spitzen (26 S.829) zeigen.

Bezeichnend für die Propofol Narkose sind Amplitudenhöhen des Bursts zwischen 50 und 180 μV mit einer Dauer zwischen einer und drei Sekunden. Bursts unter Propofol bestehen typischerweise aus langsamen Wellen, überlagert von Alpha Wellen mit weichen Übergängen zu Suppression (15). Die Übergänge zwischen Burst und Suppression können unter Propofol Narkose fließend sein. Deshalb wurde in dieser Studie die Unterteilung der Burst Suppression Phase in Suppression und Non Suppression vorgenommen. Als Folge muss bei der Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass Non Suppression eventuell nicht nur Burst, sondern auch Grundrhythmus enthalten sein kann, mit vorherrschenden Frequenzen im

Theta, Delta, bzw. Sub-Delta Bereich (4). Die AEPs aus Non Suppression enthalten ausschließlich Sweeps in denen kein Suppression EEG enthalten ist.

VI.6.3.1 Non - Suppression - EEG

Burst

Burst ist ein Zeichen spontaner Aktivität, kann aber auch unter Narkose - hervorgerufen durch Isofluran, Sevofluran, Propofol.- durch akustische Reize evoziert werden (22) (11, 15). Dies könnte bedeuten, dass eine spontane Synchronisation der Hirnaktivität unter tiefer Narkose (mit dem Korrelat Burst Suppression im EEG) auftreten kann und sich bis zur Endstrecke der neuronalen Erregungsfortleitung, der Lamina V, ausbreiten kann. Andererseits kann das Bild von Burst und damit folglich von Synchronisation auch durch eine entsprechende Stimulation, z.B. durch einen akustischen Reiz hervorgerufen werden: desynchronisierte Aktivität wird durch einen adäquaten Reiz synchronisiert. Das Auftreten von Burst in Folge von Stimulation ist ein Hinweis auf Reizverarbeitung in den entsprechenden Leitungsbahnen bis zur hin zu der im EEG darstellbaren Lamina V. Dies wiederum zeigt, wie auch die Ergebnisse dieser Studie bezüglich der MLAEPs, dass eine Reizverarbeitung unter Propofol induziertem Burst Suppression stattfindet.

Spindeln

Ähnlich wie mit dem Muster Burst scheint es sich auch mit den typischerweise unter Propofol Narkose auftretenden Spindeln zu verhalten. Sie scheinen sowohl spontan wie auch evoziert aufzutreten und werden mit einer Frequenz von 13 – 15 Hz (15) oder 12 – 13 Hz (16) beschrieben. Sie sind spezifisch für Propofol Narkosen, als Ursache wird eine Generierung durch den Thalamus vermutet (10, 15, 40). In dieser Studie konnten unter Burst Suppression ebenfalls Spindeln beobachtet werden. Die Frequenz lag hier allerdings bei 10 bis 12 Hz. Bei einem Vergleich der Rohdaten dieser Studie, in der immer gleichzeitig mit der EEG Aufzeichnung die Stimulation für das AEP stattfand, und EEG Rohdaten aus einer Studie ohne Stimulation, haben wir festgestellt, dass ohne Stimulation keine Spindeln unter Burst Suppression auftraten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Spindeln im Zusammenhang mit einem Stimulus stehen. Aufgrund der niedrigen Fallzahl von fünf Untersuchungen ohne Stimulation, ist die Aussage dieses Vergleichs jedoch stark eingeschränkt. Das Auftreten der Spindeln an sich ist bereits interessant, da es sich um ein Propofol spezifisches EEG Muster handelt. Sollte es sich bestätigen, dass Spindeln unter

Propofol Narkose ähnlich wie Bursts evoziert oder spontan auftreten (15), wäre das ebenfalls ein Zeichen von synchronisierter Reizverarbeitung und darüber hinaus wohl ein typisches Phänomen unter Propofol.

VI.6.3.2 Der Einfluss von Burst auf das AEP

Das Burst Muster kann durchaus Amplitudenhöhen bis zu 150 μV aufweisen, im Gegensatz dazu werden unter Suppression Amplitudenhöhen kleiner als 0,5 μV gemessen. Das MLAEP weist unter Burst Suppression eine Amplitudenhöhe unter 0,2 μV auf. Die technischen Hintergründe der AEP Generierung und die Beobachtungen in dieser Studie zeigen, dass ein einzelnes Burst keine „durchschlagende“ oder „überlagernde“ Wirkung hinsichtlich des Einflusses auf das AEP Signal haben kann.

Um ein AEP sichtbar zu machen, ist ein Mittellungsvorgang über eine bestimmte Anzahl von Sweeps (hier 300) notwendig (42). Erst dann wird das AEP erkennbar. Durch die große Anzahl der in die Trigger synchrone Mittelung des AEPs eingehenden Einzelsweeps, wird das Signal-Rausch Verhältnis zu Gunsten des Signals verschoben. Dies ist ausschlaggebend dafür, dass die Amplitudensprünge und Frequenzänderungen zwischen Burst und Suppression im EEG Signal sich nicht im AEP darstellen, sondern herausgemittelt werden.

Vor Mittelung der Einzelsweeps des EEG werden diese mit einem digitalen 25 Hz Hochpass Filter gefiltert und von jedem Abschnitt von 2 s Länge wird der Gleichstromanteil (d.h. der Mittelwert) entfernt. Das bedeutet, dass die tiefen Frequenzen im Theta oder Delta Bereich der EEG Kurve keinen Einfluss auf das AEP haben. Aufgrund der Beobachtungen in dieser Studie wird deutlich, dass nicht die Burst Phase oder ein einzelnes Burst für den Informationstransfer zwischen EEG und AEP verantwortlich ist. Hier ist besonders zu berücksichtigen, dass auch unter Suppression EEG AEPs ableitbar sind und sich diese nicht von den AEPs aus der Non Suppression Phase unterscheiden.

VI.7 Methodenkritik

VI.7.1 AEP und anatomische Korrelate

Akustisch evozierte Potentiale ermöglichen eine Aussage über die Organisation des afferenten Systems und seine kortikale Repräsentation (Abb. 3) (42).

Die zeitliche Sequenz der Potentiale (Gipfel) entspricht der topologischen Reihenfolge der Generatoren der Hörbahn.

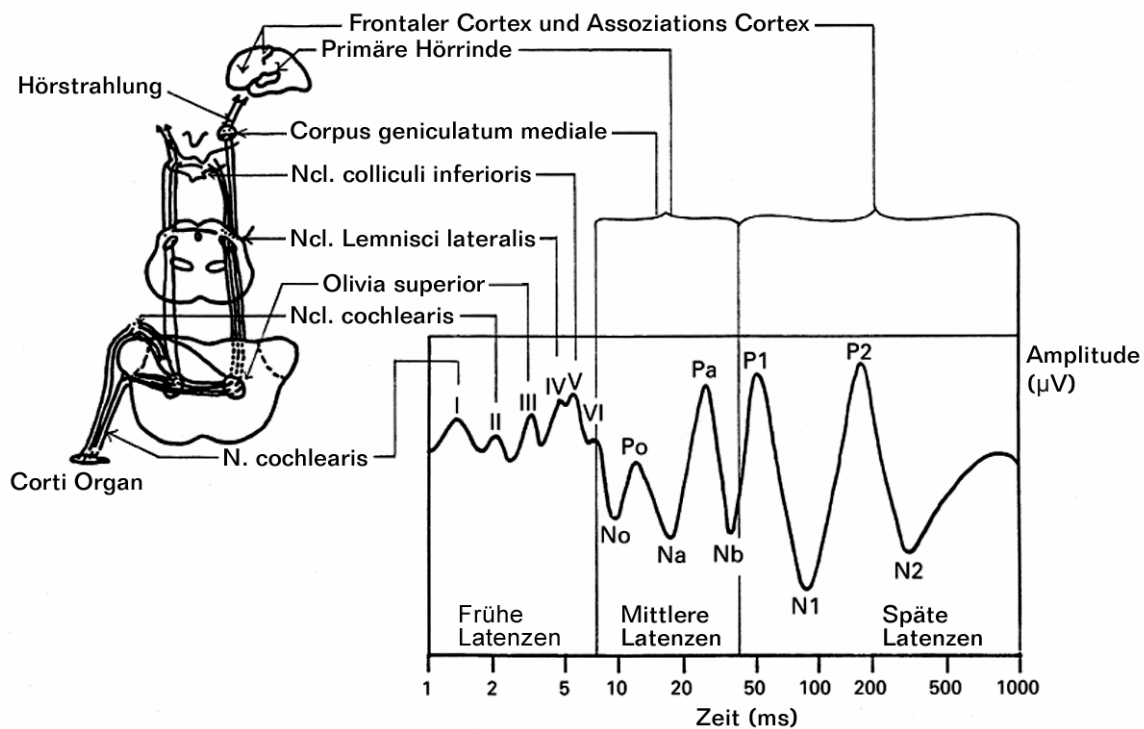


Abb.19: AEP- Anatomische Korrelate: modifiziert nach Thornton C., Sharpe R.M.(42)

Bei den Gipfeln der frühen Latenzen des AEP ist die Zuordnung zu den anatomischen Strukturen eindeutig möglich. Mit zunehmender Komplexität der Verschaltung der Hörbahn wird jedoch die anatomische Zuordnung unzuverlässiger und ungenauer, da es sich um „Farfield“ Potentiale handelt, die durch Überlagerung zahlreicher räumliche-zeitlicher disperser Aktionspotentiale entstehen. (19).

Die Untersuchung von MLAEPs mit der Möglichkeit die Verschaltungen eines akustischen Reizes in der afferente Hörbahn unter Narkose darzustellen (42), könnten Einblick in die Beteiligung unterschiedlicher Hirnregionen am multidimensionalen Geschehen der anästhetischen Effekte von Medikamenten liefern (38).

VI.7.2 Peak V - Hirnstamm als Indikator für das Vorliegen eines AEP

Um sicher zu stellen, dass es sich bei den untersuchten Kurven um AEPs handelt, wurde das Auftreten der Reizantwort des Hirnstamms als zwingend notwendig betrachtet (33). Für die Interpretation als Hirnstammantwort war dessen Auftreten mit einer Latenz unter 10 ms (14) nach Stimulation vorausgesetzt.

Bei der für diese Studie gewählten zeitlichen Auflösung (Abtastrate 1000 Hz) stellen sich die Hirnstammpotentiale als Summation, d.h. nicht als sechs differenzierbare (so gesehen bei einer Abtastrate von 5000 Hz), sondern als ein Gipfel dar. Dominiert wird die Summendarstellung von dem vorletzten Glied der Kette, dem Hirnstammpotential Peak V (Nucleuli colliculi inferioris). Die Ursache für die Verschmelzung der Gipfel liegt in der zeitlichen Auflösung: das Shannon-Theorem sagt aus, dass die Tastfrequenz größer als die doppelte Grenzfrequenz (größte in der Kurve vorliegende Frequenz) des abzutastenden Signals sein muss ($F_0 \text{ Tast} > 2 f_g$) (1)

Bei einer zeitlichen Abtastung des Signals mit 1000 Hz kann keine differenzierte Aussage über die einzelnen Gipfel der Hirnstamm Antwort getroffen werden, das Vorhandensein einer Hirnstammreaktion lässt sich jedoch eindeutig durch das Auftreten von Peak V beurteilen. Bei dieser Studie geht es um die Untersuchung der mittleren Latenzen der akustisch evozierten Potentiale. Diese werden mit einer Abtastrate von 1000 Hz gut erfasst.

Bei Vorliegen einer Hirnstammreaktion können technische Fehlerquellen, wie z.B. nicht erfolgte Stimulation oder auch Probanden abhängige Fehlerquellen, wie z.B. durch Schallfortleitungsstörungen oder sensorische neurologische Hörschäden hervorgerufene mangelnde Reizverarbeitung im Gehirn, ausgeschlossen werden. In solchen Fällen wäre keine Hirnstammreaktion sichtbar.

Das reizsynchrone Auftreten der Hirnstammreaktion stellt sicher, dass es sich bei der Kurve der frühen Latenzen um eine akustisch evozierte Reaktion handelt. Dies stellt die Grundlage

für die im weiteren Kurvenverlauf auftretenden mittleren Latenzen dar, die nachgeschaltete akustisch evozierte Aktivität widerspiegeln.

VI.7.3 MLAEP unter Narkose

Allgemeinanästhesie beeinflusst in hohem Maße die mittleren Latenzen des AEP: mit zunehmender Narkosetiefe nehmen die mittleren Latenzen zu und die Amplituden ab (36). Untersuchungen haben gezeigt, dass eine hohe Korrelation zwischen der Latenz des Auftretens von Nb und einem Übergang zwischen den Vigilanzstadien wach und bewusstlos besteht (39), (44), (42). Diese Studien zeigten, dass AEPs bei wachen Probanden eine kürzere Latenz für das Auftreten von Nb aufweisen, als AEPs bei sedierten Probanden.

Typischerweise erkennt man im MLAEP unter Narkose zwei Gipfel, wird der Proband wach, sind drei Gipfel darstellbar. Die Latenzen der dargestellten Gipfel im MLAEP nehmen ab (43) (44) (42).

VI.7.4 Die Untersuchung des EEG auf Burst Suppression

Um Burst Suppression zu identifizieren wurde in dieser Studie mit Hilfe eines Visualisierungstools (eigens entwickeltes Labview Programm) die EEG Kurve dargestellt. Burst Suppression wurde nach dem besser identifizierbaren Suppression Abschnitt definiert. Um Artefakte auszuschließen, wurde Suppression unter einer Dauer von 0,7 Sekunden nicht gewertet. Bei einer Dauer über 0,7 Sekunden gehen wir in dieser Studie davon aus, dass sicher Suppression vorliegt. Durch das Verschieben eines Cursors auf dem Bildschirmdisplay wurden die Suppressionabschnitte vermessen.

Bursts unter Propofolnarkose sind oft nur schwer abgrenzbar von Sub-Delta, Delta, bzw. Theta Wellen. Ein Burst kann Frequenzen zwischen Theta und Delta mit scharfen Wellen und Spitzen (26 S.829) zeigen. In dieser Studie wurde Burst als Non Suppression deklariert um der vermeintlichen Unschärfe der Trennung bei visueller Analyse gerecht zu werden. Non

Suppression Abschnitte können neben Burst auch Sub-Delta, Delta, bzw. Theta oder Alpha Wellen enthalten, da nicht zwangsläufig auf ein Burst Suppression erfolgt.

Bezeichnend für die Propofol Narkose sind Amplitudenhöhen des Bursts zwischen 50 und 180 μ V und eine Dauer zwischen einer und drei Sekunden. Bursts unter Propofol bestehen typischerweise aus langsamen Wellen, überlagert von Alpha Wellen mit weichen Übergänge zum Suppression (15)

VI.7.5 Variation des Stimulus

Für diese Studie wurde, um das gesamte MLAEP darstellen zu können, die Stimulationsfrequenz im Mittel mit 8,3291 Hz bei zehnprozentiger Variation des Interstimulus-Intervalls gewählt. Dadurch wird ein größerer Zeitraum analysierbar als der Abstand zwischen zwei Stimuli. Die Varianz des Impulses führt dazu, dass das in den letzten 13 ms der 120 ms enthaltene zweite Hirnstammpotential nicht konstant zum gleichen Zeitpunkt auftritt, und so im Mittelungsverfahren kein zweiter „Hirnstamm“-Gipfel am Ende des 120 ms Intervalls induziert wird. Da es sich bei dem Hirnstammpotential immer um einen positiven Ausschlag handelt, ist allenfalls eine dezente Drift der Endstrecke des von uns betrachteten Potentials ins Positive möglich.

VI.7.6 Visuelle Analyse von EEG und AEP

Die visuelle Analyse von Burst Suppression im EEG unter Propofolnarkose ist sicherlich in gewissen Grenzen vom Betrachter abhängig, da die Übergänge von Burst und Suppression nicht immer eindeutig voneinander abgrenzbar sind. Bei ausgeprägter Suppression ist die Identifizierung jedoch unproblematisch. Die Ungenauigkeiten, die durch unterschiedliche Betrachter entstehen könnten, scheinen vernachlässigbar. Im Gegensatz dazu ist die visuelle Analyse von MLAEPs stark von der Erfahrung und der subjektiven Einschätzung des Untersuchers beeinflusst (34).

VI.7.7 Probanden

15 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Von den 15 gemessenen Probanden konnten 14 in die Auswertung einbezogen werden. Bei einem Probanden konnte in der visuellen Offline Analyse der aufgezeichneten Rohdaten keine Burst Suppression Phase identifiziert werden. Deshalb erfolgte in diesem einen Fall der Ausschluss aus der Auswertung. Es wurden nur männliche Probanden in die Studie mit einbezogen, um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede zu eliminieren. Um das Narkoserisiko für die Probanden möglichst gering zu halten, wurden nur junge, gesunde Probanden untersucht.

VI.7.8 Mononarkose

Für die Studie wurde eine Monoanästhesie gewählt. Dies hat den Vorteil, dass eine gezielte Untersuchung der hypnotischen Komponente eines einzelnen Medikaments möglich wird. Wechselwirkungen mit anderen zentral wirkenden Medikamenten wurden so ausgeschlossen. Unterschiedliche Anästhetika und die Kombination von Anästhetika und Analgetika haben reproduzierbar unterschiedliche Wirkungen auf EEG und AEP.

So zeigen Untersuchungen zur Bestimmung eines Grenzwertes für den Übergang von wach zu bewusstlos an MLAEPs bei Propofol Mononarkose eine Latenz des Gipfels Nb (Latenz von Nb korreliert mit Aufwachreaktion) von 53 ms und die Kombination von Propofol und Alfentanil eine Latenz für Nb von 46 ms (44). Die Kombination von Lachgas und Halothan zeigt einen Grenzwert für die Latenz von Nb von größer 44,5 ms für Bewusstlosigkeit (42). Andere zentral wirksame Medikamente wie z.B. Midazolam haben Einfluß auf die Latenzen der AEPs (6). Tooley vermutet eine pharmakokinetische Interaktion von Propofol und Alfentanil, mit der Folge eines Anstiegs der Plasmaspiegelkonzentrationen von Propofol. Analgesie verkürzt die Latenz des Auftretens von Nb. Dies könnte die Latenzverschiebung bei Kombinationsnarkosen erklären. Am Beispiel von den Messungen unterschiedlicher Grenzwerte für Nb wird deutlich, dass die Latenzen der MLAEPs nicht absolut sondern nur relativ in Bezug auf die verwendeten Medikamente eine Aussagefähigkeit haben (44). Da es sich bei Narkose aller Wahrscheinlichkeit nach um ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Mechanismen handelt (39) (38), wurden in dieser Studie die exogenen Faktoren

möglichst gering gehalten. Die Untersuchungsbedingungen wurden standardisiert und störenden Umgebungseinflüssen abgeschirmt.

VI.7.9 Propofol

Allgemeinanästhesie beeinflusst in hohem Maße die mittleren Latenzen des AEP (mit zunehmender Narkosetiefe nehmen die mittleren Latenzen zu und die Amplituden ab (37)), wohingegen die frühen Latenzen der Hirnstammpotentiale von Anästhetika weitgehend unbeeinflusst bleiben (14). Die späten Latenzen scheinen unter Narkose nicht genügend Stabilität aufzuweisen, um ausreichend beurteilbar zu sein (37) (43). Für diese Studie wurde Propofol als klinisch etabliertes intravenöses Anästhetikum verwendet. Unter dem EEG Muster Burst Suppression gehen wir davon aus, dass sehr tiefe Narkose vorliegt. Eine komplette Unterdrückung der kortikalen Aktivität ist unter dem EEG Muster Burst Suppression, induziert mit Propofol nach den Ergebnissen dieser Studie nicht gegeben. Dies könnte einerseits bedeuten, dass eine komplette Unterdrückung der Hirnaktivität mit Anästhetika generell nicht möglich ist, oder dass das in dieser Studie verwendete Medikament Propofol keine komplette Unterdrückung hervorrufen kann. Die sedierende, amnestische und hypnotische Wirkung von Anästhetika ist auf eine zentrale Wirkung am Gehirn zurückzuführen. Welche Strukturen genau involviert sind, ist unklar. Es könnte sich um eine thalamokortikale Wirkung handeln. Eine weitere plausible Möglichkeit die anästhetische Wirkung zu erklären, ist die Interaktion der Medikamente mit Kernen des Hypothalamus (24), oder auch die direkt Hemmung der kortikalen Funktion (12) (3). Es gilt als unwahrscheinlich, dass nur einer der Wirkmechanismen für einen anästhetischen Effekt verantwortlich ist (2). Untersuchungen zum Wirkmechanismus von Propofol auf Rezeptoren zeigen unter anderem eine Interaktion des Medikaments mit postsynaptischen GABA-Rezeptoren. Hierbei scheint hauptsächlich der GABA_A Rezeptor und von diesem wiederum die Untereinheit $\beta 3$ (20) von Bedeutung zu sein. Die Stimulation postsynaptischer GABA_A Rezeptoren führt über die Aktivierung von Chlorid Ionen Kanälen zur Hyperpolarisation (Hemmung) postsynaptischer Neurone (3). Die Interaktion von Anästhetika mit dem GABA_A Rezeptor führt zu Bewusstlosigkeit und Amnesie (30) (2). Auf dem Weg zum Verständnis von zellulären

Anästhetikaeffekten zu dem im klinischen Alltag zu beobachtenden Effekt von Anästhetika könnte die Untersuchung von akustisch evozierten Potentialen hilfreich sein.

VII Zusammenfassung

Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEPs) und Elektroenzephalogramm (EEG) finden bei der Untersuchung der hypnotischen Komponente von Narkose seit langem Verwendung (35) (42) (21) (39).

In dieser Studie wurde untersucht, inwiefern sehr tiefe Narkose mit dem Korrelat Burst Suppression im EEG mit Hilfe von MLAEPs erfasst werden kann. Hierfür wurde zunächst die Frage geklärt, ob MLAEPs unter Burst Suppression, hervorgerufen durch eine Propofol Monoanästhesie, vorhanden sind. Nachdem MLAEPs unter Burst Suppression identifiziert werden konnten, wurde der Zusammenhang zwischen der Länge des im AEP enthaltenen supprimierten EEG Abschnittes (Burst Suppression Ratio) und den Amplitudenwerten bzw. den MLAEPs untersucht.

Da die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass die Burst Suppression Ratio nicht mit den Amplituden und Latenzen des AEP korreliert, wurde das Phänomen Burst Suppression näher untersucht. Die Hypothese, dass es sich bei dem EEG Muster Burst Suppression um eine homogene Phase im Bezug auf akustisch evozierte Potentiale handelt, bestätigte sich in dieser Untersuchung. Hierfür wurden MLAEPs aus den Phasen Burst Suppression mit MLAEPs aus den jeweiligen Teilkomponenten dieser Phase, Suppression bzw. Non Suppression, verglichen. MLAEPs konnten während Burst Suppression EEG wie auch während der Komponenten dieser Phase Suppression und Non Suppression gemessen werden. Es wurde gezeigt, dass sich im AEP jeweils die komplette auditorische Achse abbildet.

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann gefolgert werden, dass tiefe Narkose mit dem Korrelat Burst Suppression im EEG, induziert durch eine Propofol Monoanästhesie, nicht zu einer kompletten Unterdrückung der Reizverarbeitung akustischer Reize führt. Dies lässt folgern, dass eine Suppression des EEG nicht mit kompletter Suppression der kortikalen Hirnaktivität gleichzusetzen ist. Bei der Untersuchung des Musters Burst Suppression und seiner Teilkomponenten Suppression und Non Suppression wurde gezeigt, dass sich MLAEPs aus den verschiedenen Abschnitten nicht unterscheiden, was wiederum dafür spricht, dass es sich bei dem Muster Burst Suppression um eine funktionell konsistente und homogene Phase handelt.

Je nachdem, ob EEG oder AEP beurteilt werden, wird die Aktivität des Gehirns aus unterschiedlichen Perspektiven betrachtet. Analysiert werden unterschiedliche funktionelle Einheiten mit unterschiedlichen Reaktionen auf Narkose, klinisch beleuchten sie jedoch

denselben Zustand des Probanden und ermöglichen dadurch auch Rückschlüsse von dem einen auf das andere System.

Das EEG dient der Aufzeichnung spontaner hirnelektrischer Aktivitäten. Als Spannungsquelle gelten die summierten exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentiale kortikaler Pyramidenzellen in Lamina V des Gehirns (7) (32) (36).

MLAEPs stellen die evozierte hirnelektrische Aktivität nach akustischer Stimulation dar. Evozierte Potentiale sind durch elektrische Reizung afferenter Bahnen oder durch adäquate Reizung von Sinnesorganen auslösbar (32), welche eine Aussage über die Organisation des afferenten Systems (Reizleitung und Verschaltung) und seiner kortikalen Repräsentation ermöglichen (42).

Durch Kombination der beiden Verfahren können sich ergänzende Informationen gewonnen werden. Es wäre naheliegend, dass durch Untersuchungen mit verschiedenen Verfahren und der Beleuchtung verschiedener funktioneller Einheiten die multidimensionalen Effekte der Anästhetika am Gehirn besser erfasst werden können. Dies wurden in dieser Studie genutzt, um ein erweitertes Spektrum an Informationen über den Funktionszustand „Burst Suppression“ zu gewinnen.

Auf den ersten Blick scheint unter Narkose die evozierte Hirnaktivität nicht mit der im EEG beobachteten spontanen Hirnaktivität überein zu stimmen (15).

Bei genauerer Betrachtung allerdings lässt sich die Hypothese aufstellen, dass das Aktivitätsniveau unter Suppression im EEG keine Suppression im Sinne von reduzierter Aktivität darstellt, sondern eine Form von Desynchronisation der Zellen der Lamina V bei gleichbleibender Aktivität. Burst wiederum stellt eine Form von Synchronisation der Zellaktivität dar. Der Verlust von Synchronisation könnte nicht nur im EEG eine Rolle spielen. Auch in den MLAEPs könnten die Veränderungen unter tiefer Narkose, wie z.B das Auftreten von drei Gipfeln im Bereich der mittleren Latenz, auf einem Verlust von Synchronisation beruhen.

Um zu zeigen inwiefern die hier aufgestellten Hypothesen zutreffen und um die Veränderungen der Hirnfunktion unter Narkose zu verstehen, werden weitere Untersuchungen aus unterschiedlichen Blickwinkeln auf das komplexeste unserer Organe notwendig sein.

VIII Verzeichnisse

VIII.1 Abkürzungen

Abb	Abbildung
AEP	akustisch evoziertes Potential
AEPs	akustisch evozierte Potentiale
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BSR	Burst Suppression Ratio
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlendioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
Hz	Herz
kHz	Kiloherz
kg	Kilogramm
kΩ	Kiloohm
l	Liter
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MLAEP	akustisch evoziertes Potential mittlerer Latenz
ms	Millisekunden
O ₂	Sauerstoff
P _{dia}	diastolischer Blutdruck
p _{ET} CO ₂	endtidaler Kohlendioxid-Partialdruck
SpO ₂	pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
P _{sys}	systolischer Blutdruck
sec	Sekunde
TCI	target controlled infusion
μV	Mikrovolt

VIII.2 Abbildungen

- Abb. 1: Burst Suppression Muster unter Propofol Anästhesie
- Abb. 2: AEP Kurvenform: Schneider, G., Kochs, E.F
- Abb. 3: Abbildung eines AEP mittlerer Latenz unter Burst Supression EEG, hervorgerufen durch Propofol, 300 Sweeps, binaurale Klickstimulation: 70dB, 8.3291Hz
- Abb. 4: MLAEP LatenzNo1 in ms versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 5: MLAEP AmplitudeNo1 in μV versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 6: MLAEP LatenzNo2 in ms versus BSR in % SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 7: MLAEP AmplitudeNo2 in μV versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 8: MLAEP LatenzNo3 in ms versus BSR in % SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 9: MLAEP AmplitudeNo3 in μV versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 10: MLAEP LatenzNo4 in ms versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 11: MLAEP AmplitudeNo4 in μV versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 12: MLAEP LatenzNo5 in ms versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 13: MLAEP AmplitudeNo5 in μV versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 14: MLAEP LatenzNo6 in ms versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 15: MLAEP AmplitudeNo6 in μV versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb. 16: MLAEP LatenzNo7 in ms versus BSR in % (SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie

- Abb. 17: MLAEP AmplitudeNo7 in μV versus BSR in %
(SupprRatioinAEPPercent) unter Propofol Monoanästhesie
- Abb.18: AEPs wurden identifiziert während Burst Suppression EEG hervorgerufen durch Propofol: (A) Suppression Phase (B) und Non Suppression Phase (C) aus Burst Suppression (300 Sweeps, binaurale Klickstimulation: 70 dB; 8,3291 Hz).
- Abb. 19: AEP - anatomische Korrelate: modifiziert nach Thornton C., Sharpe R.M

VIII.3 Tabellen

- Tab. 1: Benennung der minimalen und maximalen Signalwerte der AEPs mit entsprechendem Zeitfenster
- Tab. 2: demographische Daten der Probanden
- Tab. 4: Korrelation BSR mit Amplituden und Latenzen der MLAEPs. Das Signifikanzniveau (p-Wert) $\leq 0,05$ sagt aus, dass eine Signifikanz für den untersuchten Wert bei einer entsprechenden Fallzahl n vorliegt, während der Pearson Korrelationskoeffizient (r) die Abhängigkeit beschreibt.
- Tab. 5: Vergleich der Latenzen der MLAEPs aus den Phasen Burst Suppression, Suppression und Non Suppression
- Tab. 6: Vergleich der Amplituden der MLAEPs aus den Phasen Burst Suppression, Suppression und Non Suppression

VIII.4 Literaturverzeichnis

1. Amarteifio N. Shannon Theorem, 2003. www.nice.org.uk (02.04.2006)
2. Antkowiak B. How do general anaesthetics work? *Naturwissenschaften* 88 (5): 201-13, 2001.
3. Antkowiak B, Kirschfeld K. [Neural mechanisms of anesthesia]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35 (12): 731-43, 2000.
4. Borgeat A, Dessibourg C, Popovic V, Meier D, Blanchard M, Schwander D. Propofol and spontaneous movements: an EEG study. *Anesthesiology* 74 (1): 24-7, 1991.
5. Bruhn J, Ropcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A. Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 93 (4): 981-5, 2000.
6. Brunner MD, Nel MR, Fernandes R, Thornton C, Newton DE. Auditory evoked response during propofol anaesthesia after pre-induction with midazolam. *Br J Anaesth* 89 (2): 325-7, 2002.
7. Creutzfeldt OD. *Cortex Cerebri*: Springer-Verlag, 1983.
8. Dressler O, Schäpers G, Stockmanns G, Nahm W, Kochs EF. Online- und Offline-Testplattform zur Entwicklung und Optimierung von Monitoringverfahren. *Biomedizinische Technik* 45 (Erg. 1): 176-177, 2000.
9. Drummond JC. 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): 876-82, 2000.
10. Feshchenko VA. Comparison of the EEG effects of midazolam, thiopental, and propofol: the role of underlying oscillatory systems. *Neurophysiology* 35 (4) 211-20, 1997.
11. Hartikainen K, Rorarius MG. Cortical responses to auditory stimuli during isoflurane burst suppression anaesthesia. *Anaesthesia* 54 (3): 210-4, 1999.

12. Heinke W, Fiebach CJ, Schwarzbauer C, Meyer M, Olthoff D, Alter K. Sequential effects of propofol on functional brain activation induced by auditory language processing: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Br J Anaesth* 92 (5): 641-50, 2004.
13. Heinke W, Kenntner R, Gunter TC, Sammler D, Olthoff D, Koelsch S. Sequential effects of increasing propofol sedation on frontal and temporal cortices as indexed by auditory event-related potentials. *Anesthesiology* 100 (3): 617-25, 2004.
14. Heneghan CP, Thornton C, Navaratnarajah M, Jones JG. Effect of isoflurane on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 59 (3): 277-82, 1987.
15. Huotari AM, Koskinen M, Suominen K, Alahuhta S, Remes R, Hartikainen KM, Jantti V. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. *Br J Anaesth* 92 (1): 18-24, 2004.
16. Jantti V, Yli-Hankala A, Baer GA, Porkkala T. Slow potentials of EEG burst suppression pattern during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 37 (1): 121-3, 1993.
17. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coleman MR, Coles JP, Al-Rawi PG, Menon DK, Gupta AK. Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br J Anaesth* 91 (6): 781-6, 2003.
18. Jordan C, Weller C, Thornton C, Newton DE. Monitoring evoked potentials during surgery to assess the level of anaesthesia. *J Med Eng Technol* 19 (2-3): 77-9, 1995.
19. Jörg J. Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis: Hielscher, H., 1997.
20. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, Zaugg M, Vogt KE, Ledermann B, Antkowiak B, Rudolph U. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *Faseb J* 17 (2): 250-2, 2003.
21. Kochs E, Stockmanns G, Thornton C, Nahm W, Kalkman CJ. Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration. *Anesthesiology* 95 (5): 1141-50, 2001.
22. Makinen S, Hartikainen K, Eriksson JT, Jantti V. Spontaneous and evoked cortical dynamics during deep anaesthesia. *Int J Neural Syst* 7 (4): 481-7, 1996.

23. Maksimow A, Kaisti K, Aalto S, Maenpaa M, Jaaskelainen S, Hinkka S, Martens S, Sarkela M, Viertio-Oja H, Scheinin H. Correlation of EEG spectral entropy with regional cerebral blood flow during sevoflurane and propofol anaesthesia*. *Anaesthesia* 60 (9): 862-9, 2005.
24. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci* 5 (10): 979-84, 2002.
25. Newton DE, Thornton C, Konieczko KM, Jordan C, Webster NR, Luff NP, Frith CD, Dore CJ. Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. *Br J Anaesth* 69 (2): 122-9, 1992.
26. Niedermayer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography: Williams and Wilkins, 1993.*
27. O'Beirne GA, Patuzzi RB. Basic properties of the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR). *Hear Res* 138 (1-2): 115-32, 1999.
28. Picker O, Schwarte LA, Schindler AW, Scheeren TW. Desflurane increases heart rate independent of sympathetic activity in dogs. *Eur J Anaesthesiol* 20 (12): 945-51, 2003.
29. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89 (4): 980-1002, 1998.
30. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci* 5 (9): 709-20, 2004.
31. Scheller B, Schneider G, Dauderer M, Kochs EF, Zwissler B. High-frequency components of auditory evoked potentials are detected in responsive but not in unconscious patients. *Anesthesiology* 103 (5): 944-50, 2005.
32. Schmidt T. *Physiologie des Menschen: Springer, 1995.*
33. Schneider G, Kochs EF, Arenbeck H, Gallinat M, Stockmanns G. Signal verification of middle latency auditory evoked potentials by automated detection of the brainstem response. *Anesthesiology* 101 (2): 321-6, 2004.

34. Schneider G, Nahm W, Kochs EF, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, Thornton C. Quality of perioperative AEP--variability of expert ratings. *Br J Anaesth* 91 (6): 905-8, 2003.
35. Schneider G, Sebel PS. Monitoring depth of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 15: 21-8, 1997.
36. Schwarz GuL, Gerhard. *Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*: Litscher, Gerhard; Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden, 1998.
37. Schwender D, Golling W, Klasing S, Faber-Zullig E, Poppel E, Peter K. Effects of surgical stimulation on midlatency auditory evoked potentials during general anaesthesia with propofol/fentanyl, isoflurane/fentanyl and flunitrazepam/fentanyl. *Anaesthesia* 49 (7): 572-8, 1994.
38. Schwilden H. Neuropharmacology of Anaesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* (7): 326-9, 1994.
39. Schwilden H, Kochs E, Daunderer M, Jeleazcov C, Scheller B, Schneider G, Schuttler J, Schwender D, Stockmanns G, Poppel E. Concurrent recording of AEP, SSEP and EEG parameters during anaesthesia: a factor analysis. *Br J Anaesth*, 2005.
40. Steriade M. *Science* (262): 679-85, 1993.
41. Steriade M, Amzica F, Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90 (1): 1-16, 1994.
42. Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 81 (5): 771-81, 1998.
43. Tooley MA, Greenslade GL, Prys-Roberts C. Concentration-related effects of propofol on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 77 (6): 720-6, 1996.
44. Tooley MA, Stapleton CL, Greenslade GL, Prys-Roberts C. Mid-latency auditory evoked response during propofol and alfentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 92 (1): 25-32, 2004.

45. Trepel M. Neuroanatomie, Struktur und Funktion. Vol. 3: Urban Fischer, 2004.

Danksagung

Ich danke allen, die mich in meiner Arbeit unterstützt haben, insbesondere

Herrn PD Dr. G. Schneider, Herrn Prof. E. Kochs
und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe.

Ich danke Frau R. Hollweck für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.
(Institut für Statistik und Epidemiologie der technischen Universität München)

Ich bedanke mich ganz herzlich für unermüdliche Unterstützung bei meinen Eltern, meinen
Geschwistern und bei meinen Freunden.

Lebenslauf

Sybille Jochum
Palmstraße 10
81541 München
Email: sjochum@gmx.de
Tel: 089 / 44718394

Persönliche Daten:

Geboren am: 09.01.1973
Geburtsort: München
Status: ledig
Nationalität: deutsch

Ausbildung:

1979 – 1983 Besuch der Grundschule Alling
1983 – 1993 Besuch des Gymnasiums Landschulheim Kempfenhausen
1993 Abitur

1993 – 1995 Studium der Germanistik und Geographie an der Universität Regensburg

1995- 2003 Studium der Humanmedizin an der Ludwig – Maximilians-Universität München

03 / 1999 1. Staatsexamen
08 / 2002 2. Staatsexamen
11 / 2003 3. Staatsexamen

Praktische Ausbildung:

01 / 1994 – 03 / 1994 Pflegepraktikum: Chirurgie, Orthopädie: Kreiskrankenhaus Fürstenfeldbruck

03 / 1999 – 04 / 1999 Famulatur: Chirurgie, Krankenhaus München - Bogenhausen
09 / 1999 – 11 / 1999 Famulatur: Emergency Medicin, Frementle Hospital, Perth, West Australia

09 / 2000 – 10 / 2000 Famulatur: Fachärztin für Allgemeinmedizin und Psychotherapie, Praxis Dr. Böckenhaupt, Gilching

10 / 2002 – 02 / 2003 1. Terial des Praktischen Jahres: Innere Medizin, Infektionologie, Klinikum München – Schwabing
02 / 2003 – 05 / 2003 2. Terial des Praktischen Jahres: Chirurgie, Universidad San Francisco de Quito, Hospital Eugenio Espejo, Ecuador
06 / 2003 – 09 / 2003 3. Terial des Praktischen Jahres: Anästhesiologie, Universitätsklinikum München – Großhadern, Ludwig – Maximilians Universität München

Beruflicher Werdegang:

03 / 2004 – 10 / 2004

Tätigkeit als Ärztin im Praktikum: Anästhesiologie,
Universitätsklinikum München rechts der Isar, Technische
Universität München

seit 10 / 2004

Tätigkeit als Assistenzärztin: Anästhesiologie,
Universitätsklinikum München rechts der Isar, Technische
Universität München

München, 2. April 2006