

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Anaesthesiologie

Klinikum rechts der Isar

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

**Die Wirkung subanästhetischer Konzentrationen von
S-Ketamin und Sevofluran auf akustisch, viszeral und
durch Kontakthitze evozierte Potentiale**

Sebastian Johannes Eyl

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. G. E. Schneider

2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 04.09.2012 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	5
1.1 Allgemeine Grundlagen evozierter Potentiale.....	6
1.2 Akustisch evozierte Potentiale	6
1.3 Akustisch evozierte Potentiale in der Anästhesie	7
1.4 Viszerale schmerzevozierte Potentiale	8
1.5 Kontakthitzevozierte Potentiale.....	10
1.6 Fragestellung und Zielsetzung.....	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Probanden.....	13
2.2 Messaufbau und Monitoring.....	13
2.2.1 Untersuchungsablauf.....	13
2.2.2 Vorbereitung der Probanden	15
2.2.3 Geräte und Parameter zur Erzeugung der evozierten Potentiale	18
2.2.3.1 AEP	18
2.2.3.2 VPEP	18
2.2.3.3 CHEP.....	18
2.2.4 Geräte und Computeraufbau.....	19
2.3 Medikamente.....	20
2.3.1 S-Ketamin.....	20
2.3.2 Sevofluran	23
2.4 Datenauswertung	25
2.4.1 Aufbereitung der Roh-EEG-Daten.....	25
2.4.2 Peakbestimmung.....	27
2.4.3 Auswertung der AEP	27
2.4.4 Auswertung der VPEP	28
2.4.5 Auswertung der CHEP	28
2.4.6 Unidentifizierbare evozierte Potentiale.....	29
2.5 Darstellung der Ergebnisse.....	30
2.5.1 Grafische Darstellung der evozierten Potentiale, Tabellen und Formeln.....	30
2.5.2 Boxplots.....	31
2.5.2 Vektordarstellung.....	31
2.5 Statistische Auswertung.....	31
3 Ergebnisse	32
3.1 Probanden.....	32
3.1.1 Demographische Daten.....	32
3.1.2 Schmerzschwellen.....	32
3.1.3 Komplikationen	33
3.2 Unidentifizierbare evozierte Potentiale der VPEP und CHEP	33
3.3 Allgemeine klinische Beobachtungen unter S-Ketamin und Sevofluran.....	35
3.3.1 Klinische Beobachtungen unter S-Ketamin.....	35
3.3.2 Klinische Beobachtungen unter Sevofluran	35
3.4 Akustisch evozierte Potentiale	36
3.4.1 Akustisch evozierte Potentiale unter S-Ketamin	36
3.4.2 Akustisch evozierte Potentiale unter Sevofluran.....	38
3.5 Viszerale schmerzevozierte Potentiale	39
3.5.1 VPEP unter S-Ketamin	39
3.5.2 VPEP unter Sevofluran.....	41
3.5.3 Abschätzung der Leitungsgeschwindigkeit viszeraler Stimuli.....	43

3.6	Kontakthitzeevozierte Potentiale.....	43
3.6.1	CHEP unter S-Ketamin.....	43
3.6.1.1	Messung A.....	43
3.6.1.2	Messung B.....	45
3.6.2	CHEP unter Sevofluran	46
3.6.2.1	Messung A.....	46
3.6.2.2	Messung B.....	48
3.6.3	Abschätzung der Leitungsgeschwindigkeit von Kontakthitzestimuli	49
3.7	Vektoren	49
4	Diskussion	51
4.1	Untersuchung der Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz....	51
4.1.1	Vergleich von Ergebnissen und Methodik der Ableitung akustisch evozierter Potentiale mit Normalwerten aus der Literatur	51
4.1.2	Einfluss von Ketamin auf akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz	52
4.1.3	Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz unter Sevofluran	53
4.3	Untersuchung der viszeralen schmerzevozierten Potentiale	55
4.3.1	Vergleich von Ergebnissen und Methodik der Ableitung viszeraler schmerzevozierter Potentiale mit Normalwerten aus der Literatur	55
4.3.2	Untersuchung der Übertragungswege und der Leitungsgeschwindigkeit viszeraler Stimuli	59
4.3.3	Verhalten viszeraler schmerzevozierter Potentiale unter Ketamin	61
4.3.4	Verhalten viszeraler schmerzevozierter Potentiale unter Sevofluran	64
4.4	Untersuchung der kontakthitzeevozierten Potentiale	67
4.4.1	Vergleich von Ergebnissen und Methodik der Ableitung kontakthitzeevozierter Potentiale mit der Literatur	67
4.4.2	Untersuchung der Übertragungswege und der Leitungsgeschwindigkeit von Kontakthitzestimuli.....	70
4.4.3	Einfluss von Ketamin auf kontakthitzeevozierte Potentiale.....	71
4.4.4	Veränderungen der kontakthitzeevozierten Potentiale unter Sevofluran.....	73
4.5	Vergleich der unterschiedlichen Wirkung von Sevofluran und S-Ketamin auf viszeral und durch Kontakthitze evozierte Potentiale.....	74
5	Zusammenfassung und Ausblick	75
6	Literaturverzeichnis	78
8	Abbildungsverzeichnis	86
9	Tabellenverzeichnis	88
	Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

AA	Average All (Mittelung der artefaktfreien Segmente eines Probanden in einer Stufe)
AAI	Alaris AEP Index
Abb.	Abbildung
AEP	Akustisch evozierte Potentiale
AMH	A-Faser Mechano-Hitze-Nozizeptor
BAEP	Brainstem auditory evoked potentials (frühe akustisch evozierte Potentiale)
BIS	Bispektraler Index
CHEP	Contact heat evoked potentials (kontakthitzeevozierte Potentiale)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EOG	Elektrookulogramm
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GA	Grand Average (Mittelung der artefaktfreien Segmente aller Probanden in einer Stufe)
i.v.	Intravenös
LEP	Laserevozierte Potentiale
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MF	Medianfrequenz
MLAEP	Midlatency auditory evoked potentials (akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz)
N.	Nervus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
SEF	Spektrale Eckfrequenz
SEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
Tab.	Tabelle
VPEP	Visceral pain evoked potentials (viszerale schmerzevozierte Potentiale)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Für Anästhesisten ist das Wissen um die analgetische Wirkung von Anästhetika von entscheidender Bedeutung. Durch die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Analgesie kann eine schmerzbedingte intra- oder postoperative Stressreaktion des Patienten verhindert werden. Eine adäquate Analgesie erlaubt zudem eine Dosisreduktion von inhalativen Anästhetika und kann damit das Auftreten von Nebenwirkungen vermindern [1]. Eine gezielte Überwachung der analgetischen Komponente der Anästhesie wäre also anzustreben. Bisher werden zur Beurteilung der Analgesie vor allem hämodynamische Parameter verwendet, die aber durch eine Vielzahl von Einflüssen verändert werden können.

Die Beurteilung der analgetischen Komponente könnte eventuell durch den Einsatz von kortikalen schmerzevozierten Potentialen ermöglicht werden. Mit ihrer Hilfe kann die Weiterleitung und die kortikale Verarbeitung von Schmerzreizen untersucht werden. Bevor eine Aussage darüber getroffen werden kann, ob sich schmerzevozierte Potentiale zur Überwachung der analgetischen Komponente eignen, muss zunächst der Einfluss von gebräuchlichen Anästhetika auf schmerzkorrelierte Potentiale untersucht werden.

Zur Quantifizierung der hypnotischen Komponente werden bereits verschiedene Monitore eingesetzt, mit denen eine Überwachung und Steuerung der Narkosetiefe erfolgen soll. Diese basieren auf Parametern des Elektroenzephalogramms (EEG) oder auch auf akustisch evozierten Potentialen (AEP) [2].

In der vorliegenden Studie wurden bei insgesamt 30 Probanden viszerale schmerzevozierte Potentiale (VPEP = visceral pain evoked potentials) und kontakthitzevozierte Potentiale (CHEP = contact heat evoked potentials) zur Untersuchung der analgetischen Wirkung subanästhetischer Konzentrationen von S-Ketamin und Sevofluran verwendet. Akustisch evozierte Potentiale kamen zur Quantifizierung der sedierenden Komponente dieser Anästhetika zum Einsatz.

Da akustisch, viszeral und durch Kontakthitze evozierte Potentiale die Grundlage der hier beschriebenen Untersuchungen darstellen, sollen diese Verfahren im Folgenden kurz vorgestellt werden.

1.1 Allgemeine Grundlagen evozierter Potentiale

„Evozierte Potentiale sind volumengeleitete, extrazellulär abgeleitete, elektrische Signale, die nach elektrischer oder adäquater Reizung erregbaren Gewebes auftreten“ [3]. Sie werden als Antwort auf akustische, somatosensorische, nozizeptive und visuelle Reize aus dem EEG abgeleitet [4]. Da diese Reizantworten mit sehr kleinen Amplituden im Mikrovoltbereich erscheinen, ist eine Signalaufbereitung in Form einer Verstärkung, Filterung und Mittelung notwendig. Die Messung evozierter Potentiale bietet eine nicht-invasive Möglichkeit, Aussagen über normale und pathologische Funktionen im Nervensystem des Menschen zu gewinnen. Die Latenzen und Amplituden der evozierten Potentiale können zur Auswertung herangezogen werden. Beide Größen werden von den physiologischen Vorgängen bestimmt, die räumlich-zeitlich zwischen der Auslösung und der Ableitung der evozierten Potentiale liegen [3].

1.2 Akustisch evozierte Potentiale

Schon wenige Jahre nach Entdeckung des EEG wurden durch Kronmüller (1933), Davis (1939) und Davis et al. (1939) von der Kopfhaut des Menschen ableitbare Potentiale beschrieben, die nach Applikation eines akustischen Reizes auftreten. Erst die Einführung von Mittelungstechniken durch Dawson ermöglichte eine intensivere Erforschung reizabhängiger Potentiale im zentralen Nervensystem (ZNS) am intakten Organismus und damit die klinisch-diagnostische Anwendung [5]. Es werden frühe, mittlere und späte akustisch evozierte Potentiale unterschieden. Die frühen akustisch evozierten Potentiale (BAEP = brainstem auditory evoked potentials) werden vor allem im Hirnstamm erzeugt und treten in den ersten 8 ms nach dem Reiz auf [6]. Die Hirnstammpotentiale werden zur objektiven Audiometrie und zur klinischen Diagnostik von Hirnstammerkrankungen eingesetzt [5]. Die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP = midlatency auditory evoked potentials), die zwischen 8 und etwa 50 ms nach dem Reiz auftreten, werden im Corpus geniculatum mediale und dem primären auditorischen Kortex gebildet. Späte akustisch evozierte Potentiale reflektieren vermutlich die neuronale Aktivität in den akustischen Assoziationsarealen des Frontalhirns [4]. Die einzelnen Komponenten wie Na, Pa und Nb werden

entsprechend ihrer Latenz und Polarität alphabetisch zugeordnet, und sind in Abb. 1 bezüglich einer logarithmischen Zeitachse dargestellt [5].

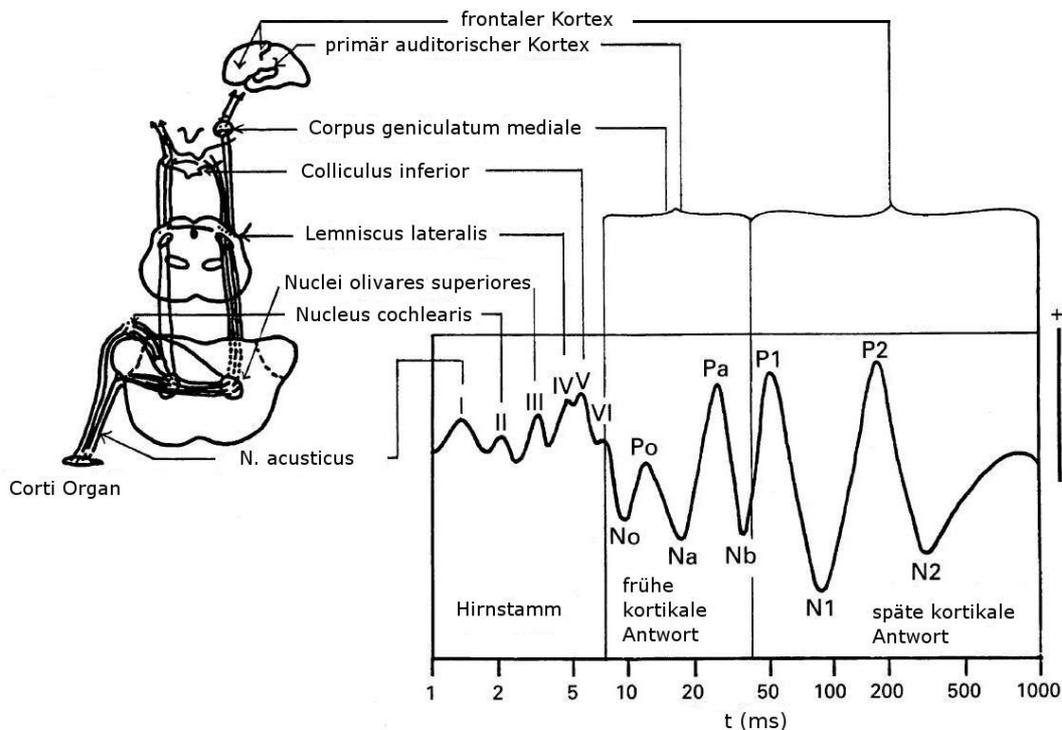


Abb. 1: Akustisch evozierte Potentiale. Modifiziert nach Thornton et al. [4].

1.3 Akustisch evozierte Potentiale in der Anästhesie

Der Einsatz von Muskelrelaxanzien könnte zu einem vermehrten Auftreten von intraoperativer Wachheit beitragen [7] [8] [9]. Denn durch die neuromuskuläre Blockade entfällt die spontane Bewegung des Patienten bei unzureichender Narkosetiefe und damit auch eine Möglichkeit zur Beurteilung der Narkosequalität [4]. So konnte in einer Untersuchung von Sandin et al. bei 11785 Patienten durch postoperative Interviews eine Inzidenz erinnerbarer bewusster intraoperativer Wachheit von 0,10 % (ohne Muskelrelaxanzien) bis 0,18 % (bei der Verwendung von Muskelrelaxanzien) festgestellt werden [7]. Schwender et al. konnten in einer anderen Untersuchung zeigen, dass das Erlebnis intraoperativer Wachheit zur Entwicklung eines posttraumatischen Stresssyndroms führen kann [10]. Umgekehrt gilt es auch eine Überdosierung von Anästhetika zu vermeiden, um einer möglichen Gefährdung des Patienten vorzubeugen [11]. Die häufig zur Beurteilung der Narkosetiefe verwendeten hämodynamischen Parameter wie der arterielle Blutdruck oder die Herzfrequenz geben die Narkosetiefe nur unzuverlässig wieder [12]. Vor diesem Hintergrund wird deutlich,

dass für Anästhesisten eine Methode zur Überwachung der Narkosetiefe erstrebenswert wäre, die es ermöglicht intraoperative Wachheit und eine Überdosierung von Narkotika zu verhindern. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz wurden als möglicher Kandidat für diesen Zweck vorgeschlagen [13]. In mehreren Untersuchungen konnte sowohl unter volatilen Anästhetika wie Sevofluran als auch unter intravenösen Hypnotika wie Propofol eine dosisabhängige Unterdrückung der MLAEP nachgewiesen werden. Es wurde beobachtet, dass sich ihre Latenzen verlängerten und ihre Amplituden reduzierten [4]. Dagegen hatten Opioide, Benzodiazepine und Lachgas nur einen geringen Einfluss auf die MLAEP [14] [15] [16]. Ketamin führte zu keinen Veränderungen der MLAEP [17]. Unter chirurgischer Stimulation war die durch Anästhetika bewirkte dosisabhängige Unterdrückung der MLAEP teilweise reversibel [18]. Die frühen akustisch evozierten Potentiale werden dagegen von Allgemeinanästhetika nur wenig beeinflusst. Späte akustisch evozierte Potentiale reagieren zu empfindlich auf die gebräuchlichen Hypnotika und verschwinden bei zunehmender Narkosetiefe [4]. Im anästhesiologischen Interesse stehen somit vor allem die MLAEP und besonders die Komponenten Pa und Nb. Veränderungen der Latenz dieser Komponenten korrelieren stark mit dem Übergang vom Wachzustand zur Bewusstlosigkeit. Der Einsatz von MLAEP kann damit eine Möglichkeit zur Überwachung der Narkosetiefe darstellen [4] [19].

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Monitore zur Überwachung und Steuerung der Narkosetiefe entwickelt. Die Monitore basieren auf Algorithmen, die komplexe Signale wie das EEG oder AEP analysieren und das Ergebnis in eine numerische Zahl umwandeln. Die Zahl gibt dem Anästhesisten dann Auskunft über die Narkosetiefe. Die verschiedenen Algorithmen werden entweder auf die MLAEP oder das EEG angewendet. Zum Einsatz kommen z. B. bereits Monitore, die auf dem Bispektralen Index (BIS) und daraus prozessierten EEG-Parametern basieren [2]. Andere Systeme verwenden Parameter der AEP oder auch eine Kombination von EEG- und AEP-Parametern [20]. Es muss sich noch zeigen, welches Verfahren sich letztlich durchsetzen wird.

1.4 Viszerale schmerzevozierte Potentiale

Evozierte Potentiale nach elektrischer Stimulation der Speiseröhre wurden erstmals von Frieling et al. im Jahre 1989 beschrieben [21]. Die Reize wurden dabei über

einen Stimulationskatheter im Ösophagus appliziert. In anderen Untersuchungen wurden evozierte Potentiale auch durch mechanische Stimulation des Ösophagus mittels Ballondilatation erzeugt [22] [23]. Nicht nur der Ösophagus, auch andere Organe des Gastrointestinaltraktes, wie z. B. das Rektum, wurden mit diesem Verfahren untersucht [24]. Zuvor stammte das Wissen über die Aktivierung von afferenten viszeralen Nervenfasern und die darauf folgende Übertragung der Information an das Gehirn hauptsächlich aus tierexperimentellen Studien [25]. In den vergangenen Jahren wurden viszerale schmerzevozierte Potentiale vor allem dazu verwendet, um die primäre und sekundäre kortikale Verarbeitung von elektrischen und mechanischen viszeralen Reizen, sowie die Leitungsbahnen vom Ösophagus zum ZNS zu untersuchen [23] [26] [27] [28]. Dies geschah auch mit der Unterstützung durch bildgebende Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) [29]. Mit Hilfe dieser Ergebnisse hofft man unter anderem die Pathophysiologie von funktionellen Magen-Darm-Beschwerden, wie z. B. das Reizdarmsyndrom, genauer erforschen zu können [29] [30]. Allerdings sind bis heute die neurophysiologischen Mechanismen von viszeralem, besonders vom Ösophagus ausgehendem Schmerz nur unzureichend verstanden [28].

Abb. 2 zeigt den typischen triphasischen Verlauf der VPEP nach mechanischer und elektrischer Stimulation des Ösophagus eines Probanden im Rahmen einer Studie von Hobson et al. [23].

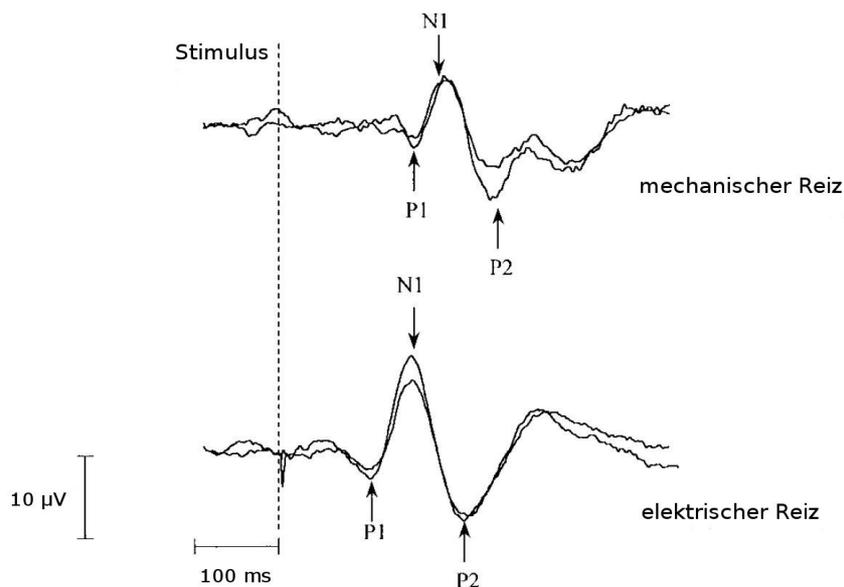


Abb. 2: Morphologie evozierter Potentiale nach mechanischer und elektrischer Stimulation des Ösophagus im Rahmen einer Studie von Hobson et al. Modifiziert nach [23].

1.5 Kontakthitzevozierte Potentiale

In der Vergangenheit wurde die Weiterleitung und die kortikale Verarbeitung von Schmerzreizen meist mit laserevozierten Potentialen (LEP = laser evoked potentials) untersucht [31] [32] [33]. Nervenfasern von eher niedrigem Durchmesser und geringer Leitungsgeschwindigkeit sind dabei für die Vermittlung von schmerzhaften Reizen verantwortlich. Diese werden in dünn myelinisierte A- δ -Fasern und nicht-myelinisierte C-Fasern unterteilt. Bei kurzen Schmerzstimuli existieren zwei Schmerzkomponenten. Die A- δ -Fasern vermitteln dabei die 1. Schmerzempfindung, einen kurzen scharfen und stechenden Schmerz, mit einer Leitungsgeschwindigkeit von etwa 10 bis 20 m/s. C-Fasern vermitteln mit einer Leitungsgeschwindigkeit von weniger als 2 m/s die Empfindung von Wärme und die 2. Komponente der Schmerzwahrnehmung, einen dumpfen, länger andauernden Schmerz (vgl. Abb. 3) [34] [35] [36] [37].

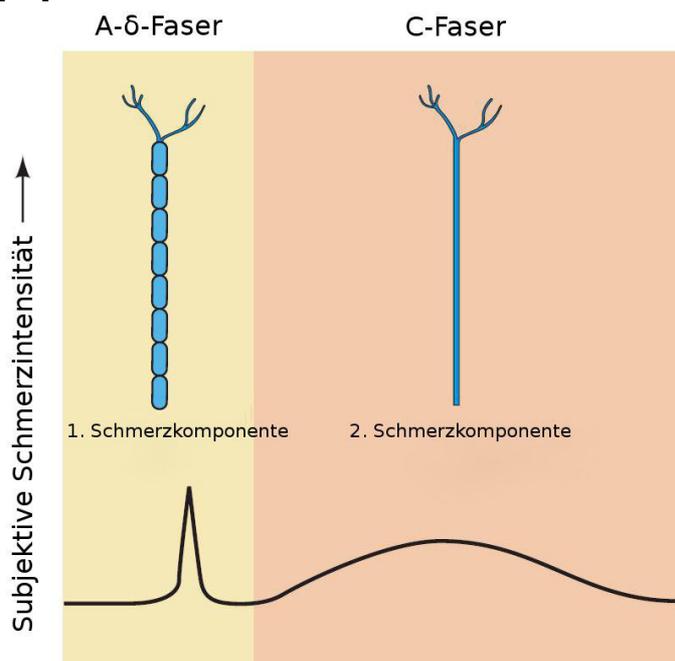


Abb. 3: A- δ - und C-Fasern und die von ihnen vermittelten zwei Schmerzkomponenten. Modifiziert nach Purves et al. [34].

Laserevozierte Potentiale bringen in ihrer klinischen Praxis einige Probleme mit sich. Zum einen kann die kleine stimulierte Fläche von etwa 3 bis 5 mm Durchmesser und die nur sehr kurze Stimulusdauer vermutlich einen Nachteil darstellen. Dadurch wird nur eine begrenzte Anzahl an Nozizeptoren stimuliert und der Reiz wirkt vergleichsweise unnatürlich. Zum anderen kann es vor allem bei der Verwendung von CO₂-

Lasern zu oberflächlichen Verbrennungen kommen. Darüber hinaus ist der Einsatz von Lasern durch die Laserschutzbestimmungen, die z. B. Laserschutzbrillen notwendig machen, aufwendig [33] [35] [38].

Eine alternative Methode stellt die Auslösung evozierter Potentiale mittels Kontakthitze dar. CHEP wurden das erste Mal durch Chen et al. im Jahre 2001 beschrieben [39]. Bei dieser Methode handelt es sich um eine neue nicht-invasive diagnostische Option für die Evaluation des schmerzverarbeitenden Systems [35]. Abb. 4 zeigt den typischen Verlauf von CHEP nach Hitzestimulation des Unterarms mit unterschiedlichen Temperaturen im Rahmen einer Studie von Granovsky et al. [38]. Zwischen CHEP und LEP wurden bereits mehrere Gemeinsamkeiten beobachtet [40]. Bei CHEP wird aber im Vergleich zu LEP eine größere Fläche stimuliert, was vermutlich zu einer höheren Anzahl an aktivierten Nozizeptoren führt. Nach Granovsky et al. hat dies evozierte Potentiale von höherem Signal-Rausch-Verhältnis zur Folge [38]. Zudem sind bei der Verwendung von CHEP keine kutanen Läsionen zu erwarten [35]. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist nach Granovsky et al. die einfache selektive Stimulation von C-Fasern [41]. Dieses Ergebnis wird allerdings noch kontrovers diskutiert [42] [43].

Als mögliche Indikation für die Untersuchung von schmerzevozierten Potentialen, und damit von CHEP, gilt die Beurteilung der kleinen schmerzleitenden Nervenfasern. Diese Fasern sind bei den so genannten „Small-fiber-Neuropathien“ geschädigt. „Small-fiber-Neuropathien“ sind ein Subtyp der sensorischen Neuropathien, die mit verschiedenen Erkrankungen, wie z. B. Diabetes und Alkoholabusus, assoziiert sind [35] [44] [45]. CHEP sind außerdem zur Evaluation der Integrität der afferenten Schmerzbahn (Tractus spinothalamicus) einsetzbar [35]. Bei Verletzungen des Rückenmarks kann so eine detaillierte Beschreibung des spinalen Schadens erfolgen [46]. Ferner könnte die Ermittlung eines Defektes des Tractus spinothalamicus für die Diagnose von zentralem neuropathischem Schmerz wichtig sein [46] [47]. Klinisch verfügbare Standardmethoden wie die somatosensorisch evozierten Potentiale (SEP) können die kleinen Nervenfasern und die afferente Schmerzbahn nicht ausreichend erfassen [35]. SEP können nach elektrischer Stimulation von peripheren Nerven, wie z. B. des N. medianus, von der Kopfhaut abgeleitet werden [4]. Sie spiegeln jedoch neben der kortikalen Reizverarbeitung vor allem die Funktion von großen Nervenfasern wider [33]. Schmerzevozierte Potentiale wie CHEP oder LEP können

dagegen eine gezielte Aussage über die schmerzleitenden Nervenfasern und die zentrale Schmerzverarbeitung liefern [35] [33].

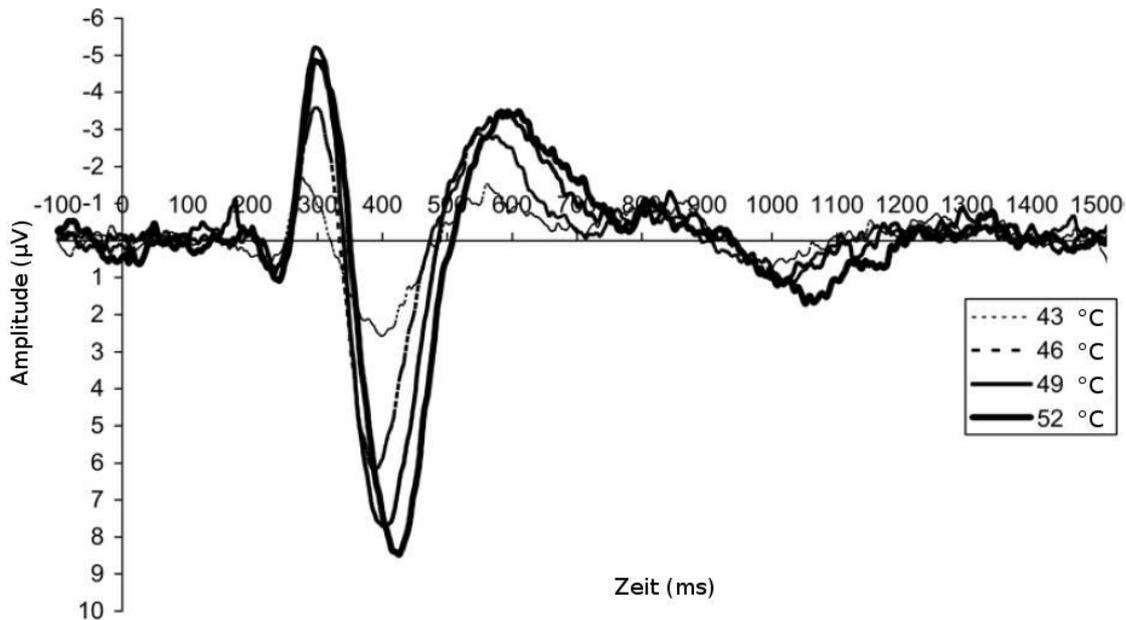


Abb. 4: Grand Averages von CHEP im Rahmen einer Studie von Granovsky et al. Modifiziert nach [38].

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Wirkung subanästhetischer Konzentrationen von S-Ketamin und Sevofluran auf akustisch, viszeral und durch Kontakthitze evozierte Potentiale.

Daneben galt es die Frage zu beantworten, ob die aufgezeichneten evozierten Potentiale hinsichtlich ihrer Morphologie und der Latenzwerte wichtiger Peaks mit Ergebnissen vergleichbarer Studien übereinstimmen. Außerdem sollten die verwendeten technischen Parameter, wie z. B. die Stimulusfrequenz, und auch die abgeschätzte Leitungsgeschwindigkeit der schmerzhaften Stimuli mit Ergebnissen bisheriger Studien verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Zur Ableitung der evozierten Potentiale unter S-Ketamin und Sevofluran wurden im Zeitraum von Januar bis April 2007 insgesamt 30 männliche Probanden untersucht. Die Probanden wiesen keine bekannten respiratorischen, gastrointestinalen, kardialen oder zentralnervöse Störungen auf. Zudem durfte kein Hörschaden, Reflux oder die Einnahme zentral wirkender Substanzen vorliegen. Alle Versuchsteilnehmer wurden über Ablauf, Zweck und mögliche Risiken des Versuchs durch einen Aufklärungsbogen und in einem mündlichen Gespräch vor dem geplanten Versuchstermin unterrichtet. Eine schriftliche Einwilligung zur Durchführung der Untersuchung lag von allen Probanden vor. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt.

Nach der Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 250 Euro. Nach einem Abbruch der Untersuchung wurde abhängig von der Vervollständigung der verschiedenen Stufen ein geringerer Betrag ausgezahlt.

2.2 Messaufbau und Monitoring

2.2.1 Untersuchungsablauf

Die 30 Probanden wurden randomisiert auf die Ketamin- und die Sevoflurangruppe verteilt, so dass jeder Gruppe 15 Probanden zugeordnet waren.

Der Versuch wurde in einem ruhigen abgedunkelten Raum bei ca. 20°C Raumtemperatur durchgeführt. Die Probanden wurden aufgefordert, ruhig und entspannt zu liegen und die Augen zu schließen. Bewegung sollte weitestgehend vermieden werden, um myoelektrische Überlagerungen des EEG so gering wie möglich zu halten.

Die Untersuchung wurde in insgesamt 4 Stufen unterteilt. Die erste Stufe erfolgte ohne Gabe eines Medikamentes. In der Stufe II erhielten die Probanden der Ketamingruppe über einen Perfusor kontinuierlich 0,25 mg/kg/h S-Ketamin (Ketanest S, Fa. Parke-Davis/Pfizer). Die Probanden der Sevoflurangruppe sollten eine endexpiratorische Sevoflurankonzentration (Sevorane, Fa. Abbott) von 0,4 Vol.% in einem Gemisch aus Luft und Sauerstoff erreichen. In der dritten Stufe wurde die Ketamin-

konzentration auf 0,5 mg/kg/h und die Sevoflurankonzentration auf 0,8 Vol.% angehoben. Unabhängig von dem verwendeten Medikament wurden bei den Probanden in Stufe I-III AEP, VPEP und CHEP gemessen. In der vierten Stufe, d.h. nach Abfluten des Medikamentes, erfolgte eine weitere Messung der VPEP. Abb. 5 zeigt eine Übersicht des Untersuchungsablaufs. Zwischen den einzelnen Stufen wurde mindestens 20 Minuten gewartet bis das entsprechende Medikament an- bzw. zwischen Stufe III und der letzten VPEP-Messung abgeflutet war.

Zur Erzeugung der AEP wurden den Probanden in jeder Stufe über 4000 binaurale Klicktöne präsentiert. Der Start und das Ende jeder Messung wurden mit Hilfe der NeuMond-Software protokolliert [48]. Bei der folgenden Ableitung der VPEP wurden die Probanden jeweils mit 4 mal 50 schmerzhaften Stimuli im distalen Ösophagus gereizt. Jeweils nach 50 Reizen erfolgte eine kurze Pause und daraufhin der Start der folgenden 50 Reize. Danach erfolgte die CHEP-Messung, die in eine Messung A und B unterteilt war. In Messung A wurden die Probanden am rechten volaren Unterarm mit 40 mal 5 schmerzhaften Hitzestimuli gereizt. Mit der gleichen Reizanzahl wurden die Probanden in der Messung B mit einer zuvor definierten Reizstärke von 50°C stimuliert. Um eine Habituation an den Kontakthitzestimulus weitgehend zu vermeiden, wurde die CHEP-Thermode zwischen jedem Block von 5 Hitzestimuli leicht bewegt.

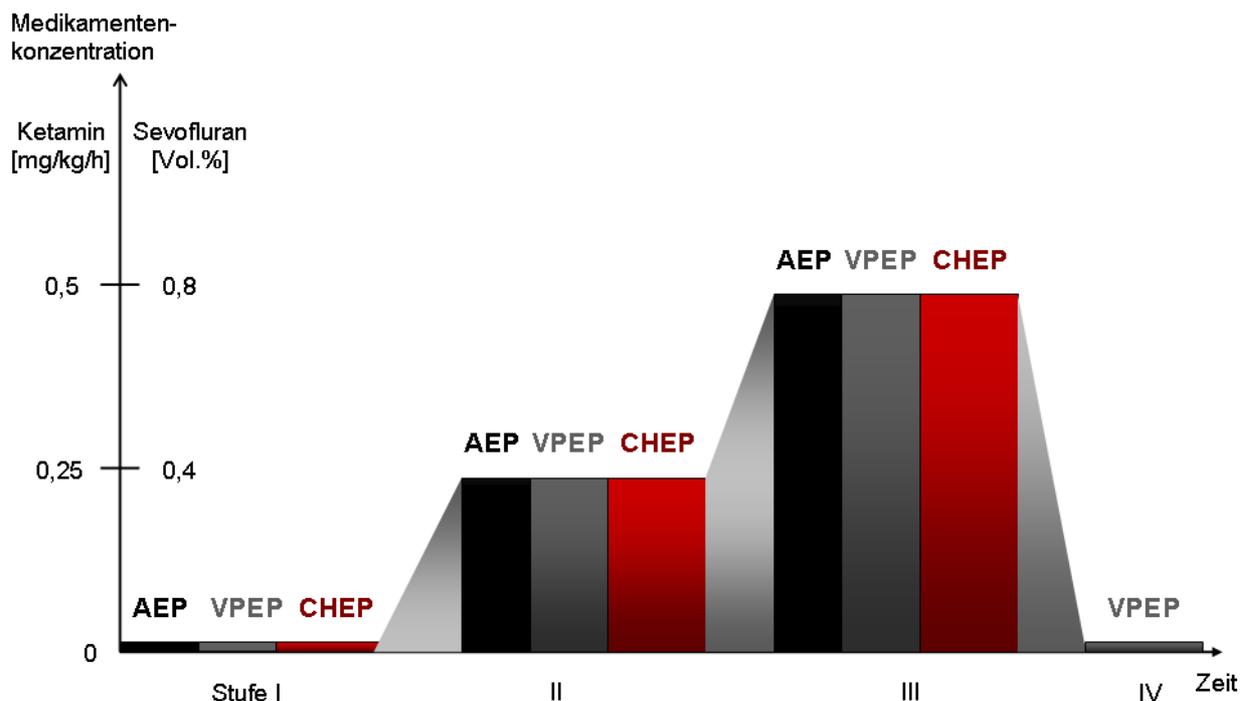


Abb. 5: Untersuchungsablauf

2.2.2 Vorbereitung der Probanden

Vor Beginn der Untersuchung wurde sichergestellt, dass der Proband vor Versuchsbeginn nüchtern war, um eine Aspiration von Mageninhalt zu vermeiden.

Nach der Ankunft im abgeschirmten Untersuchungsraum legten sich die Probanden auf die Untersuchungsfläche. Zunächst wurden für die Überwachung der Vitalparameter ein kontinuierlich abgeleitetes EKG, eine nicht-invasive Blutdruckmessung und ein Pulsoxymeter angelegt. Dann erhielten die Probanden für die Verabreichung der Narkosemittel, Infusionen und der weiteren notwendigen Medikamente eine venöse Verweilkanüle. Schließlich wurde die 32-Kanal-EEG-Haube (EASY-CAP, Brain Products, Gilching, Deutschland) zur Ableitung der evozierten Potentiale aufgesetzt. Die Ableitelektroden der EEG-Haube waren dabei nach dem erweiterten internationalen 10/20 System angeordnet, siehe Abb. 6 [49] [50].

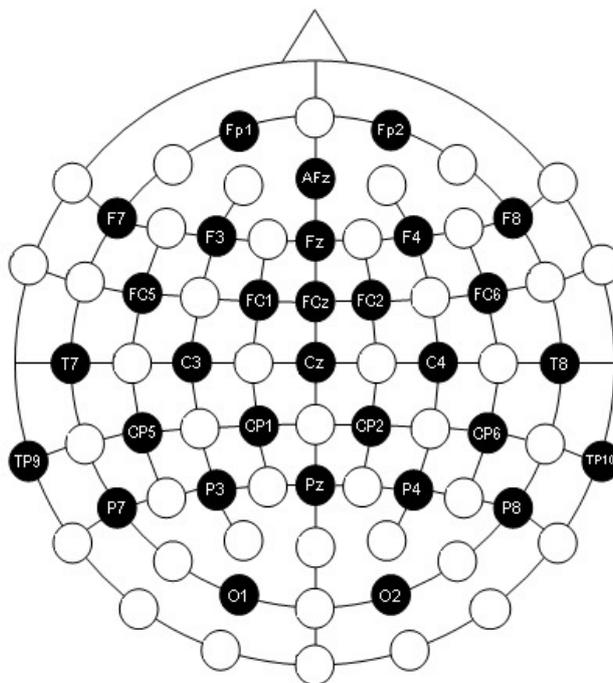


Abb. 6: Die von uns verwendete Elektrodenanordnung (EASY-CAP, Brain Products, Gilching, Deutschland). Mit freundlicher Genehmigung der EASYCAP GmbH [50].

Für eine artefaktarme Ableitung ist ein Haut-Elektroden-Widerstand von unter 5 k Ω Voraussetzung. Zur Reduktion des Widerstandes wurde zunächst die Kopfhaut mit dem Kunststoffschlauch einer Venenverweilkanüle aufgeraut. Anschließend wurde EEG-Elektroden-Gel (electrode gel, GE Medical Systems, Information Technologies,

Freiburg, Deutschland) appliziert, um eine Übergangsimpedanz von höchstens 5 k Ω zu erreichen. Zur Kontrolle von Augenartefakten wurde nach Hautvorbereitung mit Aceton eine Elektrookulogramm (EOG)-Elektrode neben dem linken Auge angebracht. Die Elektrode AFz diente der Erdung.

Der Brain Amp EEG-Recorder (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) zeichnete alle Kanäle, d. h. EEG, EOG und EKG, kontinuierlich auf. Als Aufnahmeprogramm wurde der Vision Recorder (Brain Products, Gilching, Deutschland) auf einem PC eingesetzt.

Jeder Proband musste zudem eine bipolare Sonde für die elektrische Stimulation des Ösophagus schlucken. Ein spezieller Katheter wurde zuvor für die geplante elektrische Ösophagusstimulation entworfen (siehe Abb. 7). Zwei Elektroden wurden dabei am gastralen Ende des nasogastralen Katheters befestigt. Die Sonde konnte über eine kleine Öffnung, die sich an der Spitze des Katheters befand, an der Speiseröhrenwand angesaugt werden (siehe Abb. 8).

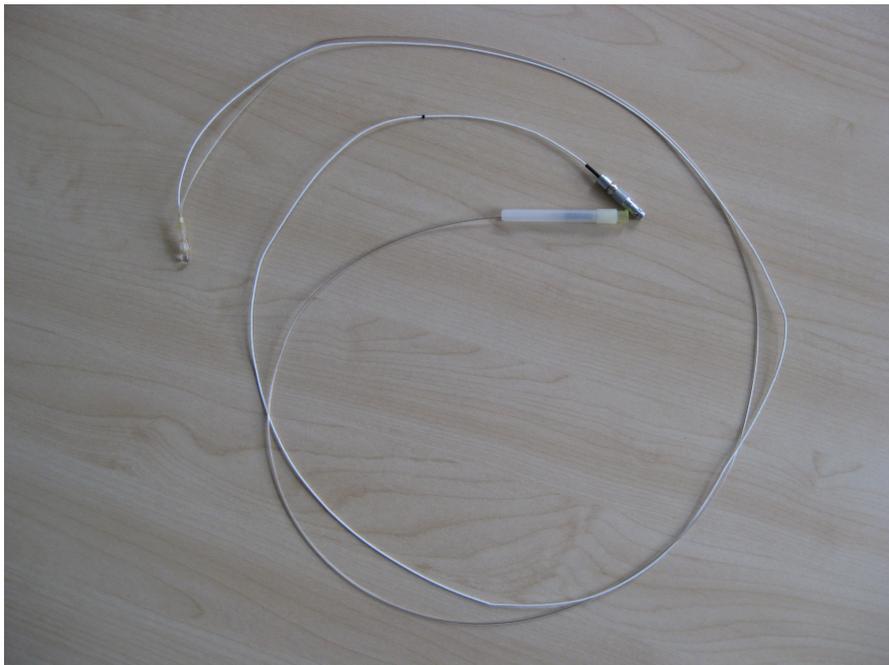


Abb. 7: Katheter zur elektrischen Stimulation des Ösophagus

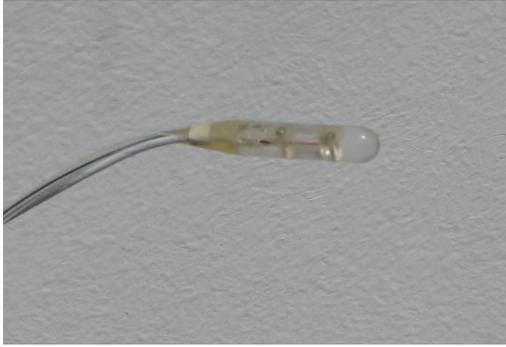


Abb. 8: Bipolare Sonde

Vor dem Einführen des Katheters wurde die Nasenschleimhaut mit Xylocaingel betäubt und der Katheter mit Gleitmittel versehen. Der Katheter wurde durch die Nase in den Ösophagus geschoben und in einer Entfernung von etwa 35 cm ab der Nasenöffnung mit Hilfe eines Pflasters an der Nase fixiert.

Danach wurde die individuelle Schmerzschwelle für die elektrische Stimulation des Ösophagus durch schrittweise Erhöhung des Reizstromes bestimmt. Die Reize wurden von einem Elektrostimulator (Konstant-Strom Stimulator, Lucius & Baer GmbH, Geretsried, Deutschland) generiert und über den Stimulationskatheter im distalen Ösophagus appliziert. Der Stimulus sollte deutlich schmerzhaft, aber noch tolerierbar sein.

Schließlich wurde die Schmerzschwelle der Kontakthitzestimuli bestimmt. Dabei wurde die CHEP-Thermode vom Untersucher auf den rechten volaren Unterarm des Probanden gelegt und die Temperatur mit Hilfe der CHEP Software bis zum Erreichen der Schmerzschwelle schrittweise erhöht. Auch hier sollte der Hitzereiz schmerzhaft, aber noch erträglich sein.

Zudem wurden die Probanden mit Kopfhörern für die Messung der AEP ausgestattet. War der Proband Teil der Sevoflurangruppe, so wurde ihm zusätzlich eine Beatmungsmaske (Dialaco, Seignelay, Frankreich) für die spätere Verabreichung von Sevofluran aufgesetzt. Auf diese Maske wurde ein Haltering aus Metall gesteckt, an dessen Haken ein Gummiband eingehängt wurde. Dieses Band umspannte den Hinterkopf des Probanden, sodass die Maske dicht über Mund und Nase zu liegen kam.

2.2.3 Geräte und Parameter zur Erzeugung der evozierten Potentiale

2.2.3.1 AEP

In jeder Stufe wurden mit Hilfe einer PC-Soundkarte 4000 binaurale Klicktöne erzeugt, die über kleine akustisch abgeschirmte Kopfhörer dem Probanden eingespielt wurden. Die Intensität der Klicktöne lag bei 70 dB über der normalen Hörschwelle, die Frequenz bei 8,3 Hz \pm 10 % Interstimulus-Variabilität, wobei die randomisierte Variabilität zur Vermeidung von Signalüberlappungen und Gewöhnungseffekten dienen sollte.

2.2.3.2 VPEP

Wie bereits erwähnt, wurden die Reize für die elektrische Stimulation des Ösophagus durch einen Elektrostimulator generiert. Die elektrischen Impulse sind dabei durch die Pulshöhe in mA und die Pulsbreite in ms gekennzeichnet. Der elektrische Stimulus erfolgte mit einer mittleren Stromstärke von 35 mA, die Stimulusfrequenz lag bei 0,125 Hz. In jeder Messung wurden die Probanden mit 200 schmerzhaften Reizen im distalen Ösophagus stimuliert.

2.2.3.3 CHEP

Die Probanden wurden mit einem CHEP-Stimulator (Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) jeweils in der ersten Messung überschwellig schmerzhaft und in der zweiten Messung mit einer zuvor definierten Reizstärke von 50°C stimuliert. Insgesamt wurden in jeder Messung 200 Kontakthitzestimuli abgegeben. Die 200 Hitzestimuli setzten sich aus Blöcken von jeweils 5 Stimuli zusammen. Das Intervall innerhalb eines Blocks von 5 Stimuli betrug 1 s \pm 10 %, das randomisierte Intervall zwischen zwei Blöcken lag bei 8 s \pm 10 %. Über die CHEP-Software Version 2.2 (Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) konnten alle erforderlichen Parameter eingestellt werden. Die Software war auf einem Laptop mit Windows XP (Microsoft Corp., Redmond, USA) installiert. Die Kontaktfläche zur Haut beträgt bei der CHEP-Thermode 5,7 cm² (27 mm Durchmesser), siehe Abb. 9. Die Aufheizrate liegt bei bis zu 70 K/s, die Abkühlrate bei etwa 40 K/s. Die maximale Temperatur der Thermode liegt bei 55°C und wird

nach ca. 250 ms erreicht. Nach dem Stimulus kehrt die Temperatur asymptotisch auf einen Ausgangswert (Baseline) von 32 °C zurück.



Abb. 9: CHEP-Thermode

2.2.4 Geräte und Computeraufbau

Neben den bereits erwähnten Geräten zur Erzeugung der evozierten Potentiale kamen zahlreiche weitere Geräte, Monitore und Computer zum Einsatz. Abb. 10 zeigt schematisch den Aufbau der verwendeten Geräte und Computer.

Für die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter verwendeten wir den Datex AS/3-Monitor (GE Healthcare, Helsinki, Finnland), der neben dem Kopfende der Untersuchungsfläche in einem fahrbaren Geräteturm installiert wurde. Unter dem Datex-Monitor befand sich ein Windows-PC, darüber der zugehörige Bildschirm. Auf dem Computer war das Datenakquisitionsprogramm NeuMond [48] installiert, über das wir den Versuchsablauf durch Eingabe kontextrelevanter Ereignisse protokollierten. Dazu unterstützt NeuMond das Sammeln und Verarbeiten von Signalen, die Online-Darstellung dieser Signale sowie das Aufzeichnen von Ereignissen, wie z. B. dem Start einer neuen Medikamentenstufe, oder von besonderen Vorkommnissen, wie z. B. starken Bewegungen des Probanden [48]. Am Fußende des Probanden waren zwei weitere Windows-PCs untergebracht. Auf einem Computer war der Vision Recorder zur Aufzeichnung der EEG-Signale installiert. Von dem anderen PC wurden

die Trigger an die Geräte weitergegeben, die für die Erzeugung der verschiedenen Reize verantwortlich waren. Dieser PC war mit dem Vision Recorder verbunden. Als Narkosegerät wurde das Sulla 808V (Dräger, Lübeck, Deutschland) eingesetzt. Das Ablesen der Atemgaskonzentrationen erfolgte über den Datex-Monitor, der mit dem Beatmungsschlauchsystem verbunden war. Für die Ketamingabe wurde eine TCI Pumpe (target controlled infusion, space infusionpump, BBraun Medical, Melsungen, Deutschland) verwendet.

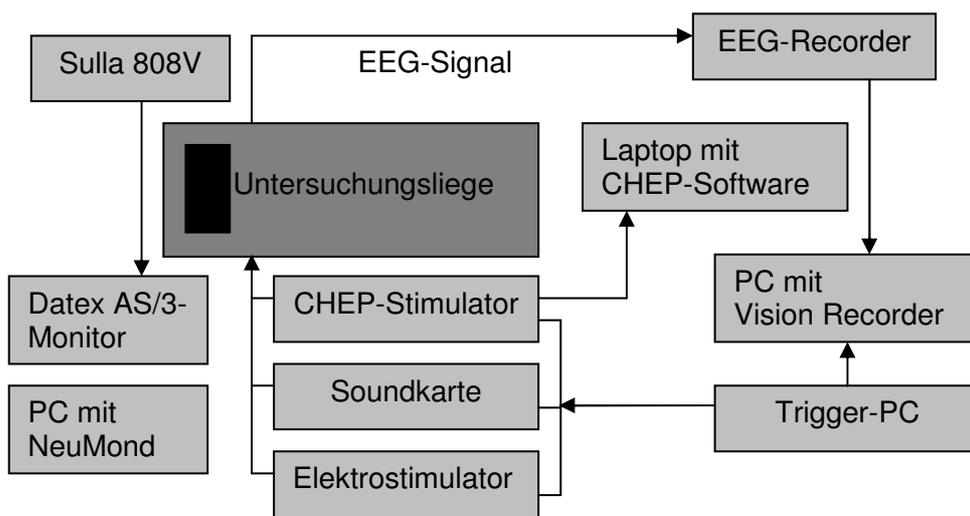


Abb. 10: Geräteaufbau

2.3 Medikamente

2.3.1 S-Ketamin

Ketamin, ein Phencyclidinderivat, ist ein Injektionsnarkotikum mit psychomimetischer, geringer hypnotischer und starker analgetischer Wirkung [51] [52].

Es stand zunächst nur als racemisches Gemisch der beiden Enantiomere S-(+)- und R-(-)-Ketamin zur Verfügung (vgl. Abb. 11). Im Jahr 1997 erfolgte die klinische Markteinführung von S-Ketamin, das auch in unserer Studie verwendet wurde [53]. Die analgetische und anästhetische Potenz von S-Ketamin ist etwa dreifach höher als die der R-Form und doppelt so hoch wie die des Razemats [52]. Die Applikation von S-Ketamin ist im Vergleich zum Razemat mit einer deutlich verkürzten Aufwachphase,

geringeren postoperativen Schmerzen und mit einer besseren Patientenverträglichkeit verbunden [53].

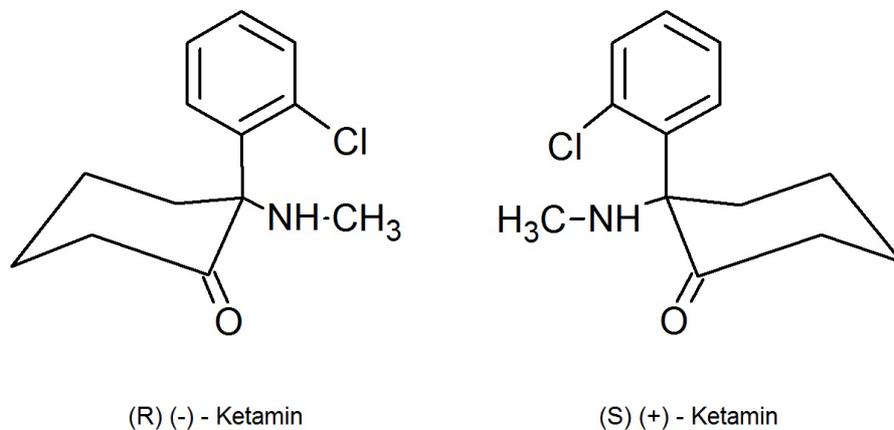


Abb. 11: Die chemischen Strukturformeln der beiden Enantiomere des Ketamin.
Modifiziert nach Kohrs et al. [54].

Die nichtkompetitive Blockade des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptors stellt den wichtigsten Angriffsmechanismus des Ketamins im ZNS dar. Ketamin bewirkt damit am NMDA-Rezeptor eine Hemmung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat [55]. Darüber hinaus finden sich agonistische Effekte an Opiatrezeptoren. Allerdings ist die Affinität zu Opiatrezeptoren um ein vielfaches geringer als zu NMDA-Rezeptoren [54]. Die Beteiligung von Opiatrezeptoren an der durch Ketamin vermittelten Analgesie wird kontrovers beurteilt [55]. Die psychomimetische Wirkung von Ketamin könnte unter anderem durch die Interaktion mit κ -Opioidrezeptoren erklärt werden, da κ -Agonisten eine ähnliche Wirkung haben [54]. Einflüsse auf μ - und δ -Rezeptoren sind ebenfalls wahrscheinlich [52]. Zudem hat Ketamin Einfluss auf die zentrale und periphere monoaminerge und cholinerge Übertragung, hemmt die Wiederaufnahme von Katecholaminen und hat lokalanästhetische Effekte [52].

Durch die hohe Lipidlöslichkeit (etwa 5-10mal größer als die von Thiopental) kann Ketamin nach i.v. Injektion rasch in das Gehirn eindringen. Seine Plasmaproteinbindung ist gering. Die Verteilung im Organismus nach i.v. Applikation lässt sich durch ein offenes 2-Kompartiment-Modell beschreiben: Die Eliminationshalbwertszeit der schnellen α -Verteilungsphase beträgt wenige Minuten, die der langsamen β -Phase 2-3 h. Ketamin-Razemat weist mit einer totalen Clearance von etwa 1200 ml/min eine hohe Elimination bei einem Verteilungsvolumen von ca. 200 l auf. S-Ketamin hat bei etwas größerem Verteilungsvolumen eine höhere Clearance von 2200 ml/min [53].

Nach i.v. Injektion setzt die Wirkung innerhalb von einer Minute ein und hält etwa 10 Minuten an [52]. Ketamin wird in der Leber unter anderem zu dem noch gering aktiven Norketamin metabolisiert. Norketamin wird weiter verstoffwechselt und schließlich größtenteils renal ausgeschieden [53].

Ketamin führt unter Monoanästhesie zu dem typischen Phänomen der dissoziativen Anästhesie. Dabei handelt es sich um einen kataleptischen Zustand, der als unvollständiger Bewusstseinsverlust mit fehlender Assoziations- und Kooperationsfähigkeit bezeichnet werden kann [51] [52]. Elektrophysiologisch zeigt sich eine thalamoneokortikale Hemmung bei gleichzeitiger Stimulierung des limbischen Systems. Das EEG besteht unter Ketamin vor allem aus Thetawellen, gelegentlich kommt es auch zu Episoden von Delta-Aktivität [55]. In der Aufwachphase erlebt der Patient häufig unangenehme Träume, wie z. B. schwereloses Schweben im Raum, und optische Halluzinationen. Die Inzidenz angsterfüllter Träume kann durch die vorherige Gabe eines Benzodiazepins, wie z. B. Midazolam, reduziert werden [51] [52]. Ferner entfaltet Ketamin als einziges intravenöses Anästhetikum eine sympathomimetische Wirkung mit Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Aufgrund der damit verbundenen, zum Teil ausgeprägten Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sollte Ketamin bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nicht eingesetzt werden. Die Herz-Kreislauf-stimulierende Wirkung wird vor allem in der Notfallmedizin bei Patienten im Schock geschätzt. Ketamin hat zudem bronchospasmolytische Eigenschaften, was einen Vorteil bei der Narkoseeinleitung von Patienten mit manifestem Asthma bronchiale darstellen könnte. Weitere Charakteristika sind die vergleichsweise geringe Beeinträchtigung von Spontanatmung und Schutzreflexen, die Möglichkeit zur intramuskulären Zufuhr, die große therapeutische Breite, eine geringe Organtoxizität und die Hypersalivation. Außerdem gibt es Hinweise auf neuroprotektive Eigenschaften von Ketamin [52] [53].

Ketamin kann, bevorzugt in Kombination mit Midazolam und/oder Propofol, für kleinere chirurgische Eingriffe in Spontanatmung benutzt werden. Weiterhin wird die Substanz häufig in der Notfallmedizin zur Schmerztherapie von Traumapatienten und zur Narkoseeinleitung von Patienten im Schock verwendet. Darüber hinaus kann Ketamin bei therapieresistentem Status asthmaticus eingesetzt werden. Als weitere Indikationen gelten der Einsatz in der Geburtshilfe bei Sectio-Narkosen, die rezidivierende Anwendung, z. B. beim täglichen Verbandswechsel von Verbrennungspatienten, sowie der intramuskuläre Einsatz bei unkooperativen Patienten.

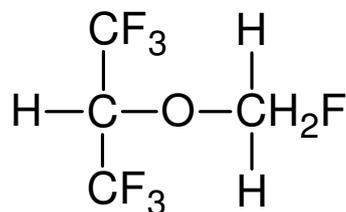
Absolute Kontraindikationen sind die schlecht eingestellte arterielle Hypertonie, die Präeklampsie und Eklampsie sowie die manifeste Hyperthyreose. Als relative Kontraindikationen gelten die instabile Angina pectoris, ein Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten, der gesteigerte Hirndruck ohne adäquate Beatmung, das Glaukom und die perforierende Augenverletzung [52].

2.3.2 Sevofluran

Sevofluran, ein halogener Kohlenwasserstoff, ist ein volatiles Anästhetikum mit schwacher muskelrelaxierender und guter hypnotischer Wirkung [56] [57].

In den 70er Jahren wurde es bereits zum ersten Mal synthetisiert. Die Zulassung zum klinischen Einsatz erfolgte dagegen, ähnlich wie auch für Desfluran, erst Mitte der 90er Jahre. Ältere Vertreter der halogenierten Inhalationsanästhetika sind Halothan, Enfluran und Isofluran [56].

Das Molekül hat im Gegensatz zu den anderen halogenierten volatilen Anästhetika kein Asymmetriezentrum, und damit auch keine optischen Isomere (vgl. Abb. 12) [57].



Sevofluran

Abb. 12: Die Strukturformel von Sevofluran. Modifiziert nach Campagna et al. [58].

Sevofluran ist eine farblose, nicht brennbare Flüssigkeit, von relativ angenehmem, ätherischem Geruch und einer niedrigen Löslichkeit in Blut und Fett. Aufgrund seines niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von etwa 0,65 flutet es in der Einleitungsphase rasch an. Wegen seines etwas höheren Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten und der größeren Lipidlöslichkeit ist der Konzentrationsanstieg in Alveolen, Blut und Gehirn etwas geringer als der von Desfluran. Die Ausleitungsphase verläuft, abgesehen von Desfluran, merklich schneller als bei anderen volatilen Anästhetika, da Sevofluran nach Unterbrechung der Zufuhr rasch eliminiert wird. Damit besitzt Sevofluran gegenüber den älteren Inhalationsanästhetika eine deutlich bessere Steuerbarkeit [56] [57].

Die Metabolisierungsrate von Sevofluran ist mit 3 bis 5 % vergleichsweise hoch. Bei der Metabolisierung durch das Cytochrom P-450-System der Leber entsteht unter anderem anorganisches Fluorid, das in hohen Konzentrationen nephrotoxisch sein kann. Sevofluran reagiert im Gegensatz zu Desfluran mit dem Atemkalk unter Bildung verschiedener Abbauprodukte. Dabei entsteht auch Compound A, das im Tierexperiment in hohen Konzentrationen, die im klinischen Alltag normalerweise nicht erreicht werden, nephrotoxisch wirkt. Die Bildung wird unter anderem durch hohe Sevoflurankonzentrationen und niedrigen Frischgasfluss begünstigt. Die - vermutlich geringe - klinische Bedeutung von Compound A beim Menschen ist noch nicht endgültig geklärt [57].

Das Wissen um den genauen Wirkmechanismus der Inhalationsanästhetika ist noch unvollständig. Ihre strukturellen Unterschiede machen einen einzigen gemeinsamen Wirkmechanismus unwahrscheinlich. Man ging zunächst von einer eher unspezifischen Wirkung an Membranlipiden aus. Nach neueren Untersuchungen ist eine direkte Bindung an Proteine und eine indirekte Wirkung auf Rezeptoren und Kanäle wahrscheinlicher [58].

Sevofluran ist schwächer anästhetisch wirksam als Halothan, Isofluran und Enfluran, aber stärker als Desfluran. Der MAC_{50} -Wert beträgt bei Sevofluran beim Erwachsenen etwa 1,7 Vol.% in Sauerstoff. Die minimale alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums (MAC_{50}) ist dabei die alveoläre Konzentration, bei der 50 % aller Patienten auf eine Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren. Dieser Wert ist von vielen Faktoren wie z. B. dem Alter abhängig. So beträgt der MAC_{50} bei Kindern zwischen 3 und 5 Lebensjahren 2,5 Vol.% [57].

Zur Aufrechthaltung der Narkose kann Sevofluran sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eingesetzt werden. Aufgrund der günstigen Pharmakokinetik und der guten Atemwegsverträglichkeit wird Sevofluran auch zur Einleitung der Narkose verwendet. Die Narkoseeinleitung per inhalationem ist besonders in der pädiatrischen Anästhesie weit verbreitet [59].

Zu den hämodynamischen Wirkungen von Sevofluran gehören eine Vasodilatation mit Abnahme des peripheren Widerstands, eine negativ inotrope Wirkung und ein dosisabhängiger Blutdruckabfall. Sevofluran besitzt aber eine vergleichsweise hohe kardiovaskuläre Stabilität. Es kommt meist nur bei hohen Konzentrationen zu einer Steigerung der Herzfrequenz, wie sie z. B. bei Desfluran beobachtet wird. Darüber hinaus wirkt Sevofluran atemdepressiv und relaxiert, wie die anderen Inhalationsan-

ästhetika, die durch Acetylcholin oder Histamin kontrahierte Bronchialmuskulatur. Sevofluran hat zudem einen muskelrelaxierenden Effekt auf die Skelettmuskulatur. An der motorischen Endplatte verstärkt und verlängert es die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien. Sevofluran kann eine maligne Hyperthermie auslösen und ist damit bei genetischer Prädisposition für diese lebensbedrohliche Komplikation kontraindiziert [57]. Außerdem senkt Sevofluran den zerebralen Sauerstoffverbrauch um etwa 50 % und führt durch die Abnahme des zerebrovaskulären Gefäßwiderstands zu einer geringen dosisabhängigen Zunahme des intrakraniellen Drucks. Die Hirndurchblutung bleibt weitgehend konstant. Auch die Autoregulation und CO₂-Reaktivität der Hirngefäße bleiben unter Sevofluran erhalten [60]. Die EEG-Aktivität wird durch zunehmende Konzentrationen gedämpft und verlangsamt. Ab Werten von mehr als 1,5 MAC tritt ein „burst suppression“-Muster auf. Das heißt kurze „bursts“ hoher Amplitude wechseln sich mit längeren Ruhephasen niedriger Amplitude ab. Im Gegensatz zu den anderen gebräuchlichen Inhalationsanästhetika besitzt Sevofluran krampfauslösendes Potential. Ferner begünstigt Sevofluran die intraoperative Auskühlung des Patienten. Selten kommt es zu einer vorübergehenden Erhöhung des Blutglukosespiegels, der Kreatininkonzentration und der Leukozytenzahl sowie zu Leberfunktionsstörungen. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Sevofluran wird außerdem häufig über Übelkeit, Erbrechen und Husten berichtet [56] [57] [61].

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Aufbereitung der Roh-EEG-Daten

Die Aufbereitung der Rohdaten erfolgte mit dem Vision Analyzer Version 1.05 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland). Mit Hilfe dieses Analyseprogramms wurden sowohl bei den AEP als auch bei den VPEP und CHEP die Filterung und Artefakterkennung durchgeführt sowie eine Aufteilung der Daten in Segmente, die einen kurzen Zeitraum prä- und poststimulus erfassten. Diese Segmente werden als Sweeps bezeichnet. Jeweils etwa 1000 Sweeps der AEP bzw. 50 Sweeps der VPEP und CHEP wurden zu einem Average gemittelt (punktweise Mittelung der Amplituden). Über 4000 Sweeps der AEP und ca. 200 Sweeps der VPEP und der CHEP wurden in jeder Stufe zu einem Average All (AA) gemittelt. Abb. 13 zeigt die Verarbeitungs-

schritte am Beispiel des AEP und veranschaulicht die Bedienung des verwendeten Analyseprogramms. Die Mittelung der artefaktfreien Segmente aller Probanden in einer Stufe wird schließlich als Grand Average (GA) bezeichnet. Die GA wurden vor allem zur Veranschaulichung der Ergebnisse genutzt. Um die grafische Darstellung zu verbessern wurden in der vorliegenden Arbeit nur erkennbare evozierte Potentiale für die Erstellung der GA verwendet.

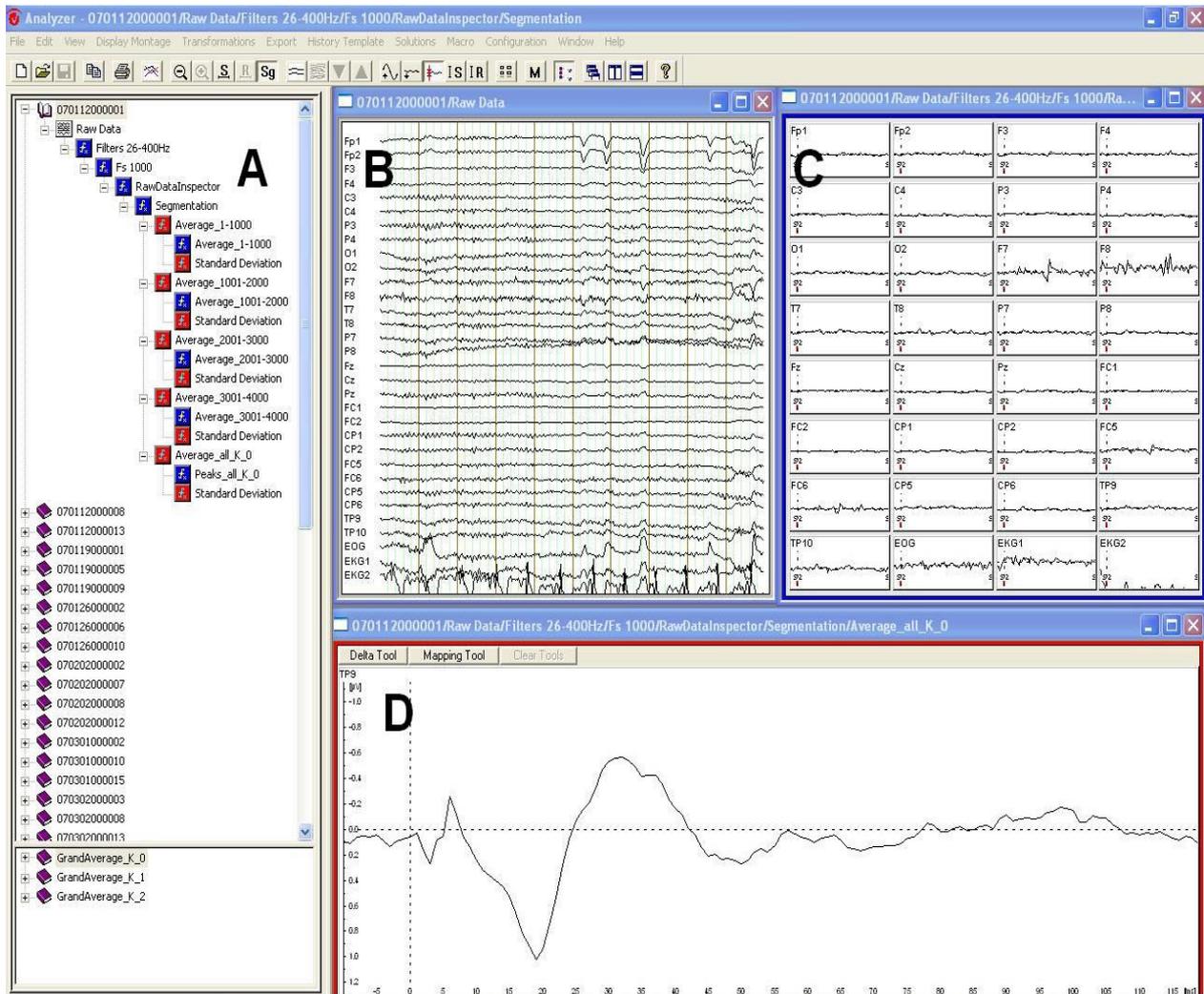


Abb. 13: Verarbeitungsschritte am Beispiel der AEP-Analyse eines Probanden im Vision Analyzer 1.05 mit Analysebaum (A), dem Ausgabefenster der Rohdaten (B), den gefilterten segmentierten Daten (C) und einem Average All der Stufe I (D).

2.4.2 Peakbestimmung

Nach der Durchführung des Mittelungsverfahrens erfolgte die Peakbestimmung mit Hilfe des Vision Analyzer 1.05. Die Daten der Elektrode TP9 wurden für alle Stufen unter den beiden Medikamenten ausgewertet. Die Elektrode FCz diente als Referenzelektrode. Ein Peak definierte sich als der höchste Amplitudenwert innerhalb eines Zeitabschnittes. Für jeden Probanden wurden die Latenzen und Amplituden der Peaks zunächst mit Hilfe einer automatisierten Peakerkennung festgelegt. Die Ergebnisse wurden dann visuell verifiziert. In unklaren Fällen wurde die Lage der Peaks mindestens von einer weiteren an der Studie beteiligten Person begutachtet und gegebenenfalls angepasst.

Die Zeitabschnitte für die automatisierte Peakerkennung wurden anhand der Literatur und nach Begutachtung der AA und GA festgelegt [4] [17] [23] [27] [38] [62]. Abb. 1 (S.7), Abb. 2 (S.9) und Abb. 4 (S.12) können bereits eine ungefähre Vorstellung über den Latenzbereich der verschiedenen Peaks liefern.

Die Zeitabschnitte zur Identifikation der AEP-Peaks waren wie folgt definiert:

V: 4-8 ms	Pa: 22-40 ms
P0: 8-16 ms	Nb: 35-60 ms
Na: 16-22 ms	P1: 50-80 ms

Die Zeitabschnitte für VPEP-Peaks:

N1: 70-170 ms
P1: 110-280 ms
N2: 250-400 ms

Die Zeitabschnitte für CHEP-Peaks:

P1: 300-400 ms
N2: 380-550 ms

2.4.3 Auswertung der AEP

Bei der Analyse der akustisch evozierten Potentiale wurde das Signal zunächst einer Filterung (digitaler Butterworth Bandpassfilter, Zero phase) von 26 bis 400 Hz unter-

zogen. Zudem wurde zur Datenreduktion ein Downsampling auf 1 kHz durchgeführt. Über die automatische Artefakterkennung wurden Sweeps, die eine Amplitudengröße von $\pm 200 \mu\text{V}$ überstiegen, eliminiert. Die Segmente mussten mindestens über eine Amplitudengröße von $0,50 \mu\text{V}$ verfügen. Sweeps, die nach 100 ms eine Amplitude von $0,50 \mu\text{V}$ aufwiesen, wurden nicht zur späteren Mittelung der Daten herangezogen, sondern mit einem Sicherheitsfenster von 500 ms vor und nach dem Signal entfernt. Ein Zeitraum von 10 ms vor und 120 ms nach dem Stimulus wurde für die Erfassung eines AEPs aufgezeichnet. In jedem Average, Average All und Grand Average wurden die Peaks V, P0, Na, Pa, und Nb analysiert. Jedes der analysierten AA wies einen Peak V auf, der als Nachweis für die Reiztransduktion verwendet wird. Die Benennung der Peaks wurde nach Picton et al. vorgenommen [6].

Bei der Analyse der AEP unter Sevofluran ergaben sich bei einem Probanden bereits ohne Medikament ungewöhnlich hohe Latenzen der Peaks Pa und Nb, die mehr als 20 ms über dem Mittelwert der Latenzen der entsprechenden Peaks lagen. Die AA dieses Probanden wurden daher in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

2.4.4 Auswertung der VPEP

Die EEG-Daten wurden bei der Auswertung der VPEP von 0,5 bis 12 Hz gefiltert (digitaler Butterworth Bandpassfilter, Zero-Phase). Es erfolgte ein Downsampling auf 256 Hz. Eine Aktivität von mehr als $\pm 100 \mu\text{V}$ wurde als Artefakt definiert und die entsprechenden Segmente wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Ein Sweep erfasste ein Zeitfenster von 1 s vor bis 1 s nach dem Stimulus. Die Peaks N1, P1 und N2 wurden bei der Analyse der VPEP ausgewertet.

2.4.5 Auswertung der CHEP

Für die Analyse der CHEP wurden die Daten einer Filterung von 0,3 bis 30 Hz (digitaler Butterworth Bandpassfilter, Zero phase) unterzogen. Es wurde kein Downsampling angewendet. Sweeps mit einer Amplitudengröße von $100 \mu\text{V}$ oder größer wurden entfernt. Für die Ermittlung der CHEP wurde ein Zeitraum von 1024 s prä- bis 1024 s poststimulus aufgezeichnet. Bei der Auswertung der CHEP wurden die Peaks P1 und N2 analysiert.

2.4.6 Unidentifizierbare evozierte Potentiale

Wenn bei der Analyse der VPEP oder CHEP bei einem Probanden in Stufe I kein evoziertes Potential zu sehen war, so waren auch in den weiteren Stufen keine evozierten Potentiale identifizierbar. In diesem Fall wurden alle AA des Probanden von der Auswertung des entsprechenden evozierten Potentials ausgeschlossen.

Falls bei einem Probanden bei der Auswertung der VPEP oder CHEP zwar in der ersten, nicht aber in der zweiten oder dritten Stufe ein Signal erkennbar war, dann wurden die Amplituden P1-N2 unter der Annahme einer Supprimierung des Signals Null gesetzt. Die entsprechenden Latenzen konnten in diesem Fall nicht ermittelt werden und fehlen damit in der Auswertung. Eine weitere Voraussetzung für diesen Schritt war eine im Vergleich mit Stufe I niedrigere Signalenergie des AA, die auf Null gesetzt wurde. Zudem sollte die Signalenergie um den typischen Zeitbereich des evozierten Potentials nicht wesentlich über der Signalenergie im Prästimulusbereich liegen. Um das beschriebene Vorgehen zu veranschaulichen sollen hier noch zwei Beispiele angeführt werden. Abb. 14 zeigt den Vergleich der AA der CHEP Messung A eines Probanden der Sevoflurangruppe. In Stufe I kann noch ein deutliches evoziertes Potential identifiziert werden. In Stufe II und III ist dagegen kein eindeutiges Signal mehr zu erkennen. Die Amplituden der AA von Stufe II und III wurden daher als supprimiert angenommen und auf Null gesetzt.

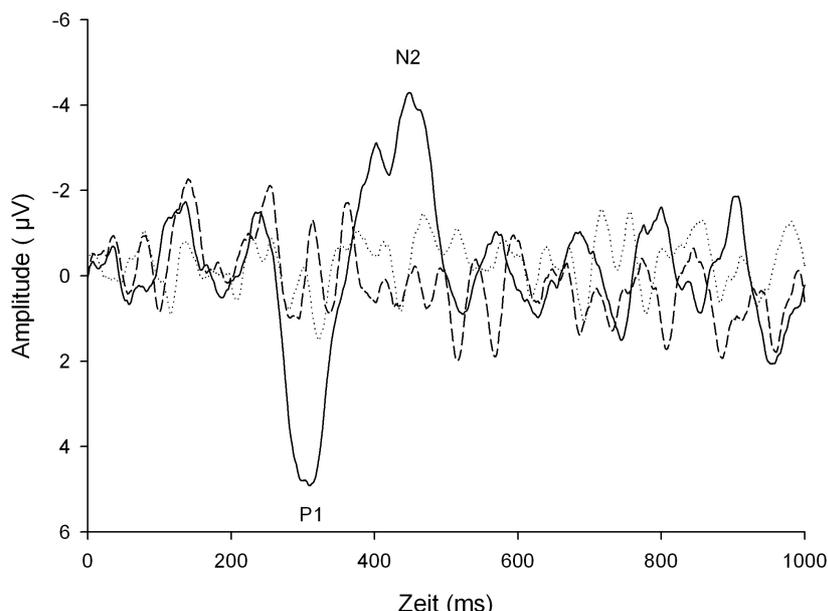


Abb. 14: Vergleich der AA der CHEP Messung A eines Probanden
(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert; Stufe III: gestrichelt)

Abb. 15 stellt die AA der VPEP eines Probanden unter Sevofluran dar. Auch in diesem Fall ist in Stufe I noch ein Signal zu erkennen. In Stufe II und III kann hingegen kein evoziertes Potential mehr identifiziert werden. In Stufe IV ist dann wieder ein Signal sichtbar.

Es ist noch zu erwähnen, dass nicht alle AA der VPEP oder CHEP eine derart einfache Analyse erlaubten. Doch auch in diesen Fällen wurde auf eine sorgsame Einhaltung der zuvor genannten Kriterien geachtet.

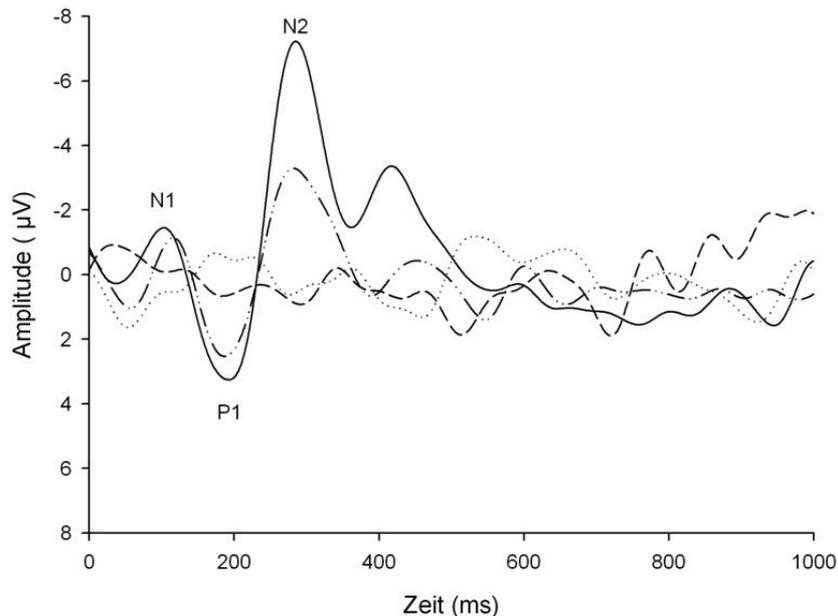


Abb. 15: Vergleich der AA der VPEP eines Probanden
(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert; Stufe III: gestrichelt;
Stufe IV: gestrichelt-punktiert)

2.5 Darstellung der Ergebnisse

2.5.1 Grafische Darstellung der evozierten Potentiale, Tabellen und Formeln

Die Erstellung der Tabellen erfolgte mit Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corp., Redmond, USA) und für die grafische Darstellung der evozierten Potentiale wurde SigmaPlot 8.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) verwendet. Die chemischen Formeln wurden mit ACD ChemSketch (ACD/Labs, Toronto, Canada) angefertigt.

2.5.2 Boxplots

Ein Boxplot wird zur Darstellung der Verteilung von Daten verwendet und besteht aus einer Box, die vom 1. und 3. Quartil begrenzt wird und deren innere Linie den Median repräsentiert. Oberhalb und unterhalb der Box befinden sich die sogenannten Whiskers, die jeweils durch einen Querstrich begrenzt werden. In SigmaPlot 8.0, womit die Boxplots erstellt wurden, liegen 80 % der Werte innerhalb der Box und der Whiskers. Ausreißer sind durch einen Punkt gekennzeichnet [63].

Für die Darstellung wurde jeweils die Differenz der Latenzen oder der Amplituden der evozierten Potentiale zwischen den verschiedenen Stufen berechnet. Ein positiver Wert repräsentiert einen Anstieg, ein negativer Wert stellt eine Abnahme der Latenzen bzw. der Amplituden dar.

2.5.2 Vektordarstellung

Vektoren des zweidimensionalen Raumes sind Zahlentupel, die sich auf ein Koordinatensystem beziehen und sich bei Koordinatentransformationen wie die Komponenten einer gerichteten Strecke [AB] transformieren [64]. Sie eignen sich in besonderer Weise dafür, medikamentenspezifische Effekte auf VPEP und CHEP vergleichend darzustellen. Untersucht wurde die Veränderung der Amplitudengröße P1-N2 von Stufe I zu II und von Stufe I zu III. Die Daten basierten auf den Mittelwerten der AA. Es wurde jeweils der prozentuale Anteil der Amplitudendifferenz zwischen Stufe II und I, sowie Stufe III und I, an der Amplitudengröße in Stufe I berechnet. Durch diese Methode konnte eine Normierung der Vektoren gewährleistet und eine Vergleichbarkeit zwischen VPEP und CHEP hergestellt werden. Durch die vektorielle Darstellung kann dann eine Ab- oder Zunahme der Amplituden zwischen den verschiedenen Stufen im Vergleich von VPEP und CHEP abgelesen werden.

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der Medikamenteneffekte auf die verschiedenen Potentiale wurde das Statistikprogramm SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) verwendet.

Dabei erfolgten die Vergleiche der Latenzen und Amplituden der Peaks zwischen den verschiedenen Stufen mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests für zwei verbundene Stichproben. Der nicht-parametrische Test zeichnet sich bei Datensätzen mit kleinen Fallzahlen durch höhere Power aus als parametrische Tests und basiert auf einer Rangordnung der absoluten Wertepaarunterschiede. Demographische Probandendaten und individuelle Schmerzschwellen bei CHEP (Temperatur) und VPEP (Stromstärke) wurden entsprechend mit einem Mann Whitney U-Test für zwei unabhängige Stichproben untersucht [63]. Die obere Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit α (falsche Ablehnung der Nullhypothese) wurde auf 5 % festgelegt ($p < 0,05$).

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

3.1.1 Demographische Daten

Es wurden jeweils 15 Probanden der Ketamin- bzw. der Sevoflurangruppe zugeteilt. Der Altersdurchschnitt der 30 teilnehmenden Probanden lag bei 26,1 Jahren, die durchschnittliche Größe bei 181,6 cm und das Gewicht bei 80,1 kg. Tab. 1 zeigt einen Überblick über die demographischen Daten. Alter und Größe waren für beide Medikamentengruppen statistisch nicht unterscheidbar ($p > 0,05$). Die Probanden der Sevoflurangruppe wiesen allerdings ein signifikant höheres Gewicht auf als die Probanden der Ketamingruppe ($p < 0,05$).

Tab. 1: Demographische Daten (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

	S-Ketamin	Sevofluran
Alter	26,1 \pm 3,4	26,2 \pm 2,6
Größe (cm)	180,9 \pm 6,9	182,3 \pm 7,6
Gewicht (kg)	76,5 \pm 7,5	83,7 \pm 9,0

3.1.2 Schmerzschwellen

Bei der Ermittlung der individuellen Schmerzschwellen im Vorfeld der Untersuchung ergab sich für die Schmerzschwelle bei elektrischer Stimulation des Ösophagus im

Durchschnitt ein Wert von 35 mA. Für die Schmerzschwelle bei Messung A der CHEP wurde ein durchschnittlicher Wert von 53,5°C ermittelt. Tab. 2 veranschaulicht die Schmerzschwellen der beiden Medikamentengruppen. Die beiden Gruppen verhielten sich in Bezug auf die Schmerzschwellen vergleichbar ($p>0,05$).

Tab. 2: Schmerzschwellen (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

Schmerzschwellen	S-Ketamin	Sevofluran
Ösophagus (mA)	34,8 \pm 8,3	35,2 \pm 7,6
CHEP (°C)	53,3 \pm 1,4	53,7 \pm 1,6

3.1.3 Komplikationen

Insgesamt konnten 5 Probanden der Sevoflurangruppe und 1 Proband der Ketamingruppe die Untersuchung nicht bis zum Ende durchführen (vgl. Tab. 3).

Als Grund für den Abbruch gaben 4 Probanden der Sevoflurangruppe und 1 Proband der Ketamingruppe Übelkeit an, die eine Weiterführung der Untersuchung nicht mehr möglich gemacht hätte. Ein weiterer Proband der Sevoflurangruppe brach ab, da ihm das Atmen über die Maske große Angst bereitet hätte.

Tab. 3: Abbruchzeitpunkte der Probanden

Abbruchzeitpunkt	Anzahl der Probanden	
	Sevoflurangruppe	Ketamingruppe
Stufe II, während VPEP-Messung	1	-
Stufe II, während CHEP-Messung	2	-
Stufe III, kurz nach Beginn	1	1
Stufe IV, während VPEP-Messung	1	-

3.2 Unidentifizierbare evozierte Potentiale der VPEP und CHEP

Bei der Auswertung der VPEP wurden in beiden Medikamentengruppen die AA von jeweils 3 Probanden vollständig von der weiteren Ergebnisauswertung ausgeschlossen, da bereits in Stufe I ohne Medikament kein evoziertes Potential erkennbar war. Des Weiteren wurden in der Ketamingruppe die Amplituden der AA von 2 Probanden in Stufe II und von 3 Probanden in Stufe III Null gesetzt. Bei der Analyse der VPEP unter Sevofluran wurden die Amplituden von 5 Probanden in Stufe II und von 6 Probanden in Stufe III Null gesetzt.

In Tab. 4 wird dargestellt, wie viele Probanden bei der CHEP-Analyse unter Ketamin bzw. Sevofluran in Messung A und B vollständig von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden mussten, da schon in Stufe I kein evoziertes Potential zu sehen war.

Tab. 4: Anzahl der bei der CHEP-Analyse vollständig ausgeschlossenen Probanden

Ketamin		Sevofluran	
Messung A	Messung B	Messung A	Messung B
6	7	7	7

Tab. 5 zeigt die Anzahl der AA der CHEP, in denen die Amplituden P1-N2 aufgrund nicht identifizierbarer evozierter Potentiale Null gesetzt wurden.

Tab. 5: Übersicht über die AA der CHEP deren Amplituden P1-N2 Null gesetzt wurden

	Ketamin		Sevofluran	
Stufe	Messung A	Messung B	Messung A	Messung B
II	-	2	5	4
III	2	1	6	3

Eine Übersicht der AA-Anzahl, die in der Ergebnisauswertung der CHEP enthalten ist, findet sich in Tab. 6. Diese Tabelle berücksichtigt auch die Probanden, die den Versuch vorzeitig abbrechen mussten.

Tab. 6: Anzahl der zur Auswertung herangezogenen AA der CHEP

	Ketamin		Sevofluran	
Stufe	Messung A	Messung B	Messung A	Messung B
I	9	8	8	8
II	9	8	7	7
III	8	7	6	3

3.3 Allgemeine klinische Beobachtungen unter S-Ketamin und Sevofluran

3.3.1 Klinische Beobachtungen unter S-Ketamin

Die Probanden der Ketamingruppe waren mit steigenden Ketaminkonzentrationen zunehmend benommener und reagierten langsamer auf Nachfragen. Alle Probanden blieben aber während des gesamten Versuchs bei Bewusstsein und konnten zu jeder Zeit verbalen Aufforderungen Folge leisten. Nach dem Versuch erzählten viele Probanden von dem Gefühl, das mit einem nach unten fahrenden Aufzug beschrieben wurde. Häufig wurde von verwirrenden Träumen und optischen Halluzinationen, wie z. B. seltsamen Farben und verzerrten Gesichtern beim Öffnen der Augen, berichtet. Zudem wurde von Angstzuständen erzählt, die sich aber meist nach einem kurzen beruhigenden Gespräch mit den Betreuern besserten. Nach dem Versuch berichteten die Probanden über eine deutlich reduzierte Schmerzintensität der Ösophagusreize und der Hitzestimuli unter S-Ketamin. 10 Probanden gaben zudem an, dass unter der hohen Ketaminkonzentration die Hitzestimuli statt Schmerzen nur noch ein Wärmegefühl hervorgerufen hätten.

3.3.2 Klinische Beobachtungen unter Sevofluran

Unter steigenden Konzentrationen von Sevofluran wirkten die Probanden nach unserem subjektiven Eindruck im Vergleich zur Ketamingruppe deutlich benommener und schläfriger. Die Probanden blieben auch unter Sevofluran bei Bewusstsein und reagierten auf verbale Aufforderungen, wenn auch im Vergleich zu S-Ketamin mit größerer Verzögerung. Besonders unter der hohen Sevoflurankonzentration in Stufe III kam es bei allen Probanden zu mehr oder weniger starken Bewegungen. Zum Teil wurden einzelne Messungen wiederholt, um eine möglichst niedrige Anzahl an Muskelartefakten zu gewährleisten. 3 Probanden mussten unter der hohen Sevoflurankonzentration zeitweise zum Atmen aufgefordert werden. Bei den übrigen Probanden machte sich die durch Sevofluran bewirkte Atemdepression nicht bemerkbar. Nach dem Versuch konnten sich 8 Probanden nicht erinnern, die Schmerzreize unter der hohen Sevoflurankonzentration wahrgenommen zu haben. Die restlichen Studienteilnehmer gaben nach der Untersuchung an, dass sie keine oder nur eine geringe Reduktion der Schmerzintensität der Schmerzreize unter Sevofluran bemerkt hätten.

3.4 Akustisch evozierte Potentiale

Bei der Untersuchung der akustisch evozierten Potentiale wurden die Amplituden und Latenzen der Peaks Pa und Nb ausgewertet, da sich diese Komponenten in Abhängigkeit vom Anästhetikum dosisabhängig in ihren Amplituden und Latenzen verändern [4].

3.4.1 Akustisch evozierte Potentiale unter S-Ketamin

Bei der Analyse der MLAEP unter S-Ketamin ergaben sich beim Vergleich der Latenzen des Peaks Nb, sowie der Peak-to-Peak-Amplituden Pa-Nb der Stufen I, II und III keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab. 8). Tab. 7 und 8 liefern einen Überblick über die Veränderung der gemittelten Latenzen und Amplituden der AA. Abb. 16 stellt die GA der AEP unter S-Ketamin dar und soll zur Veranschaulichung der Ergebnisse beitragen. Abb.17 zeigt schließlich die Veränderung der Latenzen von Stufe I zu Stufe II und III.

Tab. 7: AA der MLAEP unter S-Ketamin (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

AA	Latenzen (ms)		Amplituden (μ V)
	Pa	Nb	Pa-Nb
I	30,5 \pm 5,4	41,9 \pm 8,0	0,85 \pm 0,76
II	29,0 \pm 4,6	41,3 \pm 8,1	0,75 \pm 0,57
III	28,3 \pm 5,5	39,7 \pm 8,9	0,64 \pm 0,45

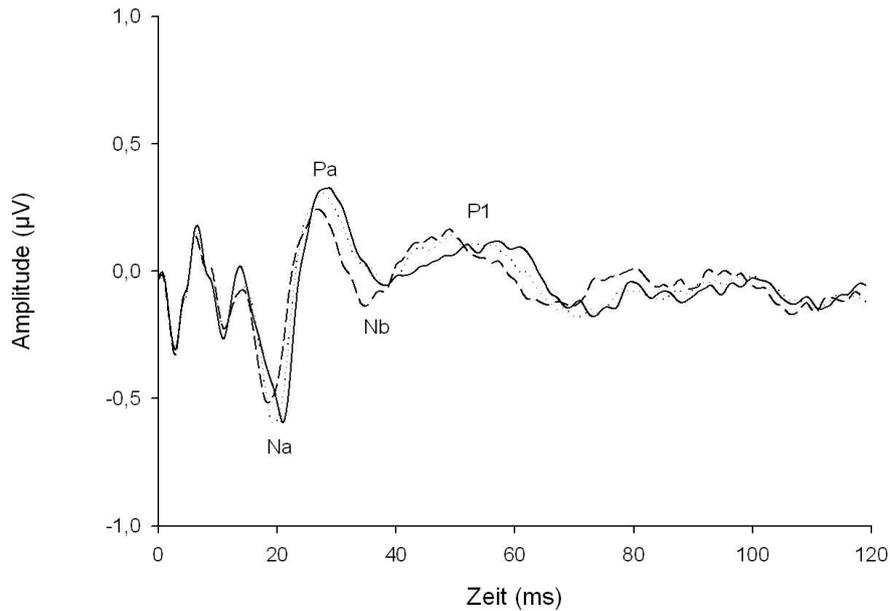


Abb. 16: GA der AEP unter S-Ketamin

(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert; Stufe III: gestrichelt)

Tab. 8: Mittelwert und Standardabweichung der Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der AEP unter S-Ketamin

(Mittelwerte \pm Standardabweichung, n = Anzahl der Vergleiche)

Differenzen	Latenzen Nb (ms)	Amplituden Pa-Nb (μ V)
II-I	$-0,6 \pm 2,4$ (n=15)	$-0,11 \pm 0,28$ (n=15)
III-I	$-1,5 \pm 3,1$ (n=14)	$-0,23 \pm 0,66$ (n=14)

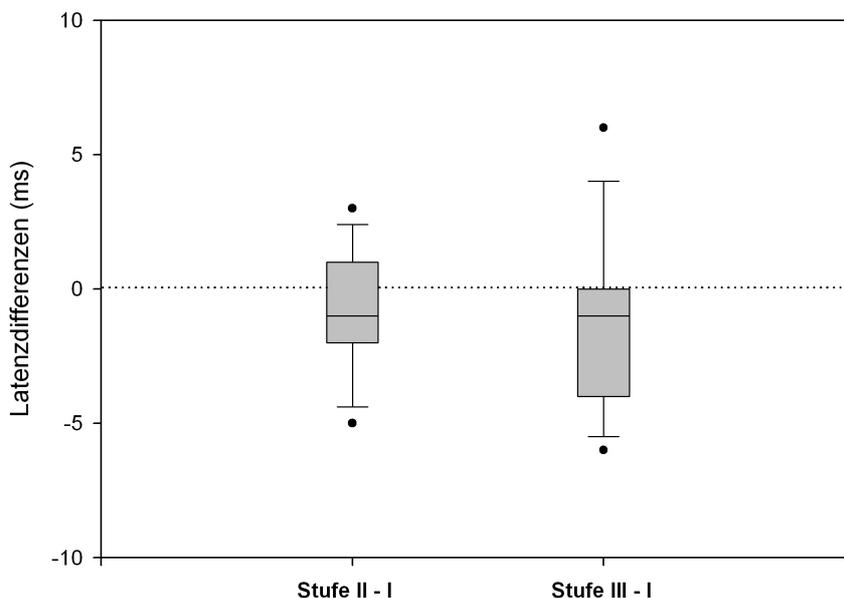


Abb. 17: Boxplot der Latenzdifferenzen der AEP unter S-Ketamin

3.4.2 Akustisch evozierte Potentiale unter Sevofluran

Beim Vergleich der Amplituden der MLAEP unter Sevofluran ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Dagegen zeigte sich im Vergleich von Stufe I mit Stufe III eine statistisch signifikante Zunahme der Latenzen von Nb (siehe Tab. 9, 10).

Das GA der AEP unter Sevofluran in Abb. 18 dient der Veranschaulichung der Ergebnisse. Die Veränderungen der Latenzen werden in Abb. 19 dargestellt. Dazu wurde die Differenz zwischen den Latenzen in Stufe II und III und der Stufe I gebildet. Ein positiver Wert deutet somit auf einen Anstieg der Latenzen hin.

Tab. 9: AA der MLAEP unter Sevofluran

(Mittelwerte \pm Standardabweichung)

AA	Latenzen (ms)		Amplituden (μ V)
Stufe	Pa	Nb	Pa-Nb
I	33,2 \pm 4,7	49,1 \pm 7,7	0,59 \pm 0,26
II	33,0 \pm 3,9	48,7 \pm 4,7	0,67 \pm 0,35
III	34,6 \pm 2,3	54,9 \pm 4,9	0,73 \pm 0,37

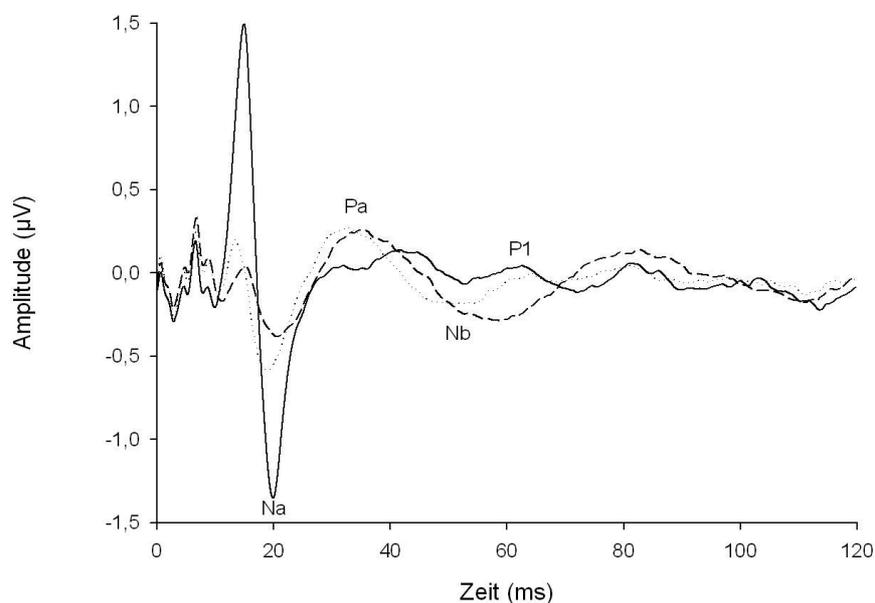


Abb. 18: GA der AEP unter Sevofluran

(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert; Stufe III: gestrichelt)

Tab. 10: Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der AEP unter Sevofluran (Mittelwerte \pm Standardabweichung, n= Anzahl der Vergleiche)

Differenzen	Latenzen Nb (ms)	Amplituden Pa-Nb (μ V)
II-I	-1,4 \pm 7,9 (n=15)	0,05 \pm 0,28 (n=15)
III-I	3,9 \pm 12,0 (n=12)*	0,08 \pm 0,31 (n=12)

*p < 0,05

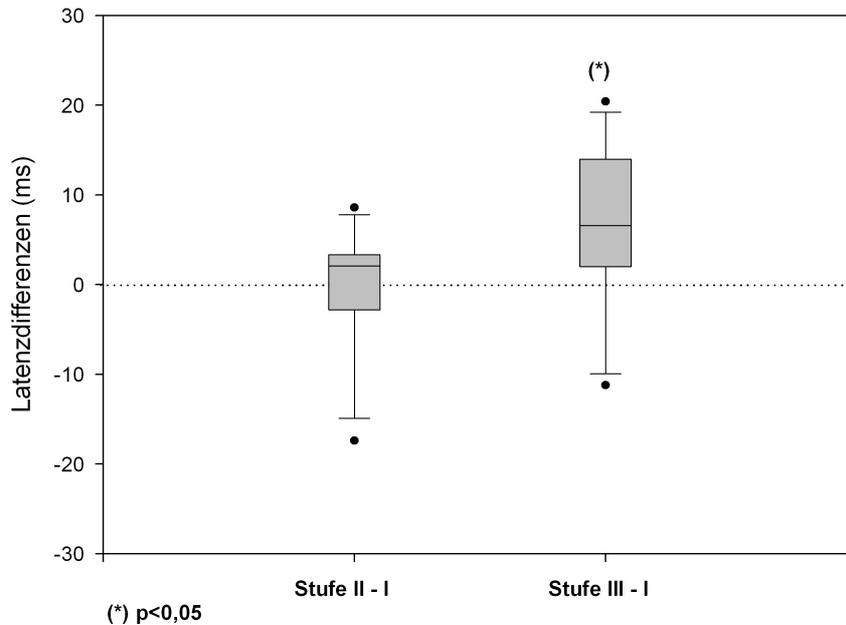


Abb. 19: Boxplot der Latenzdifferenzen der AEP unter Sevofluran

3.5 Viszerale schmerzevozierte Potentiale

3.5.1 VPEP unter S-Ketamin

S-Ketamin verursachte für die betrachteten Konzentrationen keine signifikanten Effekte auf die Latenzen der VPEP. Bei der Betrachtung der Amplituden P1-N2 ergab sich jedoch eine signifikante Abnahme zwischen der Stufe I und II sowie I und III. Von Stufe I zu Stufe IV zeigte sich keine signifikante Veränderung der Amplituden (vgl. Tab. 11, 12). Abb. 20 und 21 zeigen die Veränderungen der Amplitudengröße zwischen den verschiedenen Stufen.

Tab. 11: AA der VPEP unter S-Ketamin (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

AA	Latenzen (ms)		Amplituden (μ V)
Stufe	P1	N2	P1-N2
I	220,7 \pm 31,8	309,2 \pm 39,6	5,80 \pm 4,22
II	229,3 \pm 37,5	305,1 \pm 45,1	2,97 \pm 2,97
III	220,7 \pm 36,8	293,9 \pm 50,2	1,35 \pm 1,08
IV	214,8 \pm 38,2	298,7 \pm 45,3	3,45 \pm 2,47

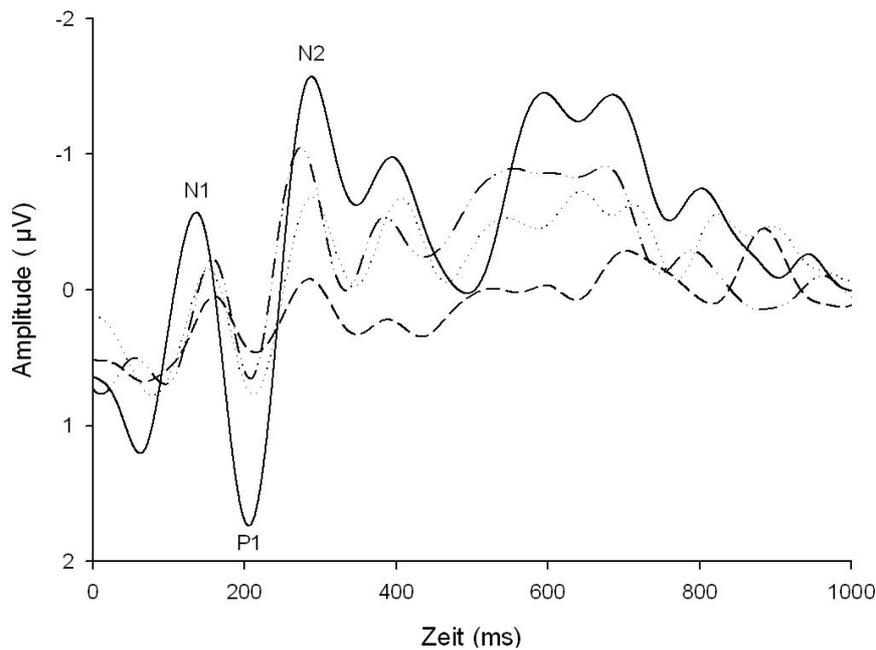


Abb. 20: GA der VPEP unter S-Ketamin

(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert; Stufe III: gestrichelt; Stufe IV: gestrichelt-punktiert)

Tab. 12: Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der VPEP unter S-Ketamin (Mittelwerte \pm Standardabweichung, n= Anzahl der Vergleiche)

Differenzen	Latenzen N2 (ms)	Amplituden P1-N2 (μ V)
II-I	-11,3 \pm 37,8 (n=10)	-2,83 \pm 2,30 (n=12)*
III-I	-9,3 \pm 59,5 (n= 8)	-4,63 \pm 3,70 (n=11)*
IV-I	-5,7 \pm 30,3 (n=11)	-2,54 \pm 3,22 (n=11)

*p < 0,05

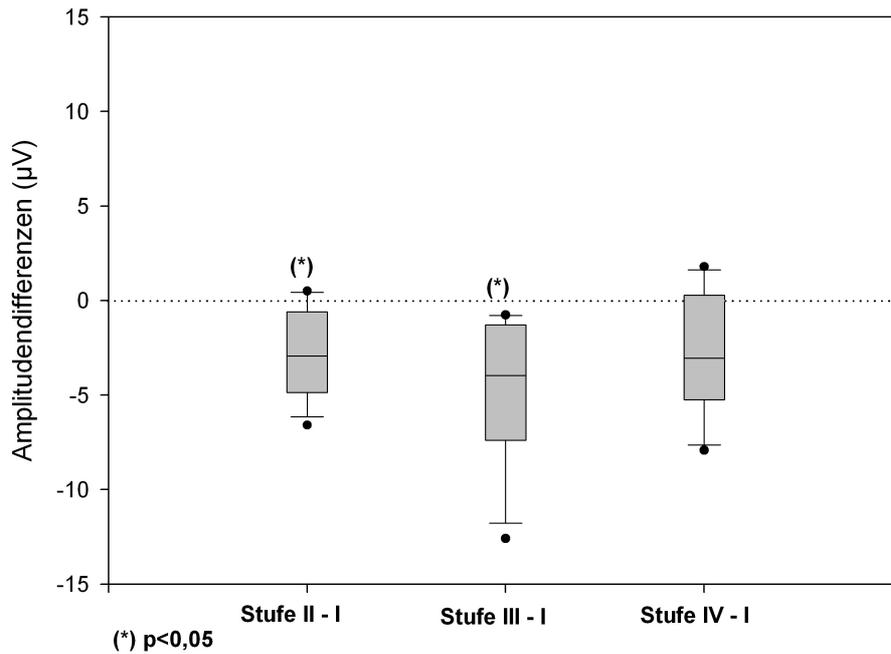


Abb. 21: Boxplot der Amplitudendifferenzen der VPEP unter S-Ketamin

3.5.2 VPEP unter Sevofluran

Wie auch für S-Ketamin ergaben sich hinsichtlich der Latenzen der VPEP unter Sevofluran keine signifikanten Effekte zwischen den Medikamentenstufen. Die Amplituden P1-N2 nahmen zwischen der Stufe I und Stufe II, III und IV signifikant ab (vgl. Tab. 13, 14). Die signifikante Abnahme der Amplituden P1-N2 wird in Abb. 22 und 23 veranschaulicht. Der Grund für die fehlenden Whiskers in Abb. 23 liegt an der zu geringen Anzahl der Vergleiche zwischen Stufe I und Stufe III und IV.

Tab. 13: AA der VPEP unter Sevofluran (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

AA	Latenzen (ms)		Amplituden (μ V)
	P1	N2	P1-N2
I	208,0 \pm 37,7	319,7 \pm 55,4	5,60 \pm 3,66
II	254,6 \pm 59,1	321,0 \pm 49,9	1,44 \pm 1,73
III	175,8 \pm 5,5	230,5 \pm 16,6	0,48 \pm 0,92
IV	218,2 \pm 34,5	308,0 \pm 24,5	3,27 \pm 1,92

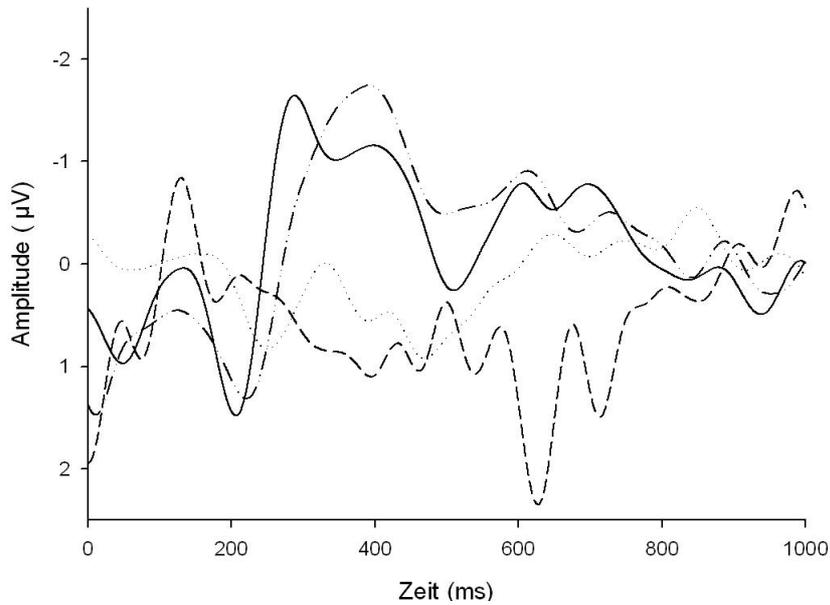


Abb. 22: GA der VEP unter Sevofluran

(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert; Stufe III: gestrichelt; Stufe IV: gestrichelt-punktiert)

Tab. 14: Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der VEP unter Sevofluran (Mittelwerte \pm Standardabweichung, n= Anzahl der Vergleiche)

Differenzen	Latenzen N2 (ms)	Amplituden P1-N2 (μ V)
II-I	$-5,9 \pm 51,7$ (n=6)	$-4,29 \pm 3,37$ (n=11)*
III-I	$-43,0 \pm 49,7$ (n=2)	$-6,40 \pm 3,87$ (n= 8)*
IV-I	$20,6 \pm 41,6$ (n=7)	$-3,87 \pm 4,17$ (n= 7)*

*p < 0,05

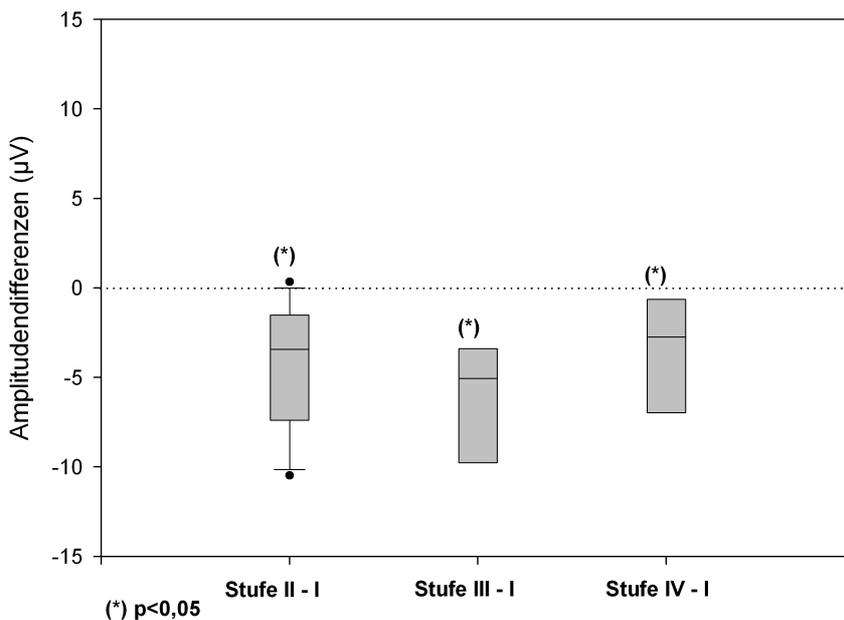


Abb. 23: Boxplot der Amplitudendifferenzen der VEP unter Sevofluran

3.5.3 Abschätzung der Leitungsgeschwindigkeit viszeraler Stimuli

Zur Abschätzung der Übertragungsgeschwindigkeit ösophagealer Stimuli wurde zunächst die mittlere Latenz des ersten Peaks N1 der VPEP bestimmt. Der Mittelwert der N1-Latenzen beider Medikamentengruppen in Stufe I belief sich auf 145,3 ms. Als Strecke vom Ösophagus zu den primären kortikalen Arealen wurde ein Wert von 45 cm gewählt. 45 cm wurde jeweils durch die N1-Latenzen geteilt. Damit ergab sich eine mittlere Leitungsgeschwindigkeit von etwa $3,2 \pm 0,6$ m/s.

3.6 Kontakthitzevozierte Potentiale

3.6.1 CHEP unter S-Ketamin

3.6.1.1 Messung A

Die Messung A der CHEP unter S-Ketamin ergab beim Vergleich der verschiedenen Stufen für die Amplituden P1-N2 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Latenzen von N2 nahmen von Stufe I zu Stufe III signifikant ab. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass in Stufe III nur 6 Latenzwerte zum Vergleich herangezogen werden konnten. Die Amplituden P1-N2 nahmen bei der Auswertung der Average All von Stufe I zu Stufe II und III ab (vgl. Tab. 15, 16). Abb. 24 und 25 zeigen die Veränderung der Amplituden zwischen Stufe I und Stufe II und III.

Tab. 15: AA der CHEP Messung A unter S-Ketamin

(Mittelwerte \pm Standardabweichung)

AA	Latenzen (ms)		Amplituden (μ V)
	P1	N2	P1-N2
I	359,4 \pm 30,0	466,5 \pm 18,5	4,36 \pm 2,45
II	364,1 \pm 27,4	454,2 \pm 25,3	2,95 \pm 1,71
III	346,0 \pm 21,7	430,7 \pm 29,4	3,30 \pm 2,67

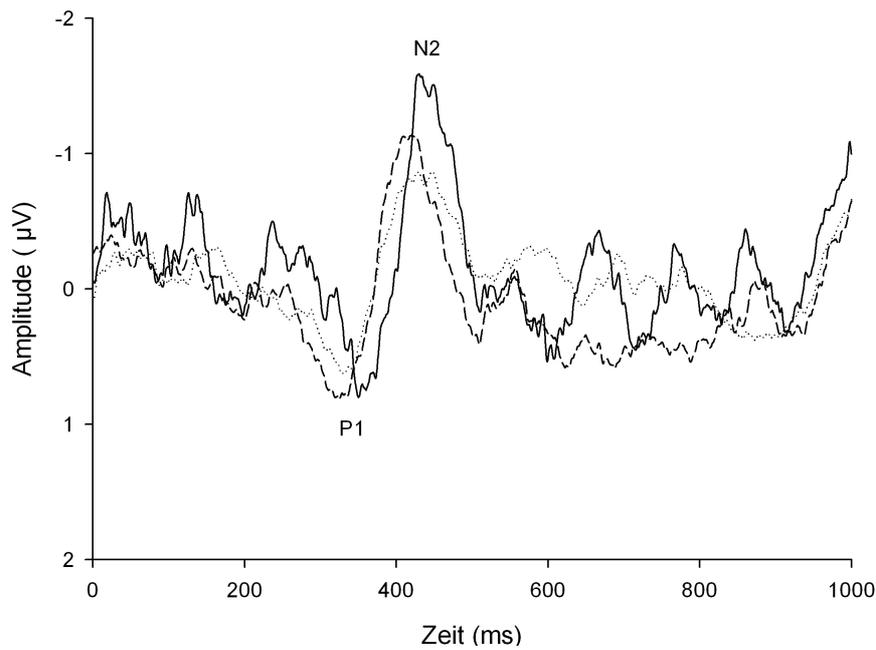


Abb. 24: GA der CHEP Messung A unter S-Ketamin
(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert; Stufe III: gestrichelt)

Tab. 16: Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der CHEP Messung A unter S-Ketamin (Mittelwerte \pm Standardabweichung, n = Anzahl der Vergleiche)

Differenzen	Latenzen N2 (ms)	Amplituden P1-N2 (μ V)
II-I	$-12,3 \pm 31,2$ (n=9)	$-1,41 \pm 2,08$ (n=9)
III-I	$-28,1 \pm 18,6$ (n=6)*	$-0,97 \pm 1,38$ (n=8)

*p < 0,05

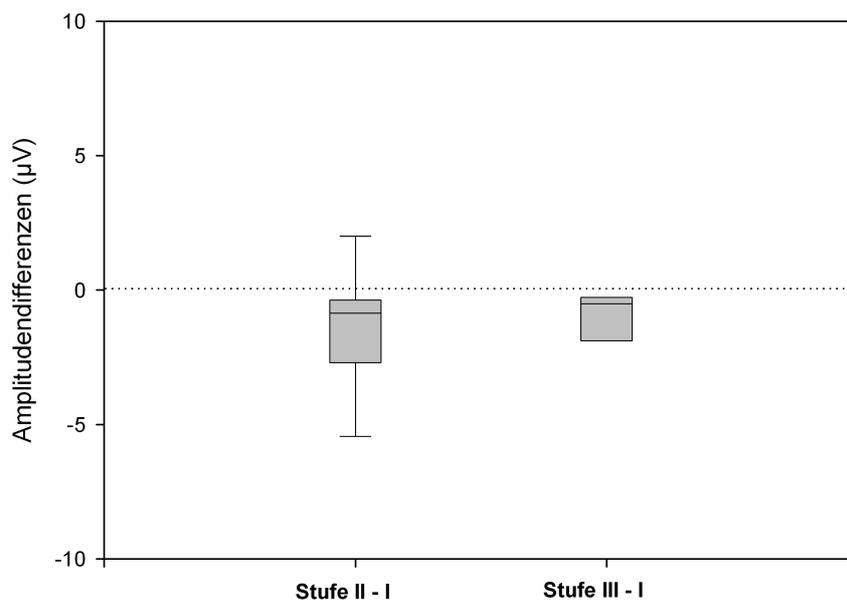


Abb. 25: Boxplot der Amplitudendifferenzen der CHEP Messung A unter S-Ketamin

3.6.1.2 Messung B

In der Messung B der CHEP unter S-Ketamin ergaben sich beim Vergleich der Medikamentenstufen keine signifikanten Änderungen der N2-Latenzen oder der Amplituden P1-N2 (vgl. Tab. 17, 18). Weiterhin zeigten sich in der Stufe I der Messung B signifikant niedrigere Amplituden von P1-N2 als in der Stufe I der Messung A. Abb. 26 dient der Veranschaulichung der Ergebnisse.

Tab. 17: AA der CHEP Messung B unter S-Ketamin
(Mittelwerte \pm Standardabweichung)

AA	Latenzen (ms)		Amplituden (μ V)
	P1	N2	P1-N2
I	363,0 \pm 44,9	462,1 \pm 17,5	1,90 \pm 1,26
II	382,0 \pm 33,3	461,4 \pm 28,6	1,48 \pm 1,40
III	347,8 \pm 27,7	448,1 \pm 37,3	2,86 \pm 2,08

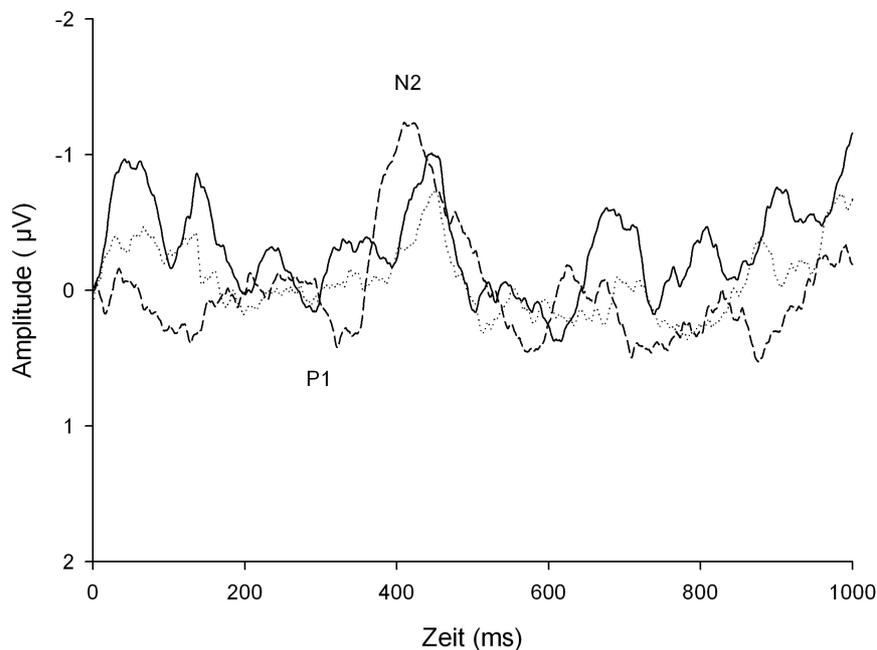


Abb. 26: GA der CHEP Messung B unter S-Ketamin
(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert; Stufe III: gestrichelt)

Tab. 18: Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der CHEP Messung B unter S-Ketamin (Mittelwerte \pm Standardabweichung, n = Anzahl der Vergleiche)

Differenzen	Latenzen N2 (ms)	Amplituden P1-N2 (μ V)
II-I	-1,6 \pm 25,1 (n=6)	-0,42 \pm 1,77 (n=8)
III-I	-11,7 \pm 27,4 (n=6)	1,30 \pm 1,78 (n=7)

3.6.2 CHEP unter Sevofluran

3.6.2.1 Messung A

Sevofluran verursachte beim Vergleich zwischen Stufe I und II für die Latenzen von N2 keine statistisch signifikanten Effekte. Bei keinem Probanden war in den AA der Stufe III ein evoziertes Potential zu erkennen. Daher sind auch nur die GA von Stufe I und II in Abb. 27 enthalten. In Stufe III wurde jedoch in 6 AA die Amplitude Null gesetzt. Die Amplituden P1-N2 nahmen von Stufe I zu Stufe II und III signifikant ab (vgl. Tab. 19, 20). Der Boxplot in Abb. 28 veranschaulicht die beobachteten Amplitudenabnahmen.

Tab. 19: AA der CHEP Messung A unter Sevofluran (Mittelwerte \pm Standardabweichung)

AA	Latenzen (ms)		Amplituden (μ V)
Stufe	P1	N2	P1-N2
I	346,2 \pm 19,0	446,9 \pm 17,6	5,04 \pm 2,41
II	351,7 \pm 18,2	447,9 \pm 70,3	0,75 \pm 1,32
III	-	-	0

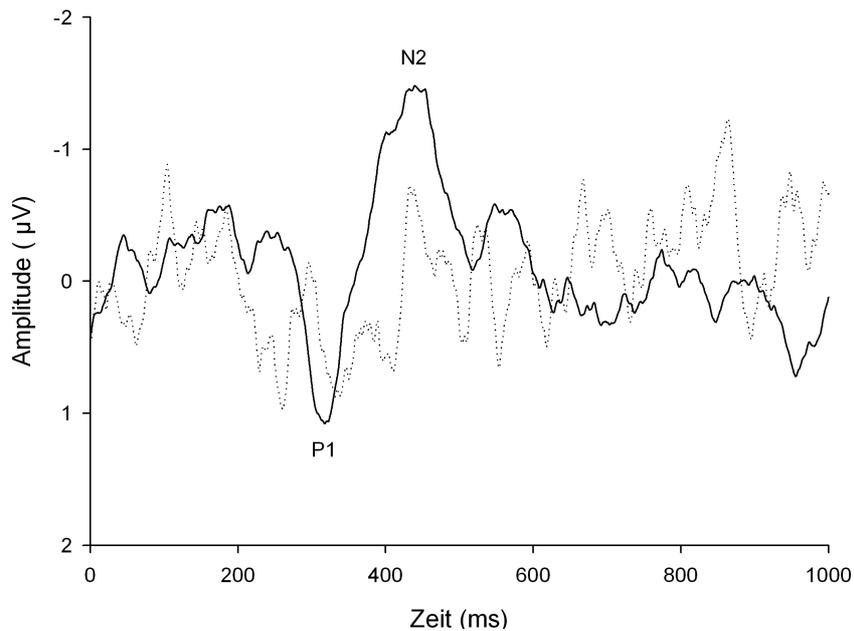


Abb. 27: GA der CHEP Messung A unter Sevofluran
(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert)

Tab. 20: Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der CHEP Messung A unter Sevofluran (Mittelwerte \pm Standardabweichung, n = Anzahl der Vergleiche)

Differenzen	Latenzen N2 (ms)	Amplituden P1-N2 (μ V)
II-I	$-4,6 \pm 54,3$ (n=2)	$-4,51 \pm 3,10$ (n=7)*
III-I	-	$-5,45 \pm 2,70$ (n=6)*

*p < 0,05

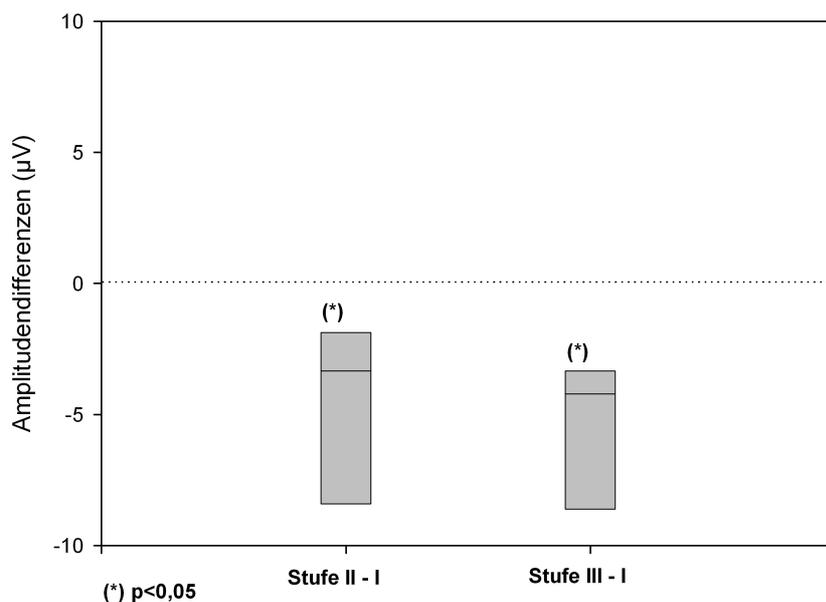


Abb. 28: Boxplot der Amplitudendifferenzen der CHEP Messung A unter Sevofluran

3.6.2.2 Messung B

Es ergaben sich für die Latenzen von N2 zwischen Stufe I und II keine signifikanten Veränderungen. In den AA von Stufe III war bei keinem Probanden ein evoziertes Potential identifizierbar. Die AA von 3 Probanden konnten in Stufe III Null gesetzt werden. Es wurden keine statistisch signifikanten Veränderungen der Amplituden P1-N2 zwischen Stufe I und Stufe II und III beobachtet (vgl. Tab. 21, 22). Bei der Auswertung des GA war eine Zuordnung der Peaks nicht eindeutig möglich. Bereits in Stufe I war hier kein deutliches Signal sichtbar (vgl. Abb. 29).

Tab. 21: AA der CHEP Messung B unter Sevofluran
(Mittelwerte \pm Standardabweichung)

AA	Latenzen (ms)		Amplituden (μ V)
Stufe	P1	N2	P1-N2
I	343,8 \pm 33,7	439,0 \pm 40,9	2,84 \pm 0,98
II	316,0 \pm 14,3	414,3 \pm 27,3	1,03 \pm 1,33
III	-	-	0

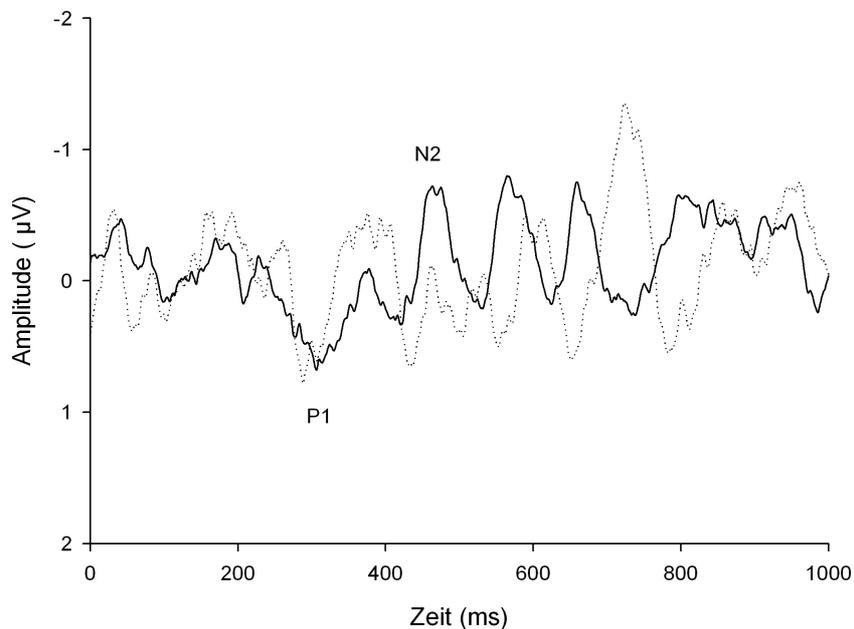


Abb. 29: GA der CHEP Messung B unter Sevofluran
(Stufe I: durchgezogene Linie; Stufe II: punktiert)

Tab. 22: Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der CHEP Messung B unter Sevofluran (Mittelwerte \pm Standardabweichung, n = Anzahl der Vergleiche)

Differenzen	Latenzen N2 (ms)	Amplituden P1-N2 (μ V)
II-I	$-38,7 \pm 25,1$ (n=3)	$-1,67 \pm 2,16$ (n=7)
III-I	-	$-3,25 \pm 0,72$ (n=3)

3.6.3 Abschätzung der Leitungsgeschwindigkeit von Kontakthitzestimuli

Die Leitungsgeschwindigkeit von Kontakthitzestimuli wurde mit Hilfe der mittleren Latenz des ersten Peaks P1 und der ungefähren Strecke vom Stimulationsort zum Gehirn abgeschätzt. Der Mittelwert von P1 in Stufe I der Messung A lag bei 353,2 ms. Von dieser Latenz musste allerdings noch ein Wert abgezogen werden, der die Zeit widerspiegelt, bis die Nozizeptoren durch den Hitzestimulus erregt werden. Der Mittelwert der Reizintensität in Messung A lag bei 53,5°C. Herstellerangaben zufolge wird die maximale Temperatur der Thermode von 55°C, bei einer Ausgangstemperatur von 32°C und einer Aufheizrate von 70 K/s, nach etwa 250 ms erreicht. Nach der Ansicht von Iannetti et al., die sich ebenfalls mit CHEP beschäftigten, müsste die Aktivierung der Nozizeptoren in der zweiten Hälfte der 250 ms erfolgen. Denn Iannetti et al. gingen davon aus, dass durch Kontakthitzestimuli zuerst Typ 2 AMH Nozizeptoren aktiviert werden, deren Reizschwelle bereits bei etwa 46°C liegt. Die Nozizeptoren werden somit vermutlich bereits vor der überschwellig schmerzhaften Zieltemperatur erregt [65]. Zudem kommt es wahrscheinlich zu Verzögerungen bei der Temperaturzunahme auf der Ebene der Rezeptoren, da diese einige μ m unter der Hautoberfläche liegen [42] [65]. Daher wurde von der P1-Latenz 150 ms abgezogen. Nach der Subtraktion ergab sich für die Zeit ein Mittelwert von 203,2 ms. Die Strecke wurde auf 70 cm geschätzt. Für die Leitungsgeschwindigkeit ergab sich damit nach der Berücksichtigung der vorangestellten Überlegungen ein Wert von etwa $3,5 \pm 0,4$ m/s.

3.7 Vektoren

Bei Betrachtung der Vektordarstellung zeigt sich mit steigender Sevoflurankonzentration eine synchrone Abnahme der VPEP- und CHEP-Amplituden (Messung A) P1-N2 (VPEP: I-II: 74,3 %; I-III: 91,4%; CHEP: I-II: 85,1 %; I-III: 100 % (6 AA, deren Amplituden alle Null gesetzt wurden); vgl. Abb. 30). Unter steigender Ketaminkonzentration

steht dagegen eine kontinuierliche Amplitudenabnahme der VPEP (I-II: 48,8%, I-III: 76,7%) einer im Vergleich zu Stufe II geringere Amplitudenabnahme der CHEP (Messung A) in Stufe III gegenüber (I-II: 32,3%, I-III: 24,3%; vgl. Abb. 31).

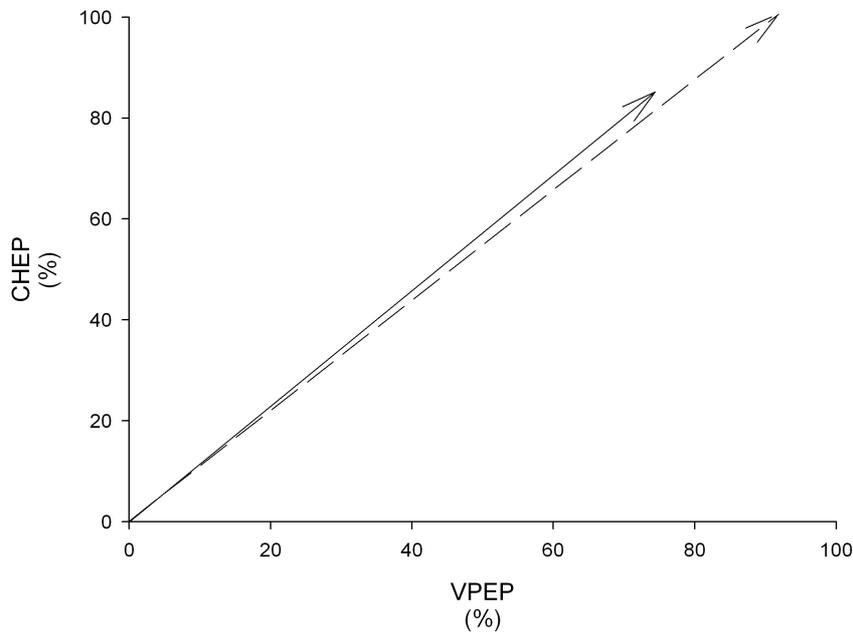


Abb. 30: Vektordarstellung der Veränderungen der CHEP- und VPEP-Amplituden unter Sevofluran (I-II: durchgezogener Pfeil; I-III: gestrichelter Pfeil)

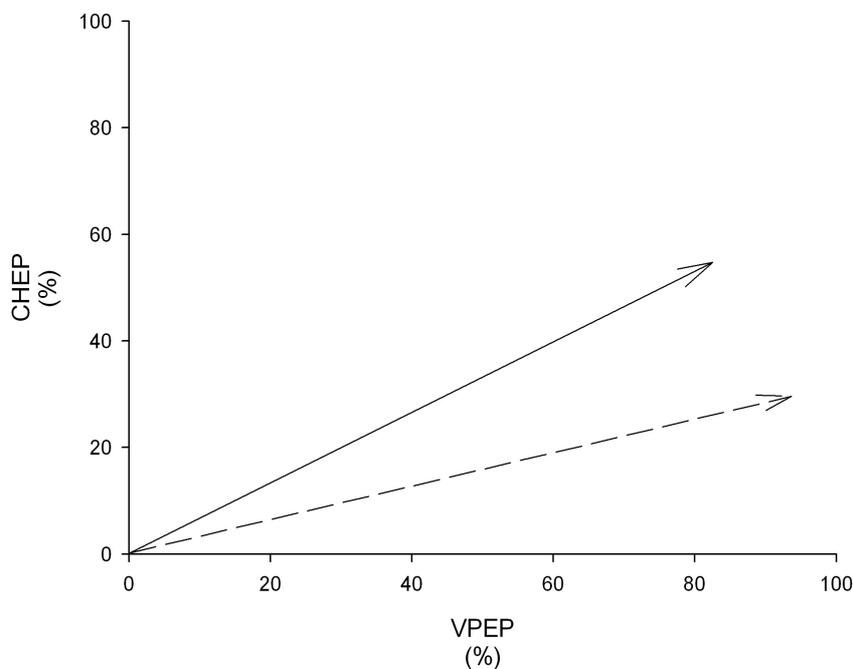


Abb. 31: Vektordarstellung der Abnahme der CHEP- und VPEP-Amplituden unter S-Ketamin (I-II: durchgezogener Pfeil; I-III: gestrichelter Pfeil)

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den dosisabhängigen Veränderungen der akustisch und viszeral evozierten Potentiale auch das Verhalten von kontakthitze-evozierten Potentialen unter S-Ketamin und Sevofluran untersucht.

4.1 Untersuchung der Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz

4.1.1 Vergleich von Ergebnissen und Methodik der Ableitung akustisch evozierter Potentiale mit Normalwerten aus der Literatur

Zur Ableitung der akustisch evozierten Potentiale wurden Klicktöne mit einer Frequenz von $8,3 \text{ Hz} \pm 10 \%$ Interstimulus Variabilität verwendet. Damit befindet sich die Reizfrequenz in dem von der Literatur vorgegebenen Bereich, der etwa zwischen 6 Hz und 9,3 Hz liegt [4] [66] [17] [67]. Für die Mittelung der AEP haben sich 500-1000 Sweeps etabliert und gelten als ausreichend [4]. Es wurden jeweils etwa 4000 Sweeps gemittelt und diese liegen somit deutlich über der häufig verwendeten Sweepezahl. Die von uns applizierte Reizlautstärke von 70 dB ermöglicht eine stabile Generierung der AEP [5]. Das heißt, die Reize sind bei dieser Lautstärke deutlich hörbar und werden zugleich gut toleriert. Bei der Analyse der AEP wurde das Signal mit einem Bandpassfilter von 26 bis 400 Hz digital gefiltert [68]. Häufig werden AEP über Cz gegenüber verbundenen Ohr läppchen als Referenz, d. h. A1 und A2 nach dem internationalen 10/20-System, abgeleitet [4] [67]. Eine andere Möglichkeit besteht darin, wie hier von einer über dem Mastoid platzierten Elektrode TP9 gegenüber einer zentral gelegenen Referenzelektrode FCz abzuleiten [4]. Die Benennung der verschiedenen Peaks erfolgte nach Picton et al. [6]. Wir konzentrierten uns vor allem auf die Analyse von Pa und Nb. Denn in mehreren Untersuchungen zeigten sich abhängig vom verwendeten Anästhetikum dosisabhängige Veränderungen der Amplituden und Latenzen dieser Komponenten [4].

Wie in Tab. 23 zu erkennen ist, sind die vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf die Mittelwerte der Latenzen der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz in Stufe I mit Normalwerten aus der Literatur vergleichbar. Die Werte der vorliegenden

Studie wurden als Mittelwerte aus den MLAEP-Latenzen beider Medikamentengruppen berechnet.

Tab. 23: Vergleich der MLAEP-Latenzen mit Normalwerten aus der Literatur.

	Anzahl der Probanden	Pa (ms)	Nb (ms)
Vorliegende Studie	30 (29)*	31,9	45,5
Picton [6]	20	25,0	36,0
Newton [69]	8	29,6	44,9
Schwender [17]	20	30,4	47,5

* Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Probanden

4.1.2 Einfluss von Ketamin auf akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz

Die Untersuchung der Wirkung von Ketamin auf akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz war bereits Gegenstand mehrerer Studien [55].

Smith und Kraus konnten in einer tierexperimentellen Studie zeigen, dass Ketamin in einer Konzentration von 100 mg/kg zu dosisabhängigen Latenzverlängerungen und Amplitudenreduktionen führt. Im Vergleich mit anderen Anästhetika wie Phenobarbital wurden die MLAEP durch Ketamin allerdings nur geringfügig beeinflusst [70].

In einer Studie von Schwender et al. wurden die Veränderungen der MLAEP im Rahmen der Narkoseeinleitung mit Propofol (2,5 mg/kg) und Ketamin-Razemat (2,5 mg/kg) untersucht [71]. Im Gegensatz zu Propofol, das eine Unterdrückung der MLAEP bewirkte, führte die Ketaminanästhesie im Vergleich zum Wachzustand zu unveränderten MLAEP. Der fehlende Effekt von Ketamin auf die MLAEP wurde als Zeichen einer unzureichenden Ausschaltung der akustischen Wahrnehmung gedeutet und in einen Zusammenhang mit den typischen Halluzinationen und Träumen gebracht, die unter der dissoziativen Anästhesie mit Ketamin auftreten [71]. Schwender et al. konnten ihre Ergebnisse in einer erweiterten Studie bestätigen. Die Narkoseinduktion mit Ketamin-Razemat (2 mg/kg) führte unter diesen Bedingungen zu keinen Veränderungen der Latenzen und Amplituden der MLAEP [17]. Eine Untersuchung von S-Ketamin mit einer Konzentration von 1 mg/kg zur Narkoseeinleitung zeigte auch für das Isomer trotz unterschiedlicher pharmakologischer Eigenschaften keine Wirkung auf die MLAEP [72]. Schwender et al. kamen daher zu dem Schluss, dass die Verarbeitung akustischer Reize im primären akustischen Kortex des Temporal-

lappens unter Ketamin erhalten bleibt und eine Unterdrückung der auditiven Information auf einer höheren kortikaler Ebene stattfinden müsse [17] [72].

In neueren Studien wurde der Einfluss von Ketamin auf den AEP-Index (AAI) untersucht. Bei dem AAI handelt es sich um einen Index, der nicht wie der Bispektrale Index (BIS) direkt aus dem EEG, sondern aus den AEP berechnet, jedoch auch zur Überwachung der Narkosetiefe verwendet wird. Es wurde in einer Studie beobachtet, dass der AAI im Rahmen der Narkoseeinleitung mit Propofol (2 mg/kg), Thiopental (4 mg/kg) und Midazolam (0,1 mg/kg) abnahm. Dagegen kam es unter Ketamin (1 mg/kg) zu einem signifikanten Anstieg des AAI [73]. In einer Studie von Vereecke et al. führte Ketamin bei gleichzeitiger Infusion von Propofol zu keinen Veränderungen des AAI. Allerdings nahmen die BIS-Werte nach der Gabe von Ketamin zu [74]. Damit lässt der BIS bei der Ketaminanästhesie vermutlich keine Rückschlüsse auf die Narkosetiefe zu.

In der vorliegenden Studie zeigten die Latenzen und Amplituden von Nb unter S-Ketamin zwischen den verschiedenen Stufen nur geringe, nicht signifikante Unterschiede. Wir konnten damit in unseren Versuchen bestätigen, dass Ketamin die MLAEP kaum verändert. Ein wichtiger Unterschied zu den zuvor genannten Studien ist die Tatsache, dass wir S-Ketamin in geringeren subanästhetischen Konzentrationen von bis zu 0,5 mg/kg verwendeten.

4.1.3 Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz unter Sevofluran

Das Verhalten der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz nach der Gabe von Sevofluran und von anderen volatilen Anästhetika wurde inzwischen durch mehrere Arbeitsgruppen untersucht.

Schwender et al. haben in einer Studie die Effekte von steigenden endexpiratorischen Konzentrationen von Sevofluran auf die akustisch evozierten Potentiale ermittelt [67]. Nach der Prämedikation mit Chlorazepam, der Narkoseeinleitung mit Etomidat (0,2 mg/kg) und der Muskelrelaxierung mit Vecuronium (0,1 mg/kg) wurden die AEP im Wachzustand und unter endexpiratorischen Sevoflurankonzentrationen von 0,5, 1,0, 1,5 und 2,0 Vol.% abgeleitet. Es zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme der Latenzen und eine Abnahme der Amplituden der MLAEP. Unter 2,0 Vol.% Sevofluran, was etwa 1 MAC entspricht, waren die MLAEP weitgehend unterdrückt.

Aufgrund dieser Ergebnisse nahmen die Autoren an, dass Sevoflurankonzentrationen von mehr als 1,5 Vol.% Phänomene wie intraoperative Wachheit und akustische Wahrnehmungen weitgehend unterdrücken müssten. Im Vergleich mit den Veränderungen der MLAEP war nur eine geringe Zunahme der Latenzen der Hirnstamm potentials festzustellen [67].

In einer Studie von Tatsumi et al. wurden die Veränderungen der MLAEP und des Energiespektrums des EEG unter Sevofluran untersucht [75]. Charakteristika des EEG-Frequenzinhaltes lassen sich beispielsweise durch Eckfrequenzen bestimmen. Die Eckfrequenz ist dabei so definiert, dass unterhalb dieser Frequenz ein bestimmter Anteil der Gesamtenergie des Signals enthalten ist, wobei die spektrale Eckfrequenz (SEF95, 95% der Energie unterhalb SEF95) und die Medianfrequenz (MF, 50% der Energie unterhalb SEF95) wichtige Vertreter sind [76]. Die Betrachtung dieser Kenngrößen erlaubt im Vergleich zum komplexen Roh-EEG eine einfachere Erfassung von Signaleigenschaften, die mit der Narkosetiefe in Zusammenhang gebracht werden. Die Messungen erfolgten im Wachzustand und nach der Gabe von 0,25, 0,5, 1,0 und 1,5 Vol.% Sevofluran in einem Gemisch von 50 % Lachgas und Sauerstoff. Lachgas könnte die Ergebnisse beeinflusst haben, hatte aber in anderen Studien einen eher geringen Effekt auf die MLAEP [16]. Wie auch in den Ergebnissen von Schwender et al. waren die MLAEP in ihren Latenzen dosisabhängig verzögert und in ihren Amplituden reduziert. Die Betrachtung der EEG-Parameter, wie der SEF95 und der MF, zeigte eine signifikante Abnahme der resultierenden Frequenzen. Allerdings waren die Effekte bei niedrigen Sevoflurankonzentrationen im Vergleich mit den MLAEP geringer [75].

Die MLAEP erfahren auch unter anderen volatilen Anästhetika wie Enfluran, Halothan, Isofluran und Desfluran dosisabhängige Zunahmen der Latenzen und Reduktionen der Amplituden [77] [78] [79].

Die Ergebnisse der vorgestellten Studien weisen darauf hin, dass unter Sevofluran - ähnlich wie auch unter anderen volatilen Anästhetika - vor allem die frühe kortikale Verarbeitung von akustischen Reizen dosisabhängig gehemmt wird.

Unsere Ergebnisse stimmen in Bezug auf die Veränderungen der Latenzen der MLAEP unter Sevofluran mit den vorgestellten Studien überein. Die Latenzen von Nbnahmen von Stufe I ohne Medikament zu Stufe III mit einer Sevoflurankonzentration von 0,8 Vol.% signifikant zu. Dagegen ergaben sich hinsichtlich der Amplituden Pa-Nbn keine signifikanten Veränderungen. Ein möglicher Grund für die geringe Ver-

änderung der Amplituden könnten zum einen die relativ niedrigen Konzentrationen von Sevofluran sein. Zudem gilt es zu bedenken, dass in Stufe III nur noch die AA von 11 Probanden ausgewertet werden konnten. Gerade unter Sevofluran kam es aufgrund der durch dieses Medikament häufig induzierten Übelkeit im Vergleich zu Ketamin zu einer höheren Ausfallrate. Außerdem konnten vor allem unter der hohen Sevoflurankonzentration immer wieder Bewegungen der Probanden beobachtet werden. In den zuvor vorgestellten Studien war von keinem gesteigerten Bewegungsbedürfnis der Probanden die Rede, was vermutlich auf die zahlreichen zusätzlichen Medikamente, wie z. B. die Muskelrelaxanzien, zurückzuführen ist [67] [75]. Hinsichtlich auftretender Muskelartefakte waren somit die Bedingungen für die Ableitung evozierter Potentiale unter Sevofluran in diesen Studien besser.

Die Zunahme der Latenzen von Nb spiegelt vermutlich die sedierende Wirkung von Sevofluran wider. Auch die klinische Beobachtung unterstützt die erkennbare Veränderung der Latenzen. Die Probanden waren mit zunehmenden Sevoflurankonzentrationen benommener und schläfriger als unter Ketamin, reagierten aber noch auf verbale Aufforderungen und verloren nicht das Bewusstsein.

4.3 Untersuchung der viszeralen schmerzevozierten Potentiale

4.3.1 Vergleich von Ergebnissen und Methodik der Ableitung viszeraler schmerzevozierter Potentiale mit Normalwerten aus der Literatur

Zur Erzeugung der viszeralen schmerzevozierten Potentiale wurden die Probanden im Mittel mit einem elektrischen Reiz von 35 mA im distalen Ösophagus stimuliert. Dieser Reiz musste schmerzhaft, aber noch tolerierbar sein. Zwischen anderen Studien gibt es zum Teil deutliche Unterschiede hinsichtlich der Reizintensität [24] [26] [27] [29]. Die Amplitudenhöhe der viszeral evozierten Potentiale steigt mit zunehmender Intensität der Stimulation, während die Latenzzeiten mit steigender Reizintensität abnehmen [21] [27].

Die in verschiedenen Studien zum Einsatz kommende Reizfrequenz variierte zumeist zwischen 0,1 und 1,0 Hz [21] [26] [27] [29]. Die Wahl der Reizfrequenz beeinflusst zum einen die Dauer der Untersuchung, zum anderen führen hohe Reizfrequenzen zu Amplitudenveränderungen der evozierten Potentiale. So ist nach Frieling et al. die Stimulation mit einer hohen Frequenz, wie z. B. 1 Hz, mit einer kleineren Amplitude

assoziiert als eine seltenere Stimulation mit einer niedrigeren Frequenz (0,1-0,2 Hz) [21]. Die von uns verwendete Frequenz lag bei 0,125 Hz. Da sich diese Frequenz im Bereich von 0,1 bis 0,2 Hz befindet, sollten sich supprimierende Einflüsse auf die Amplituden der evozierten Potentiale in Grenzen gehalten haben.

Bei der Auswertung der VPEP wurden die Signale zwischen 0,5 und 12 Hz gefiltert. Die Wahl des Filterbereichs ist angelehnt an Frøbert et al., die sich ebenfalls intensiv mit VPEP beschäftigten [27].

Insgesamt wurden die Probanden auf jeder Stufe mit 200 Reizen stimuliert. Jeweils nach 50 Stimuli wurde eine kurze Pause eingelegt um eine Habituation an den Reiz weitgehend zu vermeiden. Damit orientierten wir uns an den Ergebnissen von Hobson et al., die mit dieser Stimulusanzahl bereits in mehreren Studien reproduzierbare viszeral evozierte Potentiale ableiten konnten [23] [24] [80].

Der Stimulationskatheter wurde von der Nasenöffnung etwa 35 cm in den distalen Ösophagus vorgeschoben. Diese Vorgehensweise ist vergleichbar mit der in anderen Untersuchungen. So wurde in einer Studie von Hobson et al. sowie in einer weiteren von Hobday et al. der Stimulationskatheter 5 cm kranial des unteren Ösophagussphinkters platziert [23] [24]. Auch in einer Studie von Frøbert et al. sollte eine Stimulation des distalen Ösophagus erfolgen, wozu der Katheter 38 cm von der Nasenöffnung entfernt an der Ösophaguswand fixiert wurde [27].

Wie in den meisten übrigen Studien, die sich mit VPEP beschäftigt haben, konnten wir bei der Auswertung der evozierten Potentiale eine charakteristische triphasische Antwort mit 3 Peaks identifizieren [23] [27]. In unserer Studie handelte es sich dabei um N1, P1 und N2. Ein wichtiger Unterschied zu den anderen Studien ist in der Platzierung der aktiven und passiven Elektrode zu sehen. In aller Regel wurden viszeral evozierte Potentiale über eine aktive Elektrode bei Cz gegenüber einem oder beiden Ohrläppchen als Referenz abgeleitet [23] [24] [27]. Wir dagegen haben, wie auch schon bei der Ableitung der AEP, die VPEP in entgegengesetzter Richtung von TP9 gegenüber der Referenzelektrode FCz abgeleitet. Der Grund für diese Entscheidung liegt vor allem darin, dass wir die Platzierung der aktiven Elektrode und der Referenzelektrode über den gesamten Versuch konstant halten wollten, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Messungen zu ermöglichen. Die Wahl einer entgegengesetzten Ableitungsrichtung führt auch zu umgekehrten Vorzeichen der Amplitudenwerte. Damit entsprechen die Peaks P1, N1 und P2, die in den vorgestellten Studien beobachtet wurden, den von uns analysierten Peaks N1, P1 und N2. Zur

Veranschaulichung zeigt Abb. 32 zunächst ein viszeral evoziertes Potential einer Studie von Hobson et al., in der evozierte Potentiale nach mechanischer und elektrischer Stimulation des Ösophagus miteinander verglichen wurden [23]. Abb. 33 stellt zum Vergleich das Grand Average der Stufe I unserer Ketamingruppe dar. Im Gegensatz zu Abb. 20 ist in Abb. 33 das Vorzeichen der Amplitudenwerte vertauscht. Das Ergebnis ist ein zu Abb. 32 ähnliches triphasisches Signal. Auch die Peaks wurden für dieses Beispiel entsprechend umbenannt, womit eine Vergleichbarkeit zu bisherigen Arbeiten erreicht werden sollte.

Bei der Auswertung der VPEP wurde besonderen Wert auf die Auswertung der Peaks P1 und N2 gelegt, da nach der Analyse der AA bei diesen Komponenten die größten Veränderungen bei zunehmenden Konzentrationen von Ketamin und Sevofluran festzustellen waren. Bisher liegen noch keine weiteren Untersuchungen vor, die sich mit dem Verhalten der VPEP unter Ketamin oder Sevofluran beschäftigt haben.

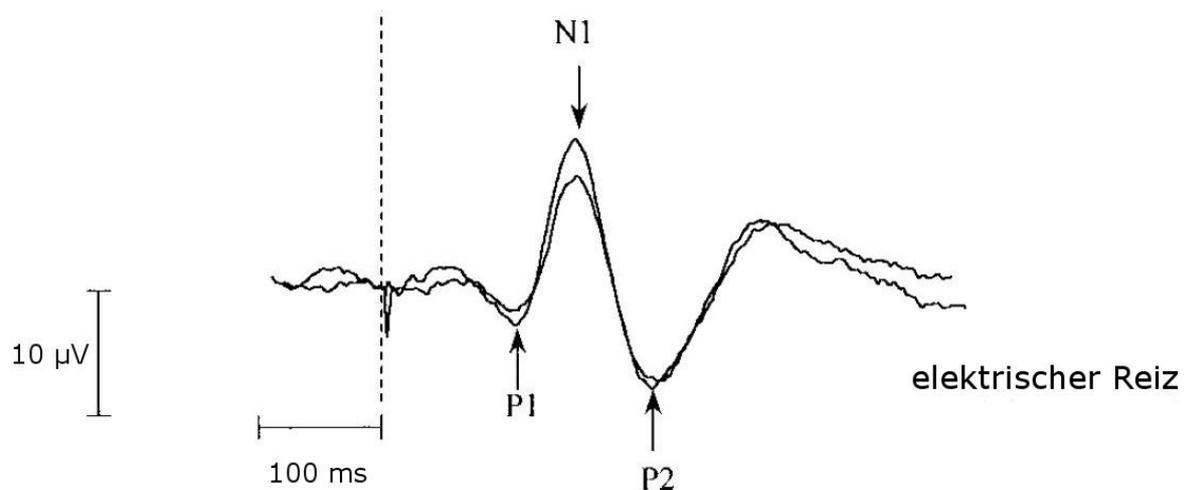


Abb. 32: Evoziertes Potential nach elektrischer Stimulation des Ösophagus eines Probanden im Rahmen einer Studie von Hobson et al. Modifiziert nach [23].

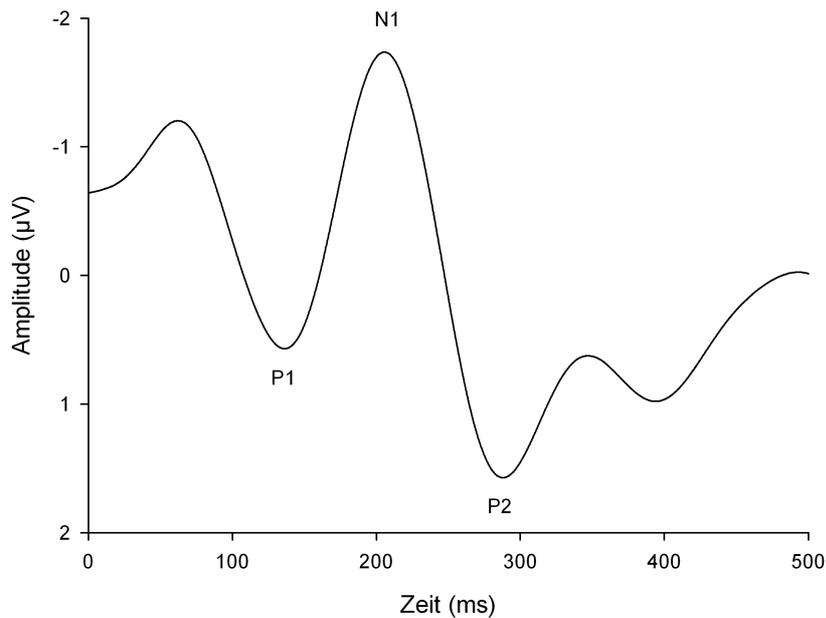


Abb. 33: Grand Average der Stufe I der VEP unter Ketamin mit vertauschtem Vorzeichen der Amplitudenwerte

Beim Vergleich der Latenzen von P1 und N2 in der Stufe I unseres Versuchs mit den Ergebnissen von 3 ausgewählten Studien fällt auf, dass die Latenzen unserer Ergebnisse im Mittel mehr als 50 ms länger sind (siehe Tab. 24) [23] [24] [27]. Neben technischen Unterschieden könnte die Ursache unter anderem in der höheren Probandenanzahl unserer Studie zu finden sein. Denn auch zahlreiche unserer Probanden wiesen N2-Latenzen von etwa 250 ms auf. Die Latenzen anderer Probanden lagen allerdings bis zu 100 ms höher. In jedem dieser Fälle war jedoch ein deutlich identifizierbares evoziertes Potential zu erkennen. Das unterschiedliche Ergebnis der Latenzen im Vergleich mit anderen Studien scheint somit auf eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität zurückzuführen zu sein.

Die in Tab. 24 aufgeführten Werte unserer Studie wurden als Mittelwerte aus den VEP-Latenzen beider Medikamentengruppen berechnet. Da die Peaks N1 und P2 der vorgestellten Studien unseren Peaks P1 und N2 entsprechen, wurden diese P1 bzw. N2 zugeordnet und in der Tabelle eingetragen.

Tab. 24: Vergleich der VPEP-Latenzen ohne Medikament mit Normalwerten aus der Literatur.

	Anzahl der Probanden	P1 (ms)	N2 (ms)
Vorliegende Studie	30 (24)*	214,4	314,5
Frøbert [27]	12	141,0	227,0
Hobson [23]	6	161,0	249,2
Hobday [24]	10	157,0	228,0

* Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Probanden

4.3.2 Untersuchung der Übertragungswege und der Leitungsgeschwindigkeit viszeraler Stimuli

Die Untersuchung der Aktivierung von afferenten viszerale Nervenfasern und die Analyse der Weiterleitung viszeraler Schmerzreize standen bereits im Mittelpunkt abgeschlossener Studien. Durch die Beschäftigung mit diesen Vorgängen hofft man vor allem die pathophysiologischen Grundlagen von funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen genauer erforschen zu können [23] [29].

Hobson et al. kamen zu dem Ergebnis, dass viszerale ösophageale Reize nach elektrischer und auch nach mechanischer Stimulation vermutlich über eine Kombination von vagalen und spinalen afferenten Nervenfasern übertragen werden [23]. Zuvor gingen unter anderem Tougas et al. davon aus, dass ösophageale Stimuli hauptsächlich über vagale Afferenzen fortgeleitet werden. Sie beobachteten, dass evozierte Potentiale nach elektrischer Stimulation des Ösophagus eine ähnliche Morphologie wie evozierte Potentiale nach direkter vagaler Stimulation besitzen [81]. Die Ansicht von Hobson et al. wird durch Studien unterstützt, die sich mit der zentralen Verarbeitung ösophagealer Stimuli unter Verwendung funktioneller bildgebender Verfahren wie der Positronenemissionstomographie und der fMRT beschäftigt haben. Es wurde beobachtet, dass durch schmerzhafte und durch nicht schmerzhafte ösophageale Reize neben dem primären somatosensorischen Kortex Teile des limbischen Systems, wie z. B. die Insula, aktiviert werden [29] [82] [83]. Bei dem primären somatosensorischen Kortex handelt es sich um ein Areal, das Informationen von spinalen, nicht aber von vagalen Nervenfasern, erhält. Dagegen erreichen die Insula eine Kombination von Informationen vagaler und spinaler Nervenfasern [23]. Hobson et

al. nahmen daher an, dass bei der Übertragung ösophagealer Reize sowohl spinale als auch vagale Afferenzen eine Rolle spielen.

Neben dem Übertragungsweg viszeraler Stimuli beschäftigten sich Hobson et al. auch mit der Leitungsgeschwindigkeit viszeraler Nervenfasern. Zur Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit wurde die Speiseröhre an zwei unterschiedlichen Stellen, 5 cm und 15 cm über dem unteren Ösophagussphinkter, stimuliert. Dann wurde nach Ableitung der evozierten Potentiale die Differenz aus den Latenzen des ersten Peaks P1 beider Stimulationsorte gebildet. Mit diesen Informationen konnte bei bekannter Strecke von 10 cm die Übertragungsgeschwindigkeit ösophagealer Stimuli berechnet werden. Die durchschnittliche Leitungsgeschwindigkeit nach elektrischer Stimulation ergab einen Wert von $8,6 \pm 2,3$ m/s. Die Autoren schlossen daraus, dass die erste Komponente P1 vermutlich über dünn myelinisierte A- δ -Fasern vermittelt wird. Hobson et al. gingen zudem davon aus, dass auch unmyelinisierte C-Fasern bei der elektrischen Stimulation des Ösophagus aktiviert werden. Denn in tierexperimentellen Studien zeigte sich die Existenz von C-Fasern und A- δ -Fasern sowohl in vagalen als auch in spinalen Afferenzen. Diese Fasern wiesen darüber hinaus nach Applikation eines ösophagealen Schmerzreizes ähnliche Reizschwellen auf [23].

Auch andere Untersuchungen, die sich mit der Leitungsgeschwindigkeit viszeraler Nervenfasern beschäftigt haben, stimulierten den Ösophagus an zwei unterschiedlichen Stellen, um die Geschwindigkeit berechnen zu können. Wie schon in der Studie von Hobson et al. ergaben sich dabei nach elektrischer Stimulation des Ösophagus Leitungsgeschwindigkeiten viszeraler Stimuli in einem Bereich von 7 bis 11 m/s, was auf eine Fortleitung über dünn myelinisierte A- δ -Fasern hindeutet [21] [84].

Wir haben in unserer Studie die Speiseröhre nur an einer Stelle stimuliert und konnten daher die Übertragungsgeschwindigkeit ösophagealer Stimuli nur mit Hilfe der Latenz des ersten Peaks der VPEP abschätzen. Unsere Methode wird limitiert durch die unbekannte Länge der Nervenfasern vom Ösophagus zu den primären kortikalen Arealen, welche auf einen Wert von 45 cm geschätzt werden musste. Nach unseren Berechnungen ergab sich eine Leitungsgeschwindigkeit von ca. $3,2 \pm 0,6$ m/s. Damit liegt die Geschwindigkeit höher als die von unmyelinisierten C-Fasern, die meist über eine Leitungsgeschwindigkeit von unter 2 m/s verfügen [34]. Aber sie liegt auch niedriger als die Geschwindigkeit, die in den zuvor genannten Arbeiten berechnet wurde. Als wichtige Limitation der in diesen Studien verwendeten Methode zur Bestimmung der Leitungsgeschwindigkeit ist jedoch anzuführen, dass der Ösophagus wahr-

scheinlich nicht einheitlich innerviert ist. So zeigten sich in einer Studie von Frøbert et al. nach schmerzhafter elektrischer Stimulation des Ösophagus von 12 Probanden im Vergleich zu einer zuvor erfolgten Stimulation des distalen Ösophagus signifikant höhere Latenzen an einem 10 cm weiter rostral gelegenen Stimulationsort [27]. Vor diesem Hintergrund erscheint die von Hobson et al. und anderen verwendete Methode der Bildung von Latenzdifferenzen bei von distal nach proximal abnehmender Leitungsgeschwindigkeit als wenig geeignet, um eine zuverlässige Bestimmung der Übertragungsgeschwindigkeit ösophagealer Stimuli zu gewährleisten. Nimmt man allerdings die Latenzwerte des ersten Peaks der Studie von Hobson et al. (97,7 ms) und berechnet unter Annahme einer Strecke von 45 cm die Leitungsgeschwindigkeit, so ergibt sich wie auch bei unseren Berechnungen ein niedriger Wert von nur 4,6 m/s [23].

Auch wenn unsere Abschätzung aufgrund der im Vergleich zu anderen Studien insgesamt höheren Latenzen des ersten Peaks vermutlich nur eine untere Schranke für die tatsächliche Übertragungsgeschwindigkeit angibt, weisen die Ergebnisse doch darauf hin, dass die erste Komponente der VPEP wahrscheinlich über dünn myelinisierte A- δ -Fasern vermittelt wird.

4.3.3 Verhalten viszeraler schmerzevozierter Potentiale unter Ketamin

Der Einfluss von Ketamin auf akustische oder verschiedene somatosensorisch evozierte Potentiale wurde bereits in mehreren Studien untersucht [55]. In der Literatur finden sich allerdings bisher keine Studien, die sich mit den Veränderungen viszeraler schmerzevozierter Potentiale unter Ketamin beschäftigt haben.

Am ehesten lassen sich VPEP mit schmerzkorrelierten somatosensorisch evozierten Potentialen, die als Antwort auf elektrische Stimuli erzeugt werden, vergleichen. Da beide evozierte Potentiale nach schmerzhafter elektrischer Stimulation entstehen, müssten die Reize jeweils vor allem über dünn myelinisierte A- δ -Fasern und nicht-myelinisierte C-Fasern übertragen werden [34]. Auch die Latenzen des ersten Peaks liegen in einem ähnlichen Bereich von etwa 100-150 ms. Die Morphologie schmerzkorrelierter SEP erinnert zudem an diejenige der VPEP [55].

Hinsichtlich des Übertragungsweges bestehen aber auch Unterschiede. Wie in dem vorhergehenden Abschnitt dargelegt, werden ösophageale Reize nach elektrischer Stimulation aller Wahrscheinlichkeit nach über eine Kombination von vagalen und

spinalen Afferenzen übertragen [23]. Schmerzhaft elektrische Stimuli zur Erzeugung schmerzassoziierter SEP werden dagegen über spinale Afferenzen des nozizeptiven Systems fortgeleitet [34].

Darüber hinaus gibt es mehrere Unterschiede zwischen somatischem Schmerz, d. h. Schmerz der von der Haut, von Muskeln, Gelenken, Knochen oder von Bindegewebe ausgeht, und viszeralem Schmerz. Unterschiede umfassen z. B. einen niedrigen Anteil afferenter viszeraler Nervenfasern im Vergleich zu denen somatischen Ursprungs oder auch eine unterschiedliche Zusammensetzung der Rezeptoren. Außerdem zeigte sich, dass durch viszeralem und somatischem Schmerz unterschiedliche Hirnareale aktiviert werden [85].

Die Ableitung schmerzkorrelierter SEP erfolgt zudem im Gegensatz zu den VPEP nach invasiver Anwendung von elektrischen Stimuli. Dieses von Bromm und Meier entwickelte invasive Verfahren wurde inzwischen in mehreren Studien eingesetzt [86] [87]. Es werden hierbei Stromimpulse über eine intrakutane Elektrode an einem Finger der nicht-dominanten Hand verabreicht. Die Elektrode kommt so in unmittelbarer Nähe der myelinisierten A- δ -Fasern und der nicht-myelinisierten C-Fasern zu liegen [86].

Aufgrund der zuvor genannten Parallelen sollen zunächst die Ergebnisse von Arbeitsgruppen vorgestellt werden, die sich unter Ketamin mit schmerzkorrelierten SEP nach elektrischer Stimulation beschäftigt haben.

In einer Studie von Kochs et al. führte die Gabe von 0,5 mg/kg Ketamin bei den Probanden zu einer deutlichen Amplitudendepression der schmerzassozierten SEP [87]. Es zeigte sich zudem eine hohe Korrelation der Amplitudenabnahme mit den subjektiven Schmerzangaben der Versuchspersonen. Die Autoren folgerten daraus, dass die analgetische Wirkung von Ketamin mit dieser Methode quantifizierbar zu sein scheint. EEG-Veränderungen waren dagegen nicht mit Veränderungen der Schmerzwahrnehmung assoziiert. Im EEG zeigte sich zudem eine Zunahme der θ -Leistung (4 - 8 Hz) nach der Gabe von Ketamin. Die Dauer der dosisabhängigen Zunahme der θ -Aktivität wies eine starke Korrelation mit der Dauer der Bewusstlosigkeit auf. Diese Steigerung könnte damit nach der Ansicht von Kochs et al. die hypnotische Wirkung von Ketamin widerspiegeln [87].

In einer anderen placebokontrollierten Studie wurde die Wirkung von 0,5 mg/kg Ketamin-Razemat auf schmerzkorrelierte SEP untersucht. Auch in dieser Studie

wurde eine enge Verknüpfung subjektiver Schmerzangaben mit der Höhe der SEP-Amplituden beobachtet [55].

Insgesamt scheint also Ketamin in den vorgestellten Studien zu einer Amplitudenabnahme der schmerzassoziierten SEP zu führen, wobei die Reduktion der Amplituden offenbar mit den subjektiven Schmerzangaben der Probanden korreliert.

Die VPEP zeigen den Ergebnissen unserer Studie zufolge unter S-Ketamin ähnliche Veränderungen wie die schmerzassoziierten SEP nach elektrischer Stimulation. So nahmen die Amplituden P1-N2 zwischen Stufe I und Stufe II und I zu III signifikant ab. Zwischen Stufe I und IV konnte dagegen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Daraus folgt, dass die restliche im Körper verbleibende Ketaminmenge in Stufe IV nur noch eine geringe Wirkung auf die Amplituden der VPEP ausüben konnte. Hinsichtlich der Latenzen von N2 ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Es lässt sich damit nach unseren Ergebnissen eine dosisabhängige Depression der Amplituden unter Ketamineinfluss feststellen. Nozizeptive ösophageale Reize nach elektrischer Stimulation werden durch subanästhetische Ketaminkonzentrationen also unterdrückt. Unter Berücksichtigung der hohen analgetischen Potenz von Ketamin muss davon ausgegangen werden, dass dieses Medikament bei viszeralem Schmerzreizen zu einer Reduktion des Schmerzempfindens führt. Die Bewertung der Schmerzintensität durch die Probanden erfolgte in unserer Studie nicht separat auf jeder einzelnen Stufe, sondern erst nach Abschluss der Versuchsreihe. Damit lässt sich diese Annahme mit unseren Ergebnissen nicht zuverlässig beweisen. Für eine zweifelsfreie Antwort wäre hier eine Studie hilfreich, in der die Probanden auf jeder einzelnen Stufe nach ihrem subjektiven Schmerzempfinden unter steigenden Ketaminkonzentrationen befragt werden. Hinweise auf eine analgetische Wirkung von Ketamin auf viszerale Schmerzreize lieferten allerdings die Aussagen unserer Probanden nach dem Versuch. So konnten sich die Studienteilnehmer an eine deutlich reduzierte Schmerzintensität der Ösophagusreize unter Ketamin erinnern.

Auch in der Literatur lassen sich Hinweise darauf finden, dass Ketamin eine analgetische Wirkung auf viszerale Schmerzreize besitzt. In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie von Willert et al. wurde unter anderem beobachtet, dass die Gabe von Ketamin im Rahmen der elektrischen Stimulation des Ösophagus eine Erhöhung der Schmerzschwelle bewirkt [88]. Darüber hinaus führen NMDA-Antagonisten wie Ketamin den Ergebnissen tierexperimenteller Studien zufolge zu einer Minderung der Reaktion auf viszerale Schmerzreize [89].

4.3.4 Verhalten viszeraler schmerzevozierter Potentiale unter Sevofluran

Wie schon bei der Untersuchung der viszeralen schmerzevozierten Potentiale unter Ketamin sind auch für die Veränderungen der VPEP unter Sevofluran keine passenden Studien in der Literatur zu finden.

Es gibt jedoch Untersuchungen, die sich mit somatischen Schmerzreizen unter volatilen Anästhetika beschäftigt haben. Roth et al. haben in einer Studie den Einfluss von Isofluran auf laserevozierte, somatosensorisch und akustisch evozierte Potentiale untersucht [90]. Laserevozierte Potentiale werden zur objektiven Beurteilung der nozizeptiven Leitungsbahnen und der kortikalen Verarbeitung von Schmerzstimuli eingesetzt [33]. Isofluran verfügt zwar im Vergleich mit Sevofluran über unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften, induziert aber ähnliche Veränderungen der evozierten Potentiale wie andere Vertreter der volatilen Anästhetika [60]. Bei den in der Studie abgeleiteten SEP handelte es sich genau wie auch in der Untersuchung von Kochs et al., die sich mit SEP-Veränderungen unter Ketamin beschäftigten, um schmerzkorrelierte SEP nach elektrischer Stimulation [87] [90]. Auch hier kam die von Bromm et al. entwickelte Methode zum Einsatz, die sich einer invasiven Verabreichung elektrischer Stimuli bedient [86]. Das Ziel der Studie war es, eine mögliche schwache analgetische Wirkung von subanästhetischen Isoflurankonzentrationen mit Hilfe von evozierten Potentialen und der Schmerzbewertung der Stimuli durch die Probanden festzustellen. Isofluran führte zu einer signifikanten Abnahme der Amplituden der LEP, SEP und der AEP. Die Latenzen blieben dabei nahezu unverändert. Die von den Probanden bewertete Schmerzintensität wurde durch Isofluran nicht verändert. Die Arbeitsgruppe kam daher zu dem Ergebnis, dass Isofluran in subanästhetischen Konzentrationen keine oder zumindest nur eine minimale analgetische Wirkung besitzt.

Volatile Anästhetika wie Sevofluran oder Isofluran führen im Übrigen auch zu dosisabhängigen Abnahmen der Amplituden von frühen SEP nach Stimulation peripherer Nerven, wie z. B. dem N. medianus. Daneben wurde auch eine dosisabhängige Zunahme der Latenzen der SEP beobachtet [91]. Diese SEP sind allerdings nicht mit den zuvor beschriebenen schmerzassoziierten SEP vergleichbar, da es jeweils zu einer Aktivierung unterschiedlicher Nervenfasern kommt [33]. SEP nach der Stimulation peripherer Nerven sind ein etabliertes Verfahren zur Überwachung der Integrität von Nervenbahnen während Eingriffen in der Gefäßchirurgie, der Orthopädie oder in

der Neurochirurgie. Das Verfahren wurde zudem bereits zur Überwachung der Narkosetiefe vorgeschlagen, konnte sich aber bisher nicht durchsetzen [4] [55].

Die Veränderungen der VPEP unter Sevofluran lassen Ähnlichkeiten zu dem soeben aufgezeigten Verhalten der schmerzassoziierten SEP unter volatilen Anästhetika erkennen. Bei der Analyse der VPEP konnten wir in unserer Studie sowohl zwischen Stufe I und II als auch zwischen Stufe I und III eine signifikante Abnahme der Amplituden N2-P1 beobachten. Auch von Stufe I zu Stufe IV nahmen die Amplituden signifikant ab. Dies entspricht der pharmakokinetischen Einschätzung, dass Sevofluran in Stufe IV noch nicht vollständig abgeflutet war. Erwähnenswert ist zudem, dass in Stufe III mit einer Sevoflurankonzentration von 0,8 Vol.% bei 6 Probanden die Amplitude P1-N2 nicht erkennbar war und Null gesetzt wurde. In diesen Fällen war kein evoziertes Potential mehr erkennbar. Nur in den AA von 2 Probanden war in Stufe III noch ein evoziertes Potential sichtbar. Wir gehen daher davon aus, dass Sevofluran besonders in höheren Konzentrationen zu einer Unterdrückung der VPEP führt. Beim Vergleich der Latenzen von N2 zwischen den einzelnen Stufen waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Sevofluran führt in den von uns verwendeten subanästhetischen Konzentrationen zu einer Unterdrückung schmerzhafter viszeraler Stimuli. Doch wie schon zuvor für Ketamin erklärt, lässt eine Amplitudenabnahme evozierter Potentiale noch nicht auf analgetische Wirkungen eines Medikamentes schließen. Die zusätzliche Bewertung der Schmerzreize durch die Probanden unterstützt diese Einschätzung. Die Autoren der eben vorgestellten Isofluran-Studie berichteten, dass sie Isofluran vermutlich eine analgetische Wirkung zugeschrieben hätten, wenn sie sich nur auf die Ergebnisse der schmerzassoziierten SEP verlassen hätten [90].

Isofluran scheint also laut dieser Studie in subanästhetischen Konzentrationen keinen oder zumindest keinen ausgeprägten analgetischen Effekt zu besitzen. Es gibt jedoch auch Studien, die sich vor allem im Rahmen der Geburtshilfe für eine analgetische Wirkung moderner volatiler Anästhetika aussprechen. So untersuchten Toscano et al. die Wirkung einer intermittierenden Verabreichung von Sevofluran bei Wehenschmerzen. Sevofluran wurde dazu in einer endexpiratorischen Konzentration von 1,2 - 1,4 Vol.% verabreicht und die Güte der Analgesie wurde durch die Probanden mit Hilfe einer visuellen Analogskala bewertet. In dieser Studie konnte nach der Gabe von Sevofluran nahezu bei allen Patientinnen eine schmerzlindernde Wirkung beobachtet werden [92]. In einer anderen Studie, die sich an den Ergebnissen von

Toscano et al. orientierte, versuchten Yeo et al. die optimale Sevoflurankonzentration für die Behandlung von Wehenschmerzen zu bestimmen. Die Patientinnen verabreichten sich Sevofluran dabei selbst mit Hilfe eines speziellen Verdampfers. Auch in dieser Studie entfaltete Sevofluran eine schmerzlindernde Wirkung. Den Ergebnissen von Yeo et al. zufolge soll für diese Wirkung bereits eine inspiratorische Sevoflurankonzentration von 0,8 Vol.% ausreichend gewesen sein [93]. Nach Veröffentlichung dieser Studienergebnisse im British Journal of Anaesthesia zweifelten Grover und Wilkinson in einem Leserbrief die von Yeo et al. beobachtete analgetische Wirkung von Sevofluran an. Sie wiesen zunächst darauf hin, dass für Sevofluran und auch für alle anderen modernen volatilen Anästhetika bisher keine wesentliche analgetische Wirkung festgestellt werden konnte [94]. In einer Studie von Tomi et al. hatten subanästhetische Konzentrationen von Sevofluran oder Isofluran z. B. keine Auswirkung auf die Schmerzwahrnehmung der Probanden [95]. Grover und Wilkinson vermuteten, dass Yeo et al. eventuell keine direkte analgetische Wirkung von Sevofluran beobachtet haben, sondern das Ergebnis ihrer Ansicht nach auf eine leichte Veränderung des Bewusstseinsgrades oder auf die bekannte tokolytische Wirkung von Sevofluran zurückgeführt werden könnte. Yeo et al. antworteten darauf, dass sie Sevofluran nicht generell eine analgetische Wirkung zugeschrieben hätten, sondern eher speziell im Rahmen der Geburtshilfe eine schmerzlindernde Wirkung auf Wehenschmerzen festgestellt hätten [94].

Bei der Evaluation der analgetischen Wirkung von Sevofluran gilt es also immer auch die sedierenden Medikamenteneffekte zu berücksichtigen, da diese durch eine Beeinträchtigung des Bewusstseins Auswirkung auf die Wahrnehmung und damit auch auf die Schmerzwahrnehmung der Probanden haben könnten. Im Rahmen einer Versuchsreihe mit Schmerzreizen wäre es denkbar, dass nach Verabreichung von Sevofluran oder anderen sedierenden Substanzen Aussagen von Probanden einen analgetischen Effekt des Medikamentes suggerieren, während jedoch andere, direkt durch Schmerz hervorgerufene Effekte wie die Ausschüttung von Stresshormonen, die Änderung genetischer Expression von immediate early genes oder auch nur Herzfrequenz und Blutdruck weitgehend unbeeinflusst sind. Die antinozizeptive Wirkung lässt sich gerade bei Medikamenten mit sedierender Wirkung klinisch nicht eindeutig von der analgetischen Wirkung abgrenzen. Auch in der zuvor erwähnten Studie von Toscano et al. könnte, wie bereits von Grover und Wilkinson angemerkt, die

sedierende Wirkung von Sevofluran die Schmerzwahrnehmung der Probanden beeinflusst haben [92] [94].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Veränderungen schmerzkorrelierter SEP und VPEP eine analgetische Wirkung von Sevofluran nahelegen. Mehrere Studien deuten jedoch darauf hin, dass subanästhetische Konzentrationen von Sevofluran und anderen modernen volatilen Anästhetika wenn dann nur leicht analgetisch wirksam sind. In zukünftigen Studien sollten bei der Untersuchung der antinozizeptiven Potenz von Sevofluran mögliche Effekte der sedierenden Wirkung dieses Medikamentes auf die Schmerzwahrnehmung berücksichtigt werden.

4.4 Untersuchung der kontakthitzeevozierten Potentiale

4.4.1 Vergleich von Ergebnissen und Methodik der Ableitung kontakthitzeevozierter Potentiale mit der Literatur

In unserer Studie wurden die Probanden zur Erzeugung der kontakthitzeevozierten Potentiale jeweils in einer ersten Messung überschwellig schmerzhaft und in einer zweiten Messung mit einer zuvor definierten Reizstärke von 50 °C am rechten volaren Unterarm stimuliert. Der überschwellig schmerzhafteste Stimulus in Messung A lag im Mittel bei 53,5 °C. In anderen Studien, die sich ebenfalls mit der Ableitung von CHEP beschäftigt haben, konnten evozierte Potentiale erfolgreich mit Temperaturen von 41 °C bis 55 °C erzeugt werden [38] [41] [43] [46]. In mehreren Untersuchungen wurde außerdem beobachtet, dass die Amplitudenhöhe der CHEP mit zunehmender Stimulationsintensität steigt und mit den subjektiven Schmerzangaben der Probanden korreliert [38] [62].

Bei der Auswertung der CHEP wurden die Signale von 0,3 bis 30 Hz gefiltert. Damit wählten wir einen ähnlichen Filterbereich wie andere Arbeitsgruppen, die sich mit CHEP auseinandergesetzt haben [43] [46].

Unterschiede finden sich dagegen bei der Wahl des Interstimulusintervalls und der Anzahl der Reize, mit denen die Probanden stimuliert wurden. In jeder Messung und Stufe wurden die Probanden jeweils mit 40 mal 5 Hitzestimuli, d. h. insgesamt mit 200 Stimuli, gereizt. Das Intervall zwischen den einzelnen Reizen innerhalb eines Blocks von 5 Stimuli lag bei $1 \text{ s} \pm 10 \%$. Diese Blöcke waren durch ein Intervall von $8 \text{ s} \pm 10 \%$ voneinander getrennt. Durch die Interstimulus-Variabilität und durch das

Verschieben der CHEP-Thermode zwischen einem Block von 5 Hitzestimuli sollte einer möglichen Gewöhnung an den Reiz entgegengewirkt werden. In anderen Studien wurden die Probanden meist mit einer niedrigeren Anzahl von etwa 20 - 40 Reizen je Stimulationsort und Temperatur stimuliert [38] [43] [46]. Das Interstimulusintervall lag in anderen Untersuchungen zumeist zwischen 8 s und 20 s [38] [45] [62]. Hinsichtlich der Reizabfolge, der Reizanzahl und des Interstimulusintervalls lassen sich also Unterschiede im Vergleich zu unserer Studie beobachten. Wir haben uns unter anderem für relativ niedrige Interstimulusintervalle entschieden, um die Untersuchung in einem für die Probanden erträglichen Rahmen zu halten. Jeder Proband wurde immerhin über alle Stufen und Messungen mit insgesamt 1200 Hitzereizen stimuliert.

Studien, die sich zuvor mit CHEP beschäftigt haben, konnten bei der Auswertung der evozierten Potentiale einen negativen und einen positiven Peak identifizieren [38] [43]. Bei der Analyse der CHEP unserer Studie waren ebenfalls 2 Peaks zu erkennen, die wir analog zu den VPEP mit P1 und N2 benannten. Wie bereits bei den VPEP besteht ein wichtiger Unterschied zu anderen Studien in der Platzierung der aktiven und passiven Elektroden. CHEP wurden meistens über eine aktive Elektrode bei Cz abgeleitet. Als Referenz dienten vor allem die beiden Ohrfläppchen [41] [45] [62]. Wie schon bei der Ableitung der AEP und VPEP haben wir dagegen die CHEP in entgegengesetzter Richtung von TP9 gegenüber der Referenzelektrode FCz abgeleitet. Auch bei den CHEP führt die entgegengesetzte Ableitungsrichtung zu umgekehrten Vorzeichen der Amplitudenwerte. Die Abfolge von negativem und positivem Peak, wie sie in den vorgestellten Studien beobachtet wurde, entspricht damit den aufeinander folgenden Peaks P1 und N2, die von uns analysiert wurden. Abb. 34 und 35 sollen diesen Zusammenhang noch einmal verdeutlichen. Abb. 34 zeigt Grand Averages von CHEP nach Stimulation des volaren Unterarms im Rahmen einer Studie von Greffrath et al., in der die Habituation an den Stimulus bei fixierter und variabler Thermode-Position untersucht wurde [62] In Abb. 35 wird das GA der Stufe I Messung A unserer Ketamingruppe dargestellt, wobei aber das Vorzeichen der Amplitudenwerte vertauscht wurde. Der Vergleich beider Abbildungen lässt auf Signale mit ähnlicher Morphologie schließen, welche sich aus der Abfolge eines negativen und positiven Peaks zusammensetzen.

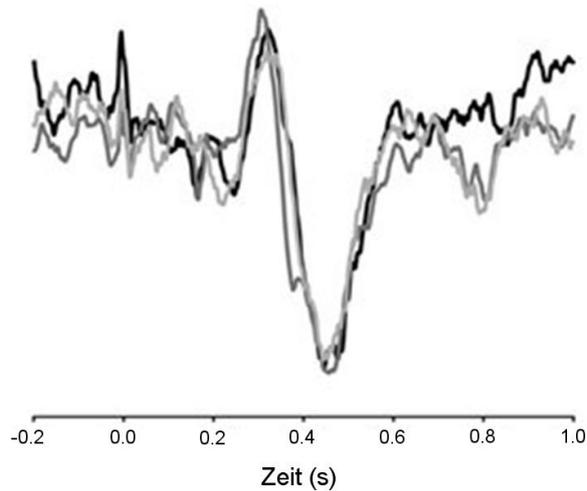


Abb. 34: Grand Averages von evozierten Potentialen nach Hitzestimulation des volaren Unterarms im Rahmen einer Studie von Greffrath et al. Modifiziert nach [62].

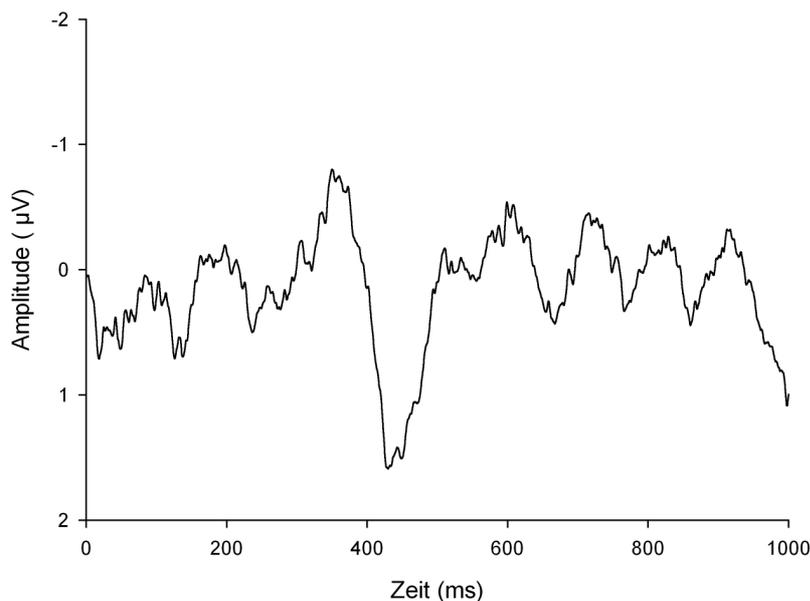


Abb. 35: Grand Average der Stufe I der CHEP Messung A unter Ketamin mit vertauschten Vorzeichen der Amplitudenwerte

Bei der Analyse der Latenzen von P1 und N2 in Stufe I ohne Medikament ergaben sich ähnliche Latenzen wie in anderen Studien. Zum Vergleich sind in Tab. 25 die Latenzen unserer Studie und 3 weiterer Untersuchungen aufgelistet. Die Werte unserer Studie wurden als Mittelwerte aus den CHEP-Latenzen der Messung A beider Medikamentengruppen berechnet. Aufgrund der entgegengesetzten Ableitungsrich-

tung wurden die Peaks der anderen Studien dem entsprechenden Peak unserer Studie zugeordnet. In allen 3 ausgewählten Untersuchungen wurden CHEP nach Hitze-stimulation des rechten volaren Unterarms abgeleitet. Die Reizintensität in der Studie von Granovsky et al. lag bei den hier gewählten Latenzen bei 52 °C. In der Studie von Greffrath et al. und Chen et al. wurden Hitzestimuli von 51 °C verwendet.

Tab. 25: Vergleich der CHEP-Latenzen ohne Medikament mit Normalwerten aus der Literatur.

	Anzahl der Probanden	P1 (ms)	N2 (ms)
Vorliegende Studie	30 (17)*	352,8	456,7
Granovsky et al. [38]	24	320,4	425,4
Chen et al. [96]	20	370,1	502,4
Greffrath et al. [62]	16	358,0	462,0

* Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Probanden

4.4.2 Untersuchung der Übertragungswege und der Leitungsgeschwindigkeit von Kontakthitzestimuli

Kontakthitzeevozierte Potentiale ermöglichen neben dem bereits länger etablierten Verfahren der laserevozierten Potentiale die objektive Beurteilung der Funktion des nozizeptiven Systems [33] [35]. Die zur Erzeugung der CHEP und LEP verwendeten Hitzestimuli werden vermutlich über dieselben Leitungsbahnen weitergeleitet [43]. So wurden bereits für beide Hitzestimuli eine Übertragung über dünn myelinisierte A- δ -Fasern und nicht-myelinisierte C-Fasern beobachtet [41] [97].

Granovsky et al. kamen in einer Studie nach der Hitzestimulation von behaarter Haut zu dem Ergebnis, dass Kontakthitzestimuli von 51 °C über A- δ -Fasern, und Stimuli von 41 °C vermutlich über C-Fasern fortgeleitet werden. Nach der Stimulation von unbehaarter Haut mit Hitzestimuli von 51 °C und 41 °C wurde dagegen in beiden Fällen eine Weiterleitung über unmyelinisierte C-Fasern beobachtet. Dieser Unterschied zwischen behaarter und unbehaarter Haut ist vermutlich auf einen Mangel an A- δ -Faser Nozizeptoren mit niedriger Hitze-Reizschwelle (Typ 2 AMH-Rezeptoren) bei unbehaarter Haut zurückzuführen. Die Ergebnisse basieren auf der Abschätzung der Leitungsgeschwindigkeit mit Hilfe der Regressionsanalyse. Dazu wurden die Latenzen der evozierten Potentiale und die Armlängen der Probanden benötigt. Aus der

Steigung der linearen Regressionskurven konnte dann die Leitungsgeschwindigkeit bestimmt werden. Zusätzlich wurde die konventionelle Methode der Berechnung der Leitungsgeschwindigkeit mit Hilfe von zwei unterschiedlichen Stimulationsorten verwendet [41].

Andere Studien konnten jedoch mit einer Temperatur von 41 °C keine CHEP erzeugen [43] [45]. Allerdings berichten Granovsky et al. in ihrer Studie, dass auch bei ihnen nur bei einem Teil der Probanden CHEP nach Stimulation mit 41 °C abgeleitet werden konnten [41]. Weitere Studien müssen noch zeigen, ob durch den Einsatz von CHEP eine selektive Aktivierung von C-Fasern erreicht werden kann. Hinsichtlich der CHEP nach Stimulation mit 51 °C scheint aber Einigkeit darüber zu bestehen, dass diese Stimuli zu einer Aktivierung von A- δ -Fasern führen [41] [43] [62].

In unserer Studie erfolgte nur eine ungefähre Abschätzung der Leitungsgeschwindigkeit von Kontakthitzestimuli. Die Geschwindigkeit wurde aus dem Mittelwert der Latenzen des ersten Peaks P1 und der geschätzten Strecke vom Stimulationsort am Unterarm zum Gehirn berechnet. Zudem wurde die Zeit abgeschätzt, die für die Aktivierung der Nozizeptoren erforderlich ist. Dieser Wert wurde von der P1-Latenz abgezogen. Für die Leitungsgeschwindigkeit ergab sich dann ein Wert von etwa $3,5 \pm 0,4$ m/s. Damit liegt die Geschwindigkeit außerhalb des Bereichs von unmyelinisierten C-Fasern.

Insgesamt müssten nach unserer Abschätzung der Leitungsgeschwindigkeit und nach den Ergebnissen anderer Studien vor allem A- δ -Fasern für die Reizweiterleitung von Kontakthitzestimuli im Bereich der Schmerzschwelle verantwortlich sein.

4.4.3 Einfluss von Ketamin auf kontakthitzeevozierte Potentiale

Bei der Auswertung der kontakthitzeevozierten Potentiale unter S-Ketamin waren beim Vergleich der verschiedenen Stufen in Messung A und B für die Amplituden P1-N2 keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. In der Messung A war lediglich eine nicht signifikante Abnahme der Amplituden von Stufe I zu Stufe II und III zu beobachten. Bis auf eine Abnahme der N2-Latenzen von Stufe I zu III in Messung A zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Latenzen. Dieser Latenzabnahme sollte aber vermutlich keine allzu große Bedeutung beigemessen werden, da in Stufe III nur 6 Latenzwerte zum Vergleich herangezogen werden konnten. 6 Probanden in Messung A, und 7 Probanden in Messung B mussten von der Auswertung

ausgeschlossen werden, da in diesen Fällen bereits in Stufe I kein evoziertes Potential zu erkennen war. Vor dem Hintergrund der nur relativ niedrigen Anzahl an analysierbaren AA sollte also durch weitere Studien eine Verifizierung unserer Ergebnisse erfolgen.

Außerdem zeigten sich in der Stufe I der Messung B signifikant niedrigere Amplituden von P1-N2 als in der Stufe I der Messung A. Auch in anderen Studien wurde beobachtet, dass die Amplitudenhöhe mit zunehmender Reizintensität steigt [38] [62].

Unseren Ergebnissen zufolge führt Ketamin in subanästhetischen Konzentrationen zu keiner Unterdrückung von CHEP. Es stellt sich die Frage, wie sich unser Resultat unter Berücksichtigung der hohen analgetischen Potenz von Ketamin interpretieren lässt. Andere Studien können dazu keine klare Antwort liefern, da sich bisher keine Untersuchung mit dem Verhalten von CHEP unter Ketamin beschäftigt hat. Es bleibt deshalb nur die Betrachtung der Ergebnisse von Studien, die schmerzassoziierte SEP oder Hitzestimuli unter Ketamin untersucht haben.

In den bereits zuvor erwähnten Untersuchungen, die sich mit schmerzkorrelierten SEP nach elektrischer Stimulation beschäftigt haben, konnte nach der Gabe von 0,5 mg/kg Ketamin eine Amplitudenabnahme der SEP beobachtet werden. Die Amplitudenreduktion korrelierte zudem mit den subjektiven Schmerzangaben der Probanden [55] [87]. Arendt-Nielsen et al. untersuchten in einer weiteren, placebokontrollierten Studie an 12 Probanden die Wirkung von Ketamin auf einzelne und auf sich wiederholende nozizeptive Reize. Neben Laserstimuli kamen elektrische und mechanische Stimuli zum Einsatz. Ketamin wurde zunächst in einem Bolus von 0,5 mg/kg und dann über 20 Minuten mit einer Konzentration von 9 µg/kg/min verabreicht. Die Probanden berichteten unter Ketamin bei wiederholten elektrischen Stimuli über eine reduzierte Schmerzintensität. Zudem ergab sich eine Erhöhung der Schmerzschwelle für mechanische Stimuli. Im Vergleich zur Placebogruppe war dagegen die Schmerzintensität bei einzelnen elektrischen Reizen unter Ketamin unverändert. Interessanterweise wurde unter Ketamin bei den Laserstimuli keine Veränderung der Schmerzschwelle beobachtet [98]. Aufgrund der großen Ähnlichkeit von Laser- und Kontakt-hitzestimuli könnte dieser Befund eventuell die geringfügigen Veränderungen der Amplituden der CHEP in unserer Studie erklären. Allerdings wurden in der Studie von Arendt-Nielsen et al. keine evozierten Potentiale abgeleitet, was einen Vergleich mit unseren Ergebnissen erschwert. Weitere Studien sind in jedem Fall notwendig, um

eine bessere Aussage über den Einfluss von Ketamin auf die Amplituden der CHEP treffen zu können.

Interessant waren die Aussagen der Probanden nach dem Versuch. So erinnerten sich die Teilnehmer der Ketamingruppe daran, dass sie unter Ketamin eine deutlich reduzierte Schmerzintensität der Hitzestimuli festgestellt hätten. Viele sprachen sogar davon, dass sie anstatt von Schmerz unter der hohen Ketaminkonzentration nur noch ein Wärmegefühl verspürt hätten. Das würde bedeuten, dass trotz der geringen Amplitudenveränderungen von CHEP unter Ketamin eine gute analgetische Wirkung auf Kontakthitzestimuli bestehen könnte. Diese Beobachtung muss allerdings in weiteren Studien im Rahmen einer standardisierten Erfassung der Schmerzangaben der Probanden bestätigt werden.

4.4.4 Veränderungen der kontakthitzeevozierten Potentiale unter Sevofluran

Die Analyse der kontakthitzeevozierten Potentiale unter Sevofluran ergab in Messung A von Stufe I zu Stufe II und III eine signifikante Abnahme der Amplituden von P1-N2. Bei den Latenzen von N2 waren dagegen keine signifikanten Veränderungen zu beobachten. In der Messung B zeigten sich weder für die Latenzen noch für die Amplituden signifikante Veränderungen. Somit führt Sevofluran nach unseren Ergebnissen in subanästhetischen Konzentrationen bei Kontakthitzestimuli im Bereich der Schmerzschwelle zu einer deutlichen Unterdrückung der CHEP-Amplituden. 7 Probanden in Messung A und B mussten jeweils von der Auswertung ausgeschlossen werden, da in diesen Fällen bereits in Stufe I kein evoziertes Potential zu erkennen war. Daher sollte, wie auch bei den Ergebnissen der Ketamingruppe, in weiteren Studien eine Überprüfung unserer Ergebnisse erfolgen.

Bisher hat sich keine Studie mit dem Einfluss von Sevofluran auf CHEP beschäftigt. Dafür wurden in der zuvor bereits erwähnten Studie von Roth et al. unter anderem die Veränderungen von LEP unter Isofluran untersucht [90]. Isofluran führt zu ähnlichen Veränderungen von evozierten Potentialen wie Sevofluran [60], und Laserstimuli weisen mehrere Ähnlichkeiten zu Kontakthitzestimuli auf [40]. Daher erscheint es sinnvoll, die Studienergebnisse von Roth et al. genauer zu betrachten. Isofluran bewirkte eine signifikante Amplitudenabnahme der LEP, wobei sich gleichzeitig für die von den Probanden bewertete Schmerzintensität keine Veränderung zeigte. Übertragen auf unsere Studie bedeutet dieses Ergebnis, dass aus der von uns beo-

bachteten Amplitudenabnahme der CHEP unter Sevofluran nicht zwangsläufig auf eine analgetische Wirkung dieses volatilen Anästhetikums geschlossen werden kann. Für subanästhetische Konzentrationen von Sevofluran konnte bisher auch keine deutliche analgetische Wirkung nachgewiesen werden [95]. LEP und CHEP können zwar zur Evaluation der Funktion des nozizeptiven Systems verwendet werden. Es ist aber nicht bekannt, ob mit Hilfe dieser Verfahren die objektive Beurteilung der schmerzleitenden Afferenzen und der zentralen Schmerzverarbeitung auch unter dem Einfluss von Medikamenten wie Ketamin oder Sevofluran weiterhin möglich ist. In einer Studie von Zaslansky et al. hat sich z. B. gezeigt, dass die LEP unter Benzodiazepinen, die keine analgetische Wirkung besitzen, stark reduziert wurden. Die Schmerzangaben der Probanden veränderten sich dagegen nicht [99]. Für eine genauere Untersuchung der Frage, ob die CHEP-Veränderungen unter Sevofluran mit dem Schmerzempfinden der Probanden korrelieren, sind also weitere Studien anzustreben.

4.5 Vergleich der unterschiedlichen Wirkung von Sevofluran und S-Ketamin auf viszeral und durch Kontakthitze evozierte Potentiale

Die Vektordarstellung soll einen Überblick über den unterschiedlichen Einfluss von Sevofluran und S-Ketamin auf die schmerzevozierten Potentiale ermöglichen (Abb. 30, 31).

Für S-Ketamin konnte nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie von Stufe I zu Stufe II und III im Vergleich mit den CHEP der Messung A eine deutlich größere Amplitudenabnahme der VPEP beobachtet werden. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse einer Arbeit von Strigo et al. interessant, in der niedrige Konzentrationen von R(-)-Ketamin eine stärkere Wirkung auf viszeralen als auf kutanen Schmerz hatten. Kutane Schmerzreize waren nach Ketamingabe zwar nicht mehr unangenehm, die Reizintensität blieb aber erhalten. Im Gegensatz dazu waren viszerale Schmerzreize nach der Gabe von Ketamin sowohl weniger unangenehm als auch weniger intensiv [89]. In dieser Studie wurden allerdings keine evozierten Potentiale abgeleitet. Ein Vergleich mit unserem Versuch gestaltet sich also schwierig, zumal bei unseren Probanden keine reiznahe Erfassung der Schmerzintensität erfolgte. Andere Studien kamen dagegen zu dem Ergebnis, dass die Wirkung von Ketamin gegenüber somatischen Schmerzreizen ausgeprägter ist als gegenüber

viszeralen [100]. Es sind somit weitere Untersuchungen notwendig, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen. Denkbar wäre z. B. eine Studie, in der VPEP und CHEP zur Erfassung der viszeralen und somatischen Schmerzkomponente abgeleitet werden, wobei gleichzeitig eine Bewertung der Schmerzreize durch die Probanden erfolgen müsste. Im Rahmen dieser Untersuchung wäre ein Vergleich von Ketamin mit einem Vertreter der Opiode, die für ihre hohe analgetische Potenz bekannt sind, vorstellbar.

Sevofluran zeigte in beiden Konzentrationen im Gegensatz zu S-Ketamin bei den CHEP eine stärkere Amplitudenabnahme als bei den VPEP. Der Unterschied zwischen den beiden evozierten Potentialen war aber nicht so ausgeprägt wie bei S-Ketamin. In der Stufe II und III wurden sowohl bei den VPEP als auch bei den CHEP die Amplituden vieler evozierter Potentiale aufgrund fehlender Identifizierung Null gesetzt. Zudem waren in der Sevoflurangruppe mehr Amplituden nicht erkennbar als in der Ketamingruppe. Diese wurden entsprechend mit Null initialisiert. Unter Berücksichtigung der signifikanten Amplitudenabnahme unter Sevofluran scheint somit dieses Medikament in subanästhetischen Konzentrationen VPEP und CHEP stärker zu unterdrücken als S-Ketamin.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung subanästhetischer Konzentrationen von S-Ketamin und Sevofluran auf akustisch, viszeral und durch Kontakthitze evozierte Potentiale untersucht.

Die von uns in der ersten Stufe abgeleiteten evozierten Potentiale stimmen hinsichtlich ihrer Morphologie und der Latenzwerte wichtiger Peaks größtenteils mit Ergebnissen vergleichbarer Studien überein. Zudem unterstützen unsere Abschätzungen der Leitungsgeschwindigkeit von schmerzhaften viszeralen Reizen und von Kontakthitzestimuli die Ansicht mehrerer Autoren, die sich für eine Vermittlung der ersten Komponenten von VPEP und CHEP über dünn myelinisierte A- δ -Fasern aussprechen.

Die nur geringen Amplitudenveränderungen der MLAEP unter S-Ketamin lassen bei diesem Anästhetikum auf eine Erhaltung der Verarbeitung akustischer Reize im primären akustischen Kortex schließen. Des Weiteren konnte unter der hohen

Sevoflurankonzentration eine signifikante Latenzzunahme der MLAEP beobachtet werden, die vermutlich die sedierende Wirkung von Sevofluran widerspiegelt.

Die dosisabhängige Amplitudenabnahme der VPEP unter S-Ketamin steht im Gegensatz zu den nur geringen Veränderungen der CHEP-Amplituden. Diese Ergebnisse stehen nicht vollständig im Einklang mit unseren klinischen Beobachtungen. So berichteten die Probanden der Ketamingruppe nach dem Versuch sowohl bei den viszeralen Reizen als auch bei den Hitzestimuli über eine deutlich reduzierte Schmerzintensität. Sevofluran führte dagegen in beiden Konzentrationen sowohl bei den VPEP als auch bei den CHEP zu signifikanten Amplitudenabnahmen. Diese Reduktion der Amplituden unter Sevofluran steht den Ergebnissen einiger Studien gegenüber, die bei modernen volatilen Anästhetika wenn dann nur eine geringe analgetische Wirkung beobachten konnten. Damit bestehen erste Hinweise darauf, dass die Amplitudenveränderungen schmerzevozierter Potentiale unter S-Ketamin und Sevofluran nicht immer mit den Schmerzangaben der Probanden assoziiert sein könnten. Weitere Studien müssen also noch klären, unter welchen Umständen eine Korrelation mit der von den Probanden empfundenen Schmerzintensität besteht. Bei der Untersuchung von Sevofluran auf eine analgetische Wirkung sollten dabei in zukünftigen Studien auch immer die sedierenden Effekte volatiler Anästhetika berücksichtigt werden, welche die Schmerzwahrnehmung der Probanden beeinflussen könnten.

Auffällig war in der Sevoflurangruppe der im Vergleich zur Ketamingruppe höhere Anteil an schmerzevozierten Potentialen, bei denen kein Signal mehr erkennbar war. Somit scheint Sevofluran im Vergleich mit S-Ketamin vermutlich zu einer stärkeren Unterdrückung der Amplituden von schmerzevozierten Potentialen zu führen. Bei einem Vergleich der VPEP und CHEP mit den AEP fällt zudem auf, dass bei den schmerzevozierten Potentialen, und dabei besonders bei den CHEP, bereits in Stufe I immer wieder Probanden von der Auswertung ausgeschlossen werden mussten, da bereits ohne Medikament kein gemittelt evoziertes Potential mehr identifizierbar war. Daher sollte zum einen eine Überprüfung dieser Verfahren auf der Basis einer größeren Probandenanzahl erfolgen. Zum anderen sollte eine weitere Optimierung der technischen Methodik angestrebt werden, die eine stabile und zuverlässige Ableitung von VPEP und CHEP ermöglicht.

Es ist noch zu klären, ob mit Hilfe von schmerzassoziierten evozierten Potentialen wie VPEP oder CHEP die analgetische Komponente der Anästhesie unter üblichen Anästhetika wie Sevofluran oder S-Ketamin abgebildet werden kann.

Zur Quantifizierung der hypnotischen Komponente und zur Überwachung der Narkosetiefe werden bereits Monitore, die auf EEG-Parametern oder MLAEP basieren, eingesetzt. Auch eine Überwachung der analgetischen Komponente wäre wünschenswert, um eine individuelle Anpassung der Medikamentendosis an die Bedürfnisse des Patienten zu ermöglichen. Verfahren wie die schmerzevozierten Potentiale müssen sich aber für diese Aufgabe erst noch in zukünftigen Studien beweisen und sind sicherlich noch von der Einsetzbarkeit in der klinischen Routine entfernt.

Es bleibt festzuhalten, dass es sich hierbei um die erste Studie handelt, in der VPEP und CHEP unter S-Ketamin und Sevofluran abgeleitet wurden. Mit unserer Studie konnte damit eine wichtige Grundlage für weitere Untersuchungen geschaffen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Glass, P.S., Gan, T.J., Howell, S. and Ginsberg, B. Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth*, 1997. 9 (6 Suppl.): 18S-22S.
2. Bruhn, J., Myles, P.S., Sneyd, R. and Struys, M.M. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth*, 2006. 97 (1): 85-94.
3. Jörg, H. and Hoelscher, H. Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis, Eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP, 1997. Springer-Verlag, 4. Auflage, Kapitel 1 und 2, 1-15.
4. Thornton, C. and Sharpe, R.M. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1998. 81: 771-781.
5. Stöhr, M., Dichgans, J., Buettner, U.W. and Hess, C.W. Evozierte Potenziale, SEP-VEP-AEP-EKP-MEP, 2005. Springer-Verlag, 4. Auflage, 4. Kapitel, 370-424.
6. Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I. and Galambos, R. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1974. 36: 179-190.
7. Sandin, R.H., Enlund, G., Samuelsson, P. and Lennmarken, C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet*, 2000. 355(9205): 707-11.
8. Domino, K.B., Posner, K.L., Caplan, R.A. and Cheney, F.W. Awareness during Anesthesia: A Closed Claims Analysis. *Anesthesiology*, 1999. 90(4): 1053-61.
9. Mainzer, J.J. Awareness, muscle relaxants and balanced anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*, 1979. 26(5): 386-93.
10. Schwender, D., Kunze-Kronawitter, H., Dietrich, P., Klasing, S., Forst, H. and Madler, C. Conscious awareness during anaesthesia: patient's perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth*, 1998. 80 (2): 133-9.
11. Monk, T.G., Saini, V., Weldon, B.C. and Sigl, J.C. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anaesth Analg*, 2005. 100 (1): 4-10.
12. Struys, M.M., Jensen, E.W., Smith, W., Smith, N.T., Rampil, I, Dumortier, F.J., Mestach, C. and Mortier, E.P. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology*, 2002. 96 (4): 803-816.

13. Sebel, P.S., Heneghan, C.P. and Ingram, D.A. Evoked responses: A neurophysiological indicator of the depth of anaesthesia? *Br J Anaesth*, 1985. 57: 841-2.
14. Schwender, D., Rimkus, T., Haessler, R., Klasing, S., Pöppel, E. and Peter, K. Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1993. 71 (5): 622-8.
15. Schwender, D., Klasing, S., Madler, C., Pöppel, E. and Peter, K. Effects of benzodiazepines on mid-latency auditory evoked potentials. *Can J Anaesth*, 1993. 40 (12): 1148-54.
16. Thornton, C., Creagh-Barry, P., Jordan, C., Luff, N.P., Dore, C.J., Henley, M. and Newton, D.E. Somatosensory and auditory evoked responses recorded simultaneously: different effects of nitrous oxide and isoflurane. *Br J Anaesth*, 1992. 68 (5): 508-514.
17. Schwender, D., Klasing, S., Madler, C., Pöppel, E. and Peter, K. Mid-latency auditory evoked potentials during ketamine anaesthesia in humans. *Br J Anaesth*, 1993. 71 (5): 629-32.
18. Thornton, C., Konieczko, K., Jones, J.G., Jordan, C., Dore, C.J. and Heneghan, C.P. Effect of surgical stimulation on auditory evoked response. *Br J Anaesth*, 1988. 60 (4): 372-378.
19. Loveman, E., Van Hooff, J.C. and Smith, D.C. The auditory evoked response as an awareness monitor during anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2001. 86 (4): 513-518.
20. Horn, B., Pilge, S., Kochs, E.F., Stockmanns, G., Hock, A. and Schneider, G. A combination of electroencephalogram and auditory evoked potentials separates different levels of anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*, 2009. 108 (5): 1512-1521.
21. Frieling, T., Enck, P. and Wienbeck, M. Cerebral responses evoked by electrical stimulation of the esophagus in normal subjects. *Gastroenterology*, 1989. 97 (2): 475-478.
22. Castell, D.O., Wood, J.D., Frieling, T., Wright, F.S. and Vieth, R.F. Cerebral electrical potentials evoked by balloon distension of the human esophagus. *Gastroenterology*, 1990. 98 (3): 662-666.
23. Hobson, A.R., Sarkar, S., Furlong, P.L., Thompson, D.G. and Aziz, Q. A cortical evoked potential study of afferents mediating human esophageal sensation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000. 279 (1): G139-47.
24. Hobday, D.I., Hobson, A.R., Sarkar, S., Furlong, P.L., Thompson, D.G. and Aziz, Q. Cortical processing of human gut sensation: an evoked potential study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002. 283 (2): G335-G339.

25. Ness, T.J. and Gebhart, G.F. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain*, 1990. 41: 167-234.
26. Hollerbach, S., Kamath, M.V., Chen, Y., Fitzpatrick, D., Upton, A.R.M. and Tougas, G. The magnitude of the central response to esophageal electrical stimulation is intensity dependent. *Gastroenterology*, 1997. 112: 1137-1146.
27. Frøbert, O., Arendt-Nielsen, L., Bak, P., Funch-Jensen, P. and Bagger, J.P. Oesophageal sensation assessed by electrical stimuli and brain evoked potentials--a new model for visceral nociception. *Gut*, 1995. 37 (5): 603-609.
28. Drewes, A.M., Sami, S.A.K., Dimcevski, G., Nielsen, K. D., Funch-Jensen, P., Valeriani, M. and Arendt-Nielsen, L. Cerebral processing of painful oesophageal stimulation: a study based on independent component analysis of the EEG. *Gut*, 2007. 55: 619-629.
29. Hobson, A.R., Furlong, P.L., Worthen, S.F., Hillebrand, A., Barnes, G.R., Singh, K.D. and Aziz, Q. Real-time imaging of human cortical activity evoked by painful esophageal stimulation. *Gastroenterology*, 2005. 128 (3): 610-619.
30. Silverman, D.H., Munakata, J.A., Ennes, H., Mandelkern, M.A., Hoh, C.K. and Mayer, E. A. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology*, 1997. 112 (1): 64-72.
31. Bromm, B., Jahnke, M.T. and Treede, R.D. Responses of human cutaneous afferents to CO₂ laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res*, 1984. 55 (1): 158-166.
32. Bromm, B. and Treede, R.D. Human cerebral potentials evoked by CO₂ laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res*, 1987. 67 (1): 153-162.
33. Treede, R.D., Lorenz, J. and Baumgärtner, U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, 2003. 33 (6): 303-314.
34. Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., LaMantia, A.-S., McNamara, J.O. and Williams, S. M. *Neuroscience*, 2004. Sinauer Associates, Inc., Third Edition, Chapter 9, 209-213.
35. Seifert, C.L., Nitzsche, D., Valet, M., Tölle, T.R. and Sprenger, T. Contact heat evoked potentials for the evaluation of pain pathways. *Nervenarzt*, 2008. 79 (8): 902-907.
36. Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L. and Schnitzler, A. Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99 (19): 12444-8.
37. Treede, R.D., Meyer, R.A., Raja, S.N. and Campbell, J.N. Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol*, 1995. 483.3: 747-758.

38. Granovsky, Y., Granot, M., Nir, R.R. and Yarnitsky, D. Objective correlate of subjective pain perception by contact heat-evoked potentials. *J Pain*, 2008. 9 (1): 53-63.
39. Chen, A.C., Niddam, D.M. and Arendt-Nielsen, L. Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects. *Neurosci Lett*, 2001. 316 (2): 79-82.
40. Valeriani, M., Le Pera, D., Niddam, D.M., Chen, A.C. and Arendt-Nielsen, L. Dipolar modelling of the scalp evoked potentials to painful contact heat stimulation of the human skin. *Neurosci Lett*, 2002. 318 (1): 44-8.
41. Granovsky, Y., Matre, D., Sokolik, A., Lorenz, J. and Casey, K.L. Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: a contact heat evoked potential analysis. *Pain*, 2005. 115 (3): 238-247.
42. Baumgärtner, U., Cruccu, G., Iannetti, G.D. and Treede, R.D. Laser guns and hot plates. *Pain*, 2005. 116 (1-2): 1-3.
43. Truini, A., Galeotti, F., Pennisi, E., Casa, F., Biasiotta, A. and Cruccu, G. Trigeminal small-fibre function assessed with contact heat evoked potentials in humans. *Pain*, 2007. 132 (1-2): 102-107.
44. Atherton, D.D., Facer, P., Roberts, K.M., Misra, V.P., Chizh, B.A., Bountra, C. and Anand, P. Use of the novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol*, 2007. 7: 21.
45. Schestatsky, P., Lladó-Carbó, E., Casanova-Molla, J., Alvarez-Blanco, S. and Valls-Solé, J. Small fibre function in patients with merelgia paresthetica. *Pain*, 2008. 139 (2): 342-348.
46. Wydenkeller, S., Wirz, R. and Halder, P. Spinothalamic tract conduction velocity estimated using contact heat evoked potentials: what needs to be considered. *Clin Neurophysiol*, 2008. 119 (4): 812-821.
47. Garcia-Larrea, L., Convers, P., Magnin, M., André-Obadia, N., Peyron, R., Laurent, B. and Maugiere, F. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*, 2002. 125 (12): 2766-81.
48. Stockmanns, G., Ningler, M., Omerovic, A., Kochs, E. F. and Schneider, G. NeuMonD: a tool for the development of new indicators of anaesthetic effect. *Biomed Tech*, 2007. 52: 96-101.
49. Sanei, S. and Chambers, J.A. *EEG Signal Processing*, 2007. John Wiley & Sons Ltd., 1. Auflage, Kapitel 1.6, 17.
50. http://www.easycap.de/easycap/e/electrodes/06_M22.htm
Stand: 27.08.2012

51. White, P.F., Way, W.L. and Trevor, A.J. Ketamine-its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*, 1982. 56 (2): 119-136.
52. Adams, H.A. and Werner, C. Vom Razemat zum Eutomer: (S)-Ketamin. Renaissance einer Substanz. *Anaesthesist*, 1997. 46 (12): 1026-1042.
53. Himmelseher, S. and Pfenninger, E. Die klinische Anwendung von S-(+)-Ketamin. Eine Standortbestimmung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1998. 33: 764-770.
54. Kohrs, R. and Durieux, M.E. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*, 1998. 87 (5): 1186-1193.
55. Detsch, O. and Kochs, E.F. Effekte von Ketamin auf die ZNS-Funktion. *Anaesthesist*, 1997. 46: 20-29.
56. Eger II, E.I. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 1994. 80 (4): 906-922.
57. Larsen, R. *Anästhesie*, 2006. Elsevier, Urban&Fischer Verlag, Kapitel 3, 19-56.
58. Campagna, J.A., Miller, K.W. and Forman, S.A. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Eng J Med*, 2003. 348 (21): 2110-24.
59. Chawathe, M., Zatman, T., Hall, J.E., Gildersleve, C., Jones, R.M., Wilkes, A.R., Aguilera, I.M. and Armstrong, T.S. Sevoflurane (12% and 8%) inhalational induction in children. *Paediatr Anaesth*, 2006. 16 (5): 601-602.
60. Schwender, D., End, H., Dauderer, M., Fiedermutz, M. and Peter, K. Sevofluran und Nervensystem. *Anaesthesist*, 1998. 57: 37-42.
61. Motsch, J., Wandel, C. Neff, S. and Martin, E. A comparative study of the use of sevoflurane and propofol in ambulatory surgery. *Anaesthesist*, 1996. 45 Suppl. 1: 57-62.
62. Greffrath, W., Baumgärtner, U. and Treede, R.D. Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. *Pain*, 2007. 132 (3): 301-11.
63. Bühl, A. *SPSS Version 16: Einführung in die moderne Datenanalyse*, 2008. Pearson Education, 11. Ausgabe, Kapitel 5.2 - 13.2, 130-323.
64. Großmann, S. *Mathematischer Einführungskurs für die Physik*, 2000. B.G. Teubner Verlag, 8. Auflage, Kapitel 1, 18.
65. Iannetti, G.D., Zambreau, L. and Tracey, I. Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans. *J Physiol*, 2006. 577 (Pt 1): 235-48.

66. Brunner, M.D., Nel, M. R., Fernandes, R., Thornton, C. and Newton, D.E. Auditory evoked response during propofol anaesthesia after pre-induction with midazolam. *Br J Anaesth*, 2002. 89 (2): 325-7.
67. Schwender, D., Conzen, P., Klasing, S., Finsterer, U., Pöppel, E. and Peter, K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesth Analg*, 1995. 81 (4): 817-22.
68. Schneider, G., Kochs, E. F., Arenbeck, H., Gallinat, M. and Stockmanns, G. Signal verification of middle latency auditory evoked potentials by automated detection of the brainstem response. *Anesthesiology*, 2004. 101 (2): 321-6.
69. Newton, D.E., Thornton, C., Creagh-Barry, P. and Dore, C.J. Early cortical auditory evoked response in anaesthesia: comparison of the effects of nitrous oxide and isoflurane. *Br J Anaesth*, 1989. 62 (1): 61-5.
70. Smith, D.I. and Kraus, N. Effects of chloral hydrate, pentobarbital, ketamine, and curare on the auditory middle latency response. *Am J Otolaryngol*, 1987. 8 (4): 241-8.
71. Schwender, D., Klasing, S., Keller, I and Madler, C. Sensory information processing during general anesthesia. The effect of propofol and ketamine on mid-latency auditory evoked potentials. *Anaesthesist*, 1989. 38 (12): 664-72.
72. Schwender, D., Faber-Züllig, E., Fett, W., Klasing, S., Finsterer, U., Pöppel, E. and Peter, K. Mid-latency auditory evoked potentials in humans during anesthesia with S (+) ketamine--a double-blind, randomized comparison with racemic ketamine. *Anesth Analg*, 1994. 78 (2): 267-74.
73. Nishiyama, T. Changes in the auditory evoked potentials index by induction doses of four different intravenous anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005. 49 (9): 1326-9.
74. Vereecke, H.E.M., Struys, MM. and Mortier, E.P. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. *Anaesthesia*, 2003. 58 (10): 957-61.
75. Tatsumi, K., Hirai, K., Furuya, H. and Okuda, T. Effects of sevoflurane on the middle latency auditory evoked response and the electroencephalographic power spectrum. *Anesth Analg*, 1995. 80 (5): 940-3.
76. Drummond, J.C., Brann, C.A., Perkins, D.E. and Wolfre, D.E. A comparison of median frequency, spectral edge frequency, a frequency band power ratio, total power, and dominance shift in the determination of depth of anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1991. 35 (6): 693-9.
77. Thornton, C., Heneghan, C.P., James, M.F. and Jones, J.G. Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1984. 56 (4): 315-23.

78. Madler, C., Keller, I., Schwender, D. and Pöppel, E. Sensory information processing during general anaesthesia: effect of isoflurane on auditory evoked neuronal oscillations. *Br J Anaesth*, 1991. 66 (1): 81-7.
79. Schwender, D., Klasing, S., Conzen, P., Finsterer, U., Pöppel, E. and Peter, K. Midlatency auditory evoked potentials during anaesthesia with increasing endexpiratory concentrations of desflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996. 40 (2): 171-6.
80. Hobson, A.R., Aziz, Q., Furlong, P.L., Barlow, J.D., Bancewicz, J. and Thompson, D.G. Identification of the optimal parameters for recording cortical evoked potentials to human oesophageal electrical stimulation. *Neurogastroenterol Motil*, 1998. 10 (5): 421-30.
81. Tougas, G., Hudoba, P., Fitzpatrick, D., Hunt, R.H. and Upton, A.R. Cerebral-evoked potential responses following direct vagal and esophageal electrical stimulation in humans. *Am J Physiol*, 1993. 264 (3 Pt 1): 486-91.
82. Aziz, Q., Andersson, J.L., Valind, S., Sundin, A., Hamdy, S., Jones, A.K., Foster, E.R., Langström, B. and Thompson, D.G. Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography. *Gastroenterology*, 1997. 113 (1): 50-9.
83. Furlong, P.L., Aziz, Q., Singh, K.D., Thompson, D.G., Hobson, A.R. and Harding, G.F. Cortical localisation of magnetic fields evoked by oesophageal distension. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998. 108 (3): 234-43.
84. Hollerbach, S., Hudoba, P., Fitzpatrick, D., Hunt, R.H., Upton, A.R.M. and Tougas, G. Cortical evoked responses following esophageal balloon distension and electrical stimulation in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*, 1998. 43 (11): 2558-66.
85. Cervero, F. and Laird, J.M.A. Visceral pain. *The Lancet*, 1999. 353: 2145-48.
86. Bromm, B. and Meier, W. The intracutaneous stimulus: a new pain model for algesimetric studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1984. 6 (7): 405-10.
87. Kochs, E.F., Scharein, E., Möllenberg, O., Bromm, B. and Schulte am Esch, J. Analgesic efficacy of low-dose ketamine. Somatosensory-evoked responses in relation to subjective pain ratings. *Anesthesiology*, 1996. 85 (2): 304-14.
88. Willert, R.P., Woolf, C.J., Hobson, A.R., Delaney, C., Thompson, D.G. and Aziz, Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology*, 2004. 126 (3): 683-92.
89. Strigo, I.A., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., Boivin, M., Wainer, I., Rodriguez Rosas, M.E. and Persson, J. The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects. *Pain*, 2005. 113 (3): 255-64.

90. Roth, D., Petersen-Felix, S., Bak, P., Arendt-Nielsen, L., Fischer, M., Bjerring, P. and Zbinden, A.M. Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by evoked potentials. *Br J Anaesth*, 1996. 76 (1): 38-42.
91. Rehberg, B., Rüschner, R., Fischer, M., Ebeling, B. J. and Hoeft, A. Concentration-dependent changes in the latency and amplitude of somatosensory-evoked potentials by desflurane, isoflurane and sevoflurane. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1998. 33 (7): 425-9.
92. Toscano, A., Pancaro, C., Giovanni, S., Minelli, G., Baldi, C., Guerrieri, G., Crowhurst, J.A. and Peduto, V.A. Sevoflurane analgesia in obstetrics: a pilot study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 2003. 12 (2): 79-82.
93. Yeo, S.T., Holdcroft, A., Yentis, S.M. and Stewart, A. Analgesia with sevoflurane during labour: I. Determination of the optimum concentration. *Br J Anaesth*, 2007. 98 (1): 105-9.
94. Grover, S. and Wilkinson, D.J. Sevoflurane and analgesia. *Br J Anaesth*, 2007. 98 (5): 691-2.
95. Tomi, K., Mashimo, T., Tashiro, C., Yagi, M., Pak, M., Nishimura, S., Nishimura, M. and Yoshiya, I. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth*, 1993. 70 (6): 684-6.
96. Chen, I.A., Hung, S.W., Chen, Y.H., Lim, S.N., Tsai, Y.T., Hsiao, C.L., Hsieh, H.Y. and Wu, T. Contact heat evoked potentials in normal subjects. *Acta Neurol Taiwan*, 2006. 15 (3): 184-91.
97. Bromm, B. and Treede, R.D. Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Hum Neurobiol*, 1984. 3 (1): 33-40.
98. Arendt-Nielsen, L., Petersen-Felix, S., Fischer, M., Bak, P., Bjerring, P. and Zbinden, A.M. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg*, 1995. 81 (1): 63-8.
99. Zaslansky, R., Sprecher, E., Katz, Y., Rozenberg, B., Hemli, J. A. and Yarnitsky, D. Pain-evoked potentials: what do they really measure? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996. 100 (5): 384-91.
100. Adams, H.A. and Hempelmann, G. "20 Jahre Ketamin - ein Rückblick". *Anaesthesist*, 1990. 39 (2): 71-76.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Akustisch evozierte Potentiale. Modifiziert nach Thornton et al. [4].	7
Abb. 2:	Morphologie evozierter Potentiale nach mechanischer und elektrischer Stimulation des Ösophagus im Rahmen einer Studie von Hobson et al. Modifiziert nach [23].	9
Abb. 3:	A- δ - und C-Fasern und die von ihnen vermittelten zwei Schmerzkomponenten. Modifiziert nach Purves et al. [34].	10
Abb. 4:	Grand Averages von CHEP im Rahmen einer Studie von Granovsky et al. Modifiziert nach [38].	12
Abb. 5:	Untersuchungsablauf	14
Abb. 6:	Die von uns verwendete Elektrodenanordnung (EASY-CAP, Brain Products, Gilching, Deutschland). Mit freundlicher Genehmigung der EASYCAP GmbH [50].	15
Abb. 7:	Katheter zur elektrischen Stimulation des Ösophagus	16
Abb. 8:	Bipolare Sonde	17
Abb. 9:	CHEP-Thermode	19
Abb. 10:	Geräteaufbau	20
Abb. 11:	Die chemischen Strukturformeln der beiden Enantiomere des Ketamin. Modifiziert nach Kohrs et al. [54].	21
Abb. 12:	Die Strukturformel von Sevofluran. Modifiziert nach Campagna et al. [58]	23
Abb. 13:	Verarbeitungsschritte am Beispiel der AEP-Analyse eines Probanden im Vision Analyzer 1.05 mit Analysebaum (A), dem Ausgabefenster der Rohdaten (B), den gefilterten segmentierten Daten (C) und einem Average All der Stufe I (D).	26
Abb. 14:	Vergleich der AA der CHEP Messung A eines Probanden	29
Abb. 15:	Vergleich der AA der VPEP eines Probanden	30
Abb. 16:	GA der AEP unter S-Ketamin	37
Abb. 17:	Boxplot der Latenzdifferenzen der AEP unter S-Ketamin	37
Abb. 18:	GA der AEP unter Sevofluran	38
Abb. 19:	Boxplot der Latenzdifferenzen der AEP unter Sevofluran	39
Abb. 20:	GA der VPEP unter S-Ketamin	40
Abb. 21:	Boxplot der Amplitudendifferenzen der VPEP unter S-Ketamin	41
Abb. 22:	GA der VPEP unter Sevofluran	42
Abb. 23:	Boxplot der Amplitudendifferenzen der VPEP unter Sevofluran	42
Abb. 24:	GA der CHEP Messung A unter S-Ketamin	44
Abb. 25:	Boxplot der Amplitudendifferenzen der CHEP Messung A unter S-Ketamin	44
Abb. 26:	GA der CHEP Messung B unter S-Ketamin	45

Abb. 27:	GA der CHEP Messung A unter Sevofluran	47
Abb. 28:	Boxplot der Amplitudendifferenzen der CHEP Messung A unter Sevofluran	47
Abb. 29:	GA der CHEP Messung B unter Sevofluran	48
Abb. 30:	Vektordarstellung der Veränderungen der CHEP- und VPEP-Amplituden	50
Abb. 31:	Vektordarstellung der Abnahme der CHEP- und VPEP-Amplituden	50
Abb. 32:	Evoziertes Potential nach elektrischer Stimulation des Ösophagus eines Probanden im Rahmen einer Studie von Hobson et al. Modifiziert nach [23].	57
Abb. 33:	Grand Average der Stufe I der VPEP unter Ketamin mit vertauschtem Vorzeichen der Amplitudenwerte	58
Abb. 34:	Grand Averages von evozierten Potentialen nach Hitzestimulation des volaren Unterarms im Rahmen einer Studie von Greffrath et al. Modifiziert nach [62].	69
Abb. 35:	Grand Average der Stufe I der CHEP Messung A unter Ketamin mit vertauschten Vorzeichen der Amplitudenwerte	69

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Demographische Daten	32
Tab. 2:	Schmerzschwellen	33
Tab. 3:	Abbruchzeitpunkte der Probanden	33
Tab. 4:	Anzahl der bei der CHEP-Analyse vollständig ausgeschlossenen Probanden	34
Tab. 5:	Übersicht über die AA der CHEP deren Amplituden P1-N2 Null gesetzt wurden	34
Tab. 6:	Anzahl der zur Auswertung herangezogenen AA der CHEP	34
Tab. 7:	AA der MLAEP unter S-Ketamin	36
Tab. 8:	Mittelwert und Standardabweichung der Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der AEP unter S-Ketamin	37
Tab. 9:	AA der MLAEP unter Sevofluran	38
Tab. 10:	Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der AEP unter Sevofluran	39
Tab. 11:	AA der VPEP unter S-Ketamin	40
Tab. 12:	Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der VPEP unter S-Ketamin	40
Tab. 13:	AA der VPEP unter Sevofluran	41
Tab. 14:	Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der VPEP unter Sevofluran	42
Tab. 15:	AA der CHEP Messung A unter S-Ketamin	43
Tab. 16:	Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der CHEP Messung A unter S-Ketamin	44
Tab. 17:	AA der CHEP Messung B unter S-Ketamin	45
Tab. 18:	Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der CHEP Messung B unter S-Ketamin	46
Tab. 19:	AA der CHEP Messung A unter Sevofluran	46
Tab. 20:	Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der CHEP Messung A unter Sevofluran	47
Tab. 21:	AA der CHEP Messung B unter Sevofluran	48
Tab. 22:	Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen den Stufen der CHEP Messung B unter Sevofluran	49
Tab. 23:	Vergleich der MLAEP-Latenzen mit Normalwerten aus der Literatur	52
Tab. 24:	Vergleich der VPEP-Latenzen ohne Medikament mit Normalwerten aus der Literatur	59
Tab. 25:	Vergleich der CHEP-Latenzen ohne Medikament mit Normalwerten aus der Literatur	70

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Eberhard Kochs, Direktor der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums rechts der Isar, der mir die Durchführung der Arbeit in seiner Abteilung ermöglichte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Schneider, seit April 2010 Direktor der Klinik für Anaesthesiologie am HELIOS Klinikum Wuppertal sowie Lehrstuhlinhaber für Anästhesie an der Universität Witten/Herdecke, für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Auch bei den Mitgliedern seiner Arbeitsgruppe am Klinikum rechts der Isar möchte ich mich ganz herzlich für ihre Hilfe bedanken.

Herrn Dr. rer. nat. Denis Jordan und Herrn Dipl. Ing. Andreas Hock danke ich für die Betreuung der Arbeit, die Unterstützung bei der Auswertung der Daten sowie für die Beratung in statistischen Fragen.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Frau Dr. med. Bettina Horn und Frau Dr. med. Gisela Untergehrer für die Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Besonders herzlich danke ich auch meiner Familie für die Motivation und die liebevolle Unterstützung.