

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. B. Zwißler

**Einfluss von Patientenalter, Sevoflurandosis und Opioidgabe auf akustisch
evozierte Potentiale mittlerer Latenz während Narkose**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gesine E. Flake

aus
Duisburg

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. G. Kuhnle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Zieglängsberger
Prof. Dr. T. Gilg

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Daunderer
Dr. med. M. Feuerecker
Dr. med. M. Lenk

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2011

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Narkosetiefe und intraoperative Wachheit	1
1.2	Anatomie und Physiologie der Hörbahn	9
1.3	Entstehung der akustisch evozierten Potentiale und ihre Beeinflussbarkeit durch Anästhetika	10
1.4	Fragestellung	14
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Patienten.....	15
2.2	Methoden.....	16
2.2.1	Sevofluran – Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	16
2.2.2	Untersuchungsablauf	19
2.2.3	Apparative Ausrüstung und Registrierung der akustisch evozierten Potentiale	23
2.2.4	Analyse der akustisch evozierten Potentiale	25
2.2.5	Statistische Auswertung.....	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Demographische Daten.....	27
3.2	Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Sevoflurankonzentration und den Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen bei allen Patienten.....	28
3.2.1	Veränderungen der Latenzen der MLAEP bei allen Probanden.....	28
3.2.2	Veränderungen der Differenzen der Amplituden der MLAEP bei allen Probanden.....	33
3.3	Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Sevoflurankonzentration und den Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen in den einzelnen Altersgruppen	37
3.3.1	Veränderungen der Latenzen der MLAEP bei Säuglingen und Kleinkindern	37
3.3.2	Veränderungen der Differenzen der Amplituden der MLAEP bei Säuglingen und Kleinkindern	41
3.3.3	Veränderungen der Latenzen der MLAEP bei Schulkindern.....	44
3.3.4	Veränderungen der Differenzen der Amplituden der MLAEP bei Schulkindern	48
3.3.5	Veränderungen der Latenzen der MLAEP bei geriatrischen Patienten	51
3.3.6	Veränderungen der Differenzen der Amplituden der MLAEP bei geriatrischen Patienten.....	55

3.4	Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sevoflurankonzentration und Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen zwischen den einzelnen Altersgruppen.....	58
3.4.1	Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung der drei Altersgruppen in Narkose mit 0,5 MAC Sevofluran.....	59
3.4.2	Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung der drei Altersgruppen in Narkose mit 1,0 MAC Sevofluran.....	62
3.4.3	Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung der drei Altersgruppen in Narkose mit 1,5 MAC Sevofluran.....	65
3.5	Untersuchung des Einflusses von Sufentanil auf intraoperativ abgeleitete akustisch evozierte Potentiale.....	68
3.6	Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale im perioperativen Verlauf bei allen Patienten.....	69
3.6.1	Gipfellatenz V im perioperativen Verlauf.....	69
3.6.2	Gipfellatenz Na im perioperativen Verlauf.....	70
3.6.3	Gipfellatenz Pa im perioperativen Verlauf.....	72
3.6.4	Gipfellatenz Nb im perioperativen Verlauf.....	73
3.6.5	Gipfellatenz P1 im perioperativen Verlauf.....	75
3.6.6	Amplitudendifferenz Na/Pa im perioperativen Verlauf.....	76
3.6.7	Amplitudendifferenz Pa/Nb im perioperativen Verlauf.....	77
3.6.8	Amplitudendifferenz Nb/P1 im perioperativen Verlauf.....	79
4	Diskussion.....	81
4.1	Diskussion der Methodik.....	81
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	83
4.2.1	Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Sevoflurankonzentration und den Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen.....	83
4.2.2	Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sevoflurankonzentration und Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen zwischen den einzelnen Altersgruppen.....	87
4.2.3	Untersuchung des Einflusses von Sufentanil auf intraoperativ abgeleitete akustisch evozierte Potentiale bei allen Patienten.....	89
4.2.4	Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale im perioperativen Verlauf bei allen Patienten.....	90
5	Zusammenfassung.....	92
6	Literaturverzeichnis.....	96
7	Anhang.....	108
7.1	Diagnostische Kriterien der posttraumatischen Belastungsstörung nach DSM-IV.....	108

8	Abbildungsverzeichnis	109
9	Tabellenverzeichnis.....	111
10	Abkürzungsverzeichnis.....	113
11	Danksagung	114

1 Einleitung

1.1 Narkosetiefe und intraoperative Wachheit

Die ersten wissenschaftlichen Beschreibungen des Konzepts Narkosetiefe stammen von John Snow und Francis Plomley aus dem Jahr 1847 und beziehen sich auf die 1846 eingeführten Chloroform- und Äthernarkosen¹⁻³. Durch den hohen Bedarf an Narkosen bei gleichzeitigem Mangel an Fachpersonal wird im ersten Weltkrieg ein übersichtlicheres Schema nötig und von Guedel entwickelt^{4, 5}. Dieses ist nur für Äthernarkosen gültig und beschreibt vier Narkosestadien. Beobachtet werden Pupillenweite, Atmung, Augenbewegungen und Reflexantwort. Derzeit steht noch die Angst vor einer zu tiefen Narkose im Vordergrund, da sich ein zu wacher Patient ohne den Einfluss von Relaxanzien und Schmerzmitteln bemerkbar macht⁶. Mit der Einführung von Opioiden, Barbituraten und vor allem dem Relaxanz Curare verliert jedoch auch dieses Schema zur Beschreibung der Narkosetiefe an Bedeutung, da nun Schmerz- und Muskelreaktion weitestgehend unabhängig von der Bewusstseinslage beeinflusst werden können.

Eine neue Sichtweise des Phänomens Narkose entwickelt sich und Woodbridge stellt 1957 ein Modell vor⁷, das vier Teilkomponenten der Anästhesie unterscheidet:

- Sensorische Blockade der afferenten Nervenimpulse
- Motorische Blockade der efferenten Impulse
- Reflektorische Blockade der neurovegetativen und kardiozirkulatorischen Reaktivität
- Mentale Blockade von Bewusstsein und Erinnerung

Intraoperative Wachheit entsteht, wenn eine unzureichende mentale Blockade vorliegt⁸.

Man kann nach Jones verschiedene Schweregrade von Awareness unterscheiden^{6, 9}:

1. Explizit erinnerbare, bewusste Wachheit und Erleben von Schmerz
2. Explizit erinnerbare, bewusste Wachheit ohne Schmerzerlebnis
3. Bewusste Wachheit mit Amnesie des expliziten Gedächtnisses und

möglicher impliziter Erinnerung

4. unbewusste Wachheit mit Amnesie des expliziten Gedächtnisses und
möglicher impliziter Erinnerung

5. Keine Wachheit

Mit dieser Einteilung ist nun auch die traditionelle Sichtweise der Anästhesie als „Alles-oder-nichts-Phänomen“ verworfen und den unterschiedlichen Wirkungen der verschiedenen Medikamentenkomponenten in der modernen Narkoseführung wird Rechnung getragen¹⁰.

Je nachdem, wie auf die gespeicherten Gedächtnisinhalte zugegriffen werden kann, wird von impliziter oder expliziter Erinnerung gesprochen^{11, 12}. Explizite Erinnerungen sind dabei stets abrufbar, da sie bewusst, raum- und zeitbezogen gespeichert werden.

Entsprechend können sie in Interviews gut erfasst werden¹³. Im Gegensatz dazu speichert das implizite Gedächtnis Erinnerungen unbewusst und passiv⁹. Es bedarf keines Raum- und Zeitbezugs, sondern die Erinnerung erfolgt in einem sinnhaften oder semantischen Zusammenhang¹⁴. Diese Erinnerungen werden eher assoziativ abgerufen. Schwender et al. präsentierten beispielsweise intraoperativ ein Hörspiel und deuteten postoperativ gehäufte Nennungen der Protagonisten in ihren Interviews als Hinweis auf implizite Erinnerungen wenn die Patienten sich nicht explizit an das Gehörte erinnern konnten¹⁵.

Inzidenz

Das Auftreten von intraoperativen Aufwachreaktionen ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Bei Erwachsenen fanden sich dabei in den letzten 10 Jahren Inzidenzen zwischen 0,07% und 0,7%¹⁶⁻²⁰.

Autor	Patientenkollektiv	Inzidenz von Awareness
Rungreungvanich, <i>J.Med.Assoc.Thai.</i> (2005) ²¹	150 000	0.07%
Ekman et al. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> (2004) ²²	7 826	0.18%
Sebel, <i>Anesth Analg</i> (2004) ²³	19 575	0.13%
Myles, <i>Br J Anaesth</i> (2000) ¹⁹	10811	0.11%
Sandin, <i>Lancet</i> (2000) ²⁴	11785	0.15%
Ranta, <i>Anesth Analg</i> (1998) ²⁵	2612	0.4%

Tabelle 1: Inzidenz operativer Wachheit bei Erwachsenen

Die Zahlen der letzten beiden Studien mit pädiatrischem Patientengut übertreffen diese alarmierend hohen Schätzungen noch mit Inzidenzen von 0,8% und 1,2%.

Autor	Patientenkollektiv	Inzidenz von Awareness
Lopez, <i>Anaesthesia</i> (2007) ²⁶	410	1.2%
Davidson, <i>Anaesth Analg</i> (2005) ²⁷	864	0.8%
O'Sullivan, <i>Anaesthesia</i> (1988) ²⁸	144	0
Hobbs, <i>Anaesthesia</i> (1988) ²⁹	122	0
McKie, <i>Anaesth.Intensive Care</i> (1973) ³⁰	202	5%

Tabelle 2: Inzidenz intraoperativer Wachheit bei Kindern

Ursachen

Die Ursachen für intraoperative Wachheit sind zahlreich. Menschliches Versagen kann intraoperative Wachheit begründen, zum Beispiel durch Medikamentenverwechslungen. Wird etwa ein Muskelrelaxans statt eines Opioids gegeben, kann es zur “wachen Paralyse“ kommen, verbunden mit Schmerzen durch mangelhafte Analgesie. Auch ein unbemerkter Relaxansüberhang am Ende einer OP kann Awareness bedingen. Fehlbedienungen, unterbrochene Medikamentenzufuhr, mangelnde Wartungsarbeiten oder fehlendes Narkosegas stellen weitere Fehlerquellen dar.

Technisches Versagen ist bei Inhalationsnarkosen sehr selten, aber möglich^{31, 32}. In der aktuellen Literatur finden sich jedoch keine Fälle, in denen dadurch intraoperative Wachheit hervorgerufen wurde.

Die American Society of Anaesthesiology nennt in ihrem aktuellen Leitfaden zu Awareness einige patientenabhängige Risikofaktoren. Jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, höherer ASA-Status, Medikamentenresistenz bzw. -toleranz, sowie Awareness in der Vorgeschichte sind demnach mit einer erhöhten Inzidenz von intraoperativer Wachheit behaftet³³. Auch bestimmte Patientenkollektive haben aus verschiedenen Gründen ein erhöhtes Risiko. So werden etwa in der geburtshilflichen Anästhesie hohe Narkotikadosen vermieden, um das ungeborene Kind nicht unnötig mit Medikamenten zu belasten³⁴⁻³⁹. Auch Herz- und Traumachirurgie sind mit gehäufte Awareness assoziiert⁴⁰⁻⁴⁵. Ursachen sind bei Traumapatienten unter anderem die durch

Hypotension, Hyperthermie und eventuell Alkoholintoxikation veränderten benötigten Medikamentendosen. In der Herzchirurgie wird Awareness häufig im Zusammenhang mit Schrittmacherimplantationen beschrieben, aber auch bei Bypassen und anderen größeren kardiochirurgischen Eingriffen⁴⁶⁻⁴⁹. Ein Grund ist, dass in diesem Patientengut kardiale Medikamentennebenwirkungen schlechter toleriert werden und deshalb niedrige Dosierungen gewählt werden⁵⁰. Bei Schrittmacherimplantationen steigt das Risiko zusätzlich wenn der Zugang für die Narkosemedikamente am gleichseitigen Arm gewählt wird wie für die Schrittmacherimplantation, da so beispielsweise über einen Blutverlust am zentralen Venenkatheter Medikamentenverluste möglich sind⁵¹.

Bei älteren Menschen sind im Allgemeinen Interaktionen mit anderen Medikamenten zu erwarten.

Kinder unterscheiden sich hinsichtlich Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von erwachsenen Patienten.

Das Blutvolumen zirkuliert bei Kindern etwa dreimal so schnell durch den Körper wie bei Erwachsenen⁵². Dies führt zu schnellerem Anfluten am Wirkort, allerdings auch zu zügigerer Verteilung und damit Wirkverlust in der Peripherie. Höhere Dosierungen werden dadurch nötig. Altersabhängig benötigen Kinder auch unterschiedliche Konzentrationen von Anästhetika um zuverlässig zu schlafen.

Bei Frühgeborenen wirken Inhalationsanästhetika stärker kardiodepressiv als bei Erwachsenen⁵³. Der Grat zwischen kardialer Belastung und dem Risiko für Awareness durch eine zu flache Narkose ist demnach bei pädiatrischen Patienten schmaler als bei Erwachsenen.

Techniken zur Erfassung

Reagiert ein Patient intraoperativ durch Bewegung auf einen zugefügten Schmerzreiz, ist Awareness möglich. Befolgt der Patient Aufforderungen, ist im Allgemeinen Awareness nachgewiesen. Doch ist diese Methode unzuverlässig²⁰ und bei relaxierten Patienten nicht anwendbar. Wünschenswert wäre es, einen Wachzustand nicht erst zu bemerken, wenn der Patient bereits das Bewusstsein vollständig wiedererlangt hat und eventuell unter Schmerzen leidet.

Klinischer Standard ist die Beobachtung von Veränderungen autonomer vegetativer Zeichen wie Blutdruck, Herzfrequenz, Schweißproduktion sowie Tränenfluss. Evans entwickelte daraus den PRST-Score (P=pressure, R=heart rate, S=sweating, T=tear production). Für jeden der Parameter werden 0-2 Punkte vergeben und an Hand der Summe die Narkosetiefe abgeschätzt⁵⁴.

Parameter	Veränderung	Bewertung (Punkte)
Systolischer arterieller Blutdruck	Anstieg um <15 mmHg	0
	Anstieg um 15-30 mmHg	1
	Anstieg um >30 mmHg	2
Herzfrequenz	Anstieg um <15 Schläge/min	0
	Anstieg um 15-30 Schläge/min	1
	Anstieg um >30 Schläge/min	2
Schweißsekretion	Haut trocken	0
	Haut feucht	1
	Schweißtropfen sichtbar	2
Tränenfluss	Kein Tränenfluss erkennbar	0
	Tränenfluss im geöffneten Auge	1
	Tränenfluss aus geschlossenem Auge	2

Tabelle 3: PRST-Score nach Evans⁵⁴

Studien befanden den PRST-Score allerdings ebenfalls als unzuverlässigen Indikator für die Narkosetiefe^{47, 55-58}. In der Studie von Russel⁵⁵ wurden Patienten während Kombinationsnarkose mit einem Benzodiazepin und einem Opioid untersucht. Die Arbeitsgruppe untersuchte unter anderem gezielte intraoperative Armbewegungen der Patienten und die gleichzeitig ermittelten PRST-Scores, fand jedoch keine Korrelation.

Auch Moerman et. al⁴⁷ konnten in ihrer retrospektiven Studie nicht an Hand von Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen diejenigen Patienten ermitteln, die über intraoperative Wachheit berichtet hatten.

Blutdruck und Herzfrequenz während Narkose werden noch von diversen anderen Faktoren beeinflusst. Pharmaka wie β -Blocker, Digitalis und zahlreiche antihypertensive Medikamente können eine vegetative Reaktion unterdrücken. Auch bei verschiedenen Begleiterkrankungen, etwa Herzinsuffizienz, Hypertonus, Neuropathie bei Diabetes mellitus, Hyperthyreose oder Morbus Addison sind veränderte Ausgangswerte und intraoperative Werte im PRST-Score zu erwarten, ebenso bei großen Blutverlusten.

Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Schwitzen und Tränenfluss spiegeln vor allem bei Kombinationsnarkosen die vegetative Antwort auf Schmerzen wider und weniger die Narkosetiefe im Sinne eines unzureichenden Blockes. Zur Steuerung der individuellen Analgetikagabe können sie hilfreich sein⁵⁹.

Die isolierte Unterarmtechnik kann hilfreich sein um in Studien die Inzidenz von intraoperativer Wachheit zu ermitteln^{60, 61} oder um neuere Methoden zu überprüfen⁶².

Bei dieser Methode wird mit einer Blutdruckmanschette eine Blutsperre über dem systolischen Druck des Patienten angelegt. Dadurch bleibt der Arm von Relaxanzien unbeeinflusst und kann, bei bestehender intraoperativer Wachheit, auf Anweisung oder spontan bewegt werden.

Allerdings kann die Methode nur etwa 20-30 Minuten eingesetzt werden, da ansonsten Nervenläsionen riskiert werden. Daher eignet sie sich nicht als routinemässiges Monitoring für komplette OPs.

Vor allem EEG-basierte Verfahren erscheinen viel versprechend zur Messung der Narkosetiefe und werden aktuell intensiv untersucht. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Methoden wird hier das Zielorgan des mentalen Blocks, das Gehirn, in den Fokus der Untersuchungen gerückt.

Insbesondere zwei Verfahren werden intensiv untersucht: der bispektrale Index (BIS®), und akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz.

Die bispektrale Analyse ist eine multivarianzanalytische, statistische Methode um Abhängigkeiten zwischen einzelnen Signalbestandteilen zu berechnen. Sie beinhaltet nach Herstellerangaben neben dem Energiespektrum auch das Phasenspektrum des Roh-EEGs. Detailinformationen über den Berechnungsalgorithmus werden vom Gerätehersteller (Fa. Aspec Medical) allerdings nicht offen gelegt⁶³. Vernon et al. untersuchten für Narkosen mit Isofluran und Alfentanil sowie Propofol und Alfentanil eine mögliche Korrelation zwischen BIS®-Wert und dem Auftreten von motorischen Reaktionen⁶⁴. Dabei fanden sie in beiden Gruppen deutliche Unterschiede zwischen den BIS®-Werten bei sich bewegenden und sich nicht bewegenden Patienten. Jedoch verlor

sich die gute Abgrenzbarkeit über die Gruppen hinweg. Verschiedene Narkoseverfahren benötigen somit verschiedene spezifische BIS®-Wertebereiche. Die neurophysiologische Basis von BIS® ist damit durch die fehlende Offenlegung der Berechnungsalgorithmen nicht nachvollziehbar. Ebenso unklar bleiben die Mechanismen der Beeinflussung durch Narkotika und Opioide.

Ein weiteres Problem stellt die Abhängigkeit des BIS® von der Opiatgabe⁶⁵ dar, die im klinischen Alltag nicht vermieden werden kann und soll.

Akustisch evozierte Potentiale (AEP) sind dagegen durch Opioide scheinbar nicht zu beeinflussen⁶⁶⁻⁶⁸. Sie bilden die Reiztransduktion vom Ohr bis zum Assoziationskortex ab (detaillierte Beschreibung des Verfahrens siehe Kap.1.3). Insbesondere die mittleren AEP eignen sich gut, um die Narkosetiefe zu bestimmen. Sie zeigen bei Erwachsenen Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu diversen Anästhetika^{69, 70}. Äußere Reize, wie beispielsweise chirurgische Reize, bilden sich ebenfalls in ihnen ab⁷¹. Es lässt sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Latenzen bestimmter Gipfel sowie Wahrnehmungs-, Bewusstseins- und Gedächtnisfunktionen in Narkose feststellen^{72, 73}.

Die AEP scheinen somit derzeit eine der vielversprechendsten Methoden zum Monitoring der Narkosetiefe und damit zur Vermeidung von Awareness zu sein^{9, 15, 74-78}.

Folgen

Die psychischen Folgen intraoperativer Wacherlebnisse können schwerwiegend sein und selbst über posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS, siehe Anhang für die diagnostischen Kriterien der posttraumatischen Belastungsstörung nach DSM-IV) ist in mehreren Fällen berichtet worden^{79, 80}. So untersuchten Lennmarken et al.⁸¹ die Langzeitfolgen bei Patienten nach intraoperativen Wachheitszuständen. Sandin et al.²⁰ veröffentlichten 2000 eine prospektive Studie, in deren Rahmen sie bei 18 von 11785 Patienten Awareness im Sinne von bewusster Erinnerung feststellten. Die Patienten wurden vor Verlassen des Aufwachraums, innerhalb der ersten drei postoperativen Tage und 7-14 Tage nach der OP interviewt. Das Interview war eine modifizierte Version des von Brice et al. 1970 entwickelten Fragebogens¹³ und wurde zuvor bereits in einer anderen Studie zu Awareness benutzt⁸². Es wurden folgende Fragen gestellt:

1. Was ist Ihre letzte Erinnerung bevor Sie einschliefen?
2. Was ist Ihre erste Erinnerung nach der Operation?
3. Können Sie sich an irgendetwas in der Zwischenzeit erinnern?
4. Erinnern Sie sich an Träume während der Operation?
5. Was war das Schlimmste an Ihrer Operation?

Von den 18 Patienten mit intraoperativer Wachheit waren vier nicht relaxiert. Sie konnten über intraoperative Ereignisse berichten, gaben jedoch keine Angst oder Schmerzen an. Von den restlichen 14 relaxierten Patienten mit intraoperativer Wachheit gaben 11 Schmerzen, Angst oder verspätete neurotische Symptome an.

Etwa 2 Jahre später wurden dieselben Patienten kontaktiert und um ein weiteres Interview gebeten. Neun Patienten konnten so für die konsekutive Studie befragt werden. Noch immer litten vier Patienten an dem Vollbild einer posttraumatischen Belastungsstörung. Bei drei weiteren konnten zwar einige Kriterien des PTSD festgestellt werden, sie fühlten sich aber dadurch nicht massiv in ihrem Alltag eingeschränkt und gaben eine mit der Zeit abnehmende Beeinträchtigung an. Nur zwei der neun Patienten gaben an, keine psychischen Folgeprobleme gehabt zu haben.

Für Kinder fehlen bislang Studien bezüglich der langfristigen Auswirkungen. Es lässt sich nur spekulieren, ob Awareness ohne Schmerzen für sie ebenso schwerwiegende Folgen mit sich bringt wie für Erwachsene. Möglicherweise empfinden gerade kleine Kinder einen solchen Zustand lediglich als eine weitere Situation, deren Sinn sie nicht begreifen und deren Verlauf sie nicht beeinflussen können. Auch haben sie keine konkrete Vorstellung davon, wie eine Operation abzufließen hat und wissen nicht, dass sie während selbiger eigentlich nicht aufwachen sollten.

Andererseits wird beim Lesen veröffentlichter Auszüge aus Interviews mit Kindern, die intraoperative Wachheitserlebnisse schildern ^{26, 27} deutlich, dass zumindest einige Angst oder Schmerzen empfanden.

Weitere Studien sind hier nötig, um Spekulationen durch konkrete Ergebnisse zu ersetzen.

Schließlich können für den die Narkose durchführenden Anästhesisten auch rechtliche Konsequenzen resultieren⁸³⁻⁸⁵.

1.2 Anatomie und Physiologie der Hörbahn

Das Ohr setzt sich aus drei anatomischen Abschnitten, dem äußeren Ohr, dem Mittelohr und der Cochlea, dem auditorischen Teil des Innenohrs, zusammen. Äußeres und Mittelohr dienen dem Auffangen des Schalls und seiner effektiven Einspeisung in das Innenohr, sie sind in erster Linie reizleitende Strukturen.

Die mechanoelektrische Transduktion, also die Umwandlung eines mechanischen Reizes in elektrische Signale, findet an den Haarzellen des Innenohres statt.

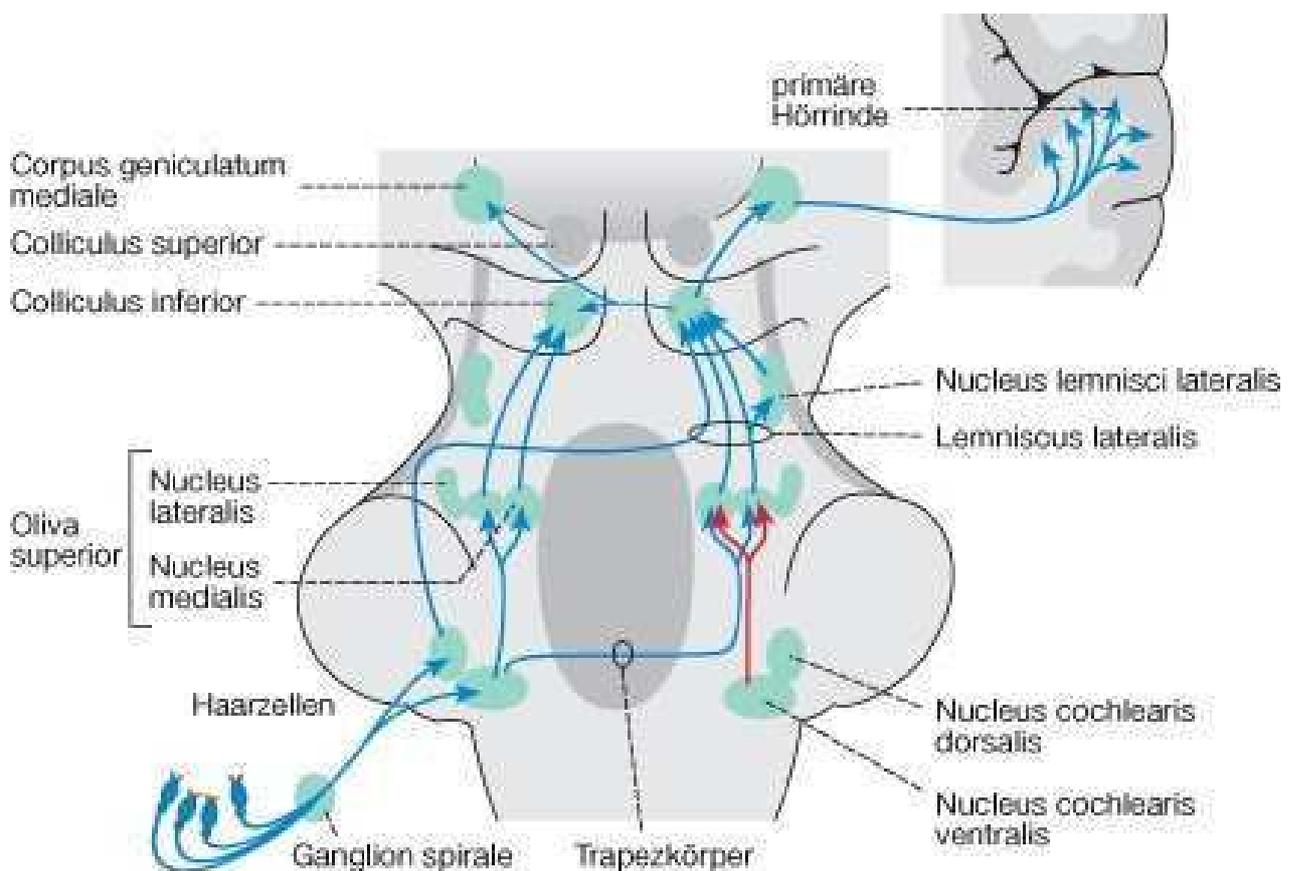


Abbildung 1: Aufbau des zentralen auditorischen Systems³⁷

Über die afferenten Fortsätze der bipolaren Hörnervenzellen folgt die Fortleitung zur Medulla oblongata in der die Axone aller primären auditorischen Neurone eines Ohrs im

ipsilateralen Nucleus cochlearis enden. Von dort aus ziehen die Nervenfasern weiter in den oberen Olivenkernkomplex, den ersten auditorischen Kernbereich, der zweiseitigen Input erhält.

Im Lemniscus lateralis laufen die Fasern weiter zum Nucleus lemnisci lateralis, wo ein kleinerer Teil der Axone endet, die Mehrzahl hingegen zum Colliculus inferior. An dieser Stelle kreuzen fast alle parallelen aufsteigenden Bahnen der verschiedenen auditorischen Hirnstammkerne wieder.

Über das Corpus geniculatum mediale schließlich erreichen die auditorischen Signale den primären auditorischen Kortex in der Heschlschen Querwindung im dorsalen Bereich des temporalen Kortex (Brodmann-Areal 41) und damit den Ort der ersten kortikalen Verarbeitung der auditiven Informationen. Im sekundären akustischen Kortex (Brodmann-Areal 42) findet die Differenzierung nach Geräuschen und Klangmustern statt. Von dort gelangen weiterhin Informationen an den frontalen Kortex, der Region der kognitiven Verarbeitung und emotionalen Bewertung⁸⁶⁻⁸⁸.

1.3 Entstehung der akustisch evozierten Potentiale und ihre Beeinflussbarkeit durch Anästhetika

Als akustisch evozierte Potentiale werden durch Signalmittelung des Roh-EEGs messbare, elektrische Potentialschwankungen bezeichnet, die im Gehirn als Reaktion auf einen Schallreiz entstehen. Die Mittelungstechnik ist notwendig, da die Amplituden der akustischen evozierten Potentiale von denen des Roh-EEGs andernfalls überlagert werden. Dabei wird das EEG als stochastisches Störsignal mit Mittelwert Null betrachtet, im Gegensatz zu den zeitlich an den akustischen Reiz gebundenen Potentialen.

Akustisch evozierte Potentiale bestehen aus einer Reihe positiver und negativer Potentialschwankungen, die an verschiedenen Orten der Hörbahn generiert werden. Somit repräsentieren sie Aufnahme, Fortleitung und Verarbeitung der akustischen Reize^{59, 89}.

Frühe Komponenten der akustisch evozierten Potentiale (BAEP) finden sich 0-10 ms nach einem Reiz und werden von peripherer Hörbahn und Hirnstamm gebildet. Sie repräsentieren die Reizweiterleitung und primäre Verarbeitung im Hirnstamm⁹⁰.

Mittellatente akustisch evozierte Potentiale (MLAEP) lassen sich nach 10-100 ms ableiten und entstehen im primären auditiven Kortex des Temporallappens und bilden dementsprechend die primäre kortikale Reizverarbeitung ab⁹¹⁻⁹³.

Späte akustisch evozierte Potentiale (LLAEP) schließlich finden sich mehr als 100 ms nach Reizpräsentation und erlauben Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität in Projektions- und Assoziationsfeldern des frontalen Kortex. Sie sind in hohem Maße von der emotionalen Bewertung und kognitiven Analyse der auditorischen Information abhängig, des Weiteren auch von psychophysiologischen Faktoren wie Vigilanz oder Aufmerksamkeit⁹⁴.

Die frühen AEP werden durch Anästhetika nicht signifikant beeinflusst. Damit eignen sie sich nicht, um dosisabhängige Veränderungen zu quantifizieren. Allerdings beweisen sie durch eben diese stabile Ableitbarkeit die korrekte Reizaufnahme⁹⁵⁻⁹⁷.

Da späte akustisch evozierte Potentiale schon bei wachen Personen große inter- und intraindividuelle Schwankungen aufweisen und sich in Narkose in der Regel nicht darstellen lassen, sind auch sie nicht geeignet, zuverlässige Aussagen über den Vigilanzzustand der Probanden zu treffen⁹⁸.

Im Gegensatz dazu findet sich bei akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz eine hohe inter- sowie intraindividuelle Stabilität. Unter dem Einfluss von Narkotika lassen sich wie auch beim Spontan-EEG⁹⁹ typische dosisabhängige Veränderungen bis hin zur gänzlichen Unterdrückung beobachten^{68, 100-107}. So bewirken steigende endexpiratorische Konzentrationen volatiler Anästhetika eine Zunahme der Latenzen bei Erwachsenen^{101, 108} und bei Kindern^{31, 109}.

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass sich MLAEP zur Messung der Narkosetiefe eignen sowie intraoperative Wachheitszustände anzeigen können^{77, 90, 97, 110, 111}. Thornton et al. veröffentlichten in den 1980er Jahren diverse Beiträge über die Veränderungen der MLAEP unter Einfluss verschiedener Inhalationsanästhetika, wie Halothan und Enfluran⁹⁷. Auch für Isofluran¹¹²⁻¹¹⁴, Sevofluran^{69, 101}, Propofol, Etomidate⁷⁷ und Thiopental¹¹⁵ folgten Untersuchungen.

Schwender et al. veröffentlichten bereits 1995⁶⁹ ihre Ergebnisse zur Dosis-Wirkungsbeziehung von Sevofluran auf akustisch evozierte Potentiale. Bei 12

Patientinnen, die sich gynäkologischen Operationen unterziehen mussten, wurden AEP vor Einleitung und unter Narkose im Steady State mit Sevoflurankonzentrationen von 0,5 vol%, 1 vol%, 1,5 vol% und 2 vol% abgeleitet. Während sich die frühen akustisch evozierten Potentiale kaum veränderten, fanden sich mit steigenden Sevoflurankonzentrationen zunehmende Latenzen bei den akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz. Die Amplituden nahmen mit zunehmender Sevoflurankonzentration ab. Bei 2 vol% waren die MLAEP weitestgehend unterdrückt. Die Autoren schlussfolgerten aus den Veränderungen der MLAEP, dass die Verarbeitung von auditorischen Reizen im primären auditorischen Kortex unter Narkose mit Sevoflurankonzentrationen mit 1,5-2 vol% Sevofluran unterdrückt sei. Die unveränderten BAEP interpretierten sie als Zeichen der unbeeinträchtigten Fortleitung des akustischen Signals zum Hirnstamm.

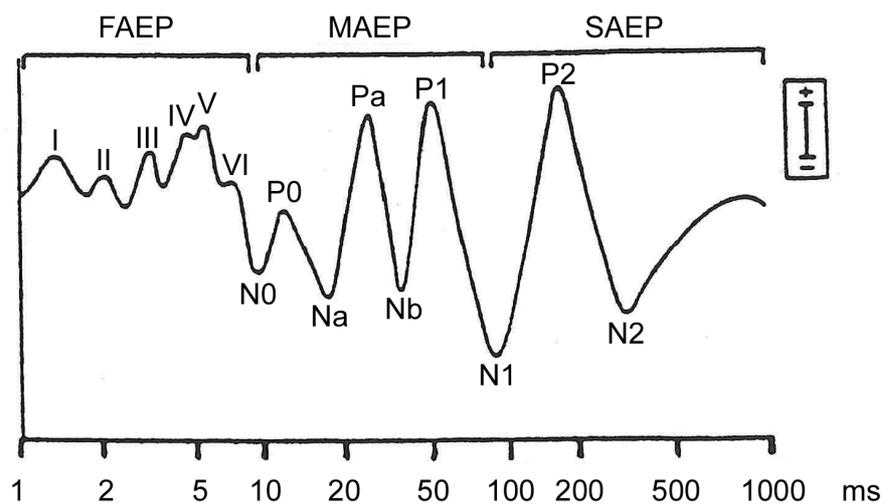
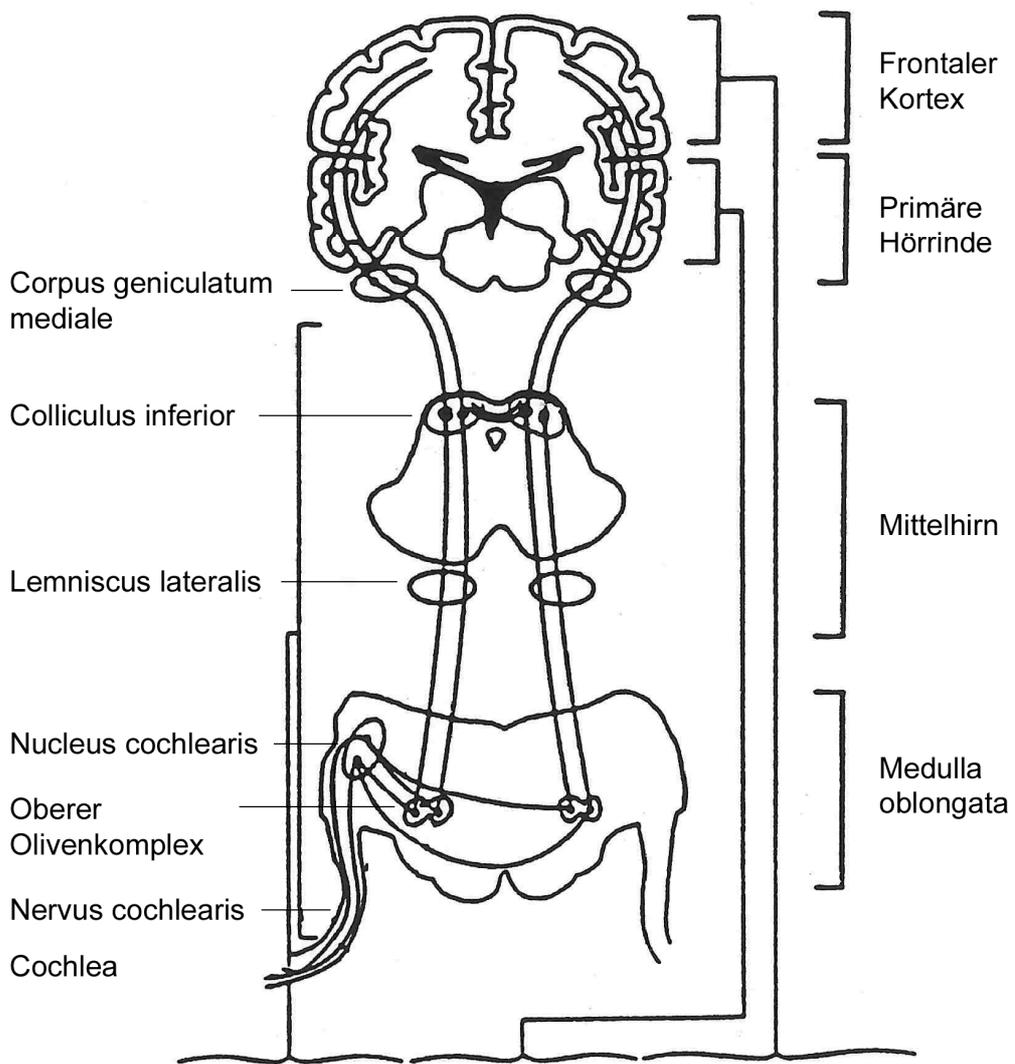


Abbildung 2: Generatoren der akustisch evozierten Potentiale (modifiziert nach ⁸⁹⁾)

FAEP=BAEP=frühe akustisch evozierte Potentiale

MAEP=MLAEP=mittlere akustisch evozierte Potentiale

SAEP=LLAEP=späte akustisch evozierte Potentiale

1.4 Fragestellung

Intraoperative Wachheit gehört zu den von Patienten am meisten gefürchteten Komplikationen einer Narkose^{116, 117}. Die Vorstellung, unbeweglich und möglicherweise unter Schmerzen das Operationsgeschehen mitverfolgen zu müssen, ist ohne Frage beängstigend.

Nachdem die Ableitbarkeit von AEP bei Kindern in einer vorangegangenen Studie an derselben Klinik¹⁰⁹ gezeigt werden konnte, soll nun in der vorliegenden Arbeit die bei Erwachsenen belegte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen MLAEP und Sevoflurankonzentration auch für Kinder überprüft werden.

In der vorliegenden Studie wurde die im klinischen Alltag sowohl für Kinder als auch für Erwachsene bereits eingesetzte und erprobte Methode der Ableitung akustisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz ausgewählt, um folgende Fragen zu beantworten:

1. Lassen sich bei wachen Säuglingen MLAEP ableiten?
2. Lässt sich eine dosisabhängige Wirkung von Sevofluran auf MLAEP und damit unterschiedliche Narkosestadien bei Säuglingen beziehungsweise Kleinkindern, Schulkindern und älteren Menschen feststellen?
3. Verändern Opioidgaben die MLAEP und haben damit Einfluss auf die Narkosetiefe?
4. Wie unterscheiden sich MLAEP zu verschiedenen Messzeitpunkten perioperativ?
5. Gibt es Unterschiede zwischen den bei den verschiedenen Altersgruppen abgeleiteten MLAEP?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die Zustimmung zur vorliegenden Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität erteilt.

In der Zeit von Oktober 2006 bis Oktober 2007 sollten zwei Gruppen von Kindern im Alter bis 3 Jahren und von vier bis 14 Jahren, sowie ältere Erwachsene ab 78 Jahren untersucht werden. In jeder Altersgruppe sollten 25 Patienten untersucht werden, bei ausreichender statistischer Sicherheit in Zwischenauswertungen nach 10 Patienten pro Gruppe würde ein vorzeitiger Studienabbruch erwägt.

Einschlusskriterien waren:

- Alter unter 18 Jahren oder über 77 Jahren
- geplante elektive urologische, gynäkologische, allgemeinchirurgische oder orthopädische Eingriffe, soweit voraussichtlich keine oder nur kurzzeitige Relaxation benötigt werden würde
- ASA 1 oder 2 nach der Klassifizierung der „American Society of Anaesthesiologists“

ASA 1	normaler, gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Systemerkrankung ohne Leistungseinschränkung
ASA 3	Patient mit schwerer Systemerkrankung mit Leistungseinschränkung
ASA 4	Patient mit schwerster Systemerkrankung und konstanter Lebensbedrohung
ASA 5	Moribunder Patient, bei dem erwartet wird, dass er mit oder ohne Operation die nächsten 24 Stunden nicht überlebt.

Tabelle 4: Klassifikation der Risikogruppen nach der American Society of Anaesthesiologists (ASA)

Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren:

- Alter > 17 Jahre oder < 78 Jahre
- ASA > 2
- Operationen am Neurocranium
- Carotischirurgische Eingriffe mit routinemäßigem SSEP-Monitoring
- Taubheit oder Schwerhörigkeit
- Tinnitus
- Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Dauermedikation mit zentralwirksamen Medikamenten in den letzten drei Monate vor dem Eingriff
- Alkohol- oder Drogenabusus
- Fehlende oder zurückgezogene Einwilligung des Patienten oder des Erziehungsberechtigten
- Geplante langdauernde intraoperative Relaxation

Alle Patienten sollten die deutsche Sprache beherrschen oder gerade entwickeln. Nach umfassender Aufklärung über Ablauf und Zweck der Untersuchung im Anschluss an das Prämedikationsgespräch mit dem Anästhesisten durften nur Patienten an der Studie teilnehmen, wenn sie selbst oder deren Erziehungsberechtigte ihr Einverständnis erklärt hatten. Innerhalb der altersbedingten Möglichkeiten sollte auch den Kindern der Ablauf erklärt und um ihre eigene Zustimmung gebeten werden.

2.2 Methoden

2.2.1 Sevofluran – Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Sevofluran, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CHOCH}_2\text{F}$, ist ein mit Fluorid halogenerter Fluoromethyl-Polyfluoroisopropyläther.

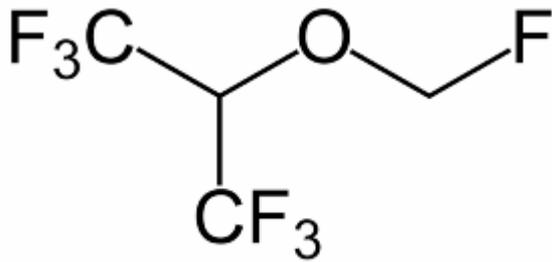


Abbildung 3: Strukturformel Sevofluran

Bei Raumtemperatur ist es flüssig, nicht brennbar, hat einen süßlichen, ätherartigen Geruch und reizt die Atemwege nicht, wodurch es sich gut zur Narkoseeinleitung per Inhalationem eignet, was den häufigen Einsatz in der Kinderanästhesie erklärt.

Nach Desfluran hat Sevofluran mit 0,69 den zweitniedrigsten Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten aller Inhalationsanästhetika, was zu einer guten Steuerbarkeit durch kurze An- und Abflutungszeiten führt¹¹⁸⁻¹²⁰.

Die Metabolisierungsrate Sevoflurans liegt bei 3-5%, dabei entstehen in geringen Mengen die Metabolite Fluorid und Compound A. In zwei Studien von Eger et al. waren bei längeren Narkosen bei einigen der gesunden Versuchspersonen subklinische Störungen der Nierenfunktion festgestellt worden^{121, 122}, die Mehrzahl der Arbeitsgruppen konnte jedoch trotz teilweise identischer Studienbedingungen¹²³⁻¹²⁷ keine Hinweise auf eine Compound-A-bedingte Nephrotoxizität von Sevofluran beim Menschen finden. Daher ist Sevofluran in Deutschland ohne Einschränkung zugelassen.

Bezüglich seiner anästhetischen Potenz ist Sevofluran zwischen Isofluran und Desfluran einzuordnen.

Unter der MAC₅₀ eines Inhalationsanästhetikums versteht man diejenige alveoläre Konzentration, bei der 50% der Patienten nicht mehr mit Abwehrbewegungen auf eine Hautinzision reagieren. Je niedriger dieser Wert für ein Anästhetikum ist, desto größer ist seine anästhetische Potenz¹²⁸. Bei älteren Patienten reichen im Vergleich zu jüngeren geringere Sevoflurankonzentrationen aus.

Alter (Jahre)	Sevofluran in Sauerstoff
<3	3,3-2,6 %
3-<5	2,5 %
5-12	2,4 %
25	2,2 %
35	2,2 %
40	2,05 %
50	1,8 %
60	1,6 %
80	1,4 %

Tabelle 5: Altersabhängigkeit der MAC bei Sevofluran (nach Fachinformation Sevorange®)

Sevofluran führt anders als Desfluran (und auch in geringerem Masse Isofluran) bei Erwachsenen bei MAC-Werten über 1.0 und bei einem raschen Anstieg der inspiratorischen Konzentration nicht zu einer Sympathikusstimulation mit Anstieg der Herzfrequenz. Dosisabhängig kann es zu Blutdruckabfall kommen und ähnlich wie bei Desfluran und Isofluran findet sich eine negativ inotrope Wirkung auf das Myokard¹¹⁹.

Sevofluran besitzt eine sehr gute Atemwegsverträglichkeit, seine bronchodilatatorische Wirkung ist mit der anderer Inhalationsanästhetika vergleichbar. Bei etwa 1,5 bis 2 MAC tritt Apnoe ein¹²⁹

Durch die relaxierende Wirkung auf die Skelettmuskulatur sinkt der Dosisbedarf für nichtdepolarisierende Relaxanzien um etwa 30-50%. Es gibt Fallberichte¹³⁰ und Untersuchungen an Schweinen¹³¹, die belegen, dass Sevofluran eine maligne Hyperthermie auslösen kann, allerdings kein sehr starker Trigger sein dürfte¹³².

Der zerebrale Sauerstoffverbrauch sinkt unter Sevofluranzufuhr, die Hirngefäße werden dilatiert. Bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck muss mit einem weiteren Anstieg gerechnet werden.

Die Körperkerntemperatur wird unter Sevofluraneinfluss erniedrigt¹¹⁹.

2.2.2 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden in folgende Gruppen unterteilt:

Gruppe 1	Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von 3 Jahren
Gruppe 2	Kinder zwischen 6 und 14 Jahren
Gruppe 3	Ältere Menschen zwischen 78 und 89 Jahren

Alle pädiatrischen Patienten sollten als Prämedikation etwa 30 Minuten vor Anästhesiebeginn 0,6 mg Midazolam/kg oral oder rektal erhalten.

Die geriatrischen Patienten erhielten entsprechend klinischer Praxis deutlich geringere Dosen oder keine Prämedikation. Bei deutlicher Hypersalivation konnten zusätzlich 0,06 mg/kg Atropin verabreicht werden.

Nach Ankunft im Operationsbereich sollte das klinische Monitoring entsprechend dem abteilungsinternen Standard mit kontinuierlichem 3-Kanal-EKG und Pulsoximetrie sowie oszillometrischer Blutdruckmessung in Abständen von 3 Minuten erfolgen.

Es sollte vor Einleitung ein venöser Zugang etabliert werden. Die CO₂- und Sevoflurankonzentration wurde nach Intubation endtidal gemessen, bei länger dauernden Eingriffen darüber hinaus die Körpertemperatur überwacht. Alle klinisch erhobenen Parameter wurden neben den durchgeführten Maßnahmen und begleitenden Medikamentenapplikationen vom betreuenden Anästhesisten im Narkoseprotokoll (Narkodata4.1.2.18®, IMESO GmbH, Hüttenberg, Deutschland) dokumentiert, welches nach Ende der Anästhesie in einer Kopie ohne Angabe des Patientennamens der Studiendokumentation beigelegt wurde.

Nach Anbringen der Elektroden und Kopfhörer für die Registrierung von EEG und akustisch evozierten Potentialen war eine Messung im Wachzustand in ruhiger Atmosphäre und mit geöffneten Augen geplant.

Die Narkoseeinleitung sollte bei allen Kindern mit 8 Vol % Sevofluran mit 100% Sauerstoff erfolgen.

Bei den älteren Patienten sah das Studienprotokoll die Einleitung mit 0,3mg/kg i.v. Etomidate vor, die Narkose sollte dann inhalativ mit Sevofluran fortgeführt werden.

Zur Muskelrelaxation sollten alle Patienten einmalig 0,3 – 0,5 mg/kg Atracuriumbesilat 3 Minuten vor Intubation erhalten.

Die Anästhetikadosierung sollte nach der Intubation reduziert werden, wobei über jeweils 3 Minuten die endtidalen Sevoflurankonzentrationen 1,5, 1,0 und 0,5 MAC in randomisierter Reihenfolge konstant gehalten werden sollten. Sodann sollte während jeder der drei Dosisstufen im so erreichten Steady State eine weitere vollständige AEP-Messung aufgezeichnet werden.

Im Anschluss an die AEP-Messungen während des Steady States dieser drei Sevoflurankonzentrationen sollte noch vor Hautschnitt die Gabe von 0,3µg/kg Sufentanil erfolgen und nach zwei Minuten Wartezeit die Dokumentation des zugehörigen AEP. Die weitere Opioidgabe sollte im Rahmen der klinischen Routine stattfinden, im Wesentlichen präemptiv vor zu erwartenden schmerzhaften chirurgischen Stimuli und als Reaktion auf vegetative Zeichen ungenügender Analgesie wie Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg, Schweiß- oder Tränenproduktion.

Die weitere Dosierung der Hypnotika sollte nach klinischen Erfordernissen und der Erfahrung des Anästhesisten erfolgen.

Der verantwortliche Anästhesist sollte während der Narkoseführung keinen Einblick in die gewonnenen Studiendaten haben, um eine Beeinflussung der Narkoseführung zu vermeiden.

Nach Operationsende sollte die Zufuhr des Anästhetikums beendet und die mechanische Beatmung fortgeführt werden, bis eine ausreichende Spontanatmung einträte. Die Patienten sollten alle zwei Minuten mit Namen angesprochen und aufgefordert werden die Augen zu öffnen. Bei erstem Befolgen der Kommandos beziehungsweise adäquaten zielgerichteten Bewegungen bei Säuglingen sollten die Patienten extubiert werden und eine weitere Sauerstoffzufuhr über eine Gesichtsmaske erfolgen. Die Erhebung der Studiendaten sollte fortgeführt werden bis die Patienten vollständig das Bewusstsein erlangten oder Ableitelektroden oder Kopfhörer dislozierten.

Bei Bedarf sollte nach Narkoseeinleitung entsprechend des geplanten Eingriffs ein Regionalanästhesieverfahren angewendet werden. Dieses sollte nach klinisch üblichem standardisiertem Vorgehen durchgeführt werden. Entsprechend der Besonderheiten pädiatrischer Anästhesie kamen im Wesentlichen zur Anwendung:

- Rückenmarksnahe Regionalanästhesie

Bei elektiven orthopädischen Eingriffen der unteren Extremitäten wurde in Allgemeinanästhesie der Periduralraum über einen lumbalen oder kaudalen Zugang punktiert und bei sehr schmerzhaften Eingriffen ein Katheter eingelegt. Bei dem kaudalen Zugang wurden initial 1ml/kg Ropivacain 0,2% (2mg/ml, maximal 40mg), bei lumbalem Zugang 0,5–0,75ml/kg Ropivacain 0,2% (2mg/ml maximal 30mg) als Erstdosis injiziert. Unter Verwendung von Ropivacain 0,2% wurde ein klinisch adäquates Analgesieniveau aufrechterhalten. Die rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren wurden in der Regel postoperativ zur Analgesie auf Station weitergeführt.

- sonstige Regionalanästhesieverfahren:

Je nach vorgesehenem Eingriff (z.B. axilläre oder infraclaviculäre Plexusblockade). Durchführung nach Narkoseeinleitung als Einmalapplikation unter Verwendung geeigneter Mengen Lokalanästhetika wie Prilocain 1% 20ml oder Ropivacain 1% 20ml.

Jede spontane motorische Reaktion wie Bewegung der Arme oder Beine, mimische Bewegungen oder reflektorische Bewegungen sollte dokumentiert werden. Alle Messwerte wurden Messzeitpunkten und klinisch identifizierten Bewusstseinszuständen zugeordnet und mit Hilfe des Messprogramms dokumentiert, die Kodierungen sind in Tabelle 1 und 2 aufgeführt, sie entsprechen nicht der Reihenfolge der Messungen:

Code	Ereignis
1	Wach, vor Einleitung, prämediziert
2	i.v. Zugang
3	AEP vor Intubation während Einleitung
4	Bei Intubation
5	1 AEP nach Intubation
6	1 AEP vor Hautschnitt
7	Hautschnitt
8	1 AEP nach Hautschnitt
9	Unbestimmt
10	Intraoperativ, nicht relaxiert (20 min nach Relaxangabe), ohne Aufwachreaktion, Steady State
11	Intraoperativ, während Aufwachreaktion
12	Finale Anästhetikareduktion
13	Anästhetikazufuhr aus
14	Anästhetikazufuhr aus, 1 AEP vor Extubation
15	Anästhetikazufuhr aus, bei Extubation
16	Anästhetikazufuhr aus, 1 AEP nach Extubation
17	Anästhetikazufuhr aus, nach Extubation
18	Während Ausleitung: Ansprechen
19	Während Ausleitung: Berührung, Schmerzreiz
20	Narkose, ggfs. relaxiert, variable Anästhetikadosierung
21	Intraoperativ : 1 AEP vor Aufwachreaktion
22	Intraoperativ: 1 AEP nach Aufwachreaktion (Narkosevertiefung)
30	Steady State 0.5 MAC, ohne Opioid
32	Steady State 1 MAC, ohne Opioid
34	Steady State 1.5 MAC, ohne Opioid
40	Steady State 0.5 MAC, mit Opioid
42	Steady State 1 MAC, mit Opioid
44	Steady State 1.5 MAC, mit Opioid

Tabelle 6: Codierung der Messzeitpunkte

Zustand	Ereignis
0	Adäquate Narkose
1	Husten, Pressen
2	Puls, Blutdruckanstieg, Schwitzen
3	Spontane unkoordinierte Bewegung
4	Spontane koordinierte Bewegung
5	Adäquate Reaktion auf Umwelt (aktiv)
6	Kontaktfähig (z.B. orientiert)
7	Keine Reaktion auf Reiz
8	Reaktion auf Reiz (motorisch)
9	Unbestimmt

Tabelle 7: Klinische Anhaltspunkte für Bewusstseinszustände

2.2.3 Apparative Ausrüstung und Registrierung der akustisch evozierten Potentiale

Das Studiengerät zur Ableitung akustisch evozierter Potentiale wurde mit der entsprechenden für pädiatrische Zwecke erweiterten Software und externem, patientennahem, spulenlosem Verstärker (EEG Infinity POD, Firma Siemens, Erlangen, Deutschland) eingesetzt¹⁰⁹. Die Ableitung und Registrierung der elektrophysiologischen Messgrößen erfolgte bei allen Patienten kontinuierlich vom Wachzustand mit Eintreffen im Anästhesie-Vorbereitungsraum bis nach Ausleitung der Allgemeinanästhesie und wiedererlangtem Bewusstsein.

Die Elektroden (Neuroline®, Typ 7200 00-S, Firma Ambu/Medicotest, Dänemark) wurden nach gründlicher Hautreinigung mit Aceton befestigt, wodurch über den gesamten Messzeitraum Übergangsimpedanzen von unter 5 kOhm gewährleistet werden konnten.

Nach dem internationalen 10/20-System wurden die Elektroden an A1, A2 (linkes und rechtes Mastoid, negativ), F1, F2 (temporofrontal, positiv), Cz (Vertex) und Fpz (Nullelektrode, Stirnmitte) angebracht.

Die Ableitung erfolgte vom Vertex gegen die beiden Mastoide und von temporofrontal gegen das jeweils ipsilaterale Mastoid.

Es ergaben sich folgende Kanalbelegungen:

Kanal 1:	A1 gegen Fp1
Kanal 2:	A2 gegen Fp2
Kanal 3:	A1 gegen Cz
Kanal 4:	A2 gegen Cz

Über kurze Verbindungskabel wurden die Signale an den Vorverstärker übermittelt, welcher der Digitalisierung (Sensitivität $0,0017\mu\text{V}$, sampling rate 4 kHz) und Verstärkung diente. Über ein Breitband-Glasfaserkabel wurde das nun digitalisierte Signal anschließend direkt an das Messgerät gesendet.

Das aus dem seriellen Gerät „Neuroscreen“ (Firma Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland) weiterentwickelte Messgerät vereinte die Funktionen Reizgenerierung, Signalregistrierung und Vorverarbeitung selbiger, Ablaufsteuerung der Messung, sowie Speicherung der gemessenen Daten auf der Festplatte. Die gesamte Aufzeichnung erfolgte durch das speziell zu diesem Zweck entwickelte Programm (NaMo, Firma Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland).

Die zur Stimulation beidseitig über akustisch abgeschirmte Kopfhörer präsentierten Klicklaute (rarefaction click) hatten eine Dauer von $98\mu\text{s}$, eine Lautstärke von 70 dB und eine Reizfrequenz von 9,3 Hz.

Ein lautstärkeunabhängiges Verhalten der Latenzen und Amplituden war bei diesem Schalldruckpegel gewährleistet, eine Lärmschädigung hingegen auch bei längeren Untersuchungszeiten ausgeschlossen.

Auch die Speicherung auf der Festplatte zur weiteren Offline-Signalanalyse erfolgte kontinuierlich. Schon während der Untersuchung konnte die Signalqualität auf dem Monitor des Gerätes parallel sowohl an Hand eines jeweils 2 Sekunden repräsentierenden EEG-Abschnittes oder eines durch Mittelung von je 500 Einzelreizen erstellten akustischen evozierten Potentials für jeden Kanal beurteilt werden.

2.2.4 Analyse der akustisch evozierten Potentiale

Zur weiteren Analyse und Verarbeitung wurden offline für jeden der vier Kanäle aus den gespeicherten Einzelreizen nach Artefakterkennung (Schwelle: 500 μV) sowie Software-Filterung und Mittelung der Signale von 1000 Einzelreize akustisch evozierte Potentiale für einen Poststimulationszeitraum von 100 ms erstellt.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des für diesen Zweck speziell konfigurierten Programms NaMoExport® (Firma Viasys Healthcare, Höchberg, Deutschland).

Nach der Nomenklatur von Picton et al.⁹⁰ wurden für jedes AEP die Latenzen der Gipfel V, Na, Pa, Nb, P1 und N1 von zwei unabhängigen Untersuchern manuell identifiziert, sowie die Amplituden von Na/Pa, Nb/P1 und P1/N1 bestimmt. Die jeweiligen Messzeitpunkte waren zu diesem Zeitpunkt der Auswertung noch nicht bekannt und beeinflussten die Auswerter dementsprechend nicht.

Es erfolgte darüber hinaus parallel die Begutachtung und Bewertung des AEP.

Dabei wurden Potentiale, die durch elektromyogene oder auch andere elektrische Artefakte wie etwa Störungen durch Elektrokauter, eliminiert und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Gleiches galt für Potentiale aus Mittelungen von weniger als 500 Einzelpotentialen und Signale ohne einen eindeutig identifizierbaren Gipfel V im Sinne einer adäquaten Hirnstammantwort.

Im Anschluss an die vollständige Zuweisung der Gipfel wurden auch die Messzeitpunkte kodiert.

Bei AEP-Messungen während hoher Sevoflurankonzentrationen können späte Gipfel der MLAEP wie Nb oder P1 häufig nicht mehr identifiziert werden, wenn sie Latenzen von über 100 ms aufweisen und somit nicht mehr im Messzeitfenster berücksichtigt werden. Das Auswertprogramm wies den Gipfeln in diesem Fall dann eine Latenz von 99,8 ms zu.

2.2.5 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in Datenblätter des Tabellenkalkulationsprogramms MS-Excel® (MS-Excel, Microsoft GmbH, München) übertragen.

Die statistische Auswertung der gemessenen und berechneten Parameter erfolgte mittels des Statistikprogramms Sigmastat® (Jandel Corp., San Rafael, Ca., USA).

Bei fehlender Normalverteilung wurden ausschließlich nichtparametrische Tests verwendet.

Die Versuchsgruppen wurden mittels Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis und anschließendem Student-Newman-Keuls-Test unverbunden gegeneinander auf signifikante Unterschiede zu den Messzeitpunkten getestet.

Die Varianzanalyse nach Friedman für wiederholte Messungen wurde angewendet, um Unterschiede zwischen den verschiedenen Zeitpunkten innerhalb einer Gruppe festzustellen. Es wurde ebenfalls der Student-Newman-Keuls-Test als Post-Hoc-Analyse durchgeführt.

Ferner wurde eine lineare Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Dosisstufen durchgeführt, sowie eine Spearman-Korrelation der Latenzen der Gipfel und Differenzen der Amplituden der Gipfel mit den drei Dosisstufen.

Um den Einfluss von Sufentanil auf die akustisch evozierten Potentiale zu untersuchen, wurden jeweils eine Latenz oder Amplitudendifferenz vor und 2 Minuten nach Opiatgabe mit dem Wilcoxon-Test für abhängige, nichtparametrische Stichproben auf signifikante Unterschiede geprüft.

Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Es wurden insgesamt 32 Patienten im Rahmen dieser Studie untersucht. Eine Übersicht über die demographischen Daten der drei Altersgruppen gibt die folgende Tabelle, angegeben sind jeweils der Mittelwert sowie die Standardabweichung in Klammern:

	Säuglinge / Kleinkinder (2 Monate bis 3 Jahre)	Schulkinder (6-14 Jahre)	Ältere Erwachsene (78-89 Jahre)	Gesamt
Anzahl der Patienten (n)	10	12	10	32
Männlich/weiblich	7/3	5/7	3/7	15/17
Alter (Jahre)	1,54 ($\pm 1,41$)	10,69 ($\pm 2,70$)	83,00 ($\pm 3,01$)	30,43 ($\pm 36,30$)
Gewicht (kg)	10,12 ($\pm 3,06$)	39,30 ($\pm 17,21$)	69,30 ($\pm 9,17$)	39,56 ($\pm 26,40$)
Größe (cm)	78,40 ($\pm 15,24$)	145,00 ($\pm 15,80$)	161,20 ($\pm 8,01$)	129,25 ($\pm 37,87$)
Prämedikation mit Midazolam (mg/kg) n=30	0,55 ($\pm 0,09$)	0,319 ($\pm 0,139$)	0,06 ($\pm 0,01$)	0,29 ($\pm 0,21$)
Ohne Prämedikation (n)	2	-	-	2
Atracurium (mg/kg) n=31	0,41 ($\pm 0,09$)	0,39 ($\pm 0,09$)	0,30 ($\pm 0,11$)	0,37 ($\pm 0,10$)
Succinylcholin (mg/kg) n=1	-	0,42	-	-
Periduralanästhesie (n)	-	1	3	4
Kaudalanästhesie (n)	5	2	-	7
3-in-1-Block (n)	-	-	3	3
Vertikale infraklavikuläre Plexus-Brachialis-Blockade	1	-	1	2
Anästhesiedauer (min)	160,30 ($\pm 76,23$)	138,83 ($\pm 77,49$)	166,80 ($\pm 86,65$)	154 ($\pm 78,44$)

Tabelle 8: Demographische Daten

Bei zwei Untersuchungen mit Säuglingen konnten aus technischen Gründen zunächst keine Steady State Messungen abgeleitet werden. Die intraoperativen Messungen verliefen einwandfrei und werden beim Vergleich von Messzeitpunkten im Folgenden mitberücksichtigt.

Eine Messung eines Schulkindes wurde auf Grund eines Laryngospasmus abgebrochen.

3.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Sevoflurankonzentration und den Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen bei allen Patienten

Im Folgenden werden die Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale unter dem Einfluss von Sevofluran beim gesamten Patientenkollektiv dargestellt. Jede Latenz und jede Amplitudendifferenz der MLAEP wurde mit einer ANOVA nach Friedman und gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls-Methode untersucht. Hierbei wurde getestet, ob sich die Mediane der drei Dosisstufen statistisch signifikant unterscheiden. In den zugehörigen Boxplotgraphiken sind der Mittelwert, Median, die beiden mittleren Quartile, Whisker (5.-95. Perzentile) und alle Ausreißer für die drei Dosisstufen 0.5, 1.0 und 1.5 MAC dargestellt.

Darüber hinaus wird die jeweilige Latenz bzw. Amplitudendifferenz gegen die Sevoflurankonzentration aufgetragen und auf lineare Regression untersucht, zum einen dargestellt für die Konzentration in MAC, zum anderen für selbige in Volumenprozent.

3.2.1 Veränderungen der Latenzen der MLAEP bei allen Probanden

Bei der Auswertung der Messdaten des Gipfels V findet sich eine hohe inter- und intraindividuelle Konsistenz, erkennbar am kleinen Quartilabstand und der Konstanz von V bei den verschiedenen Dosisstufen (siehe Abbildung 4 A und Tabelle 9).

Betrachtet man die Gipfel Na, Pa, Nb und P1 so finden sich deutlich variablere Latenzen. Anhand der Anova nach Friedman und gegebenenfalls dem Student-Newman-Keuls-Test wurde untersucht, ob die Unterschiede zwischen den Medianen der Latenzen bei 0.5, 1.0 und 1.5 MAC statistisch relevant sind. Nur bei Pa und Nb trifft dies für alle drei Dosisstufen zu (siehe Tabelle 9 und Abbildung 4 B-E).

	n	Medianwerte		
		0.5 MAC	1 MAC	1.5 MAC
Latenz V [ms]	29	5.8	6.0	6.0
Latenz Na [ms]	29	20.0	19.5	31.3*#
Latenz Pa [ms]	29	37.3	43.8*	63.5*#
Latenz Nb [ms]	29	63.3	76.8*	98.0*#
Latenz P1 [ms]	29	87.8	99.8*	99.8*

Tabelle 9: Ergebnisse der ANOVA nach Friedmann und der Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei allen Probanden(n=29),

*** p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC**

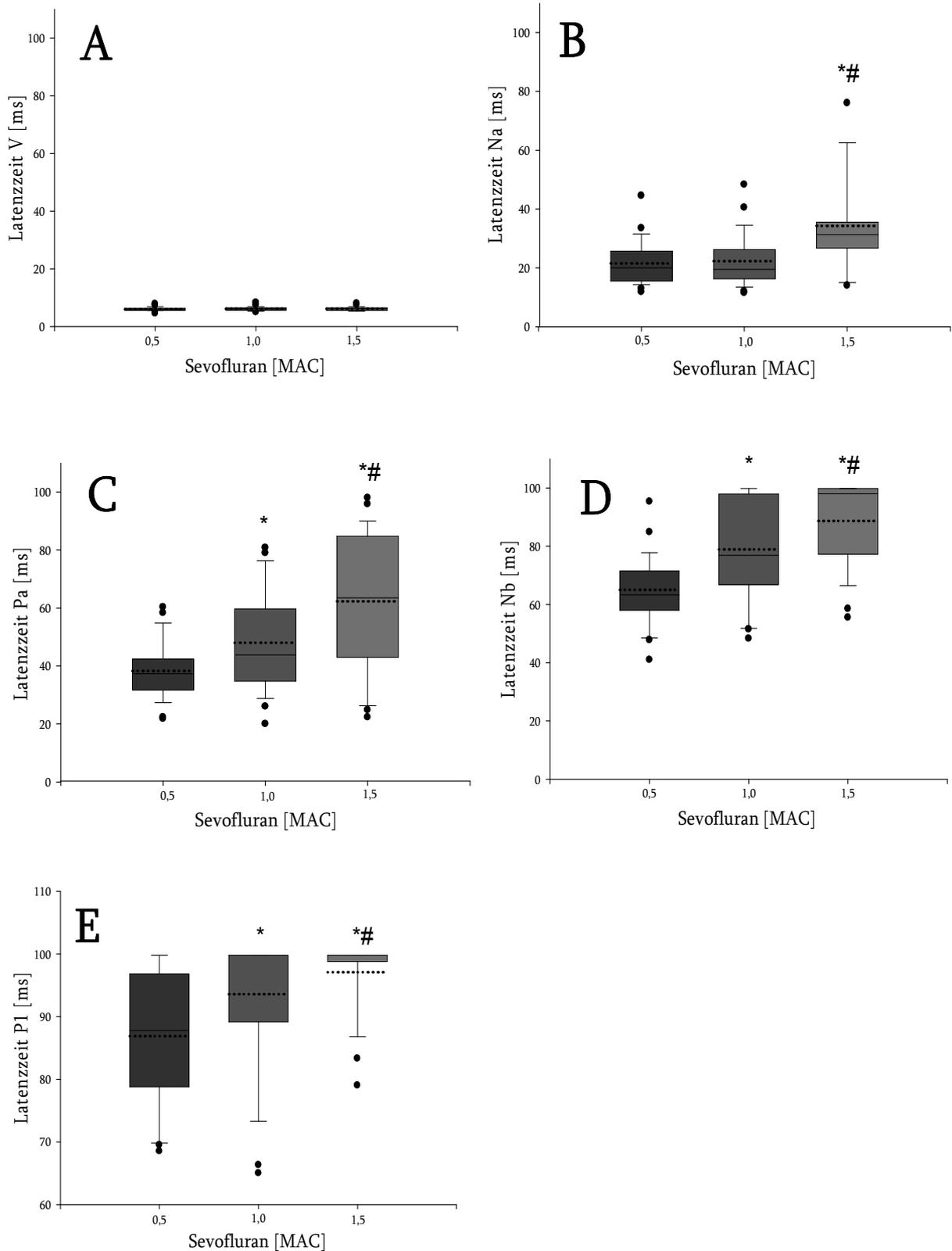


Abbildung 4 A-E: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei allen Probanden (n=29),* p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Friedman, Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

___ Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Korreliert man die Latenz des Gipfels V mit der jeweiligen Sevoflurandosierungen, angegeben in MAC und Vol%, und untersucht die Ergebnisse auf lineare Regression, so finden sich keine Signifikanzen. Anders verhält es sich für alle anderen Latenzen der gemessenen MLAEP, in der Korrelation nach Spearman finden sich durchweg Werte für $p < 0,05$ (siehe Tabelle 10 und Abbildungen 5-9).

	Lineare Regressionsgleichung	R ² der linearen Regression	Korrelationskoeffizient nach Spearman	Korrelation nach Spearman: Signifikanz (P)
V (MAC)	$5.930+0.121 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0,00572	0,0681	0,530
V (Vol%)	$5.966+0.0416 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0,00367	0,0470	0,665
Na (MAC)	$13.200+12.803 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.180	0.408	0.000
Na (Vol%)	$15.935+4.949 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.145	0.411	0.000
Pa (MAC)	$25.538+23.986 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.254	0.480	0.000
Pa (Vol%)	$29.021+10.078 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.241	0.469	0.000
Nb (MAC)	$53.885+23.659 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.326	0.580	0.000
Nb (Vol%)	$58.534+9.344 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.274	0.530	0.000
P1 (MAC)	$82.309+10.214 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.178	0.491	0.000
P1 (Vol%)	$84.167+4.107 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.155	0.459	0.000

Tabelle 10: Ergebnisse der linearen Regression und der Spearman-Korrelation der Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration (C_{sevo}) in MAC oder Vol%

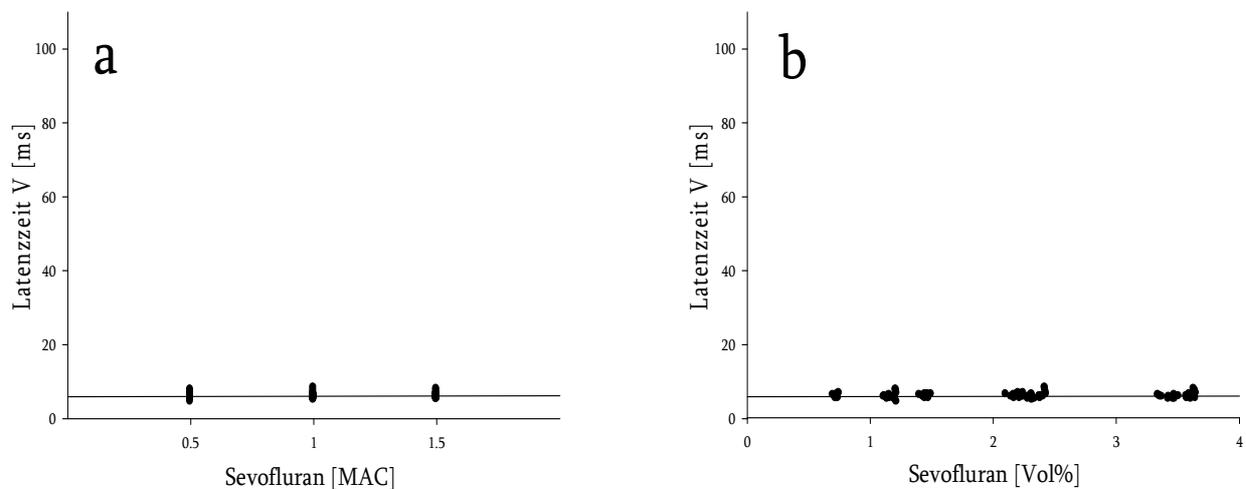


Abbildung 5: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz V bei allen Probanden, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=29

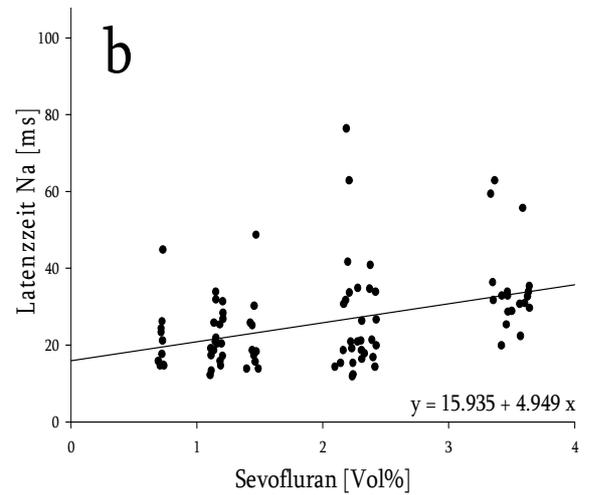
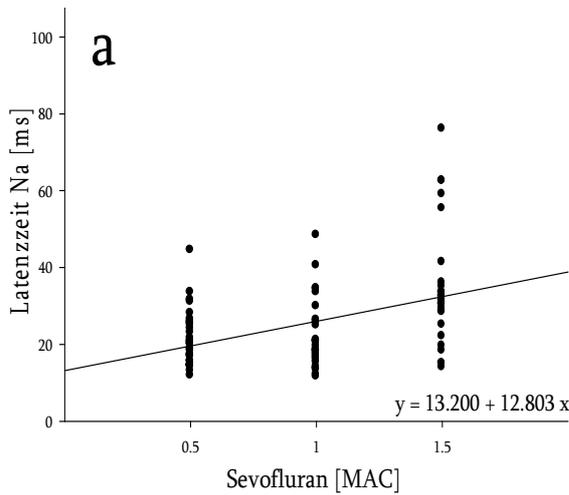


Abbildung 6: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Na bei allen Probanden, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=29, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

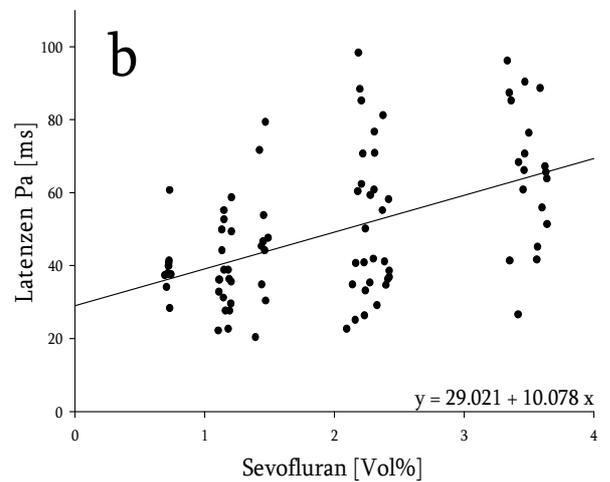
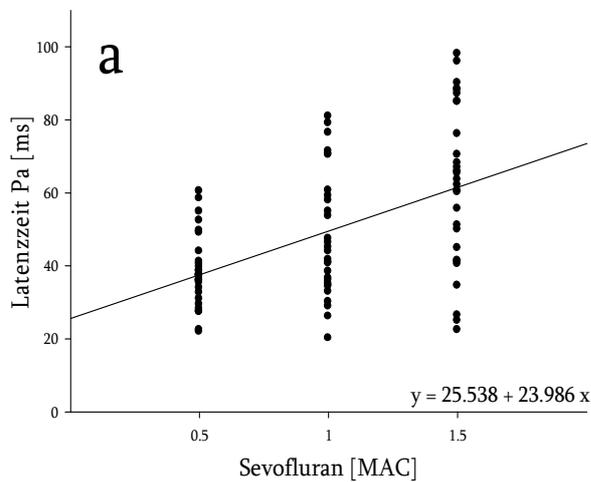


Abbildung 7: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Pa bei allen Probanden, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=29, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

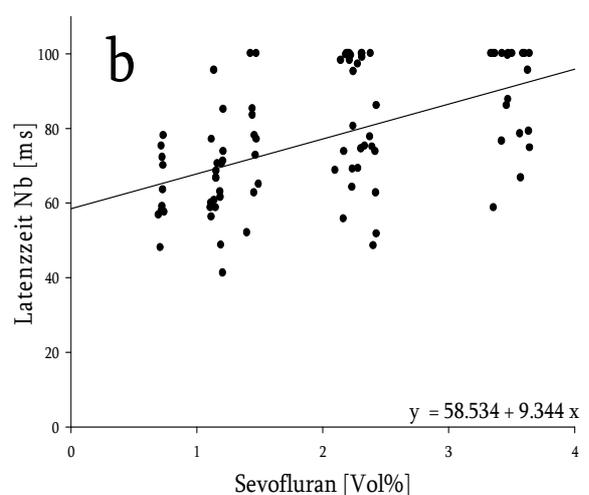
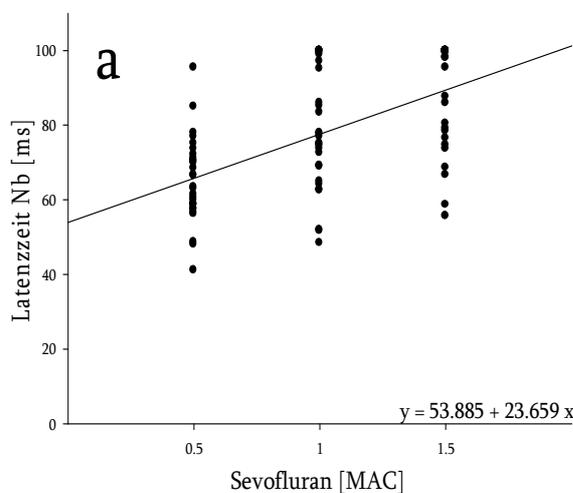


Abbildung 8: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Nb bei allen Probanden, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=29, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

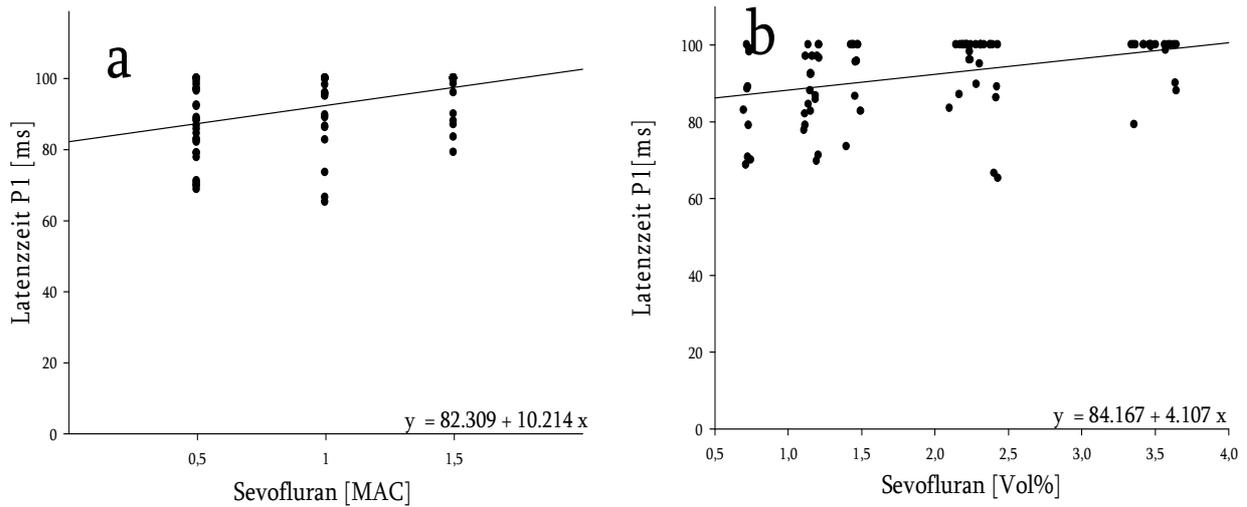


Abbildung 9: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz P1 bei allen Probanden, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=29, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation

3.2.2 Veränderungen der Differenzen der Amplituden der MLAEP bei allen Probanden

Die Amplitudendifferenzen Na/Pa wiesen zwischen den Dosisstufen 0,5, 1,0 und 1,5 keine statistisch relevanten Unterschiede auf. Die Differenzen der Amplituden Pa/Nb und Nb/P1 waren größer als durch Zufall zu erwarten, im Student-Newman-Keuls-Test ergaben sich im ersten Fall teilweise, für Nb/P1 für jeden Dosisvergleich Werte <0,05 für p (siehe Tabelle 11 und Abbildung 10 A-C).

	N	Medianwerte		
		0,5 MAC	1 MAC	1,5 MAC
Na/Pa [μ V]	29	0,81	0,95	0,97
Pa/Nb [μ V]	29	-0,89	-1,29	-0,72*#
Nb/P1 [μ V]	29	0,70	0,32*	0,00*#

Tabelle 11 : Ergebnisse der ANOVA nach Friedmann und der Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls für die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei allen Probanden (n=29), * p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC

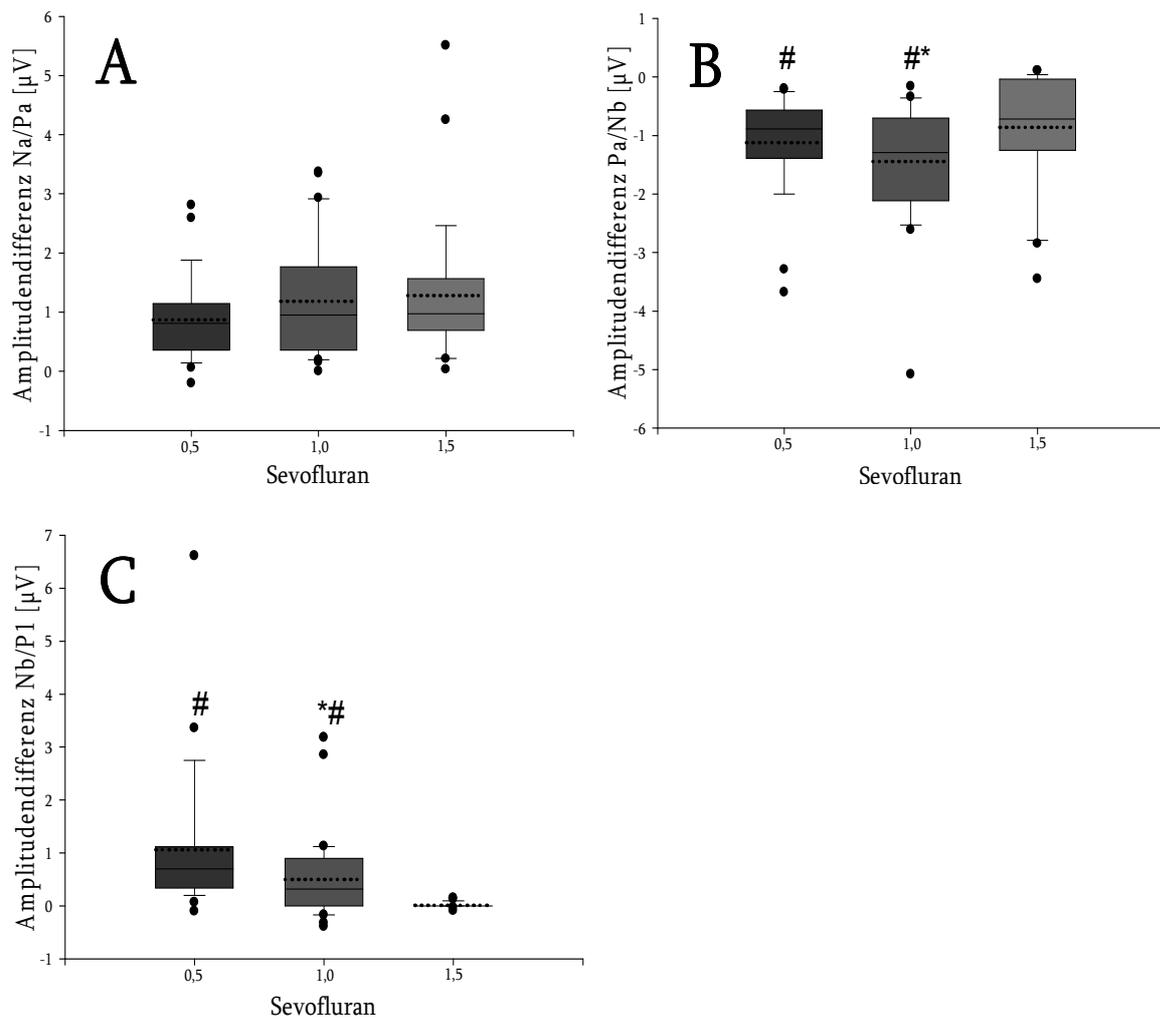


Abbildung 10 A-C: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei allen Probanden (n=29),* p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Friedman, Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls
 — Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Eine signifikante Korrelation konnte nur für die Amplitudendifferenz von Nb/P1 mit der Sevoflurandosis bestimmt werden. Bei Na/Pa findet sich lediglich in der Rechnung mit den Werten in Volumenprozent eine Signifikanz, nicht jedoch in derjenigen mit MAC-Werten (siehe Tabelle 12 und Abbildungen 11-13).

	Lineare Regressionsgleichung	R ² der linearen Regression	Korrelation nach Spearman: Koeffizient	Korrelation nach Spearman: Signifikanz (P)
Na/Pa (MAC)	$0.705+0.408 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.0298	0.155	0.149
Na/Pa (Vol%)	$0.628+0.238 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.0546	0.234	0.0281
Pa/Nb(MAC)	$-1.411+0.266 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.0127	0.174	0.106
Pa/Nb (Vol%)	$-1.117-0.0138 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.000185	0.00637	0.953
Nb/P1 (MAC)	$1.579-1.053 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.191	0.0650	0.000
Nb/P1 (Vol%)	$1.249-0.354 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.117	0.526	0.000

Tabelle 12: Ergebnisse der linearen Regression und der Spearman-Korrelation der Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration (C_{sevo}) in MAC oder Vol% bei allen Probanden (n=29)

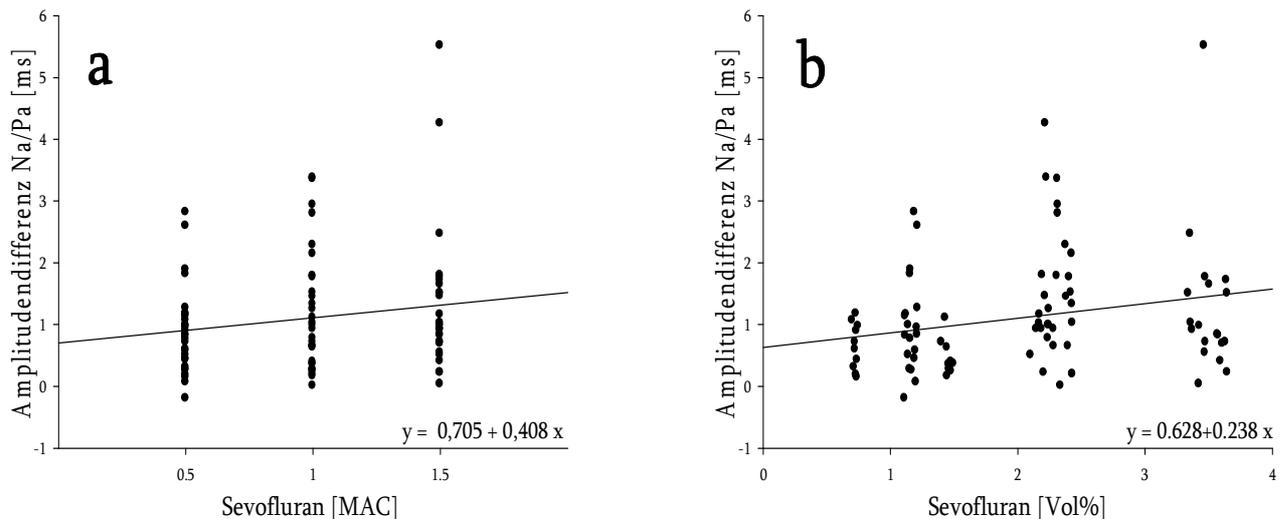


Abbildung 11: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Na/Pa bei allen Probanden, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=29, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman($p < 0,05$)

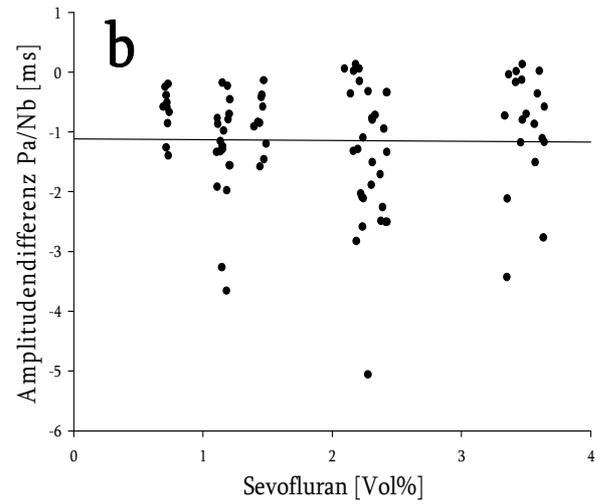
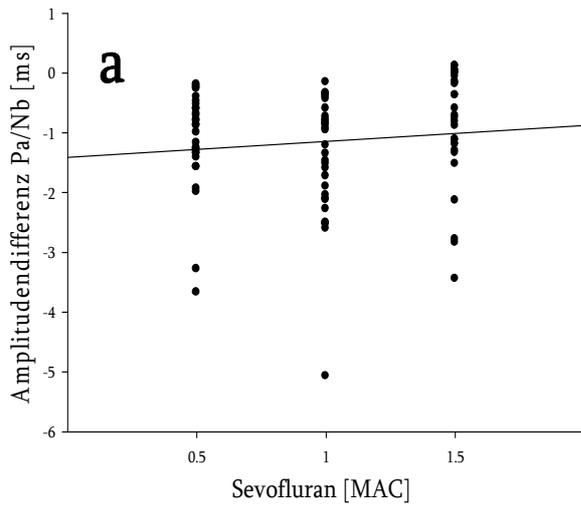


Abbildung 12: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Pa/Nb bei allen Probanden, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=29

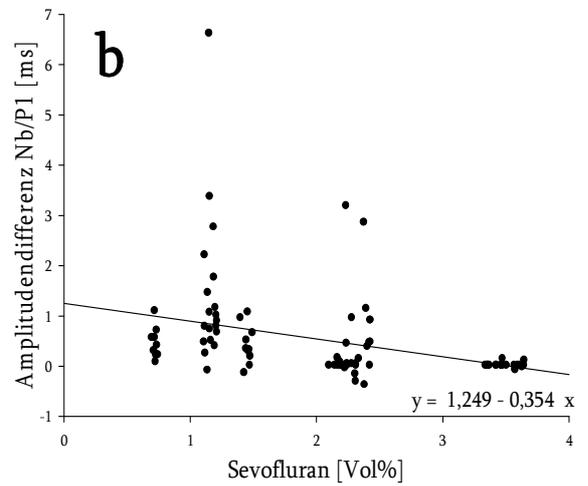
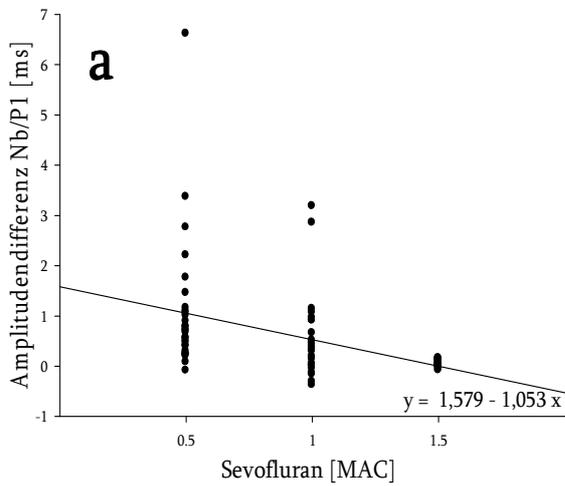


Abbildung 13: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Nb/P1 bei allen Probanden, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=29, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

3.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Sevoflurankonzentration und den Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen in den einzelnen Altersgruppen

3.3.1 Veränderungen der Latenzen der MLAEP bei Säuglingen und Kleinkindern

Bei der gesonderten Betrachtung der Dosiswirkungsbeziehung zwischen Sevofluran und den Latenzen der MLAEP bei den 0-3-jährigen Kindern konnten für die Medianwerte von V während der drei Dosisstufen wiederum keine statistisch relevanten Unterschiede gefunden werden. Im Gegensatz dazu fanden sich bei den Latenzen Na und Pa jeweils relevante Unterschiede zwischen den Medianen der beiden niedrigen Dosisstufen und dem Median bei 1,5 MAC. Bei P1 unterscheiden sich durch das auf 100ms begrenzte Messfenster die Werte für 1 MAC und 1,5 MAC signifikant von dem für 0,5 MAC, nicht jedoch voneinander. Bei Nb finden sich signifikante Unterschiede zwischen allen drei Dosisstufen (siehe Tabelle 13 und Abbildung 14 A-E).

	n	Medianwerte		
		0.5 MAC	1 MAC	1.5 MAC
Latenz V [ms]	8	5.75	6.25	6.25
Latenz Na [ms]	8	15.65	23.65	32.40*#
Latenz Pa [ms]	8	33.65	39.55	73.15*#
Latenz Nb [ms]	8	59.9	76.15*	99.8*#
Latenz P1 [ms]	8	79.9	99.8*	99.8*

Tabelle 13: Ergebnisse der ANOVA nach Friedmann und der Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei Säuglingen und Kleinkindern, (n=8),

* p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC

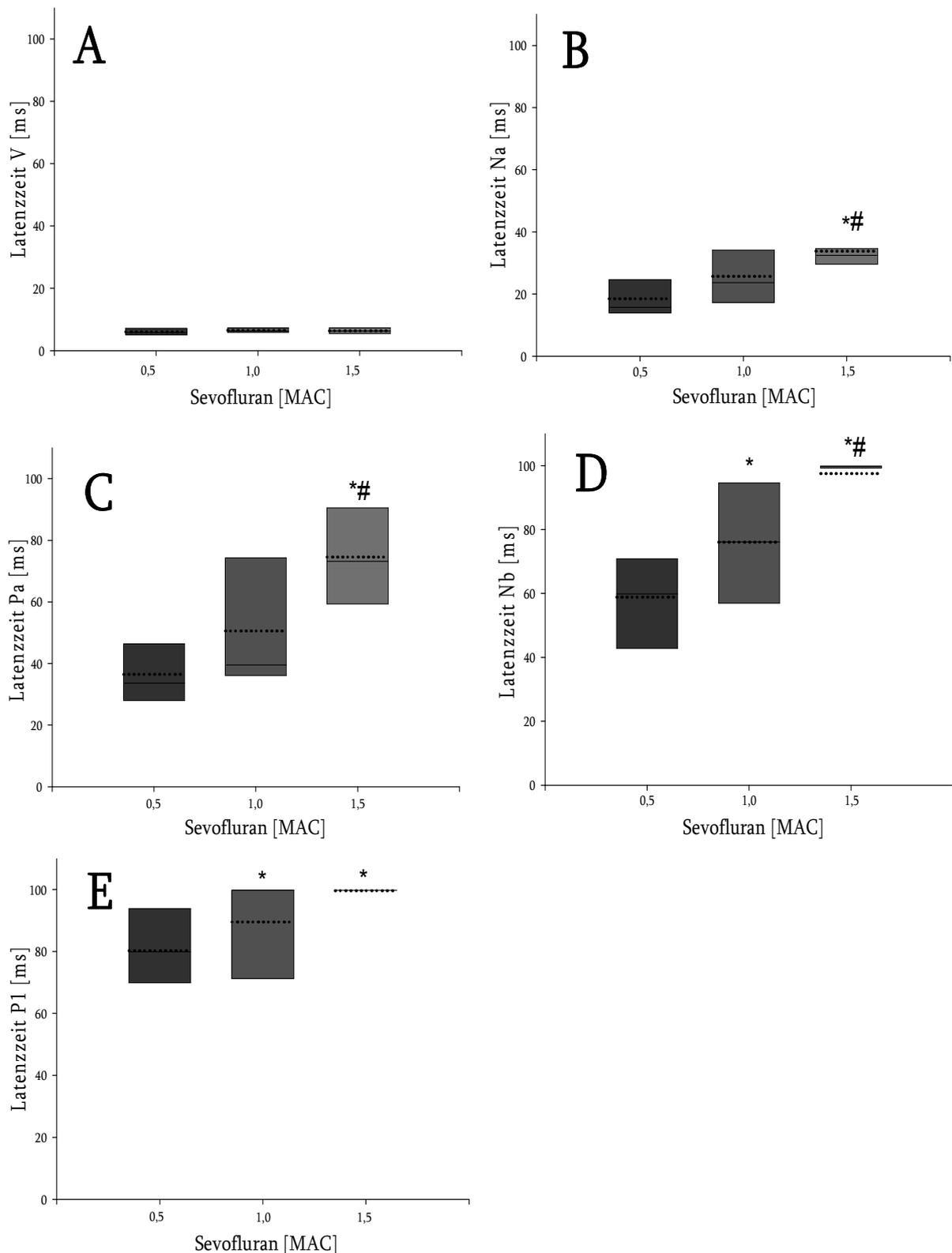


Abbildung 14 A-E: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei Säuglingen und Kleinkindern (n=8), * p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Friedman, Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls
 _____ Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist)

Die Korrelationsanalyse zeigte in der Gruppe der 0-3-jährigen das gleiche Ergebnis wie im Gesamtkollektiv. Wieder fand sich keine signifikante Spearman-Korrelation für V, wohl jedoch für Na-P1. Signifikante Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ angenommen (siehe Tabelle 14 und Abbildungen 15-19).

	Lineare Regressionsgleichung	R ² der linearen Regression	Korrelation nach Spearman: Koeffizient	Korrelation nach Spearman: Signifikanz (P)
V (MAC)	$5.950 + 0.338 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.0185	0.129	0.534
V (Vol%)	$5.930 + 0.148 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.0208	0.203	0.326
Na (MAC)	$10.761 + 15.287 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.385	0.641	0.000
Na (Vol%)	$10.826 + 6.312 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.382	0.575	0.00273
Pa (MAC)	$15.699 + 38.025 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.487	0.718	0.000
Pa (Vol%)	$16.001 + 15.642 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.479	0.644	0.000
Nb (MAC)	$38.008 + 38.700 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.554	0.754	0.000
Nb (Vol%)	$38.057 + 16.027 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.552	0.703	0.000
P1 (MAC)	$69.576 + 19.400 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.307	0.647	0.000
P1 (Vol%)	$69.676 + 8.003 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.304	0.577	0.00264

Tabelle 14: Ergebnisse der linearen Regression und der Spearman-Korrelation der Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration (C_{sevo}) in MAC oder Vol% bei Säuglingen und Kleinkindern (n=8)

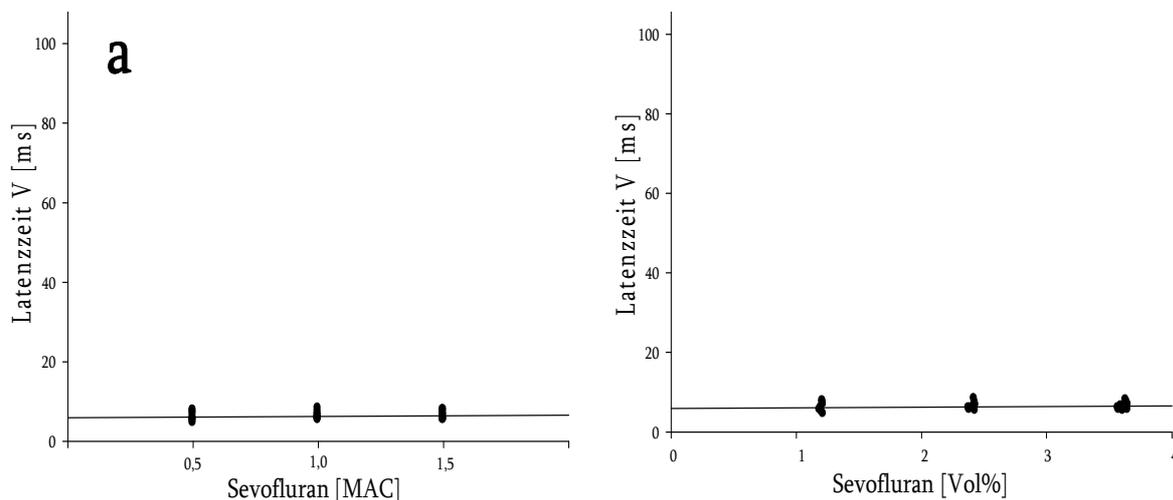


Abbildung 15: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz V bei Säuglingen und Kleinkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=8

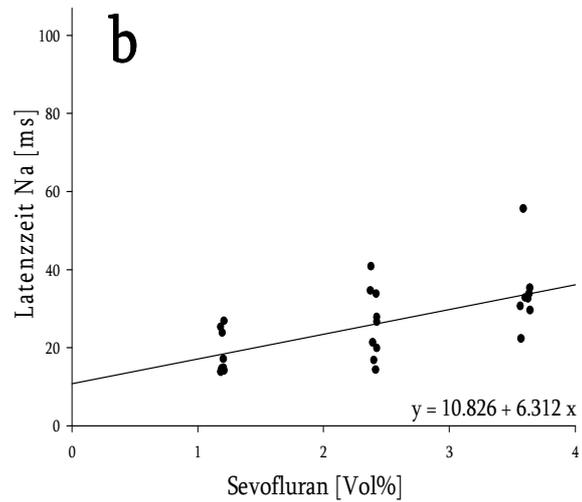
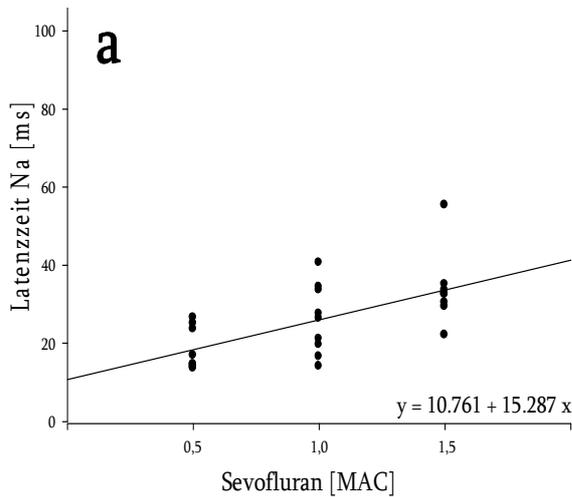


Abbildung 16: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Na bei Säuglingen und Kleinkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumen-Prozent, n=8, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

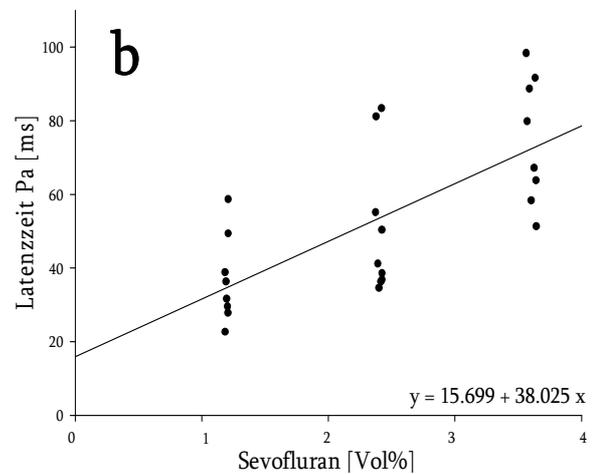
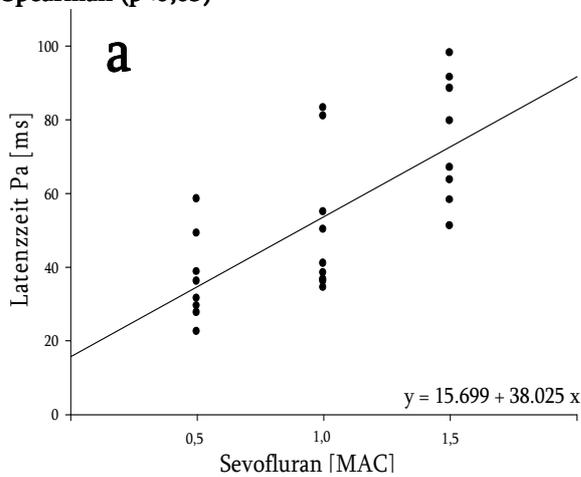


Abbildung 17: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Pa bei Säuglingen und Kleinkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumen-Prozent, n=8, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

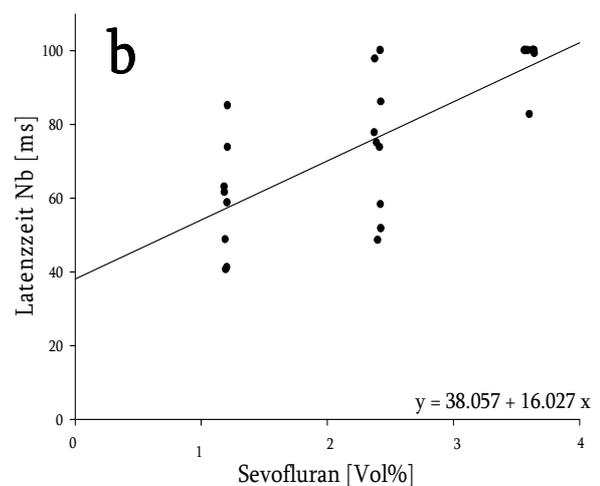
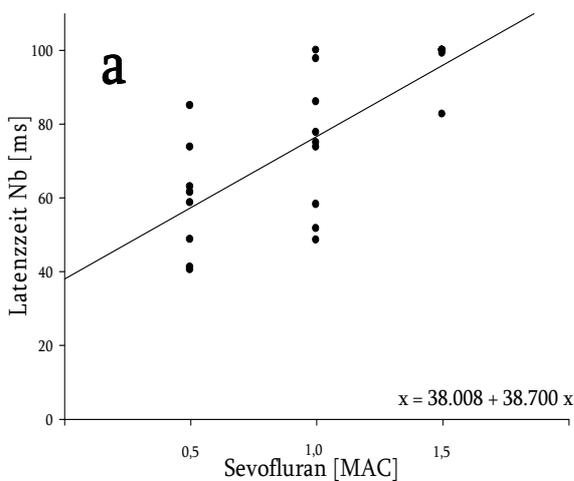


Abbildung 18: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Nb bei Säuglingen und Kleinkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumen-Prozent, n=8, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

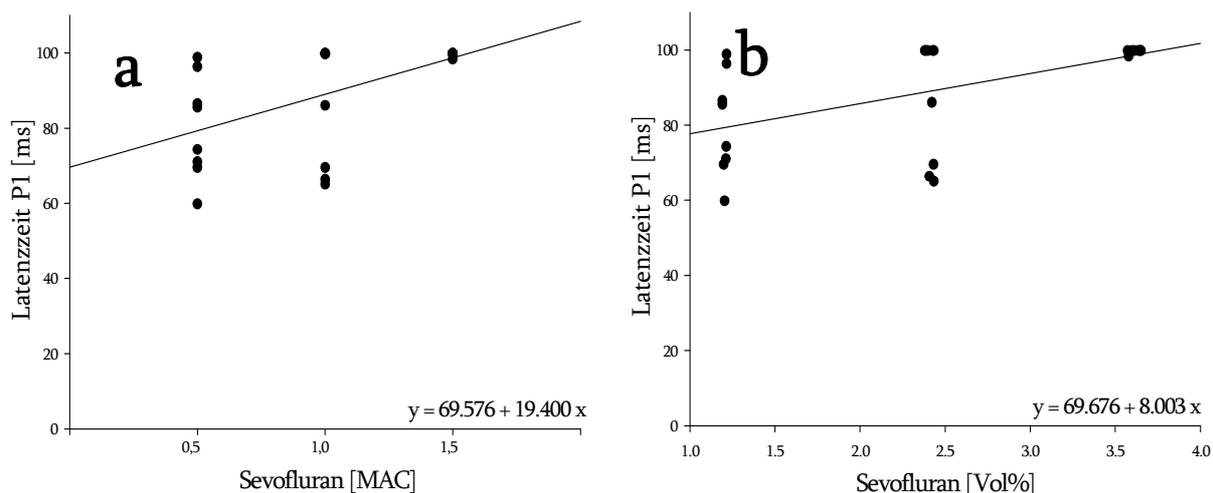


Abbildung 19: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz P1 bei Säuglingen und Kleinkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=8, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

3.3.2 Veränderungen der Differenzen der Amplituden der MLAEP bei Säuglingen und Kleinkindern

In der Anova nach Friedman fand sich für die 0-3-jährigen Kinder nur für die Amplitudendifferenz Nb/P1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden niedrigen MAC-Stufen und 1,5 MAC, nicht jedoch zwischen 1 MAC und 1,5 MAC (siehe Tabelle 15 und Abbildung 20 A-C).

	N	Medianwerte		
		0.5 MAC	1 MAC	1.5 MAC
Na/Pa [μV]	8	0.885	1.475	0.945
Pa/Nb [μV]	8	-1.195	-2.005	-0.035
Nb/P1 [μV]	8	0.940	0.455	0.000*#

Tabelle 15: Ergebnisse der ANOVA nach Friedmann und der Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls für die Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei Säuglingen und Kleinkindern, (n=8)

* $p < 0,05$ vs. 0,5 MAC, # $p < 0,05$ vs. 1,0 MAC

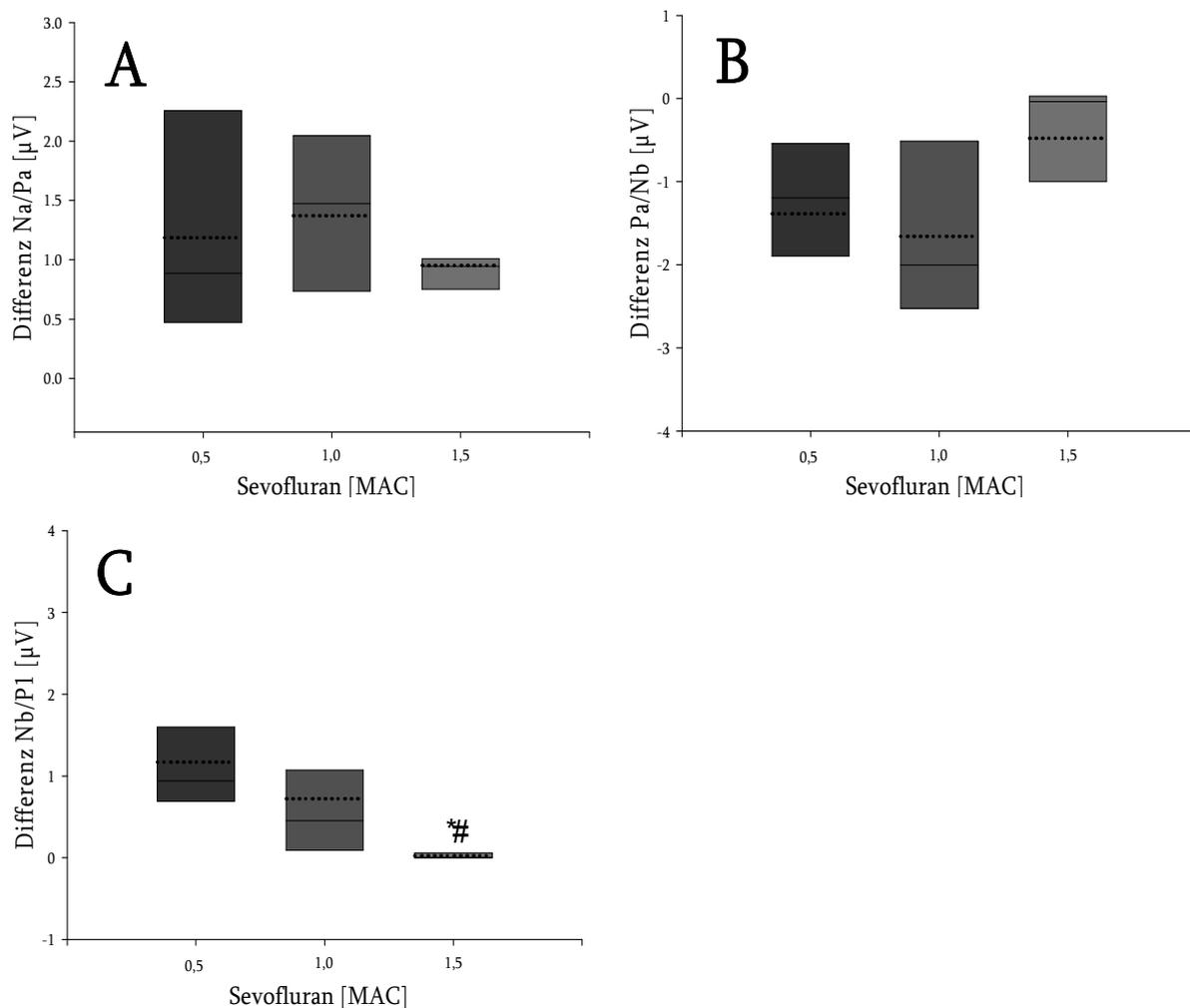


Abbildung 20 A-C: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei Säuglingen und Kleinkindern (n=8),* p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Friedman, Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls
 — Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Es fand sich bei der Untersuchung auf lineare Regression bei Säuglingen und Kleinkindern nur für die Amplitudendifferenz Nb/P1 eine signifikante Korrelation nach Spearman ($p<0,05$, Tabelle 16 und Abbildungen 21-23).

	Lineare Regressionsgleichung	R ² der linearen Regression	Korrelation nach Spearman: Koeffizient	Korrelation nach Spearman: Signifikanz (P)
Na/Pa (MAC)	$1.411 - 0.234 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.0186	-0.0104	0.957
Na/Pa (Vol%)	$1.414 + 0.0980 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.0190	-0.0123	0.952
Pa/Nb (MAC)	$-2.092 + 0.910 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.129	0.389	0.0545
Pa/Nb (Vol%)	$-2.090 - 0.377 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.128	0.378	0.0615
Nb/P1 (MAC)	$1.793 - 1.144 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.325	-0.695	0.000
Nb/P1 (Vol%)	$1.803 - 0.478 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.330	-0.688	0.000

Tabelle 16: Ergebnisse der linearen Regression und der Spearman-Korrelation der Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration (C_{sevo}) in MAC oder Vol% bei Säuglingen und Kleinkindern (n=8)

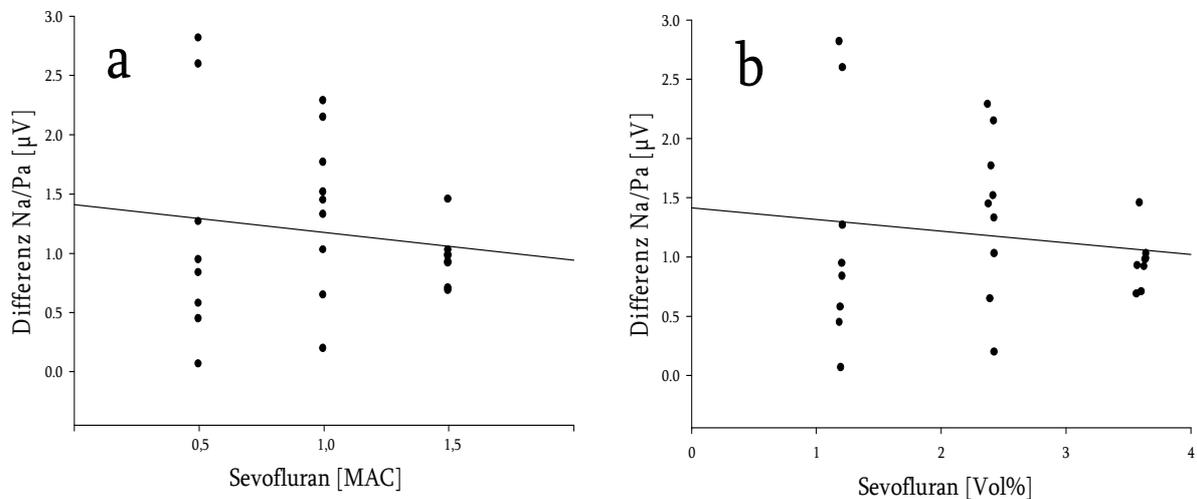


Abbildung 21: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Na/Pa bei Säuglingen und Kleinkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=8

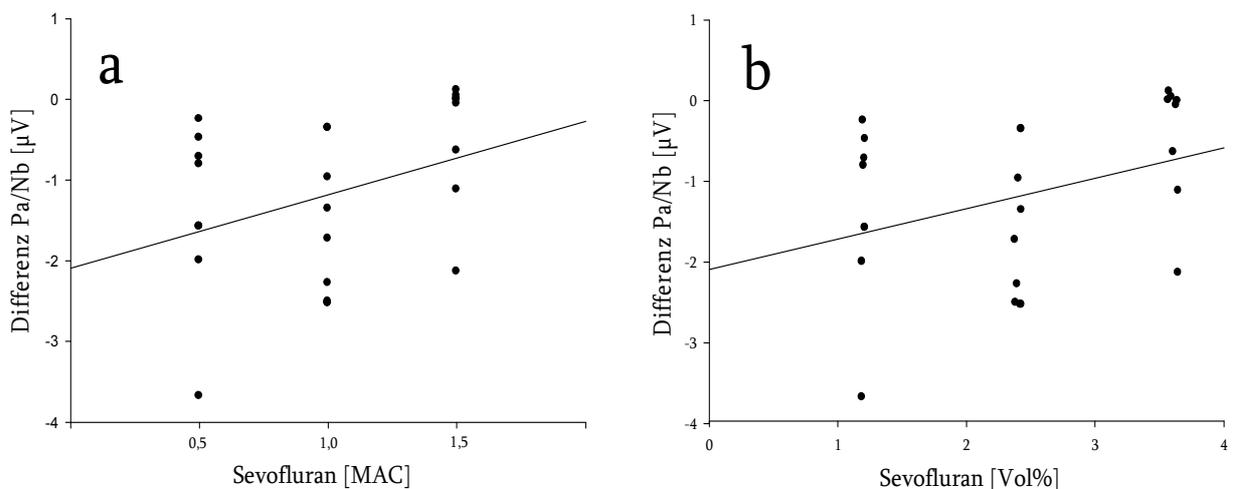


Abbildung 22: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Pa/Nb bei Säuglingen und Kleinkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=8

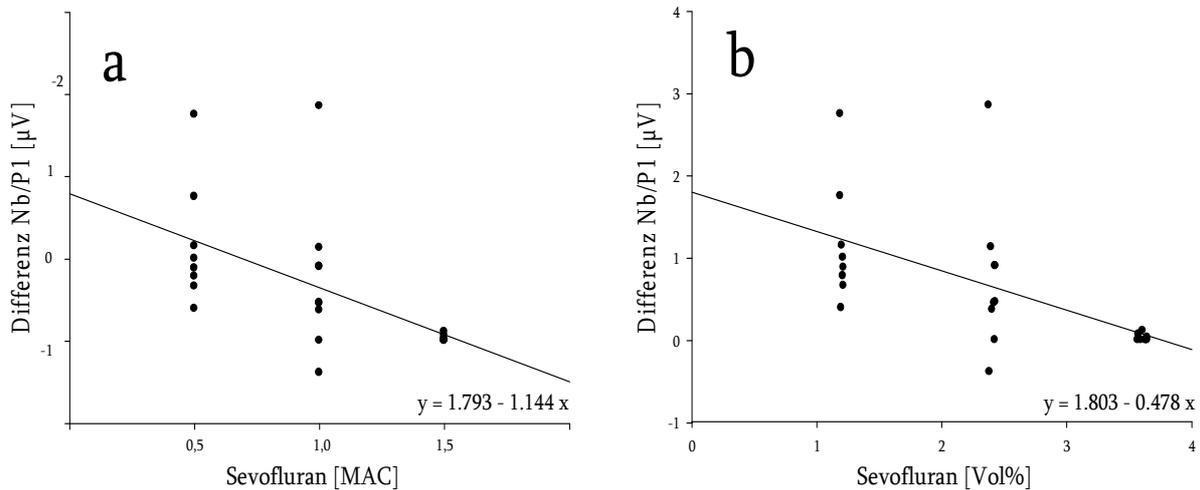


Abbildung 23: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Nb/P1 bei Säuglingen und Kleinkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=8, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

3.3.3 Veränderungen der Latenzen der MLAEP bei Schulkindern

Der Median der Latenz V bleibt in der Gruppe dosisunabhängig 5,8 ms. Bei Na und Pa unterscheiden sich die beiden Mediane zu den niedrigen Dosisstufen jeweils signifikant von 1,5 MAC, nicht jedoch voneinander. Die Mediane von Nb unterscheiden sich von allen Dosisstufen signifikant. Bei P1 ist wiederum nur ein Unterschied zwischen 0,5 MAC und den hohen Stufen erkennbar (siehe Tabelle 17 und Abbildung 24 A-E).

	n	Medianwerte		
		0,5 MAC	1 MAC	1,5 MAC
Latenz V [ms]	11	5.8	5.8	5.8
Latenz Na [ms]	11	17.0	18.8	30.8*#
Latenz Pa [ms]	11	35.8	41.5	81.3*#
Latenz Nb [ms]	11	66.3	95.0*	99.8*#
Latenz P1 [ms]	11	87.8	99.8*	99.8*

Tabelle 17: Ergebnisse der ANOVA nach Friedmann und der Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei Schulkindern, (n=11),

* $p < 0,05$ vs. 0,5 MAC, # $p < 0,05$ vs. 1,0 MAC

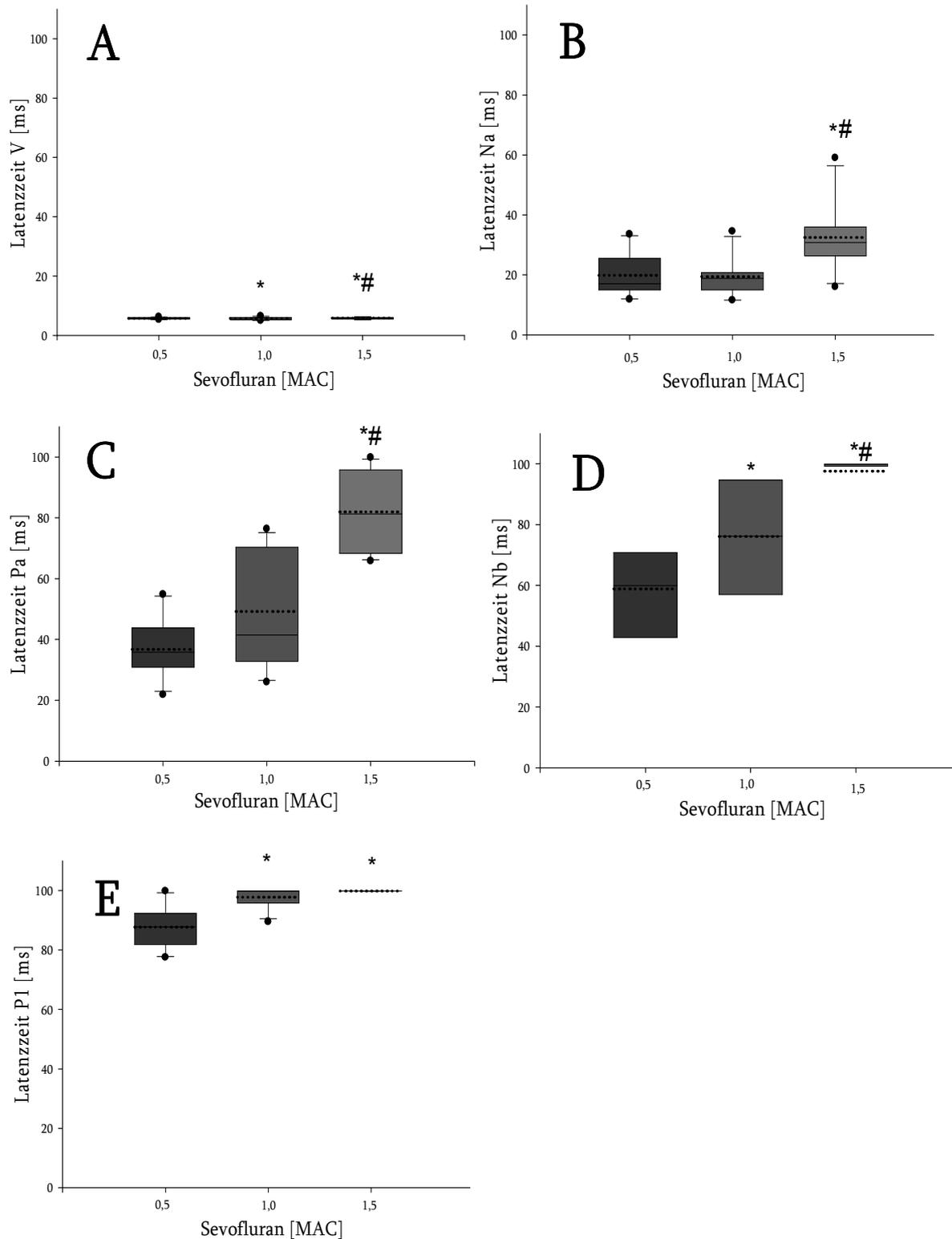


Abbildung 24 A-E: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei Schulkindern (n=11), * p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Friedman, Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls
 ___ Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Signifikante lineare Regression konnte für alle Latenzen außer V nachgewiesen werden, sowohl für die Berechnung mit MAC-Werten als auch mit Volumenprozent (siehe Tabelle 18 und Abbildungen 25-29).

	Lineare Regressionsgleichung	R ² der linearen Regression	Korrelation nach Spearman: Koeffizient	Korrelation nach Spearman: Signifikanz (P)
V (MAC)	$5.755+0.0273 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.00103	0.0382	0.832
V (Vol%)	$5.764+0.00771 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.000431	-0.0309	0.864
Na (MAC)	$11.312+12.627 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.249	0.503	0.00299
Na (Vol%)	$11.459+5.463 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.244	0.506	0.00282
Pa (MAC)	$10.733+45.227 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.623	0.756	0.000
Pa (Vol%)	$10.766+19.782 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.623	0.733	0.000
Nb (MAC)	$50.682+32.936 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.617	0.848	0.000
Nb (Vol%)	$50.675+14.419 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.618	0.832	0.000
P1 (MAC)	$82.936+12.127 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.516	0.783	0.000
P1 (Vol%)	$82.910+5.320 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.520	0.762	0.000

Tabelle 18: Ergebnisse der linearen Regression und der Spearman-Korrelation der Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration (C_{sevo}) in MAC oder Vol% bei Schulkindern (n=11)

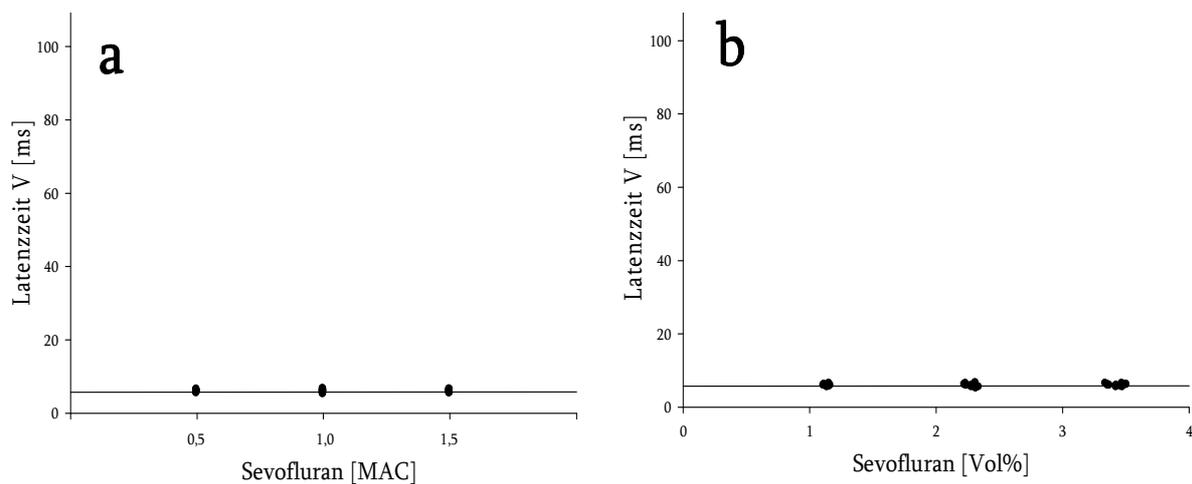


Abbildung 25: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz V bei Schulkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=11

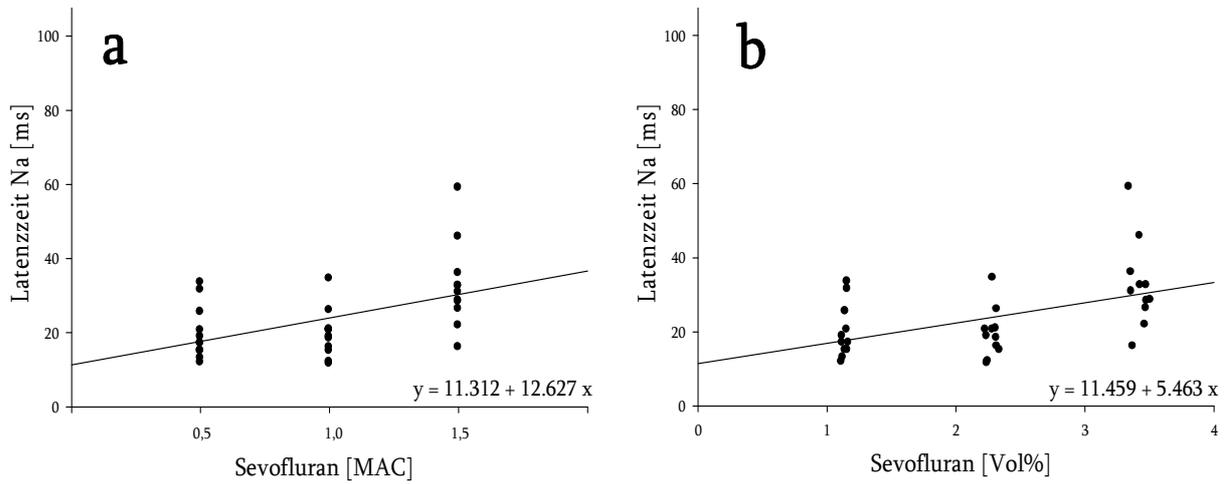


Abbildung 26: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Na bei Schulkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=11, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

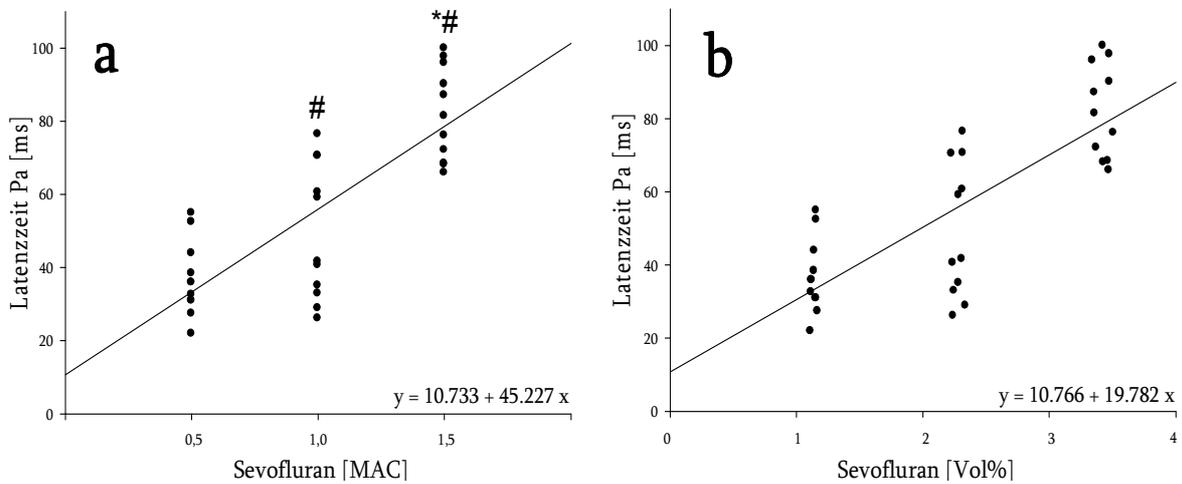


Abbildung 27: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Pa bei Schulkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=11, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

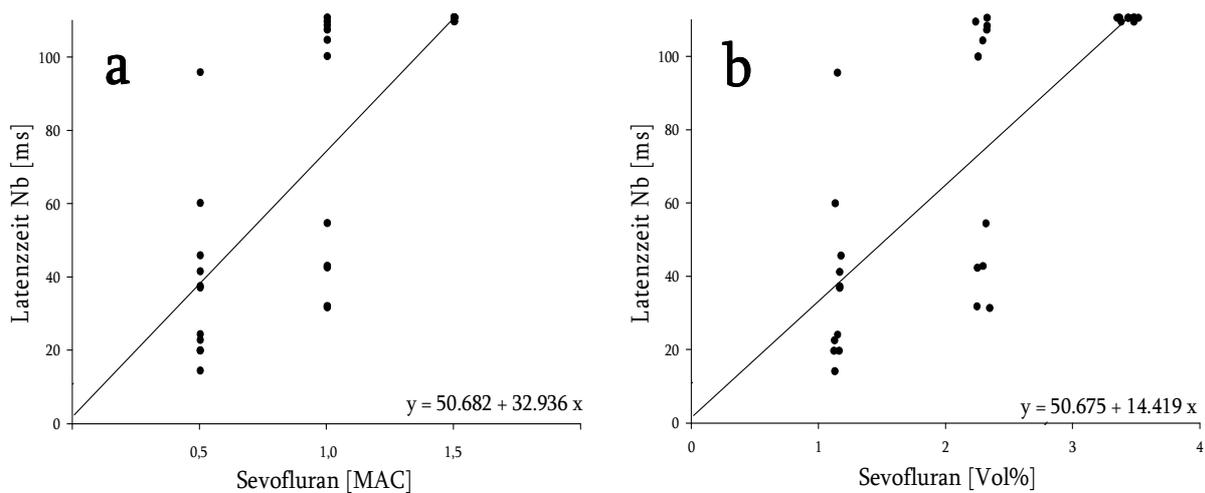


Abbildung 28: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Nb bei Schulkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=11, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

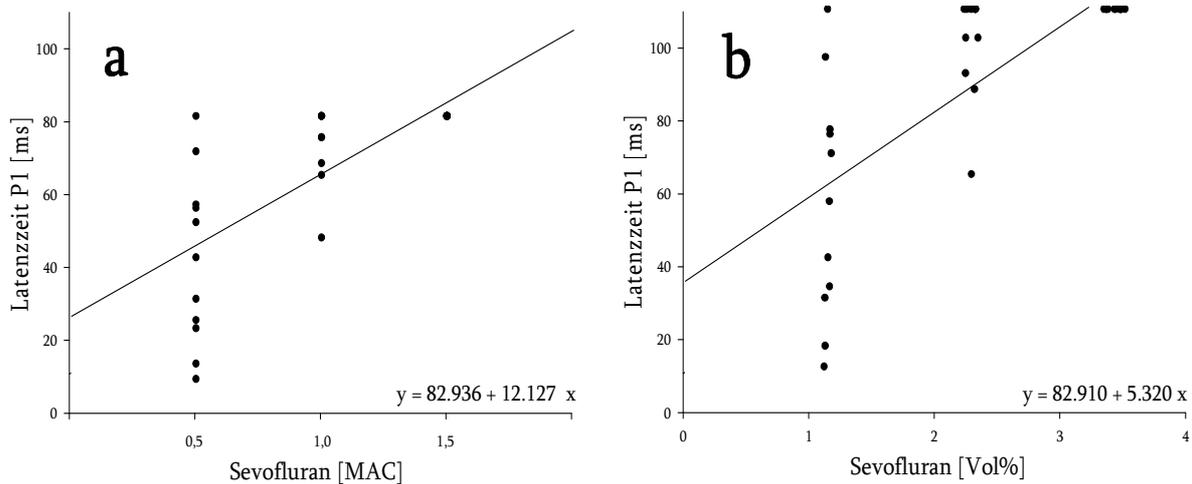


Abbildung 29: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz P1 bei Schulkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=11, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

3.3.4 Veränderungen der Differenzen der Amplituden der MLAEP bei Schulkindern

Die Mediane der Amplitudendifferenzen von Na/Pa und Pa/Nb wiesen zwischen den Dosisstufen 0,5, 1,0 und 1,5 MAC keine statistisch relevanten Unterschiede auf. Die der Differenzen der Amplituden Nb/P1 dagegen unterschieden sich zu allen drei Dosisstufen signifikant voneinander (siehe Tabelle 19 und Abbildung 30 A-C).

	N	Medianwerte		
		0.5 MAC	1 MAC	1.5 MAC
Na/Pa [μV]	11	0.81	1.24	1.71
Pa/Nb [μV]	11	-1.26	-2.05	-1.13
Nb/P1 [μV]	11	0.77	0.03*	0.00*#

Tabelle 19: Ergebnisse der ANOVA nach Friedman und der Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls für die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei Schulkindern, (n=11),

* $p < 0,05$ vs. 0,5 MAC, # $p < 0,05$ vs. 1,0 MAC

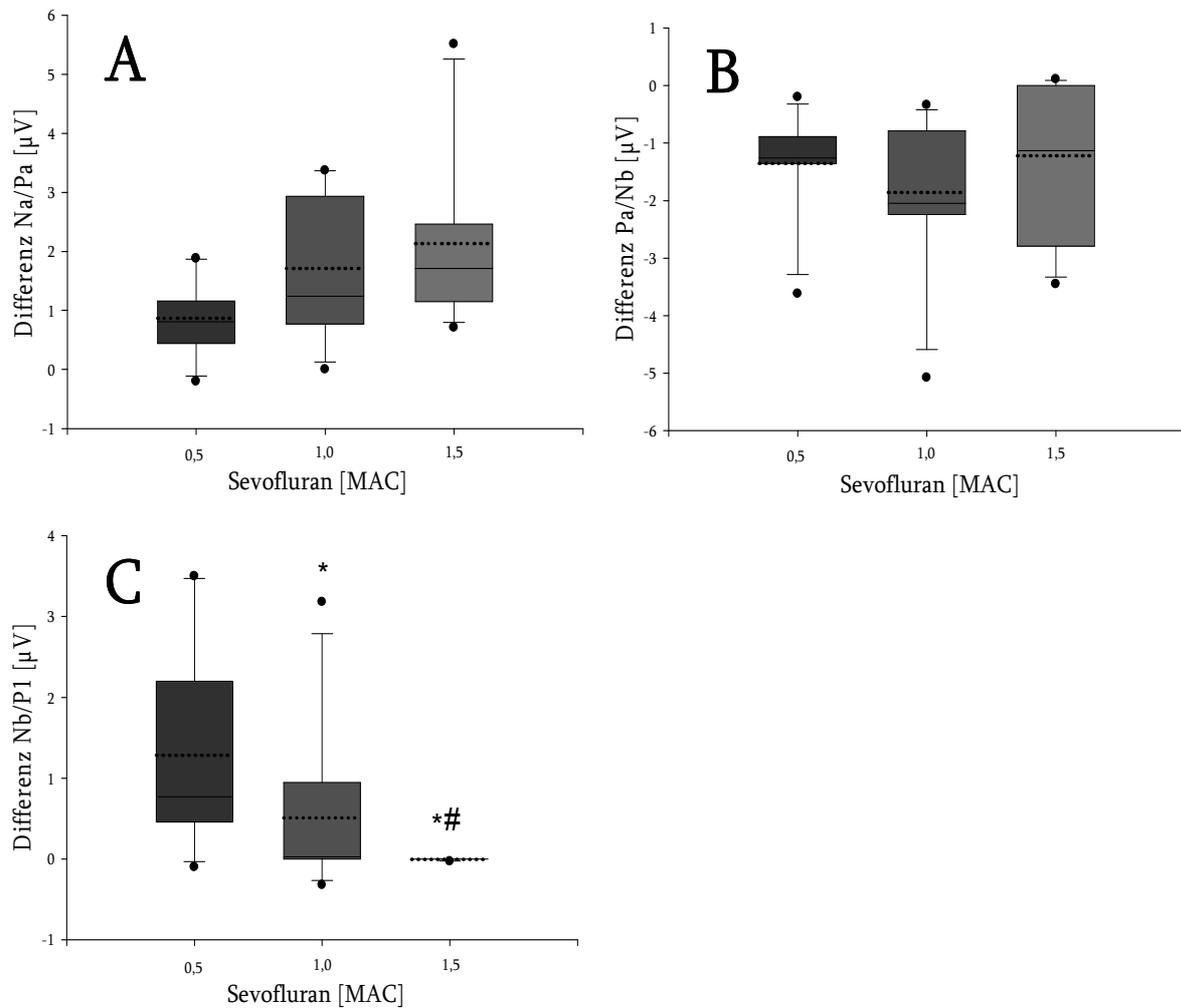


Abbildung 30 A-C: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei Schulkindern (n=11), * p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Friedman, Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

— Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/ größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Bei der Untersuchung auf lineare Regression konnte ein signifikanter Korrelationskoeffizient (p<0,05) nach Spearman für die Amplitudendifferenzen Na/Pa und Nb/P1 berechnet werden (siehe Tabelle 20 und Abbildungen 31-33).

	Lineare Regressionsgleichung	R ² der linearen Regression	Korrelation nach Spearman: Koeffizient	Korrelation nach Spearman: Signifikanz (P)
Na/Pa (MAC)	$0.303+1.268 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.181	0.427	0.0135
Na/Pa (Vol %)	$0.300+0.557 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol \%})$	0.183	0.454	0.00817
Pa/Nb(MAC)	$-1.613+0.135 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.00233	0.127	0.480
Pa/Nb (Vol%)	$-1.618+0.0618 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol \%})$	0.00253	0.199	0.264
Nb/P1 (MAC)	$1.886-1.288 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.266	-0.631	0.000
Nb/P1 (Vol %)	$1.889-0.565 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol \%})$	0.268	-0.578	0.000

Tabelle 20: Ergebnisse der linearen Regression und der Spearman-Korrelation der Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration (C_{sevo}) in MAC oder Vol% bei Schulkindern (n=11)

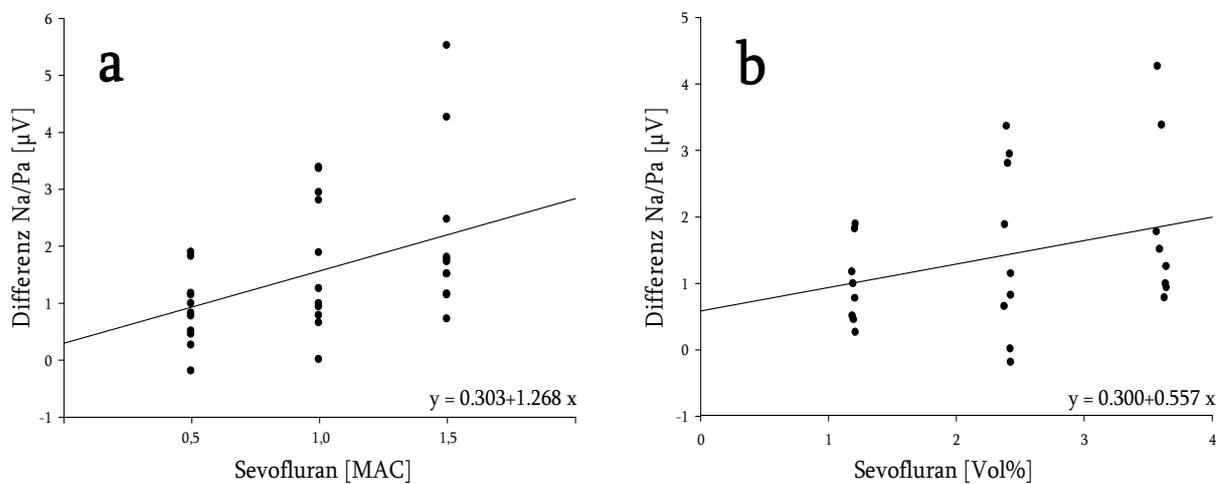


Abbildung 31: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Na/Pa bei Schulkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=11

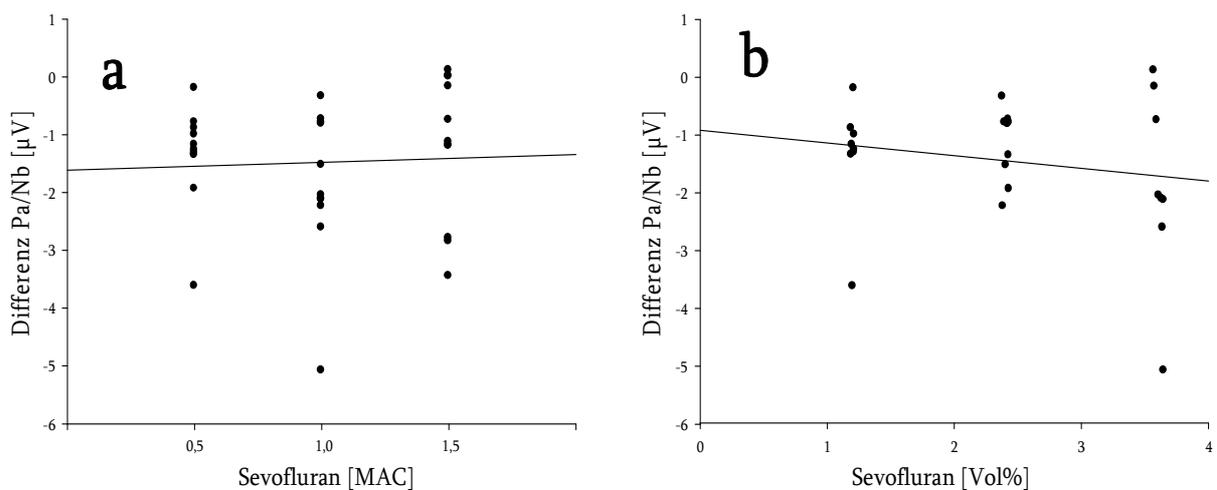


Abbildung 32: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Pa/Nb bei Schulkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=11

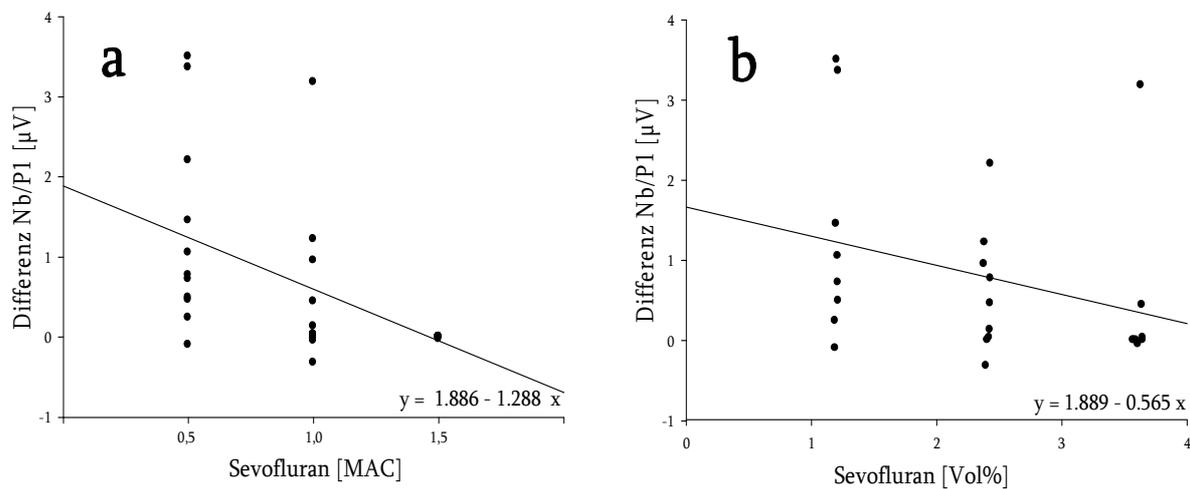


Abbildung 33: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Nb/P1 bei Schulkindern, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=11, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

3.3.5 Veränderungen der Latenzen der MLAEP bei geriatrischen Patienten

Bei den untersuchten geriatrischen Patienten ergaben sich wiederum für die Mediane der Latenz V keine signifikant unterschiedlichen Werte zu den drei Dosisstufen. Für Na und Pa ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden niedrigen Dosisstufen und 1,5 MAC feststellen. Für Nb und P1 unterschieden sich die Mediane zu allen drei Stufen signifikant voneinander (siehe Tabelle 21 und Abbildung 34 A-E).

	n	Medianwerte		
		0,5 MAC	1 MAC	1,5 MAC
Latenz V [ms]	10	6.1	6.3	6.3
Latenz Na [ms]	10	17.8	18.8	32.3*#
Latenz Pa [ms]	10	37.4	45.1	63.4*#
Latenz Nb [ms]	10	61.1	74.8*	99.8*#
Latenz P1 [ms]	10	83.6	97.9*	99.8*#

Tabelle 21: Ergebnisse der ANOVA nach Friedmann und der Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei geriatrischen Patienten, (n=10),

* $p < 0,05$ vs. 0,5 MAC, # $p < 0,05$ vs. 1,0 MAC

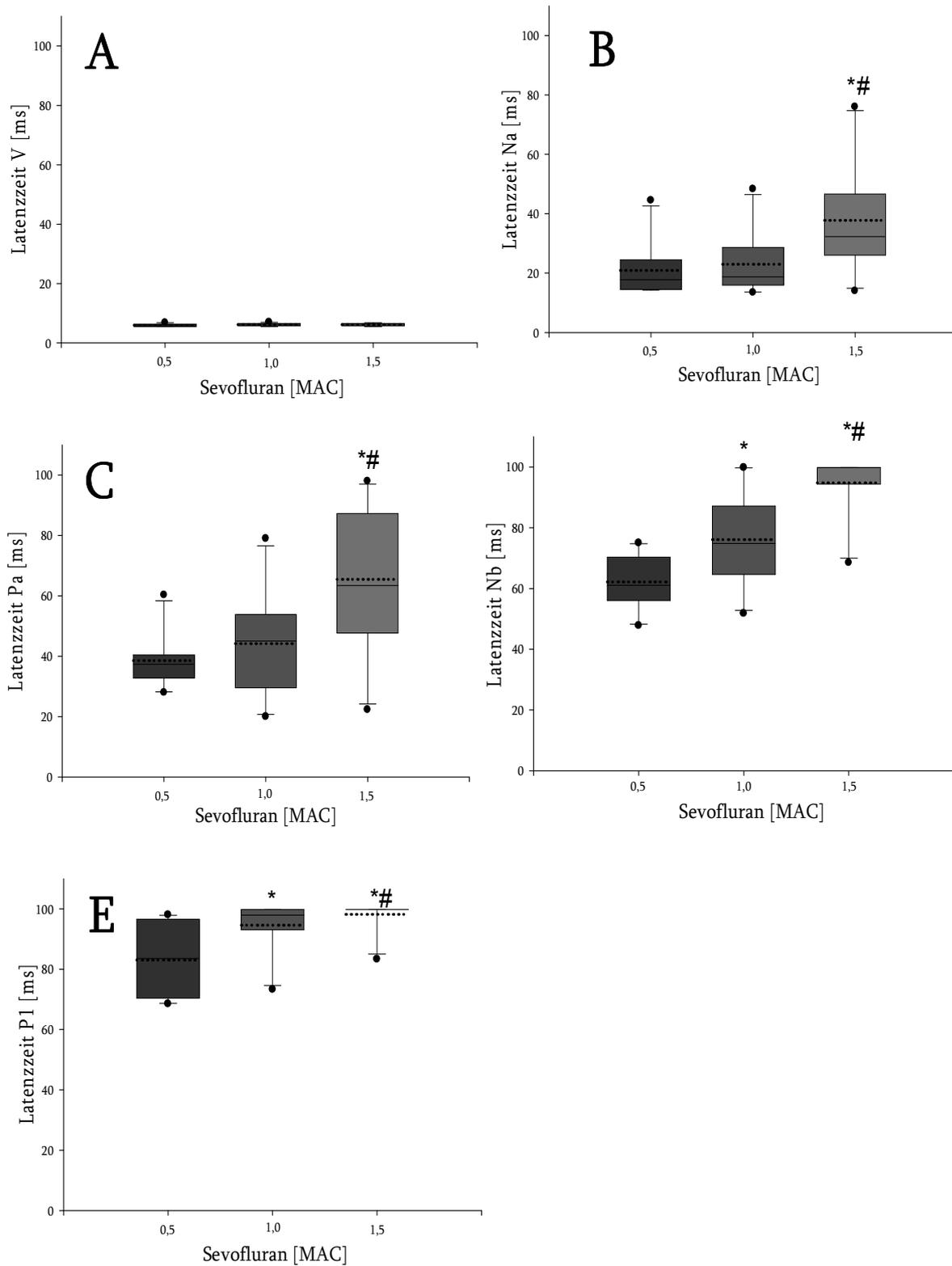


Abbildung 34 A-E: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei geriatrischen Patienten (n=10), * p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Friedmann, Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls
 ___ Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Wieder fand sich bei der Untersuchung keine signifikante Spearman-Korrelation für V. Bei Na bis P1 ergaben sich durchweg signifikante Korrelationskoeffizienten für die lineare Regression. Signifikante Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ angenommen (siehe Tabelle 22 und Abbildungen 35-39).

	Lineare Regressionsgleichung	R ² der linearen Regression	Korrelation nach Spearman: Koeffizient	Korrelation nach Spearman: Signifikanz (P)
V (MAC)	$5.980 + 0.150 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.0166	0.142	0.450
V (Vol%)	$5.976 + 0.106 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.0176	0.177	0.348
Na (MAC)	$10.407 + 16.820 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.217	0.535	0.00245
Na (Vol%)	$9.897 + 11.883 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.230	0.458	0.0113
Pa (MAC)	$22.397 + 27.000 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.291	0.521	0.00330
Pa (Vol%)	$21.657 + 19.021 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.307	0.535	0.00245
Nb (MAC)	$45.080 + 32.630 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.583	0.752	0.000
Nb (Vol%)	$44.774 + 22.585 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.595	0.752	0.000
P1 (MAC)	$76.840 + 15.080 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.333	0.704	0.000
P1 (Vol%)	$76.452 + 10.606 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol}\%)$	0.351	0.747	0.000

Tabelle 22: Ergebnisse der linearen Regression und der Spearman-Korrelation der Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration (C_{sevo}) in MAC oder Vol% bei geriatrischen Patienten (n=10)

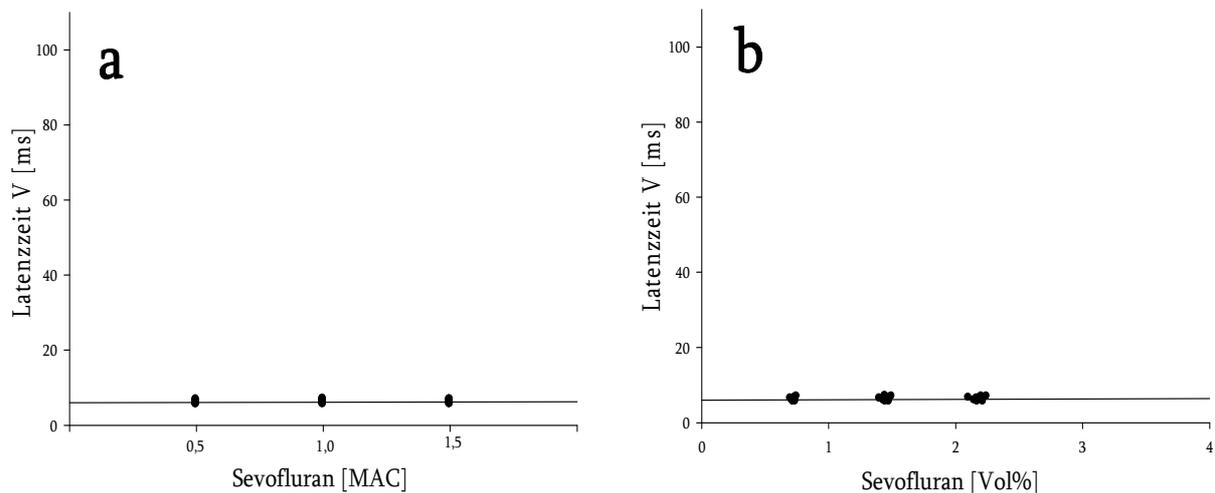


Abbildung 35: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz V bei geriatrischen Patienten, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=10

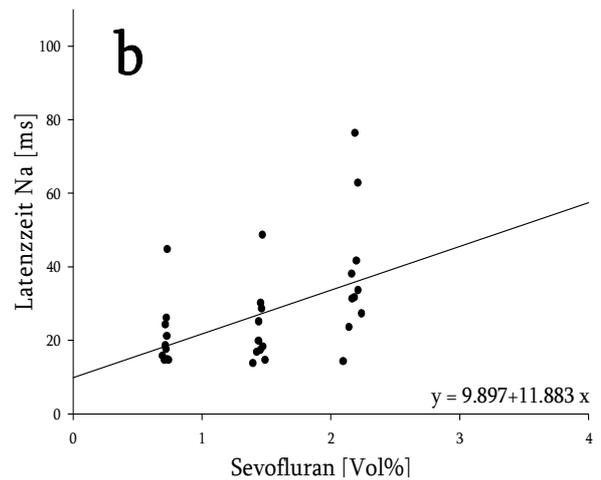
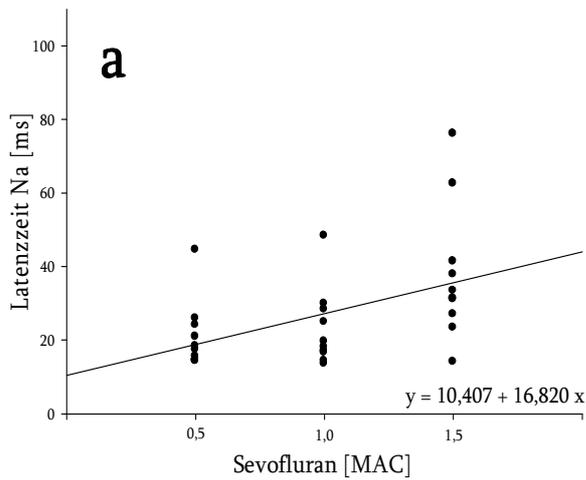


Abbildung 36: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Na bei geriatrischen Patienten, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumen-Prozent, n=10, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman($p < 0,05$)

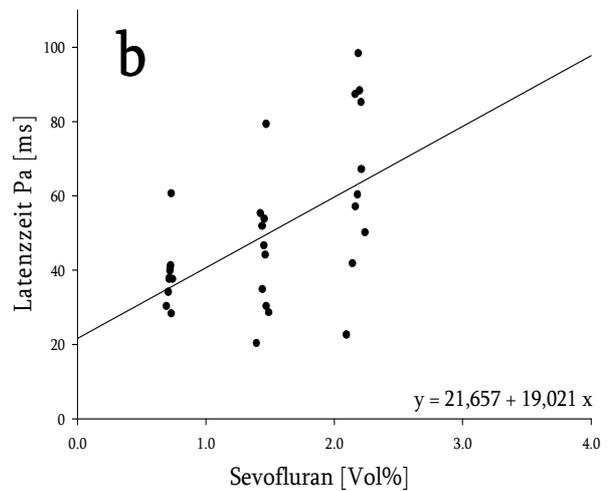
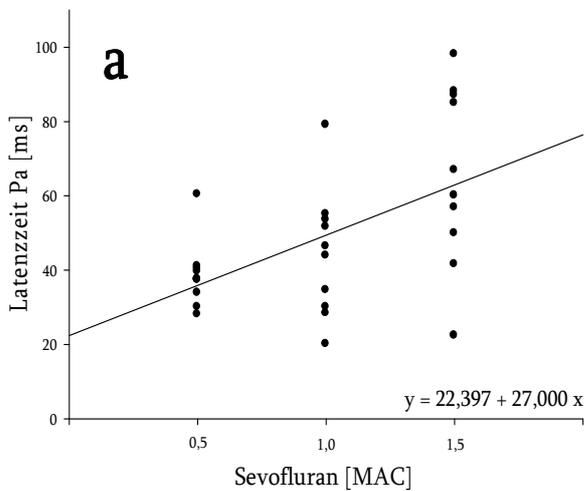


Abbildung 37: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Pa bei geriatrischen Patienten, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumen-Prozent, n=10, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman($p < 0,05$)

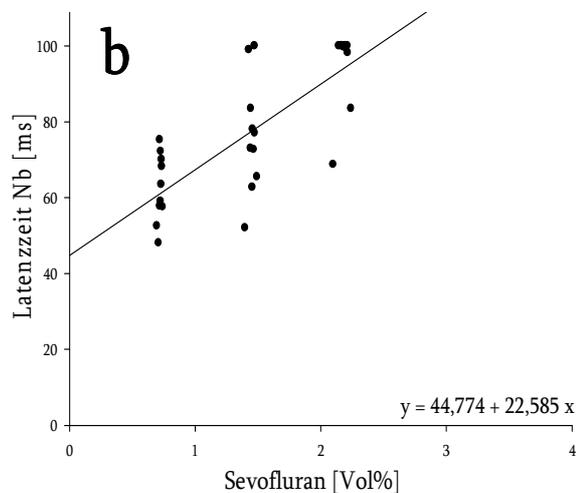
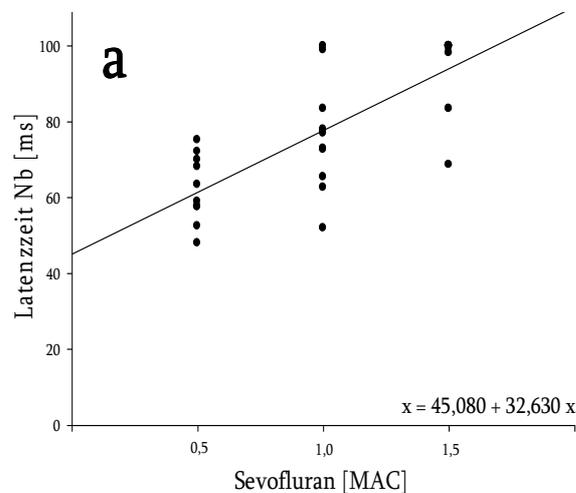


Abbildung 38: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Nb bei geriatrischen Patienten, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumen-Prozent, n=10, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman($p < 0,05$)

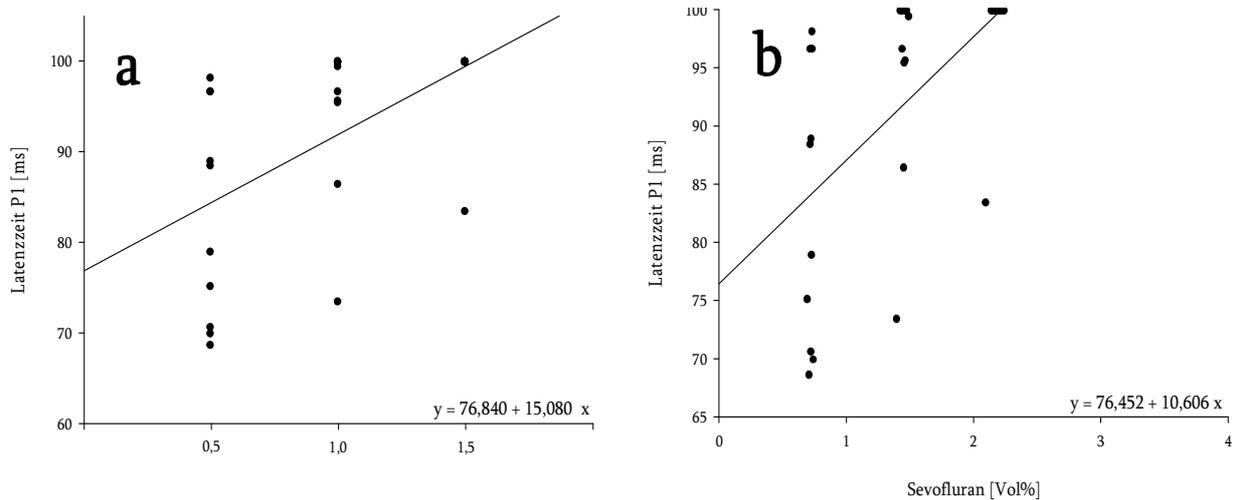


Abbildung 39: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz P1 bei geriatrischen Patienten, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=10, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

3.3.6 Veränderungen der Differenzen der Amplituden der MLAEP bei geriatrischen Patienten

In der Anova nach Friedman fand sich in der Gruppe der geriatrischen Patienten nur für die Amplitudendifferenz Nb/P1 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden niedrigen MAC-Stufen und 1,5 MAC, nicht jedoch zwischen 1 MAC und 1,5 MAC. Für Na/Pa und Pa/Nb wurden keine relevanten Unterschiede festgestellt (siehe Tabelle 23 und Abbildung 40 A-C).

	n	Medianwerte		
		0,5 MAC	1 MAC	1,5 MAC
Na/Pa [μV]	10	-0.605	-0.730	-0.490
Pa/Nb [μV]	10	0.650	0.310	0.520
Nb/P1 [μV]	10	0.345	0.310	0.000*#

Tabelle 23: Ergebnisse der ANOVA nach Friedmann und der Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls für die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei geriatrischen Patienten, (n=10), * $p < 0,05$ vs. 0,5 MAC, # $p < 0,05$ vs. 1,0 MAC

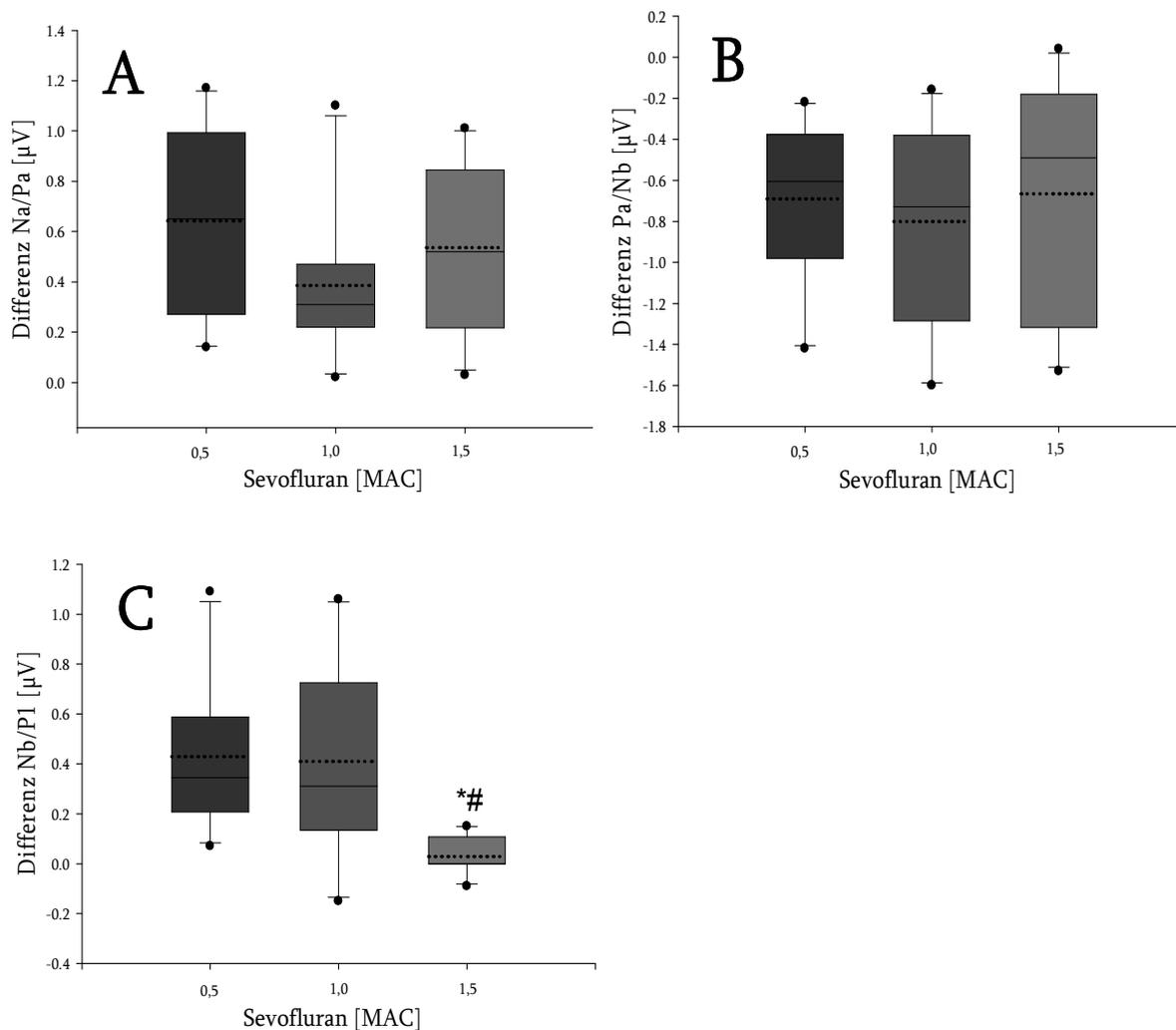


Abbildung 40 A-C: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei geriatrischen Patienten (n=10),* p<0,05 vs. 0,5 MAC, # p<0,05 vs. 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Friedman, Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls ___Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Es fand sich bei der Untersuchung auf lineare Regression bei geriatrischen Patienten nur für die Amplitudendifferenz Nb/P1 eine signifikante Korrelation nach Spearman (p<0,05, Tabelle 24 und Abbildungen 41-43).

	Lineare Regressionsgleichung	R ² der linearen Regression	Korrelation nach Spearman: Koeffizient	Korrelation nach Spearman: Signifikanz (P)
Na/Pa (MAC)	$-0.744+0.0250 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.000473	0.104	0.582
Na/Pa (Vol %)	$-0.753+0.0231 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol \%})$	0.000858	0.152	0.421
Pa/Nb(MAC)	$0.629-0.107 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.0168	0.0897	0.635
Pa/Nb (Vol%)	$0.638+0.0800 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol \%})$	0.0200	0.0859	0.648
Nb/P1 (MAC)	$0.689-0.400 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{MAC})$	0.247	-0.620	0.000
Nb/P1 (Vol %)	$0.693-0.277 \cdot C_{\text{sevo}}(\text{Vol \%})$	0.251	-0.599	0.000

Tabelle 24: Ergebnisse der linearen Regression und der Spearman-Korrelation der Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration (C_{sevo}) in MAC oder Vol% bei geriatrischen Patienten (n=10)

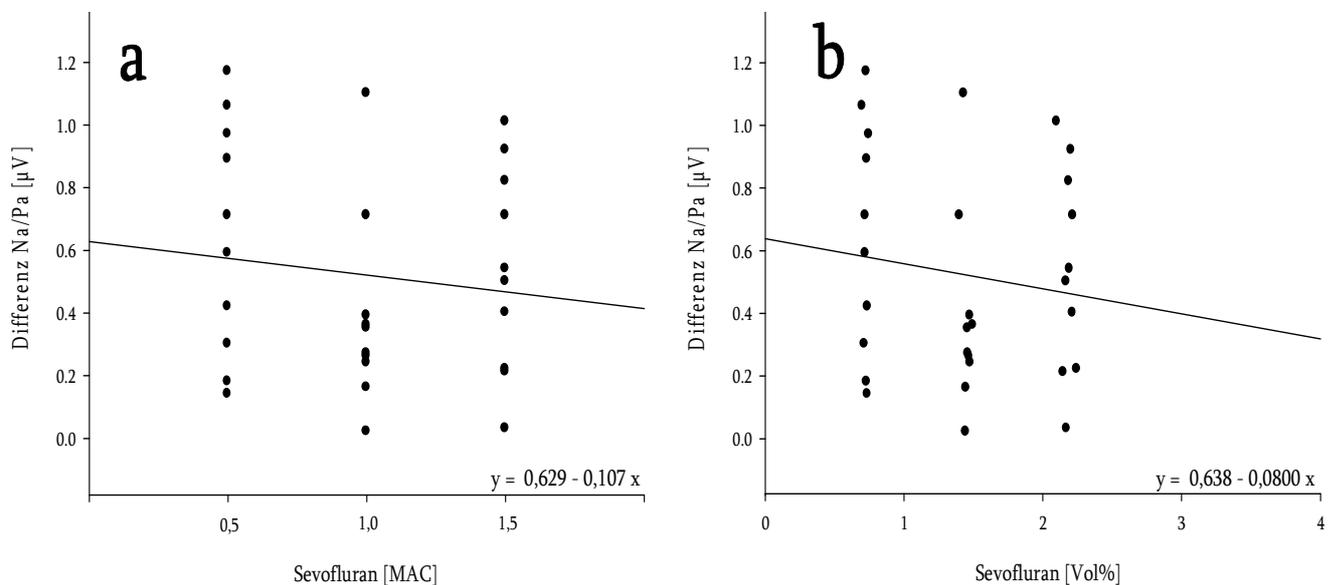


Abbildung 41: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Na/Pa bei geriatrischen Patienten, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=10

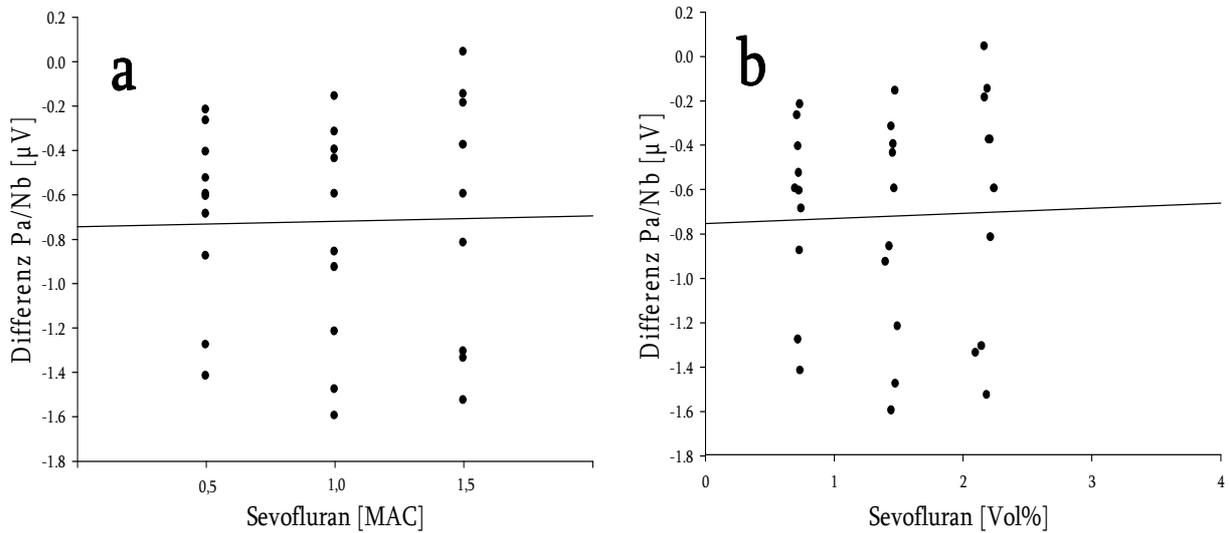


Abbildung 42: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Pa/Nb bei geriatrischen Patienten, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=10

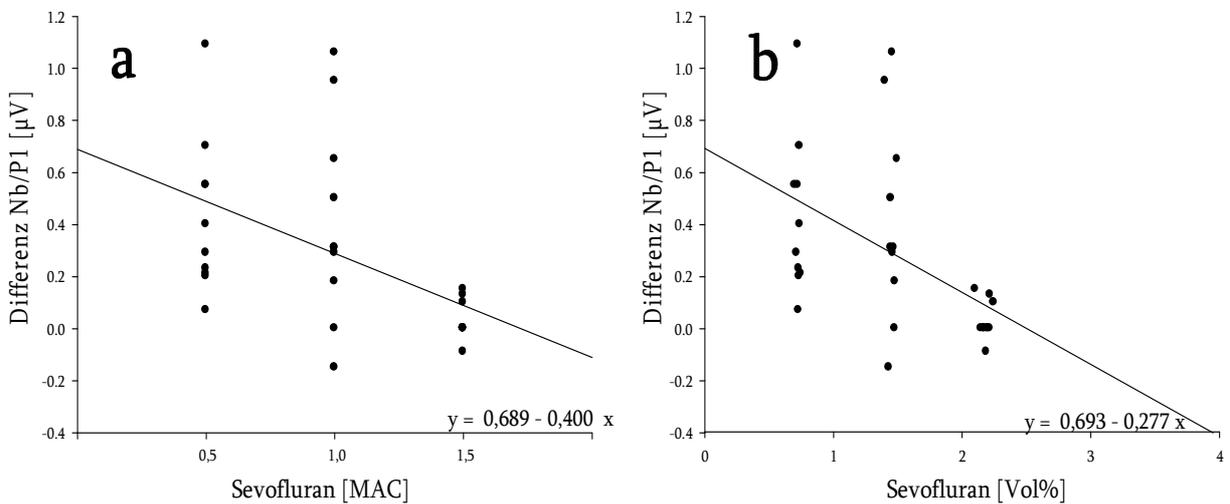


Abbildung 43: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Nb/P1 bei geriatrischen Patienten, a: Sevoflurankonzentration in MAC, b: Sevoflurankonzentration in Volumenprozent, n=10, lineare Regressionsgleichung angegeben bei signifikanter Korrelation nach Spearman ($p < 0,05$)

3.4 Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sevoflurankonzentration und Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen zwischen den einzelnen Altersgruppen

Mit Hilfe einer Anova nach Friedman wurde untersucht, ob es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Medianwerten der Latenzen und Amplitudendifferenzen der Altersgruppen gibt. Gegebenenfalls wurde mit der Post-Hoc-Analyse nach Dunn überprüft, welche Gruppe oder Gruppen sich unterschieden. Signifikante Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ angenommen.

3.4.1 Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung der drei Altersgruppen in Narkose mit 0,5 MAC Sevofluran

Die Gipfellatenzen V und Pa treten mit zunehmendem Alter später auf, die Unterschiede erreichen jedoch nicht das Signifikanzniveau.

Na, Nb und P1 nehmen vom Säuglings- beziehungsweise Kleinkindalter zum Schulkindalter zunächst zu. Im hohen Alter sind die Werte wieder niedriger, jedoch noch etwas höher als bei den 0-3-Jährigen.

Nur bei Na lassen sich signifikante Unterschiede zwischen 0-3-Jährigen und 6-14-Jährigen sowie zwischen 6-14-Jährigen und 78-89-Jährigen feststellen. Der Unterschied zwischen den Säuglingen/Kleinkindern und geriatrischen Patienten ist allerdings nicht signifikant (siehe Tabelle 25 und Abbildung 44 A-E).

	Medianwerte bei 0,5 MAC		
	0-3 Jahre (n=8)	6-14 Jahre (n=11)	78-89 Jahre (n=10)
Latenz V [ms]	5,750	5,800	6,050
Latenz Na [ms]	15,650	30,800*	17,800#
Latenz Pa [ms]	33,650	35,800	37,400
Latenz Nb [ms]	59,900	66,300	61,050
Latenz P1 [ms]	79,900	87,800	83,550

Tabelle 25: Ergebnisse der ANOVA nach Kruskal-Wallis und der Post-Hoc-Analyse nach Dunn für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose bei 0,5 MAC abhängig von der Altersgruppe
 * p<0,05 vs. 0-3-Jährige, # p<0,05 vs. 6-14-Jährige

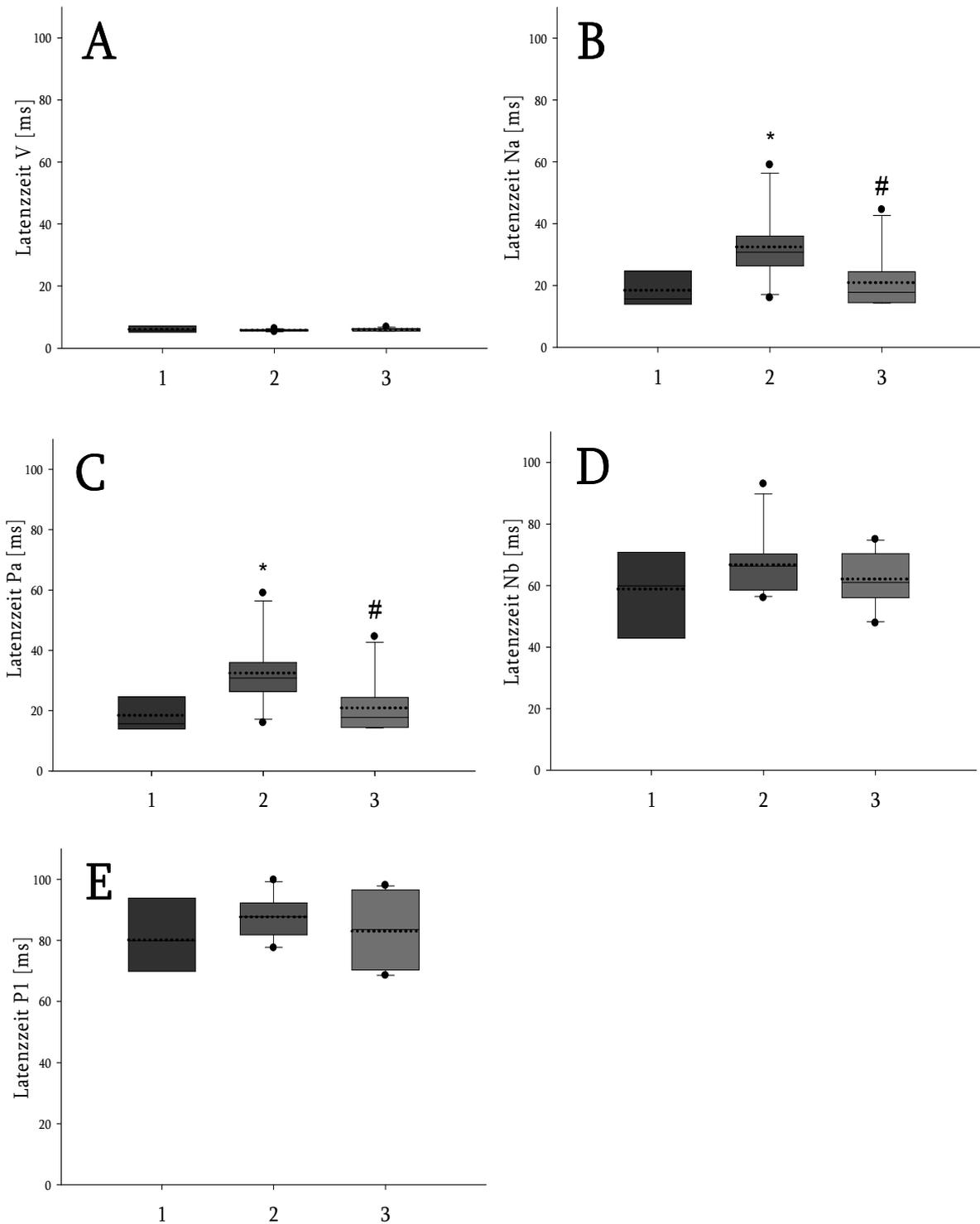


Abbildung 44 A-E: Einfluss des Alters auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei 0,5 MAC, * $p < 0,05$ vs. 0-3-Jährige, # $p < 0,05$ vs. 6-14-Jährige, Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis, Post-Hoc-Analyse nach Dunn's 1: 0-3 Jahre (n=8), 2: 6-14 Jahre (n=11), 3: 78-89 Jahre (n=10) ___ Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Die Amplitudendifferenzen Na/Pa und Nb/P1 werden mit zunehmendem Alter kleiner, das Signifikanzniveau wird allerdings nur beim Vergleich der Werte für Nb/P1 von 0-3-Jährigen und 78-89-Jährigen erreicht.

Die Differenz der Amplituden Pa und Nb ist bei 6-14-Jährigen etwas kleiner als bei 0-3-Jährigen, bei 78-89-Jährigen größer. Das Signifikanzniveau wird nicht erreicht (siehe Tabelle 26 und Abbildung 45).

	Medianwerte bei 0,5 MAC		
	0-3 Jahre (n=8)	6-14 Jahre (n=11)	78-89 Jahre (n=10)
Na/Pa [μV]	0,885	0,785	0,590
Pa/Nb [μV]	-1,195	-1,260	-0,605
Nb/P1 [μV]	0,940	0,770	0,345*

Tabelle 26: Ergebnisse der ANOVA nach Kruskal-Wallis und der Post-Hoc-Analyse nach Dunn für die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose bei 0,5 MAC abhängig von der Altersgruppe, * $p < 0,05$ vs. 0-3-Jährige, # $p < 0,05$ vs. 6-14-Jährige

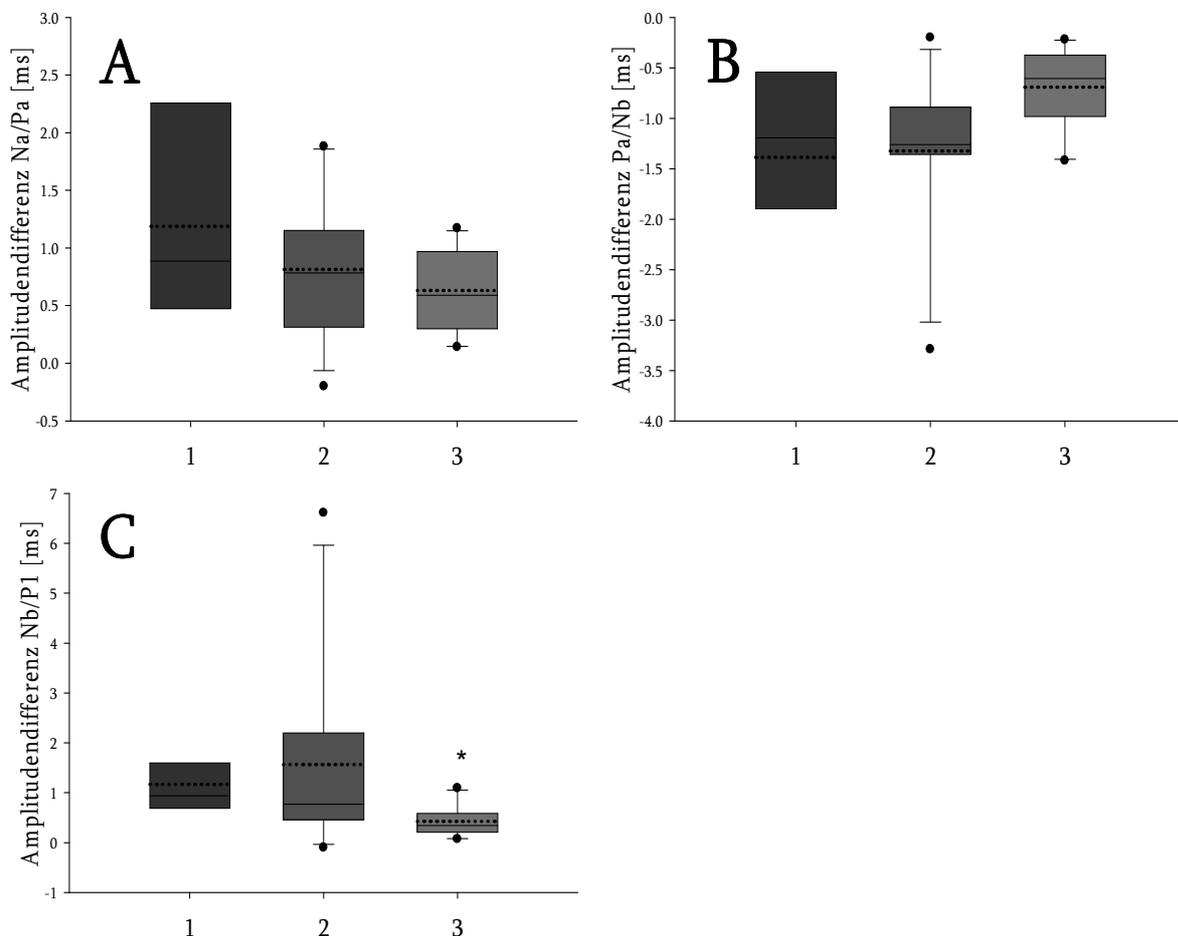


Abbildung 45 A-C: Einfluss des Alters auf die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei 0,5 MAC, * $p < 0,05$ vs. 0-3-Jährige, # $p < 0,05$ vs. 6-14-Jährige, Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis, Post-Hoc-Analyse nach Dunn's

1: 0-3 Jahre (n=8), 2: 6-14 Jahre (n=11), 3: 78-89 Jahre (n=10)

— Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

3.4.2 Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung der drei Altersgruppen in Narkose mit 1,0 MAC Sevofluran

Bei den Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 lässt sich kein durchgängiges altersabhängiges Verhalten bei Narkose mit 1 MAC Sevofluran erkennen. Es ergeben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen (siehe Tabelle 27 und Abbildung 46).

	Medianwerte bei 1,0 MAC		
	0-3 Jahre (n=9)	6-14 Jahre (n=11)	78-89 Jahre (n=10)
Latenz V [ms]	6,000	5,800	6,300
Latenz Na [ms]	26,300	18,800	18,750
Latenz Pa [ms]	40,800	41,500	45,050
Latenz Nb [ms]	74,800	95,000	74,800
Latenz P1 [ms]	99,800	99,800	97,900

Tabelle 27: Ergebnisse der ANOVA nach Kruskal-Wallis und der Post-Hoc-Analyse nach Dunn für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose bei 1,0 MAC abhängig von der Altersgruppe keine Signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen

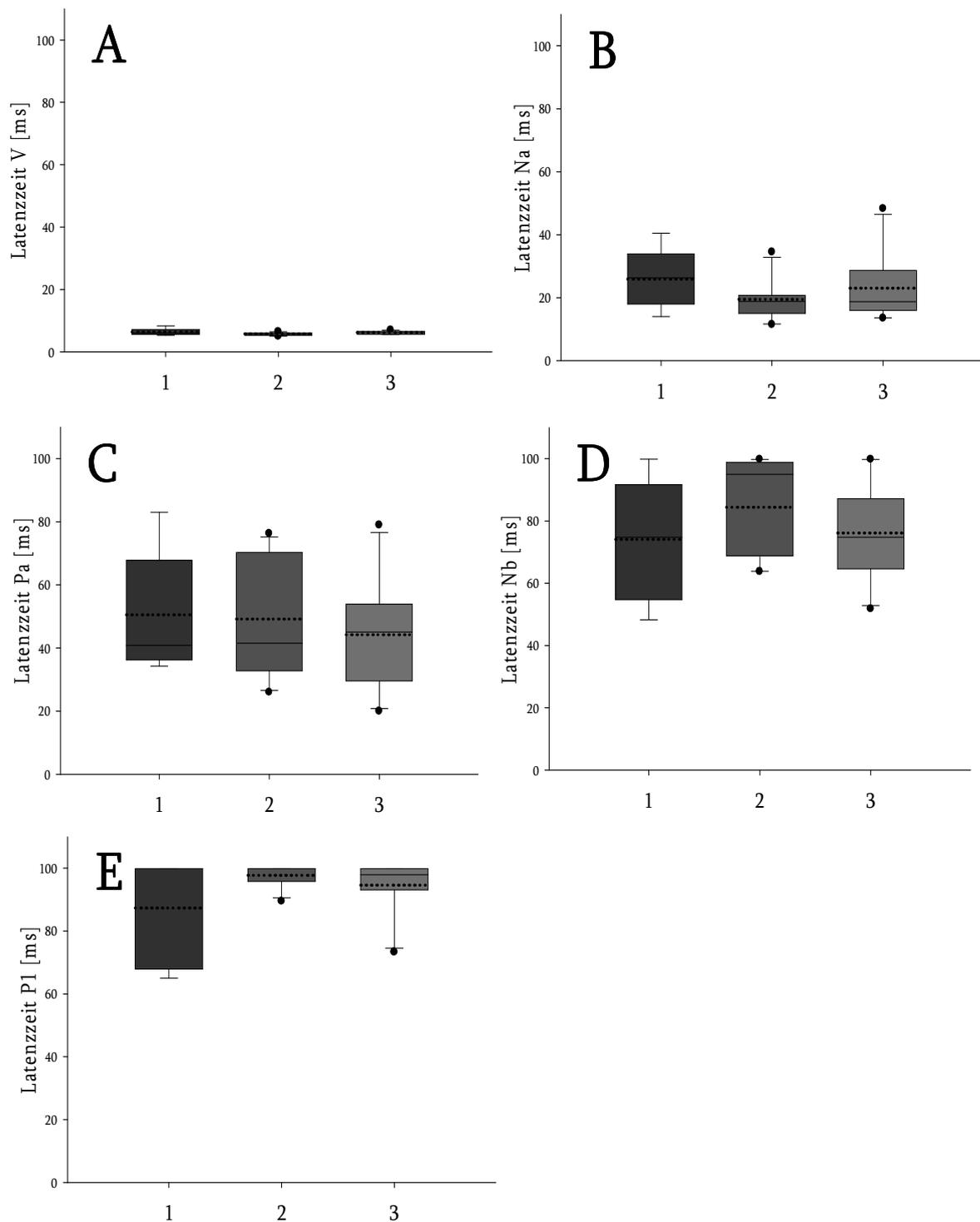


Abbildung 46 A-E: Einfluss des Alters auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei 1,0 MAC, Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis, post hoc Analyse nach Dunn's: keine Signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen
 1: 0-3 Jahre (n=9), 2: 6-14 Jahre (n=11), 3: 78-89 Jahre (n=10)
 ___ Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Die Amplitudendifferenzen Na/Pa wird mit zunehmendem Alter kleiner. Die Werte der 78-89-Jährigen unterscheiden sich signifikant von denen der 0-3-Jährigen und der 6-14-Jährigen. Die beiden jüngeren Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Die Amplitudendifferenzen Pa/Nb und Nb/P1 weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen auf (siehe Tabelle 28 und Abbildung 47).

	Medianwerte bei 1,0 MAC		
	0-3 Jahre (n=9)	6-14 Jahre (n=11)	78-89 Jahre (n=10)
Na/Pa [μV]	1,440	1,240	0,355*#
Pa/Nb [μV]	-1,730	-1,910	-0,865
Nb/P1 [μV]	0,460	0,0300	0,320

Tabelle 28: Ergebnisse der ANOVA nach Kruskal-Wallis und der Post-Hoc-Analyse nach Dunn für die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose bei 1,0 MAC abhängig von der Altersgruppe

* $p < 0,05$ vs. 0-3-Jährige, # $p < 0,05$ vs. 6-14-Jährige

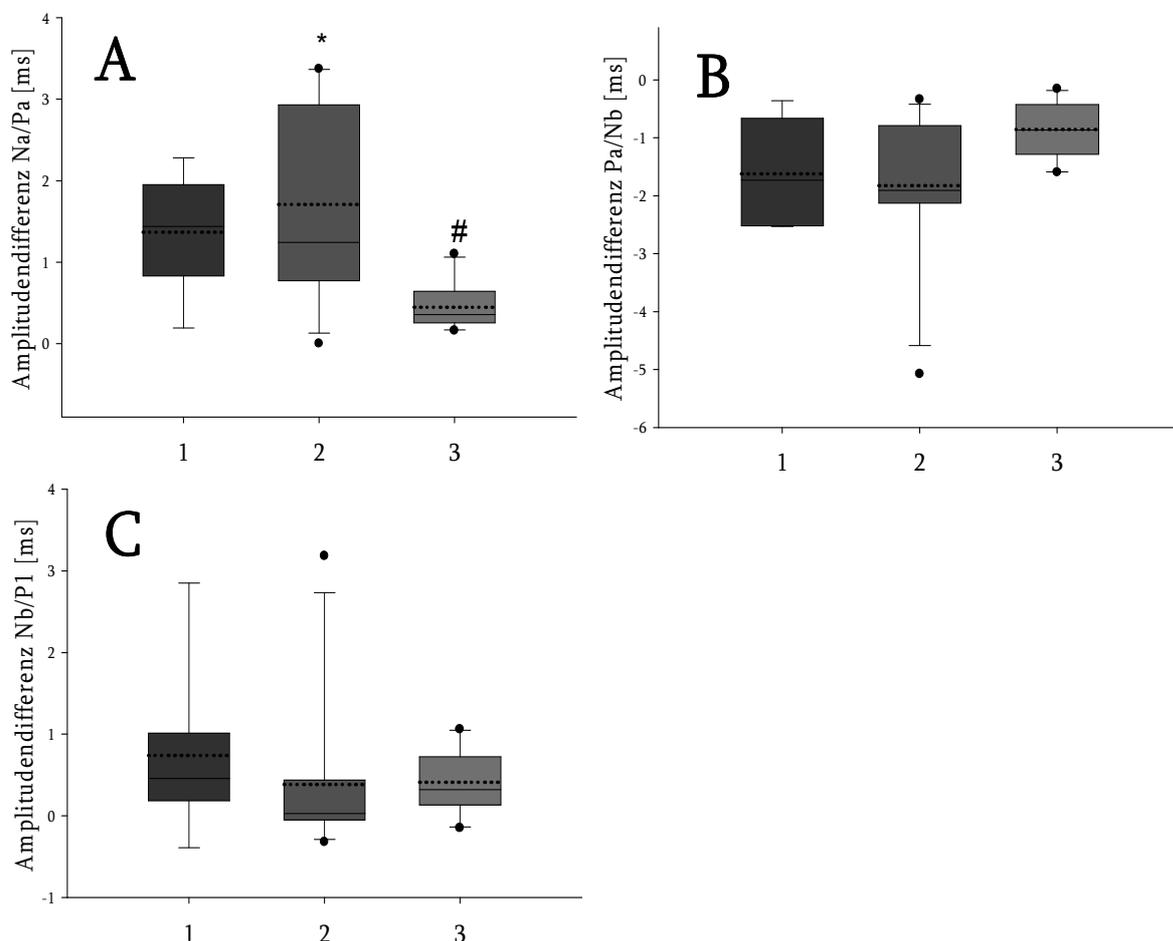


Abbildung 47 A-C: Einfluss des Alters auf die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei 1,0 MAC, * $p < 0,05$ vs. 0-3-Jährige, # $p < 0,05$ vs. 6-14-Jährige, Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis, Post-Hoc-Analyse nach Dunn's,

1: 0-3 Jahre (n=8), 2: 6-14 Jahre (n=11), 3: 78-89 Jahre (n=10)

— Median, Mittelwert, Boxhöhe = 25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

3.4.3 Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung der drei Altersgruppen in Narkose mit 1,5 MAC Sevofluran

Bei den Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 lässt sich kein durchgängiges altersabhängiges Verhalten bei Narkose mit 1 MAC Sevofluran erkennen. Es ergeben sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen (siehe Tabelle 29 und Abbildung 48).

	Medianwerte bei 1,5 MAC		
	0-3 Jahre (n=8)	6-14 Jahre (n=11)	78-89 Jahre (n=10)
Latenz V [ms]	6,250	5,800	6,300
Latenz Na [ms]	30,400	30,800	32,300
Latenz Pa [ms]	71,500	81,300	63,400
Latenz Nb [ms]	99,800	99,800	99,800
Latenz P1 [ms]	99,800	99,800	99,800

Tabelle 29: Ergebnisse der ANOVA nach Kruskal-Wallis und der Post-Hoc-Analyse nach Dunn für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose bei 1,5 MAC abhängig von der Altersgruppe keine Signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen

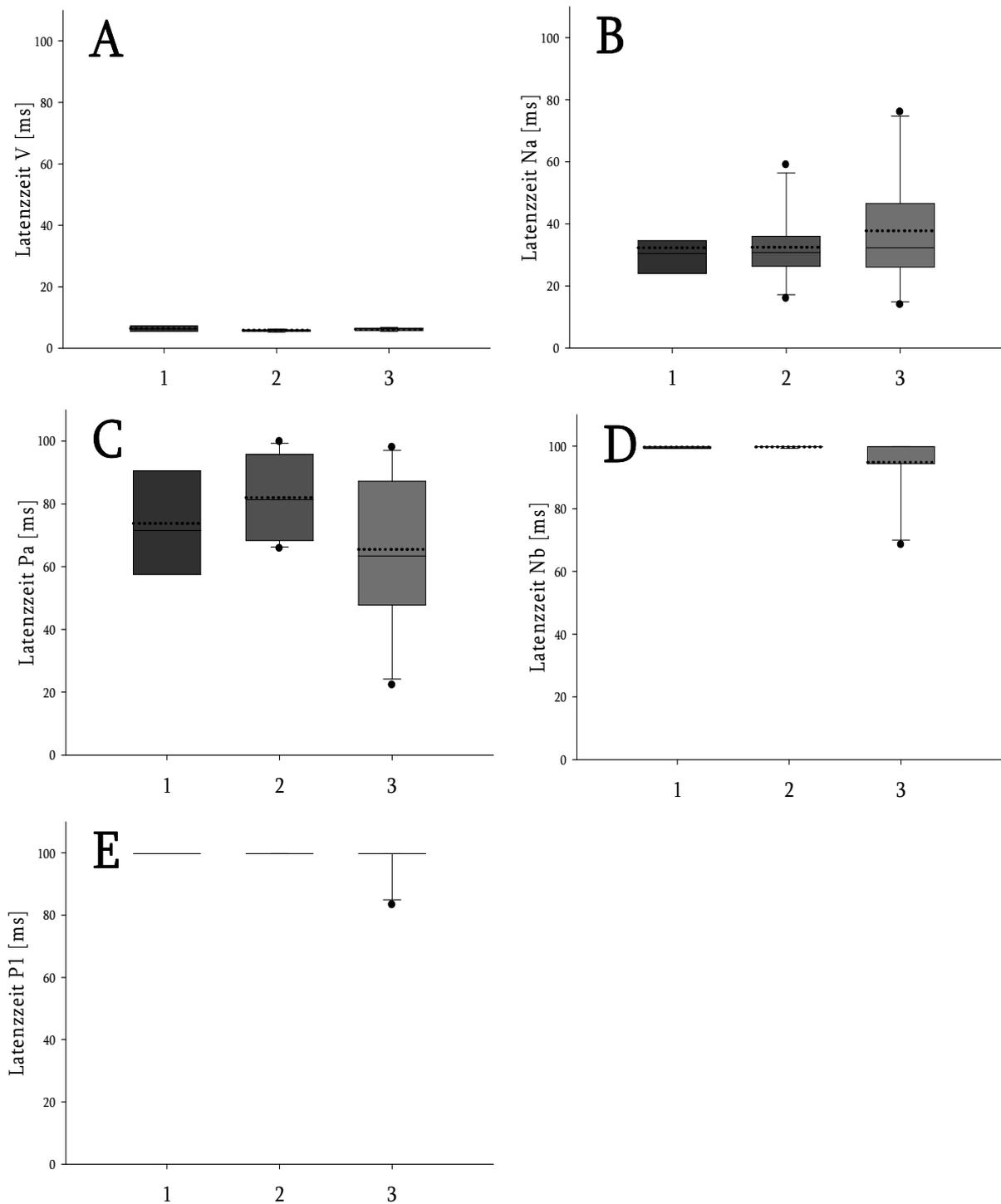


Abbildung 48 A-E: Einfluss des Alters auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei 1,5 MAC, Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis, Post-Hoc-Analyse nach Dunn's: keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen

1: 0-3 Jahre (n=9), 2: 6-14 Jahre (n=11), 3: 78-89 Jahre (n=10)

— Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Bei den Amplitudendifferenzen von Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 lässt sich auch bei Narkose mit 1,5 MAC Sevofluran kein altersabhängiges Muster erkennen. Der einzige signifikante

Unterschied zeigt sich für Na/Pa zwischen den 6-14-Jährigen und den 78-89-Jährigen (siehe Tabelle 30 und Abbildung 49).

	Medianwerte bei 1,5 MAC		
	0-3 Jahre (n=8)	6-14 Jahre (n=11)	78-89 Jahre (n=10)
Na/Pa [μ V]	0,975	1,640	0,500#
Pa/Nb [μ V]	-0,450	-0,750	-0,380
Nb/P1 [μ V]	0,000	0,000	0,000

Tabelle 30: Ergebnisse der ANOVA nach Kruskal-Wallis und der Post-Hoc-Analyse nach Dunn für die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose bei 1,5 MAC abhängig von der Altersgruppe

* $p < 0,05$ vs. 0-3-Jährige, # $p < 0,05$ vs. 6-14-Jährige

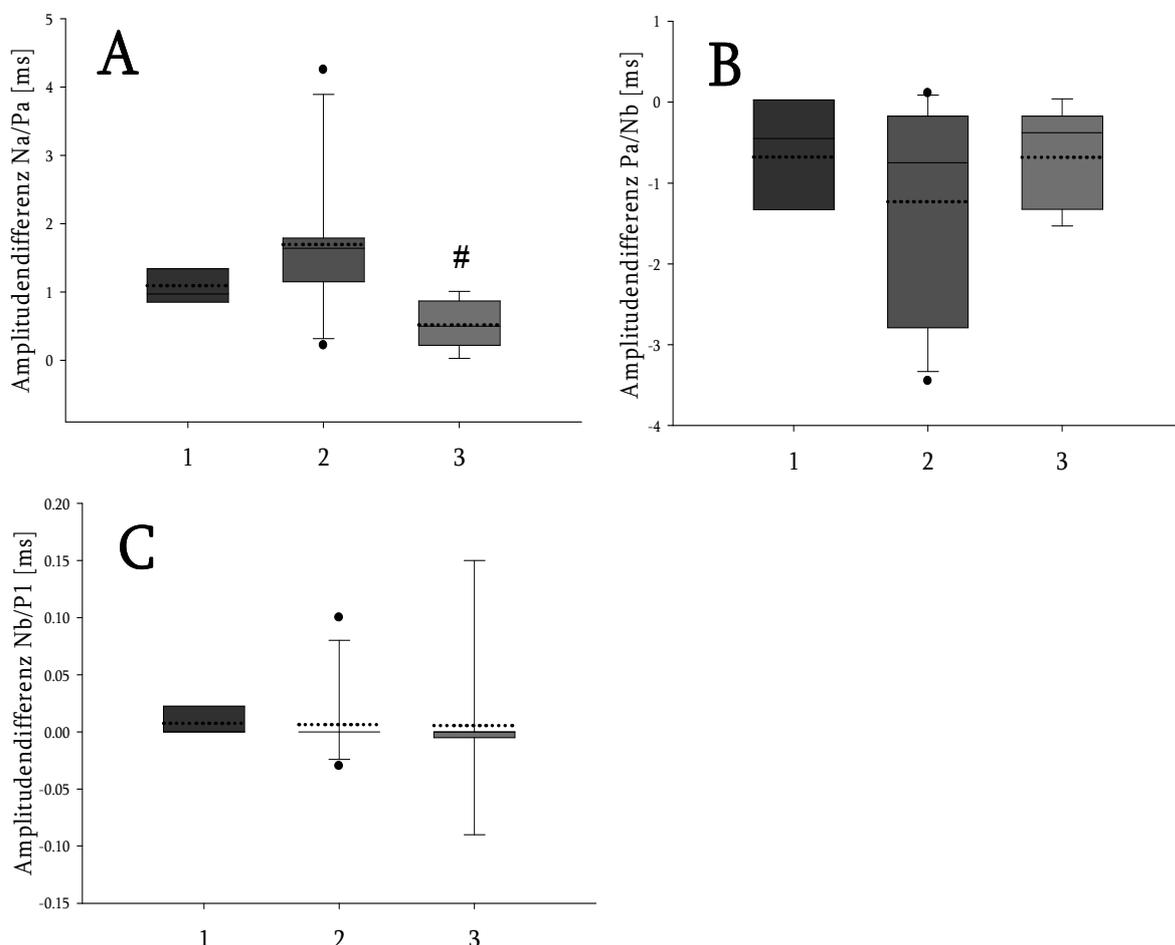


Abbildung 49 A-C: Einfluss des Alters auf die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei 1,5 MAC, * $p < 0,05$ vs. 0-3-Jährige, # $p < 0,05$ vs. 6-14-Jährige, Varianzanalyse nach Kruskal-Wallis, post hoc Analyse nach Dunn's

1: 0-3 Jahre (n=8), 2: 6-14 Jahre (n=11), 3: 78-89 Jahre (n=10)

— Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/ größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

3.5 Untersuchung des Einflusses von Sufentanil auf intraoperativ abgeleitete akustisch evozierte Potentiale

Weder bei den Gipfellenzen, noch bei den Differenzen der Amplituden ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Werten vor Opiatgabe und denen 2 Minuten nach Gabe von Sufentanil (siehe Tabelle 31 und 32 sowie Abbildungen 50 und 51).

	vor Opiatgabe	2 Minuten nach Opiatgabe
Latenz V [ms]	6,000	6,000
Latenz Na [ms]	24,500	20,800
Latenz Pa [ms]	43,050	38,550
Latenz Nb [ms]	75,000	79,650
Latenz P1 [ms]	99,150	99,400

Tabelle 31: Mediane der Gipfellenzen bei allen Altersgruppen (n=26) vor und 2 Minuten nach Opiatgabe, keine signifikanten Unterschiede

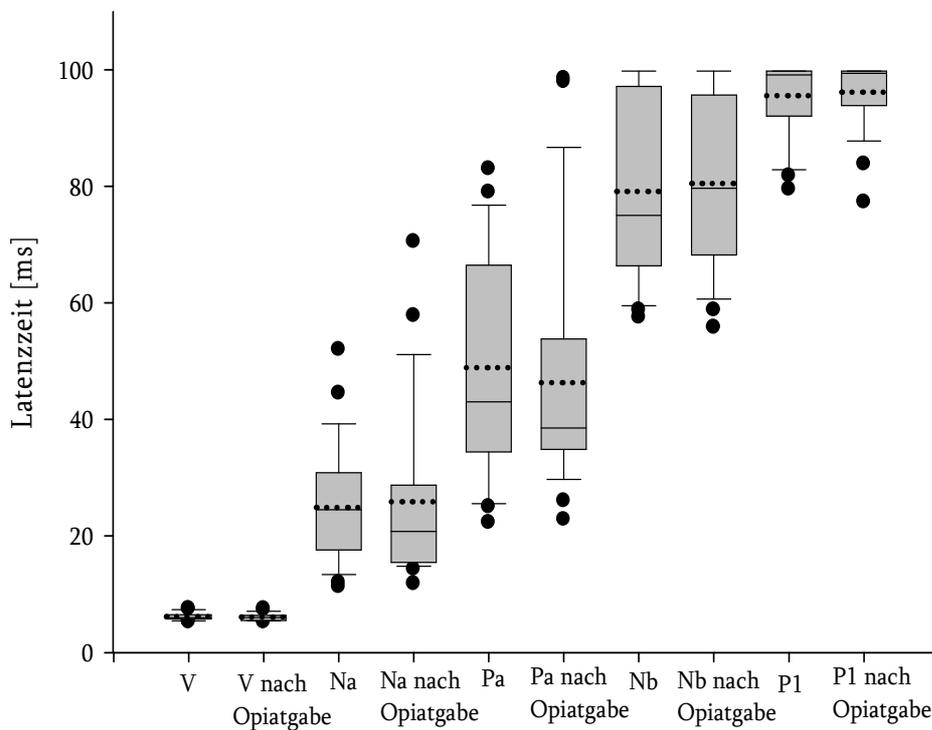


Abbildung 50: Einfluss von Sufentanil auf die Gipfel der verschiedenen Latenzen bei allen Probanden (n=26)

	vor Opiatgabe	nach Opiatgabe
Na/Pa [μV]	0,875	1,090
Pa/Nb [μV]	-1,345	-1,480
Nb/P1 [μV]	0,460	0,385

Tabelle 32: Mediane der Differenzen der Amplituden bei allen Altersgruppen (n=26) vor und 2 Minuten nach Opiatgabe, keine signifikanten Unterschiede

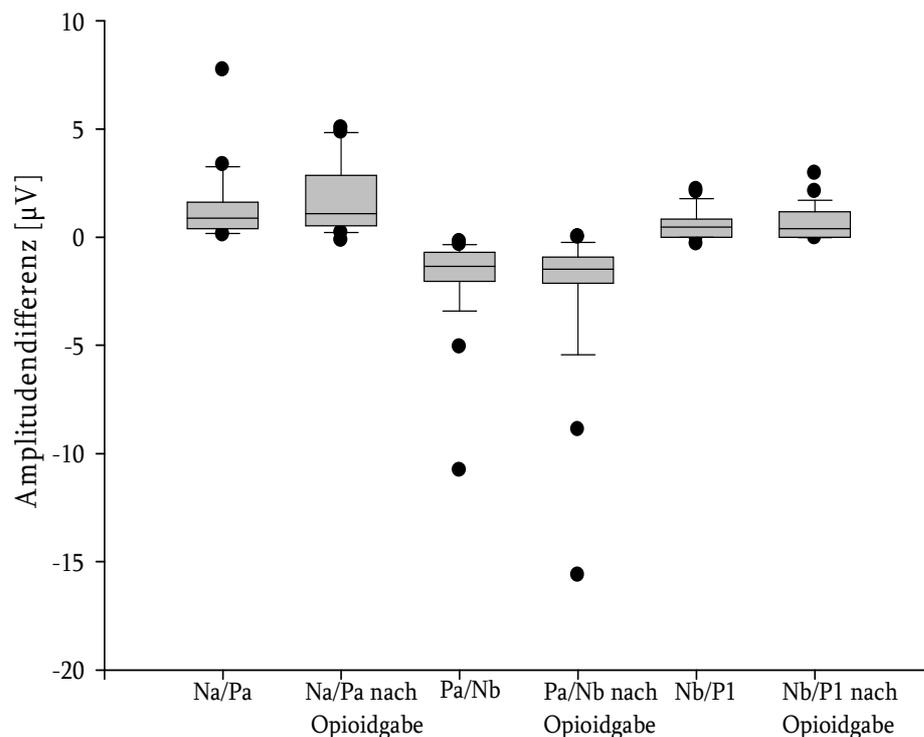


Abbildung 51: Einfluss von Sufentanil auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei allen Probanden (n=26)

3.6 Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale im perioperativen Verlauf bei allen Patienten

3.6.1 Gipfellatenz V im perioperativen Verlauf

Der Gipfel der Latenz V fällt auch beim Vergleich der verschiedenen untersuchten Messzeitpunkte durch eine hohe intra- und interindividuelle Stabilität auf. Zwar sind die intraoperativen Latenzen geringfügig verspätet, das Signifikanzniveau wird jedoch nicht erreicht (siehe Abbildung 52 und Tabelle 33).

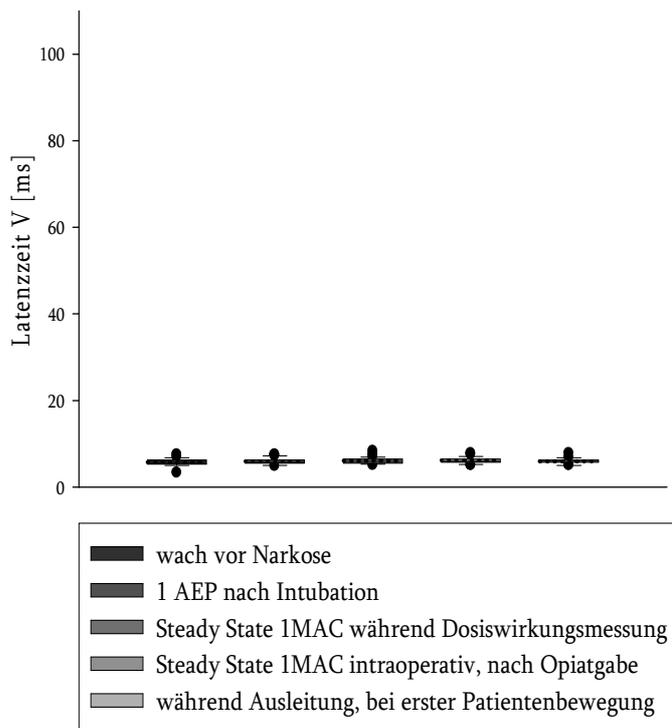


Abbildung 52: Latenzen des Gipfels V zu verschiedenen Messzeitpunkten
 ___Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

<u>V</u>	Wach vor Narkose	1 AEP nach Intubation	1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	1 MAC (intraoperativ)	Aufwachend in Ausleitung
Wach vor Narkose	●	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1 AEP nach Intubation	n.s.	●	n.s.	n.s.	n.s.
1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	n.s.	n.s.	●	n.s.	n.s.
1 MAC (intraoperativ)	n.s.	n.s.	n.s.	●	n.s.
Aufwachend in Ausleitung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	●

Tabelle 33: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz V
 n.s.: nicht signifikant

Anova nach Friedman, gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

3.6.2 Gipfellatenz Na im perioperativen Verlauf

Für die Gipfellatenz Na lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten feststellen. Es fällt jedoch auf, dass zu den Zeitpunkten in Narkose, vor

Allem kurz nach Intubation, eine größere Streubreite nach oben vorliegt (siehe Abbildung 53 und Tabelle 34).

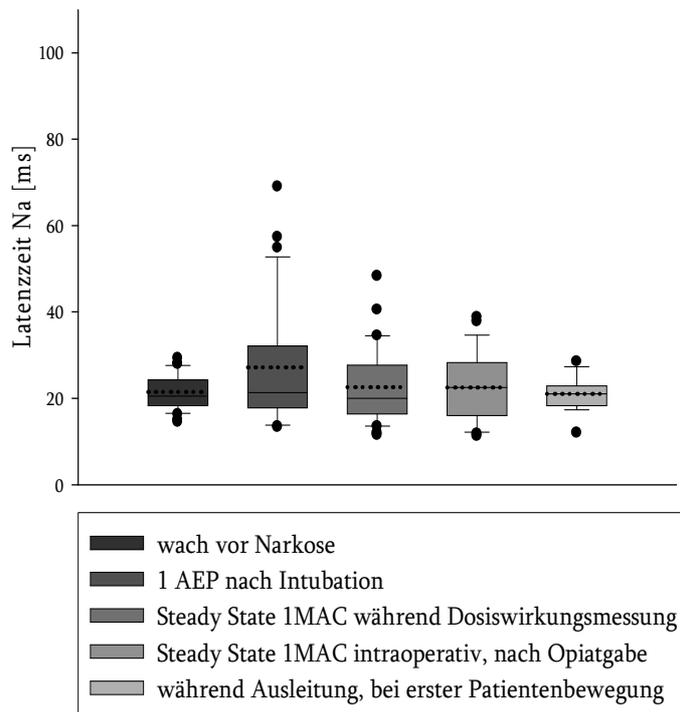


Abbildung 53: Latenzen des Gipfels Na zu verschiedenen Messzeitpunkten ___ Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

<u>Na</u>	Wach vor Narkose	1 AEP nach Intubation	1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	1 MAC (intraoperativ)	Aufwachend in Ausleitung
Wach vor Narkose	●	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1 AEP nach Intubation	n.s.	●	n.s.	n.s.	n.s.
1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	n.s.	n.s.	●	n.s.	n.s.
1 MAC (intraoperativ)	n.s.	n.s.	n.s.	●	n.s.
Aufwachend in Ausleitung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	●

Tabelle 34: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellaenz Na, n.s.: nicht signifikant
Anova nach Friedman, gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

3.6.3 Gipfellatenz Pa im perioperativen Verlauf

Auch für die Gipfellatenz Na lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten feststellen. Wieder fällt eine größere Streubreite nach oben zu den Messzeitpunkten bei Induktion und intraoperativ auf (siehe Abbildung 54 und Tabelle 35).

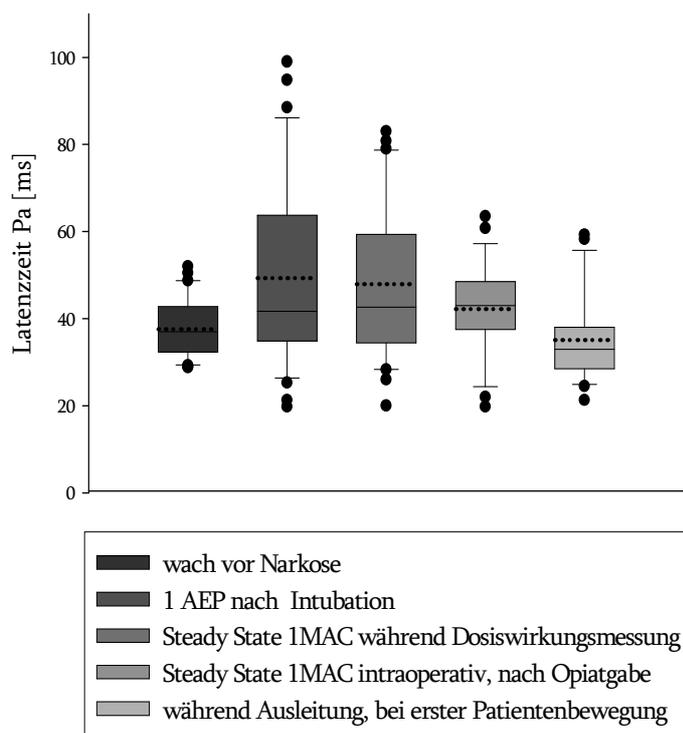


Abbildung 54: Latenzen des Gipfels Pa zu verschiedenen Messzeitpunkten
 — Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

<u>Pa</u>	Wach vor Narkose	1 AEP nach Intubation	1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	1 MAC (intraoperativ)	Aufwachend in Ausleitung
Wach vor Narkose	●	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1 AEP nach Intubation	n.s.	●	n.s.	n.s.	n.s.
1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	n.s.	n.s.	●	n.s.	n.s.
1 MAC (intraoperativ)	n.s.	n.s.	n.s.	●	n.s.
Aufwachend in Ausleitung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	●

Tabelle 35: Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz Pa, n.s.: nicht signifikant
 Anova nach Friedman, gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

3.6.4 Gipfellatenz Nb im perioperativen Verlauf

Die Gipfellatenz Nb verlängert sich kurz nach Intubation und intraoperativ statistisch signifikant verglichen mit dem Wachzustand und der Messung beim Aufwachen.

Kein signifikanter Unterschied liegt zwischen Induktion und intraoperativen Messzeitpunkten vor. Auch die Wachmessung und die Aufwachmessung unterscheiden sich nicht signifikant (siehe Abbildung 55 und Tabelle 36).

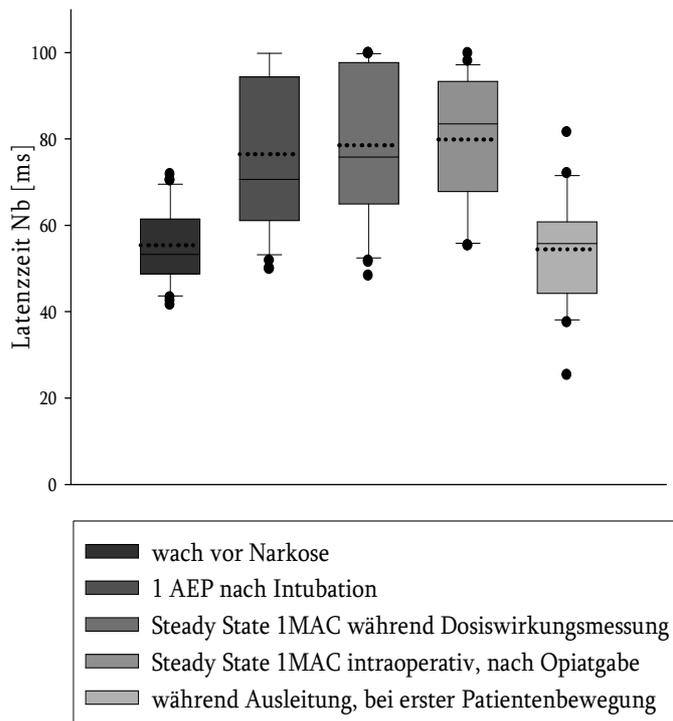


Abbildung 55: Latenzen des Gipfels Nb zu verschiedenen Messzeitpunkten
— Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

Nb	Wach vor Narkose	1 AEP nach Intubation	1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	1 MAC (intraoperativ)	Aufwachend in Ausleitung
Wach vor Narkose	●	p<0,05	p<0,05	p<0,05	n.s.
1 AEP nach Intubation	p<0,05	●	n.s.	n.s.	p<0,05
1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	p<0,05	n.s.	●	n.s.	p<0,05
1 MAC (intraoperativ)	p<0,05	n.s.	n.s.	●	p<0,05
Aufwachend in Ausleitung	n.s.	p<0,05	p<0,05	p<0,05	●

Tabelle 36: Signifikante Unterschiede (p<0,05) zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz Nb, n.s.: nicht signifikant

Anova nach Friedmann, gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

3.6.5 Gipfellatenz P1 im perioperativen Verlauf

Die Unterschiede zwischen den Latenzen des Gipfels P1 zu den verschiedenen Messzeitpunkten sind ähnlich wie bei Nb verteilt. Die drei intraoperativen Messungen unterscheiden sich kaum voneinander, jedoch alle drei signifikant von der Wachmessung und von der Aufwachmessung. Allerdings findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen Aufwachmessung und Wachmessung.

Bei den intraoperativen Messzeitpunkten fällt bei P1 auf, dass die Latenz häufig gleich 100ms ist. Dies erklärt sich durch das beschränkte Messfenster wodurch alle Werte >100ms mit diesem Wert gleichgesetzt werden und wird vor allem in der Abbildung deutlich (siehe Abbildung 56 und Tabelle 37).

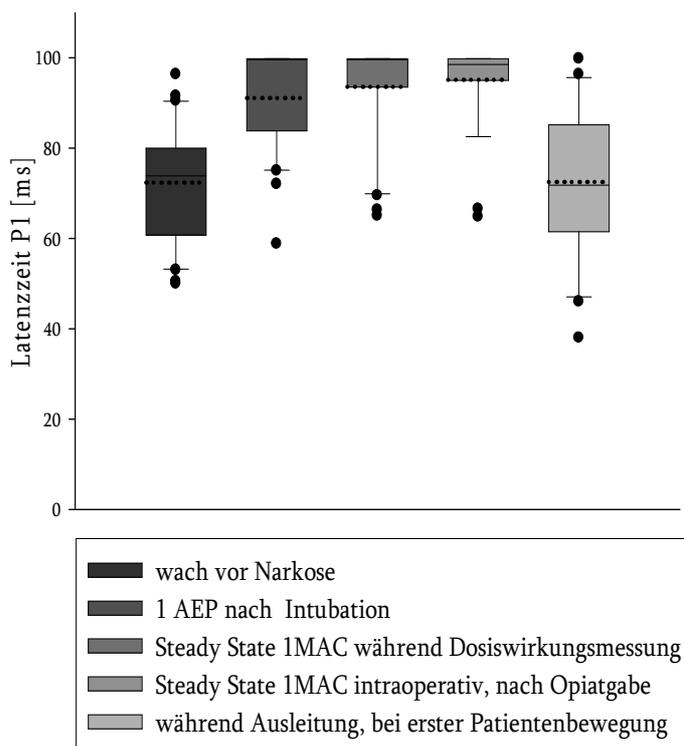


Abbildung 56: Latenzen des Gipfels P1 zu verschiedenen Messzeitpunkten
____ Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

<u>P1</u>	Wach vor Narkose	1 AEP nach Intubation	1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	1 MAC (intraoperativ)	Aufwachend in Ausleitung
Wach vor Narkose	●	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
1 AEP nach Intubation	p<0,05	●	n.s.	n.s.	p<0,05
1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	p<0,05	n.s.	●	n.s.	p<0,05
1 MAC (intraoperativ)	p<0,05	n.s.	n.s.	●	p<0,05
Aufwachend in Ausleitung	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	●

Tabelle 37: Signifikante Unterschiede (p<0,05) zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz P1, n.s.: nicht signifikant

Anova nach Friedmann, gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

3.6.6 Amplitudendifferenz Na/Pa im perioperativen Verlauf

Die Differenz der Amplituden Na und Pa verlängert sich kurz nach Intubation und intraoperativ statistisch signifikant verglichen mit dem Wachzustand und der Messung beim Aufwachen.

Kein signifikanter Unterschied liegt zwischen der kurz nach Intubation gemessenen Amplitudendifferenz Na/Pa und den intraoperativen Messzeitpunkten vor. Auch die Wachmessung und die Aufwachmessung unterscheiden sich nicht signifikant (siehe Abbildung 57 und Tabelle 38).

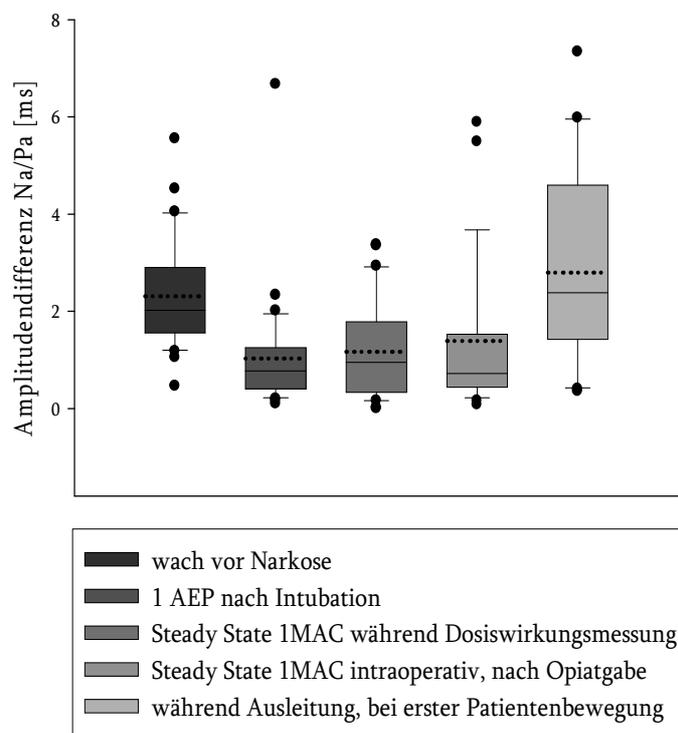


Abbildung 57: Differenzen der Amplituden Na und Pa zu verschiedenen Messzeitpunkten
 ___Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

<u>Na/Pa</u>	Wach vor Narkose	1 AEP nach Intubation	1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	1 MAC (intraoperativ)	Aufwachend in Ausleitung
Wach vor Narkose	●	p<0,05	p<0,05	p<0,05	n.s.
1 AEP nach Intubation	p<0,05	●	n.s.	n.s.	p<0,05
1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	p<0,05	n.s.	●	n.s.	p<0,05
1 MAC (intraoperativ)	p<0,05	n.s.	n.s.	●	p<0,05
Aufwachend in Ausleitung	n.s.	p<0,05	p<0,05	p<0,05	●

Tabelle 38: Signifikante Unterschiede (p<0,05) zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Differenzen der Amplituden Na und Pa, n.s.: nicht signifikant
 Anova nach Friedman, gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

3.6.7 Amplitudendifferenz Pa/Nb im perioperativen Verlauf

Bei der Differenz der Amplituden Pa und Nb unterschied sich lediglich die Aufwachmessung von der Messung kurz nach Intubation sowie von der Steady State-

Messung bei 1 MAC. Die Wachmessung unterschied sich weder von den intraoperativen Messungen, noch von der Aufwachmessung. Die intraoperativen Messungen unterschieden sich nicht voneinander (siehe Abbildung 58 und Tabelle 39).

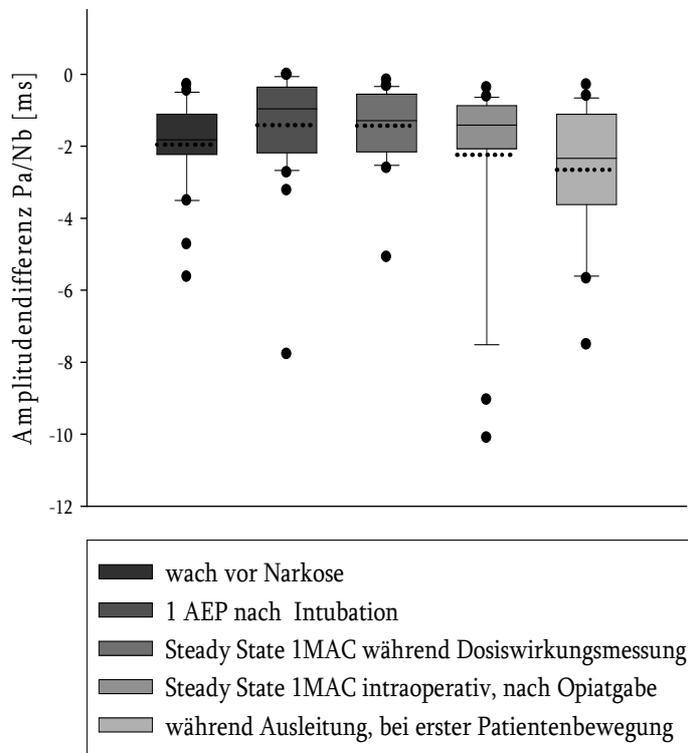


Abbildung 58: Differenzen der Amplituden Pa und Nb zu verschiedenen Messzeitpunkten
 ___Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

<u>Pa /Nb</u>	Wach vor Narkose	1 AEP nach Intubation	1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	1 MAC (intraoperativ)	Aufwachend in Ausleitung
Wach vor Narkose	●	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1 AEP nach Intubation	n.s.	●	n.s.	n.s.	p<0,05
1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	n.s.	n.s.	●	n.s.	p<0,05
1 MAC (intraoperativ)	n.s.	n.s.	n.s.	●	n.s.
Aufwachend in Ausleitung	n.s.	p<0,05	p<0,05	n.s.	●

Tabelle 39: Signifikante Unterschiede (p<0,05) zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Differenzen der Amplituden Pa und Nb, n.s.: nicht signifikant
 Anova nach Friedman, gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

3.6.8 Amplitudendifferenz Nb/P1 im perioperativen Verlauf

Die Amplitudendifferenz Nb/P1 zeigt große Schwankungen. Es unterscheiden sich beinahe alle Messzeitpunkte voneinander. Lediglich die Messung kurz nach Intubation und die späte intraoperative Messung weisen keinen signifikanten Unterschied auf.

Beide Werte unterscheiden sich jedoch signifikant von der Steady State-Messung bei IMAC sowie von der Wach- und der Aufwachmessung. Wach- und Aufwachmessung unterscheiden sich auch voneinander signifikant (siehe Abbildung 59 und Tabelle 40).

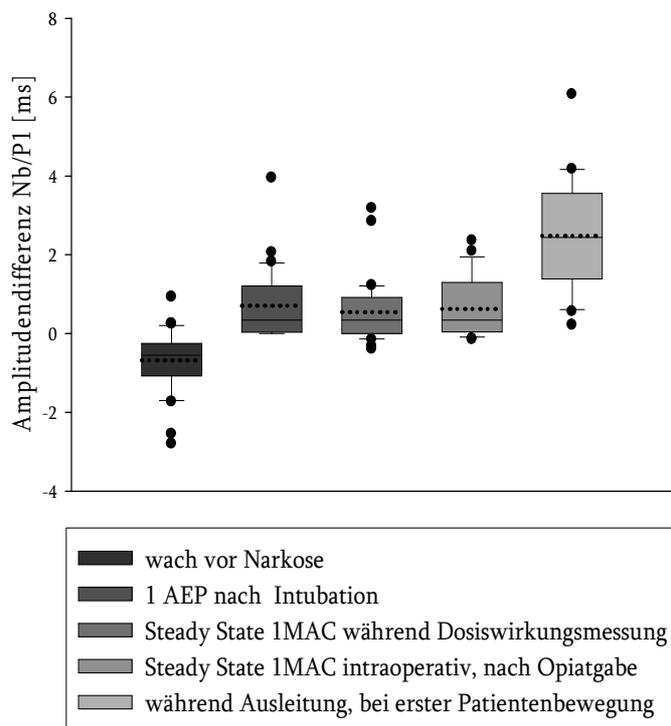


Abbildung 59: Differenzen der Amplituden Nb und P1 zu verschiedenen Messzeitpunkten
— Median, Mittelwert, Boxhöhe =25%-75%-Perzentile, - Whisker (kleinster/größter Wert, der kein Ausreißer ist), • Ausreißer (alle dargestellt)

<u>Nb/P1</u>	Wach vor Narkose	1 AEP nach Intubation	1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	1 MAC (intraoperativ)	Aufwachend in Ausleitung
Wach vor Narkose	●	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
1 AEP nach Intubation	p<0,05	●	p<0,05	n.s.	p<0,05
1 MAC (während Dosiswirkungsmessung)	p<0,05	p<0,05	●	p<0,05	p<0,05
1 MAC (intraoperativ)	p<0,05	n.s.	p<0,05	●	p<0,05
Aufwachend in Ausleitung	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	●

Tabelle 40: Signifikante Unterschiede (p<0,05) zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Differenzen der Amplituden Nb und P1, n.s.: nicht signifikant

Anova nach Friedmann, gegebenenfalls Post-Hoc-Analyse nach Student-Newman-Keuls

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Ableitung von akustisch evozierten Potentialen. Einige patientenabhängige ließen sich bereits bei der Rekrutierung erkennen. Dazu zählen etwa diverse neurologische Erkrankungen, verminderte Hörfähigkeit¹³³ oder auch zerebrale Minderperfusion¹³⁴ sofern sie präoperativ bekannt waren. Durch die Selektion anhand der Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien konnten wir bereits vorab ein Patientenkollektiv auswählen, welches klinisch für unsere Untersuchungstechnik geeignet war.

Der korrekt zu identifizierende Gipfel der Latenz V der frühen akustisch evozierten Potentiale (BAEP) war ein wichtiges Qualitätskriterium bei der Auswertung der Messergebnisse. Auch bei Säuglingen werden die BAEP im klinischen Alltag beim Hörscreening¹³⁵ eingesetzt. In 126 von insgesamt 2698 (=4,67%) aufgezeichneten AEP konnten wir diesen Gipfel nicht eindeutig bestimmen, die betreffenden Messungen wurden folglich ausgeschlossen. Bei den übrigen Messungen kann von einer einwandfreien Reiztransduktion und damit Hörfunktion ausgegangen werden.

Ferner verwarfen wir 9 AEP-Kurven bei noch wachen oder soeben erwachenden Patienten wegen zu stark überlagernder Muskelartefakte ($<5\mu\text{V}$) durch den Postauricularisreflex. Dieser auch Ohrsteller genannte Muskel ist bei einigen Menschen für ein rudimentäres „Ohren spitzen“ verantwortlich als Reaktion auf akustische Reize. In Narkose ist er unterdrückt. Auch diese Selektion führte zu einer hohen Qualität der eingeschlossenen AEP.

Ausgeprägte Hypothermie kann die AEP verändern oder ganz unterdrücken^{136, 137}, durch Warmluftkissen (Warm Touch®, Patient Warming System, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) konnten wir die intraoperative Temperatur jedoch stets in einem physiologischen Bereich halten.

Auf der technischen Seite erschweren elektrische Störungen durch technisches Gerät im operativen Bereich die Messungen. Anfängen bei Stromkabeln etwa von Heizmatten, dem Messcomputer oder auch Lichtquellen bis hin zum Elektrokauter des Chirurgen finden sich mannigfaltige Quellen für Überlagerungen der AEP. Unsere

Mindestanforderung für ein akzeptables AEP waren 500 Einzelwerte, im Idealfall sollten alle 1000 gemittelten Einzelmessungen einwandfrei sein. Nachdem andauernde Störungen durch Kabel oder ähnliches bei jedem Messtermin noch vor dem Beginn der Wachmessung behoben wurden, mussten wir am Ende 319 von 2698 (=11,8%) Messungen aus diesen Gründen verwerfen (davon 30 (=1,1%) wegen weniger als 500 Einzelmessungen pro AEP und 289 (=10,7%) auf Grund von Störungen).

Die beiden Schnittstellen zwischen Patient und Technik, Kopfhörer und Elektroden, erforderten bei den jungen Patienten kindgerechte Lösungen. So wurden hier Kopfhörer gewählt, die größenverstellbar waren, weitestgehend akustische Abschirmung gegen Umgebungsgeräusche und damit eine bestmögliche Signaltransduktion gewährleisteten. Die Ableitelektroden waren besonders klein (2,2 x 4,5 cm) und ermöglichten so eine optimale Anbringung selbst bei den Säuglingen. Da niedrige Hautwiderstände für eine korrekte Ableitung der akustisch evozierten Potentiale elementar sind, wurden stets Impedanzen $<5\text{k}\Omega$ eingehalten. Ermöglicht wurden diese niedrigen Werte durch sorgfältige Hautvorbereitung mit Aceton sowie die für den pädiatrischen Einsatz konzipierten selbstklebenden Silberelektroden (Neuroline®, Typ 7200 00-S, Firma Ambu/Medicotest, Dänemark).

Die Prämedikation mit Midazolam hat nach Suzuki et al.¹³⁸ bei Kindern ebenso wenig Einfluss auf die Latenzen der MLAEP wie bei Erwachsenen^{139, 140}. Es wurde jedoch in den Studien mit Erwachsenen beobachtet, dass die Amplituden sich durch die Prämedikation verringern können. Die Amplituden sind bei Kindern vor allem während der Wachmessung sehr variabel^{109, 141}, möglicherweise ist eine Ursache dafür auch hier die variable Prämedikation.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In unserer Studie wurden die akustisch evozierten Potentiale von 32 Patienten (10 Säuglinge und Kleinkinder, 12 Schulkinder und 10 geriatrische Patienten) prä-, intra- und postoperativ untersucht. Alle Patienten tolerierten problemlos Elektroden und Kopfhörer, die sich bereits in einer vorherigen Studie¹⁰⁹ mit Kindern im Alter von 2-10 Jahren in unserer Klinik bewährt hatten. Die verwendeten Kopfhörer waren größenverstellbar, die Einmalklebeelektroden besonders klein und es wurde eine an Kinder angepasste Software verwendet.

Da Einleitung und Ausleitung in separaten Räumen vor dem OP stattfinden, wurden die üblichen Abläufe durch unsere Studie nicht beeinträchtigt und ebenso wenig unsere Messungen durch vorangehende oder folgende Eingriffe behindert.

Aus technischen Gründen gelang bei zwei Säuglingen nicht die korrekte Ableitung der Steady State-Messungen. Nach Neustarten des Messprogramms konnten jedoch in beiden Fällen einwandfrei intraoperative und postoperative Potentiale abgeleitet werden.

Ein Kind in der Gruppe der 6-14-Jährigen entwickelte während der Einleitung einen Laryngospasmus. Auf Grund des dadurch veränderten Narkoseregimes wurde diese Messung abgebrochen.

Es wurden von uns ausschließlich Messdaten berücksichtigt in denen sich der Gipfel der Latenz V identifizieren ließ. Anschließend wurde die von Picton¹³⁶ et al. eingeführte Nomenklatur zur Benennung der negativen und positiven Gipfel angewendet. Wie schon in diversen vorausgegangenen Arbeiten^{109, 142, 142} belegt, fanden auch wir wieder eine hohe inter- und intraindividuelle Konstanz von V. Zwar verlängerten sich die Latenzzeiten geringfügig unter Sevofluraneinfluss, jedoch war die Zunahme nicht statistisch signifikant.

4.2.1 Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Sevoflurankonzentration und den Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen

In der statistischen Auswertung wurden zunächst die Messdaten des Gesamtkollektivs untersucht, anschließend die der einzelnen Altersgruppen. Diese bestanden aus 10

Kindern zwischen 2 Monaten und 3 Jahren, 12 Schulkindern zwischen 6 und 14 Jahren, sowie 10 älteren Menschen im Alter von 78-89 Jahren.

Bei allen eingeschlossenen Patienten ließ sich V identifizieren. Die Latenzzeiten von V verlängerten sich nur geringfügig und nicht statistisch signifikant unter Sevofluraneinfluss.

Während Allgemeinanästhesie mit Sevofluran konnten wir sowohl im Gesamtkollektiv als auch in jeder einzelnen Altersgruppe eine dosisabhängige, statistisch signifikante Zunahme aller untersuchten Latenzen der MLAEP (Na, Pa, Nb, P1) bei den wachen Patienten sowie unter den drei verschiedenen endexpiratorischen Konzentrationen feststellen. Diese Ergebnisse ergänzen die von Schwender et al. vorgelegten Arbeiten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sevofluran bei Erwachsenen⁶⁹ sowie die Beobachtungen bei Kindern^{31, 109} und Erwachsenen^{101, 108}, die eine Zunahme der Latenzen unter Einfluss von Sevofluran belegen.

Wir konnten erstmals bei wachen Säuglingen MLAEP ableiten und zeigen, dass auch bei Säuglingen, Schulkindern und geriatrischen Patienten von der Sevoflurandosis abhängige Veränderungen der MLAEP auftreten. Lachgas hat dabei keinen Einfluss auf die MLAEP^{78, 143}.

Bei allen untersuchten Patienten zusammen fanden sich für die Gipfellatenzen Pa und Nb statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Dosisstufen 0,5, 1,0 und 1,5 MAC.

Die Latenz Na unterschied sich nicht während 0,5 und 1,0 MAC, war jedoch signifikant erhöht bei 1,5 MAC.

Da P1 bereits bei 1,0 MAC mit gemittelt 98,8 ms die Grenze unseres Messfensters erreichte, überrascht es nicht, dass sich bei weiterer Erhöhung der Sevoflurankonzentration auf 1,5 MAC kein Unterschied mehr feststellen lässt. Der Gipfel entsteht entweder zu spät um im Fenster, das bei 100 ms für MLAEP endet, zu erscheinen oder ist gänzlich supprimiert.

In den drei Altersgruppen für sich genommen finden sich ähnliche Ergebnisse.

Nur die Latenz Nb zeigt in jeder Altersgruppe signifikante Unterschiede zwischen allen drei MAC-Stufen, bei den geriatrischen Patienten auch P1.

Die Amplitudendifferenzen verhalten sich nicht so einheitlich, diese Beobachtung machten schon diverse andere Arbeitsgruppen. Während bei Erwachsenen^{69, 101} in den meisten Publikationen über mit zunehmender Narkotikagabe abflachende Amplituden berichtet wird, wurde bei Kindern über eine Zunahme der Amplituden berichtet^{31, 109, 144}.

Unsere Ergebnisse erscheinen auf den ersten Blick recht uneinheitlich, lassen jedoch bei genauerer Analyse Trends erkennen.

Vergleicht man die Amplitudendifferenzen zu den drei MAC-Stufen 0,5, 1,0 und 1,5 im Gesamtkollektiv, so unterscheiden sich nur die Werte von Nb/P1 zu jeder Dosis signifikant voneinander, je höher die Gasdosis, desto flacher die Amplituden. In den einzelnen Altersgruppen trifft dies nur für die 6-14-Jährigen für Nb/P1 zu.

Eine negative lineare Regression zumindest konnten wir bei allen Gruppen für Nb/P1 feststellen, bei den 6-14-jährigen auch für die Amplitudendifferenz Na/Pa.

Die Ursache dafür ist allerdings messtechnisch bedingt. Nb und P1 liegen zumindest bei 1,5 MAC fast immer außerhalb des Messfensters, was softwarebedingt zu einer Latenz von 99,8 ms führt und zu der Amplitude, die bei 99,8 ms berechnet wurde. So werden Nb und P1 für den Computer zu zwei Punkten mit identischer Latenz und Amplitude auf der AEP-Kurve, woraus eine Amplitudendifferenz von 0 ms resultiert, was wiederum den signifikanten Abfall der Amplitudendifferenz bei hoher Sevoflurandosis als Konsequenz erklärt.

Der bei den älteren Kindern festgestellte Anstieg der Amplitudendifferenz von Na/Pa bei zunehmender Sevoflurandosis lässt sich durch diese Artefakte nicht erklären.

Betrachtet man nicht nur die Signifikanzen sondern auch die Tendenzen, so fällt auf, dass in allen drei Altersgruppen die Amplitudendifferenz für Na/Pa von 0,5 bis 1,5 MAC zunimmt. Zwar ist die Amplitudendifferenz bei 1,0 MAC bei den 0-3-Jährigen etwas höher als 1,5 MAC und bei den geriatrischen Patienten im Gegenteil etwas niedriger als bei 0,5 MAC, die Richtung stimmt jedoch.

Bei Pa/Nb fallen die Amplitudendifferenzen bei allen Altersgruppen von den Werten bei 0,5 MAC dann bei 1,0 MAC zunächst ab, um dann bei 1,5 MAC wieder in etwa auf den Ausgangswerten zu steigen.

Schlussfolgerungen aus diesen Beobachtungen sind schwierig. Zum einen bestätigt der Trend der Amplitudendifferenz Na/Pa bei steigender Sevoflurandosis zuzunehmen die Ergebnisse anderer Arbeiten bei Kindern^{31, 109, 144}, andererseits widerspricht das Ergebnis den Beobachtungen bei Erwachsenen^{69, 101}, da wir dieselbe Tendenz auch bei den geriatrischen Patienten beobachten konnten.

Vermutlich wirken sich interindividuelle (neuro-)physiologische Unterschiede der Hörbahn und Überlagerungen durch muskuläre Potentiale bei den Amplitudendifferenzen deutlicher aus als bei den Latenzen. Auch in der Messtechnik könnten Ursachen liegen, da die Amplituden im Gegensatz zu den Latenzen beispielsweise wesentlich störanfälliger sind für schwankende Elektrodenimpedanzen und den Abstand zwischen den Elektroden. Daneben ist auch der Midazolameinfluss als Störfaktor zu berücksichtigen. Wie bereits weiter oben diskutiert führt das Medikament zu einer Abflachung der Amplituden. Je nach Dosis, Zeitpunkt der Gabe und individueller Metabolisierung können hierdurch ebenfalls variable Messungen erklärt werden. Letztlich können aber nur weitergehende Untersuchungen an größeren Kollektiven die Veränderungen der Amplituden unter verschiedenen Anästhetikadosierungen klären.

Die lineare Regression haben wir jeweils mit der Sevoflurankonzentration in Volumenprozent und MAC berechnet. Bezüglich der Signifikanz der Korrelation nach Spearman fanden wir hierbei zwar keine signifikanten Unterschiede, d.h. in beiden Berechnungsmodellen war jeweils eine signifikante Korrelation gegeben oder in beiden Fällen war sie nicht gegeben. Vergleicht man jedoch den Korrelationskoeffizienten selbst fällt dennoch eine Überlegenheit der MAC auf, zumindest bei den Latenzen. Somit sprechen unsere Ergebnisse für eine hohe Validität der altersangepassten MAC-Tabellen. Da die Amplituden wie oben diskutiert insgesamt wesentlich weniger zuverlässig sind als Parameter für Narkosetiefe und interindividuell deutlichen Schwankungen unterliegen, überrascht es nicht, dass sich hier kein eindeutiger Zusammenhang feststellen lässt.

Was lässt sich nun in der Konsequenz aus unseren Ergebnissen schließen? Grundsätzlich darf die Narkose wohl nicht als ein einfaches on-off-Phänomen betrachtet werden. Die Übergänge vom Wachzustand zu leichter, tiefer oder sehr tiefer Narkose sind fließend. Eindeutig zeigt sich in unserer Studie eine Korrelation zwischen Sevoflurankonzentration

und MLAEP, besonders deutlich bei den Latenzen Pa und Nb, und damit der Narkosetiefe.

4.2.2 Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sevoflurankonzentration und Veränderungen von akustisch evozierten Potentialen zwischen den einzelnen Altersgruppen

Prosser et al. konnten in ihrer 1985 veröffentlichten Studie¹⁴⁴ nur bei fünf von neun untersuchten Kindern in Halothannarkose MLAEP nachweisen und dies auch nur unregelmäßig und mit stark veränderten Latenzen und Amplituden. Sie führten dies auf eine durch die Narkose veränderte neuronale Aktivität des ZNS zurück. Da keine Narkosedosis angegeben wird und nicht spezifischer auf die Veränderungen der MLAEP eingegangen wird, lassen sich diese Ergebnisse schlecht beurteilen. Ob die Latenzen verspätet auftraten oder bei hoher Halothandosis unterdrückt wurden, lässt sich so nicht mehr sagen. Die BAEP und damit der Gipfel V fanden sich bei allen Kindern mit normaler Latenz.

Kraus et al. publizierten ebenfalls 1985¹⁴⁵ die Ergebnisse ihrer Untersuchungen zur Altersabhängigkeit von BAEP und MLAEP. Im gesamten Kollektiv von 217 Personen im Alter von 6 Tagen bis 20 Jahren konnten normale BAEP nachgewiesen werden. Zuverlässig nachweisbare MLAEP (Na und Pa) wurden erst ab einem Alter von 10 Jahren gefunden. Diese unterschieden sich nicht von denen Erwachsener.

Wir konnten im Gegensatz dazu unabhängig von der Altersgruppe AEP bei allen Patienten ableiten.

In der Gruppe der 0-3-Jährigen waren bei einem 5 Monate alten Kind gehäuft Messungen durch Störungen überlagert oder der Gipfel V ließ sich nicht identifizieren. Bei einem 2-Jährigen Kind ließ sich V ebenfalls wiederholt nicht bestimmen, so dass die jeweiligen AEP verworfen werden mussten. Es konnten dennoch auch bei diesem Kind korrekt abgeleitete AEP während der Einleitung, intraoperativ und bei Ausleitung ausgewertet werden. Bei den anderen sehr jungen Kindern (4, 5 und 8 Monate, 1 oder 2 Jahre) war die

Qualität der abgeleiteten AEP mit der der älteren Kinder sowie der geriatrischen Patienten vergleichbar.

Die Frage, ob bei Säuglingen neben BAEP bereits MLAEP nachweisbar sind, kann damit klar bejaht werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch schon Dauderer et al.¹⁰⁹. Bei allen 45 untersuchten prämedizierten Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren ließen sich wach und in Narkose der Gipfel V der BAEP und MLAEP ableiten. Die Arbeitsgruppe stellte außerdem eine altersabhängige Abnahme der Latenzen fest.

Schochat et al. konnten ebenfalls bei allen 150 untersuchten Kindern im Alter von 7 bis 16 Jahren MLAEP (Na und Pa) ableiten. Es wurden jedoch nur wache, nicht prämedizierte Probanden untersucht.

Rotteveel und Pasma untersuchten ab Mitte der achtziger Jahre akustisch evozierte Potentiale bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen am berechneten Entbindungstermin sowie etwa drei Monate danach^{142, 146-148}. Bereits ab der 30. Woche post conceptionem konnten bei 80-90% der untersuchten Frühgeborenen P0 und Na nachgewiesen werden. Die Arbeitsgruppe konnte eine starke Altersabhängigkeit in dieser Entwicklungsphase feststellen, sowohl die BAEP als auch P0 und Na wiesen 3 Monate nach Termin kürzere Latenzen als bei Entbindung auf. Im Alter von 3 Monaten (entsprechend 52 Wochen p. c.) nach berechnetem Termin konnten bei 100% der Säuglinge die beiden MLAEP-Latenzen nachgewiesen werden. Obwohl auch hier nur wache Kinder und nur zwei Latenzen der MLAEP untersucht wurden, zeigte sich dennoch grundsätzlich, dass die Hörbahn bei der Mehrheit der Kinder schon bei Entbindung weitestgehend ausgebildet ist.

Suzuki et al. konnten in zwei Studien 1983¹⁴⁹ und 1987¹⁵⁰ bei Kindern zwischen 1 und 14 Jahren MLAEP nachweisen. Außerdem befanden sie, dass für Erwachsene und Kinder unterschiedliche Filter zwischen 20 und 50 Hz zu besseren Detektionsraten "guter" AEP führen können. Sie beobachteten darüber hinaus ebenfalls mit dem Alter kürzer werdende Latenzen. Die ältesten Kinder (12-14-jährig) erreichten noch nicht ganz die durchschnittlichen Latenzen der untersuchten Erwachsenen.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Altersabhängigkeit von AEP mittlerer Latenz können die häufig beobachtete^{109, 142, 150} Abnahme der Latenzen mit zunehmendem Alter nicht bestätigen. Die Amplituden wurden schon mehrfach als altersunabhängig beschrieben^{109, 141}, was vor allem an der inter- und intraindividuellen Variabilität liegen dürfte, sowie an der hohen Störanfälligkeit durch myogene Artefakte, instabile Elektrodenimpedanzen oder die naturgemäß bei verschiedenen Kopfumfängen unterschiedlichen Abstände zwischen den Messelektroden.

Vergleicht man die Medianwerte der Latenzen der drei Altersgruppen bei 0,5 MAC, so steigen diese von den Jüngsten (Gruppe 1) bis zu den Ältesten (Gruppe 3) im Gegenteil sogar an, wenn auch nicht signifikant. Die Schulkinder (Gruppe 2) weisen dabei zum Teil (V, Pa) Latenzen auf, die zwischen Gruppe 1 und 3 liegen, zum Teil spätere Werte als in beiden anderen Gruppen. Die Amplituden nehmen, wiederum nicht signifikant, tendenziell mit dem Alter ab, zumindest für Na/Pa und Nb/P1.

Bei 1,0 und 1,5 MAC sind die Ergebnisse sowohl für Latenzen als auch Amplituden völlig uneinheitlich.

Möglicherweise reicht hier unsere Fallzahl nicht aus, um die Altersabhängigkeit zu zeigen.

4.2.3 Untersuchung des Einflusses von Sufentanil auf intraoperativ abgeleitete akustisch evozierte Potentiale bei allen Patienten

Wir untersuchten den Einfluss von Sufentanil auf akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz indem wir das letzte AEP vor Sufentanilgabe mit dem 2 Minuten danach abgeleiteten verglichen. Es ließen sich weder signifikante Unterschiede, noch einheitliche Tendenzen erkennen.

Thurner et al. stellten bereits 1987¹⁵¹ fest, dass Fentanyl, das dem Sufentanil strukturell verwandt ist, keinen Einfluss auf AEP hat.

Schwender et al. untersuchten 1995¹⁵² AEP mittlerer Latenz während alleiniger Narkose mit Sufentanil. Sie fanden, dass die Latenzen Nb und P1 sich verlängerten, die Amplituden geringer wurden. Amplituden und Latenzen von V, Na und Pa veränderten

sich lediglich geringfügig. In einer zweiten Veröffentlichung im gleichen Jahr¹⁵³ wurden 1-2 µg/kg KG Sufentanil als Grenzdosis für Veränderungen von Nb und P1 angegeben. In unserer Studie wurden lediglich 0,3 µg Sufentanil pro kg Körpergewicht verabreicht. Es scheint die Schlussfolgerung gerechtfertigt, dass Sufentanil in Dosen von weniger als 1µg/kg Körpergewicht keinen Einfluss auf akustisch evozierte Potentiale und damit auf die Narkosetiefe hat.

4.2.4 Veränderungen der akustisch evozierten Potentiale im perioperativen Verlauf bei allen Patienten

In dieser Arbeit wurden neben der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sevofluran und den akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz sowie deren Altersabhängigkeit auch die perioperativen Veränderungen selbiger unter dem Einfluss des Narkosegases beobachtet.

Verglichen wurden dabei die folgenden Zeitpunkte:

- wach vor Narkose
- 1 AEP nach Intubation
- 1 MAC (während der Steady State Messung vor OP-Beginn)
- 1 MAC (intraoperativ)
- aufwachend in der Ausleitung

Der Gipfel V der BAEP diente als Qualitätskriterium, da seine Narkoseunabhängigkeit in vielen Studien^{69, 101} - auch für Kinder^{109, 142, 142-} gezeigt werden konnte.

Es wurden demnach nur Messungen mit klar identifizierbarem Gipfel V eingeschlossen, was auf 2572 von 2698 AEP zutraf.

Es zeigte sich eine geringe, nicht signifikante Zunahme der Latenz V unter Narkoseeinfluss. Gleiches gilt für die Latenz Na. Bei Pa lässt sich zwar ein deutlicher Trend zu längeren Latenzen intraoperativ erkennen, doch reichen die Unterschiede zwischen keinem der untersuchten Zeitpunkte aus, um das Signifikanzniveau zu erreichen.

Nb hingegen erwies sich als zuverlässiger Parameter um intraoperative Zustände mit adäquater Narkose von den Wachzuständen vor und nach Narkose zu unterscheiden.

Während sich die beiden „Wachzustände“ nicht voneinander unterscheiden und auch die drei intraoperativen Zustände ähnliche Latenzen aufwiesen, finden sich durchweg signifikant verschiedene Latenzen wenn man einen Wach-Zeitpunkt mit einem beliebigen der Narkosezeitpunkte vergleicht.

Ein ähnliches Ergebnis fand sich für P1. Zwar unterscheiden sich die beiden Messungen am wachen Patienten ebenfalls signifikant voneinander, wichtiger erscheint jedoch, dass sich beide ebenfalls von jedem der intraoperativen Werte signifikant unterscheiden. Die intraoperativen Latenzen sind nahezu identisch und unterscheiden sich kaum voneinander. So gelingt hier zwar keine klare Unterscheidung, ob eine Latenz von P1 im Wachzustand vor oder nach Narkose gemessen wurde, doch eine Unterscheidung von Wachzustand und Narkose ist möglich.

Bei den Amplitudendifferenzen finden sich wiederum lediglich bei Na/Pa signifikante Unterschiede zwischen Wachzustand und Narkose, jedoch keine Unterschiede innerhalb der beiden Bewusstseinszustände zu diesen Zeitpunkten.

Die Amplitudendifferenzen Pa/Nb und Nb/P1 scheinen nicht geeignet um Narkose und Schlaf voneinander zu unterscheiden.

Unsere Ergebnisse decken sich bezüglich der Latenzen gut mit den veröffentlichten Untersuchungen^{31, 69, 101, 101, 109} der letzten Jahre zu MLAEP unter Sevoflurannarkose. Wenngleich verschiedene Autoren unterschiedliche Veränderungen der Amplituden der MLAEP feststellten, herrscht zumindest über eines Einigkeit: der Fokus für ein sinnvolles Narkosemonitoring mit Hilfe von MLAEP muss bei den Latenzen, nicht bei den Amplituden liegen^{31, 69, 101, 101, 109}. Auf Grund unserer Ergebnisse schließen wir uns dieser Meinung an.

5 Zusammenfassung

Unerwünschte intraoperative Wachheit ist ein relativ seltenes Ereignis. Die Inzidenz liegt bei Erwachsenen bei 0,1-0,2%, bei Kindern hingegen bei etwa 1% aller Narkosen. Da die Folgen für die betroffenen Patienten jedoch weitreichend sein können, etwa in Form einer posttraumatischen Belastungsstörung, sollte unbedingt versucht werden, diesen Zwischenfall zu vermeiden.

Die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz haben sich in diversen Studien zum Monitoring der Narkosetiefe bewährt. Da sie im Gegensatz zu klinischen Parametern die veränderte Reizverarbeitung im Zielorgan der Narkose - dem Gehirn - abbilden und darüber hinaus eine gute Praktikabilität aufweisen, sind sie in der Vergangenheit bereits in zahlreichen Studien untersucht worden. Anders als etwa bei der Blackbox bispektraler Index (BIS®) kann der Untersucher bei dieser Methode auch auf neurophysiologischer Basis die Entstehung und Veränderung der Potentiale nachvollziehen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Säuglinge, Kinder und geriatrische Patienten untersucht. Nachdem in einer anderen Studie bei Kindern ab dem Alter von zwei Jahren MLAEP nachgewiesen werden konnten, wollten wir prüfen, ob auch bei Säuglingen bereits MLAEP ableitbar seien.

Des Weiteren wollten wir überprüfen, ob sich bei Kindern ab dem Säuglingsalter sowie bei geriatrischen Patienten ebenfalls die bereits bei Erwachsenen beobachtete Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sevofluran auf MLAEP nachweisen ließe. Außerdem sollten MLAEP während verschiedener peri- und intraoperativer Zustände untersucht und verglichen werden.

Auch der Frage nach dem Einfluss von Sufentanil auf MLAEP und damit auf die Narkosetiefe wollten wir nachgehen. Und schließlich sollte die Arbeit eine Altersabhängigkeit der MLAEP überprüfen, die in der Vergangenheit in verschiedenen Veröffentlichungen kontrovers diskutiert wurde.

Nach positivem Votum der Ethikkommission wurden insgesamt 32 Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich allesamt einem elektiven operativen Eingriff unterziehen mussten. Dabei handelte es sich um 10 Kinder im Alter von 2 Monaten bis 3 Jahren, 12 Kinder zwischen 6 und 14 Jahren, sowie 10 Patienten zwischen 78 und 89 Jahren.

Nach Prämedikation mit Midazolam wurde bei allen Patienten eine Wachmessung durchgeführt. In den pädiatrischen Gruppen wurde anschließend mit Sevofluran eingeleitet und die Narkose auch damit fortgeführt. Bei den geriatrischen Patienten wurde die Narkose mit Etomidate eingeleitet und anschließend ebenfalls mit Sevofluran fortgesetzt. 3 Minuten vor Intubation wurde zur Muskelrelaxation einmalig Atracuriumbesilat gegeben.

Randomisiert wurden als nächstes jeweils im Steady State bei 0,5 MAC, 1 MAC und 1,5 MAC AEP-Messungen aufgezeichnet und anschließend ein AEP vor sowie 2 Minuten nach Gabe von Sufentanil abgeleitet. Die weitere Narkoseführung erfolgte nach klinischen Erfordernissen. Im Verlauf der Operation wurden weiterhin kontinuierlich AEP abgeleitet und alle klinischen Ereignisse parallel kodiert. Insbesondere wurde dabei auf Wachheitsreaktionen und vegetative Veränderungen geachtet.

Die Auswertung der Messdaten erfolgte später blind offline. Die korrekte Ableitung des unter Narkoseeinfluss unveränderten Gipfels V der frühen akustisch evozierten Potentiale wurde als Qualitätsmerkmal für eine fehlerfreie Messtechnik gewertet. Im Anschluss wurden die Latenzen und Amplituden der MLAEP-Gipfel Na, Pa, Nb und P1 identifiziert.

Bei allen Patienten konnten MLAEP abgeleitet werden. Insbesondere fanden sich auch bei allen untersuchten Säuglingen und Kleinkindern MLAEP.

Die bei erwachsenen Patienten bekannte Dosis-Wirkungs-Beziehung von Sevofluran auf MLAEP fanden wir auch bei allen drei von uns untersuchten Altersgruppen vor. Die Latenzen der Gipfel Na, Pa, Nb und P1 verlängerten sich in allen drei Altersgruppen statistisch signifikant unter dem zunehmenden Einfluss von Sevofluran. Besonders zuverlässig zeigte sich in unserer Studie der Gipfel Nb, der die zuverlässigste Abstufung zwischen allen drei Dosierungen zeigte. Einmal mehr belegen hier unsere

Untersuchungen, dass Narkose kein on-off-Phänomen ist, sondern die Übergänge zwischen Wachzustand, flacher, tiefer und sehr tiefer Narkose fließend sind.

Die Amplituden wiesen eher eine Verringerung der Differenzen auf, diese waren jedoch weniger zuverlässig als die Zunahme der Latenzen und können deshalb auch von uns nicht als Parameter zum Narkosetiefemonitoring empfohlen werden.

Bei unseren Untersuchungen stellten wir keinen Einfluss von Sufentanil auf die MLAEP fest. Eine Opioidgabe hat somit keine Wirkung auf die Narkosetiefe. Diese Beobachtung wurde bereits bei Erwachsenen gemacht, hat jedoch hohe klinische Relevanz, da mutmaßliche intraoperative Wachheit dennoch häufig im operativen Alltag mit Opioidgabe beantwortet wird. Hier darf postoperative Amnesie nicht mit der Abwesenheit von Awareness verwechselt werden.

Wir konnten keine Altersabhängigkeit der MLAEP feststellen.

Im perioperativen Verlauf verglichen wir fünf Messzeitpunkte: wach, 1 AEP nach Intubation, Steady State-Messung 1 MAC vor OP-Beginn, 1 MAC intraoperativer Steady State, aufwachend in Ausleitung. Wiederum erwies sich Nb als zuverlässigster Gipfel zur Unterscheidung von Wachzustand und adäquater Narkose. Die beiden Wachmessungen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, ebenso wenig wie die drei Messungen in Narkose. Im Gegensatz dazu fanden sich signifikante Unterschiede zwischen allen Wachmessungen im Vergleich mit den intraoperativen. Pa und P1 verhielten sich ähnlich, wiesen jedoch nicht dieselbe hohe Zuverlässigkeit auf.

Zusammenfassend lassen sich aus den vorliegenden Daten die folgenden Schlüsse ziehen:

Die Latenz Nb verändert sich signifikant und dosisabhängig durch den Einfluss des Anästhetikums Sevofluran.

MAC-Werte, d.h. altersadaptierte Konzentrationswerte korrelieren besser mit den Veränderungen der Latenz Nb als die Angabe in Volumenprozent und sind somit besser geeignet ein bestimmtes Narkosestadium zu erreichen.

Sufentanil in klinisch gebräuchlicher Dosierung führt nicht zu „tieferer“ Narkose.

Mit diesen Ergebnissen wurde ein wichtiger Beitrag geleistet um die Narkosetiefe auch bei Säuglingen, Kleinkindern und geriatrischen Patienten zu messen und vorherzusagen. Damit wurde ein Beitrag zur Reduktion von Phasen intraoperativer Wachheit gerade auch bei Patienten aus extremen Altersgruppen geleistet.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Snow J. On the inhalation of the vapour of ether. *London Medical Gazette* 1847 March 19;498-502.
- (2) Snow J. On the inhalation of chloroform and ether, with description of an apparatus. *Lancet* 1848 February 12;177-180.
- (3) Plomley F. Operations upon the eye. *Lancet* 1947 January 30;49(1222):134-135.
- (4) WATERS R. Arthur E. Guedel. *Br J Anaesth* 1952 October;24(4):292-299.
- (5) Guedel AE. Inhalation anesthesia: A fundamental guide. New York: Macmillan, 1937:61-62.
- (6) Jones JG. Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994 July;73(1):31-37.
- (7) WOODBRIDGE PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957 July;18(4):536-550.
- (8) Schmidt GN, Muller J, Bischoff P. [Measurement of the depth of anaesthesia]. *Anaesthesist* 2008 January;57(1):9-6.
- (9) Schwender D, Klasing S, Daunderer M, Madler C, Pöppel E, Peter K. [Awareness during general anesthesia. Definition, incidence, clinical relevance, causes, avoidance and medicolegal aspects]. *Anaesthesist* 1995 December;44(11):743-754.
- (10) Kröll W. Narkosetiefe. In: Springer Verlag, ed. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. 2. ed. Berlin Heidelberg: List, Metzler, Pasch, 1998:509-527.
- (11) Ghoneim MM, Block RI. Learning and consciousness during general anesthesia. *Anesthesiology* 1992 February;76(2):279-305.
- (12) Schwender D, Klasing S, Faber-Züllig E, Pöppel E, Peter K. Bewusste und unbewusste akustische Wahrnehmung während der Allgemeinanästhesie. *Anaesthesist* 1991;40:583-593.
- (13) Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970 June;42(6):535-542.
- (14) Schwender D. Wachheit während Narkose. Wiesbaden: Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, 1992
- (15) Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Faber-Züllig E, Golling W, Pöppel E, Peter K. [Anesthesia with flunitrazepam/fentanyl and isoflurane/fentanyl. Unconscious perception and mid-latency auditory evoked potentials]. *Anaesthesist* 1994 June;43(5):289-297.

- (16) Rungreungvanich M, Lekprasert V, Sirinan C, Hintong T. An analysis of intraoperative recall of awareness in Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study). *J Med Assoc Thai* 2005 November;88 Suppl 7:S95-101.
- (17) Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 January;48(1):20-26.
- (18) Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004 September;99(3):833-839.
- (19) Myles PS, Williams DL, Hendrata M, Anderson H, Weeks AM. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br J Anaesth* 2000 January;84(1):6-10.
- (20) Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000 February 26;355(9205):707-711.
- (21) Rungreungvanich M, Lekprasert V, Sirinan C, Hintong T. An analysis of intraoperative recall of awareness in Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study). *J Med Assoc Thai* 2005 November;88 Suppl 7:S95-101.
- (22) Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 January;48(1):20-26.
- (23) Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004 October;99(3):833-9, table.
- (24) Sandin R, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000;355(9205):707-711.
- (25) Ranta SO, Laurila R, Saario J, Li-Melkkila T, Hynynen M. Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth Analg* 1998 May;86(5):1084-1089.
- (26) Lopez U, Habre W, Laurencon M, Haller G, Van der LM, Iselin-Chaves IA. Intraoperative awareness in children: the value of an interview adapted to their cognitive abilities. *Anaesthesia* 2007 August;62(8):778-789.
- (27) Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K, Stargatt R. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg* 2005 March;100(3):653-61, table.
- (28) O'Sullivan EP, Childs D, Bush GH. Peri-operative dreaming in paediatric patients who receive suxamethonium. *Anaesthesia* 1988 March;43(2):104-106.

- (29) Hobbs AJ, Bush GH, Downham DY. Peri-operative dreaming and awareness in children. *Anaesthesia* 1988 August;43(7):560-562.
- (30) McKie BD, Thorp EA. Awareness and dreaming during anaesthesia in a paediatric hospital. *Anaesth Intensive Care* 1973 August;1(5):407-414.
- (31) Feuerecker MS, Daunderer M, Pape NB, Kuhnle GE. [Detection of intraoperative awareness via auditory evoked potentials in an infant]. *Anaesthesist* 2006 October;55(10):1058-1063.
- (32) Seropian MA, Robins B. Smaller-than-expected sevoflurane concentrations using the Sevotec 5 vaporizer at low fill states and high fresh gas flows. *Anesth Analg* 2000 October;91(4):834-6, table.
- (33) Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006 April;104(4):847-864.
- (34) Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006 April;104(4):847-864.
- (35) Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009 February;108(2):527-535.
- (36) Baraka A, Siddik S, Assaf B. Supplementation of general anaesthesia with tramadol or fentanyl in parturients undergoing elective caesarean section. *Can J Anaesth* 1998 July;45(7):631-634.
- (37) Bogod DG, Orton JK, Yau HM, Oh TE. Detecting awareness during general anaesthetic caesarean section. An evaluation of two methods. *Anaesthesia* 1990 April;45(4):279-284.
- (38) Brahams D. Caesarean section: pain and awareness without negligence. *Anaesthesia* 1990 February;45(2):161-162.
- (39) Lubke GH, Kerssens C, Gershon RY, Sebel PS. Memory formation during general anesthesia for emergency cesarean sections. *Anesthesiology* 2000 April;92(4):1029-1034.
- (40) Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology* 2006 April;104(4):847-864.
- (41) Block RI, Ghoneim MM, Fowles DC, Kumar V, Pathak D. Effects of a subanesthetic concentration of nitrous oxide on establishment, elicitation, and semantic and phonemic generalization of classically conditioned skin conductance responses. *Pharmacol Biochem Behav* 1987;28:7-14.

- (42) Adams DC, Hilton HJ, Madigan JD, Szerlip NJ, Cooper LA, Emerson RG, Smith CR, Rose EA, Oz MC. Evidence for unconscious memory processing during elective cardiac surgery. *Circulation* 1998 November 10;98(19 Suppl):II289-II292.
- (43) Bogetz MS, Katz JA. Recall of surgery for major trauma. *Anesthesiology* 1984 July;61(1):6-9.
- (44) Gilron I, Solomon P, Plourde G. Unintentional intraoperative awareness during sufentanil anaesthesia for cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1996 March;43(3):295-298.
- (45) Goldmann L, Shah MV, Hebden MW. Memory of cardiac anaesthesia. Psychological sequelae in cardiac patients of intra-operative suggestion and operating room conversation. *Anaesthesia* 1987 June;42(6):596-603.
- (46) Moerman A, Herregods L, Foubert L, Poelaert J, Jordaens L, D'Hont L, Rolly G. Awareness during anaesthesia for implantable cardioverter defibrillator implantation. Recall of defibrillation shocks. *Anaesthesia* 1995 August;50(8):733-735.
- (47) Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anaesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993 September;79(3):454-464.
- (48) Adams DC, Hilton HJ, Madigan JD, Szerlip NJ, Cooper LA, Emerson RG, Smith CR, Rose EA, Oz MC. Evidence for unconscious memory processing during elective cardiac surgery. *Circulation* 1998 November 10;98(19 Suppl):II289-II292.
- (49) Phillips AA, Mc Lean RF, Devitt JH. Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardio-pulmonary bypass. *Can J Anesth* 1993;40:922-926.
- (50) Schneider G. Intraoperative awareness. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003 March;38(2):75-84.
- (51) Moerman A, Herregods L, Foubert L, Poelaert J, Jordaens L, D'Hont L, Rolly G. Awareness during anaesthesia for implantable cardioverter defibrillator implantation. Recall of defibrillation shocks. *Anaesthesia* 1995 August;50(8):733-735.
- (52) Anderson BJ, Meakin GH. Scaling for size: some implications for paediatric anaesthesia dosing. *Paediatr Anaesth* 2002 March;12(3):205-219.
- (53) Prakash YS, Seckin I, Hunter LW, Sieck GC. Mechanisms underlying greater sensitivity of neonatal cardiac muscle to volatile anaesthetics. *Anesthesiology* 2002 April;96(4):893-906.
- (54) Evans JM. Clinical signs and autonomic responses. In: Rosen M, Lunn JN, eds. Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia. London: Butterworth, 1987:18-34.

- (55) Russell IF. Midazolam-alfentanil: an anaesthetic? An investigation using the isolated forearm technique. *Br J Anaesth* 1993 February;70(1):42-46.
- (56) Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP. 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 April;96(4):803-816.
- (57) Weber F, Seidl M, Bein T. Impact of the AEP-Monitor/2-derived composite auditory-evoked potential index on propofol consumption and emergence times during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 March;49(3):277-283.
- (58) Schwender D, Faber-Zullig E, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Motor signs of wakefulness during general anaesthesia with propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl and midlatency auditory evoked potentials. *Anaesthesia* 1994 July;49(6):476-484.
- (59) Daunderer M, Schwender D. [Depth of anesthesia, awareness and EEG]. *Anaesthesist* 2001 May;50(4):231-241.
- (60) Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for Caesarean section. *BMJ* 1977;1:1321.
- (61) Schultetus RR, Hill CR, Dharamraj CM, Banner TE, Berman LS. Wakefulness during cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. *Anesth Analg* 1986 July;65(7):723-728.
- (62) Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998 October;89(4):980-1002.
- (63) Sigl J, Chamoun N. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *Journal of Clinical Monitoring* 1994;10:392-404.
- (64) Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P. Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during propofol/alfentanil or isoflurane/alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995 April;80(4):780-785.
- (65) Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PS, Manberg P. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg* 1997 April;84(4):891-899.
- (66) Loughnan BL, Sebel PS, Thomas D, Rutherford CF, Rogers H. Evoked potentials following Diazepam or Fentanyl. *Anaesthesia* 1987;42:195-198.
- (67) Schwender D, Keller I, Klasing S, Madler C. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (AEPML) während intravenöser Narkoseeinleitung mit

- Midazolam, Diazepam und Flunitrazepam. *Anaesth Intensivther Notfallmed* 1990;25:383-390.
- (68) Schwender D, Rimkus T, Haessler R, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1993 December;71(5):622-628.
- (69) Schwender D, Conzen P, Klasing S, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 1995 November;81(4):817-822.
- (70) Palm S, Linstedt U, Petry A, Wulf H. Dose-response relationship of propofol on mid-latency auditory evoked potentials (MLAEP) in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 October;45(8):1006-1010.
- (71) Thornton C, Heneghan CP, James MF, Jones JG. Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984 April;56(4):315-323.
- (72) Newton DE, Thornton C, Konieczko KM, Jordan C, Webster NR, Luff NP, Frith CD, Dore CJ. Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. *Br J Anaesth* 1992 August;69(2):122-129.
- (73) Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE, Jones JG. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989 August;63(1):113-115.
- (74) De CG, Aceto P, Clemente A, Congedo E. Auditory evoked potentials. *Minerva Anesthesiol* 2004 May;70(5):293-297.
- (75) Morimoto Y, Sakabe T. [Auditory evoked potentials]. *Masui* 2006 March;55(3):314-321.
- (76) Schwender D, Daunderer M, Klasing S, Mulzer S, Finsterer U, Peter K. [Monitoring intraoperative awareness. Vegetative signs, isolated forearm technique, electroencephalogram, and acute evoked potentials]. *Anaesthesist* 1996 September;45(8):708-721.
- (77) Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Bateman PE, Jones JG. Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1985 June;57(6):554-561.
- (78) Thornton C, Creagh-Barry P, Jordan C, Luff NP, Dore CJ, Henley M, Newton DE. Somatosensory and auditory evoked responses recorded simultaneously: differential effects of nitrous oxide and isoflurane. *Br J Anaesth* 1992 June;68(5):508-514.

- (79) Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, van der Kolk BA. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2001 July;23(4):198-204.
- (80) Sigalovsky N. Awareness under general anesthesia. *AANA J* 2003 October;71(5):373-379.
- (81) Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R. Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 March;46(3):229-231.
- (82) Nordstrom O, Engstrom AM, Persson S, Sandin R. Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 September;41(8):978-984.
- (83) Blacher RS. *The Psychological Experience of Surgery*. New York: Wiley, 1987
- (84) Powers MJ. A lawyer's view of the problem. In: Rosen M, Lunn JN, eds. *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. London: Butterworth, 1987:155-160.
- (85) Utting JE. Clinical aspects of awareness during anaesthesia. In: Bonke B, Fitch W, Millar K, eds. *Memory and Awareness in Anaesthesia*. Amsterdam/Lisse: Swets & Zeitlinger, 1990:259-271.
- (86) Deetjen et al. *Architektur und Funktion der Hörbahn. Physiologie*. 4. ed. München: Elsevier GmbH, 2007:149-151.
- (87) Benninghoff, Drenckhahn. *Innenohr, Auris interna. Anatomie 2*. München: Elsevier GmbH, 2002:740-744.
- (88) Trepel M. *Temporallappen, auditorisches System und zentrale Regulation der Sprache. Neuroanatomie-Struktur und Funktionen*. 3 ed. München: Elsevier GmbH, 2003:228-232.
- (89) Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Midlatency Auditory Evoked Potentials and Cognitive Function During General Anesthesia. In: Jones JG, ed. *International Anesthesiology Clinics - Depth of Anesthesia*. Boston: Little, Brown and Company, 1993:89-106.
- (90) Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974 February;36(2):179-190.
- (91) Scherg M, Volk SA. Frequency specificity of simultaneously recorded early and middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983 November;56(5):443-452.

- (92) Kaga K, Hink RF, Shinoda Y, Suzuki J. Evidence for a primary cortical origin of a middle latency auditory evoked potential in cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980 November;50(3-4):254-266.
- (93) Woods DL, Clayworth CC, Knight RT, Simpson GV, Naeser MA. Generators of middle- and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987 March;68(2):132-148.
- (94) Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974 February;36(2):191-199.
- (95) Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991 March;8(2):89-107.
- (96) Madler C, Keller I, Schwender D, Pöppel E. Sensory information processing during general anaesthesia: Effect of Isoflurane on auditory evoked neuronal oscillations. *Br J Anaesth* 1991;66:81-87.
- (97) Thornton C, Heneghan CP, James MF, Jones JG. Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth* 1984 May;56(4):315-323.
- (98) Kutas M. Review of event-related potential studies of memory. In: Gazzaniga MS, ed. *Perspectives in memory research*. Cambridge: MIT Press, 1988:181-217.
- (99) Pichlmayr I, Jeck-Thole S. *Theoretische und Praktische Grundlagen der zerebralen Funktionsüberwachung durch das EEG. EEG-Leitfaden für Anästhesisten*. Stuttgart, New York: Thieme, 1990:1-24.
- (100) Schwender D, Klasing S, Tassani P, Rimkus T, Faber-Zullig E, Peter K. [Mid-latency auditory evoked potentials during increasing doses of fentanyl]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993 September;28(5):285-291.
- (101) Tatsumi K, Hirai K, Furuya H, Okuda T. Effects of sevoflurane on the middle latency auditory evoked response and the electroencephalographic power spectrum. *Anesth Analg* 1995 May;80(5):940-943.
- (102) Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials during anaesthesia with increasing endexpiratory concentrations of desflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996 March;40(2):171-176.
- (103) Shinner G, Sharpe RM, Thornton C, Dore CJ, Brunner MD. Effect of bolus doses of alfentanil on the arousal response to intubation, as assessed by the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1999 June;82(6):925-928.

- (104) Dutton RC, Smith DS, Rampil IJ, Chortkoff BS, Eger EI. Forty-hertz Midlatency Auditory Potential Activity Predicts Wakeful Response during Desflurane and Propofol Anesthesia in Volunteers. *Anesthesiology* 1999;91(5):1209-1220.
- (105) Hernandez-Palazon J, Falcon-Arana LF, Domenech-Asensi P, Gimenez-Viudes J, Nuno de la Rosa-Carrillo, Martinez I. [Effects of sevoflurane on mid-latency auditory evoked potentials and the 95% spectral frequency limit]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2004 March;51(3):133-136.
- (106) Nakagawa I, Hidaka S, Okada H, Kubo T, Okamura K, Kato T. [Effects of sevoflurane and propofol on evoked potentials during neurosurgical anesthesia]. *Masui* 2006 June;55(6):692-698.
- (107) Schwender D, End H, Dauserer M, Fiedermutz M, Peter K. Sevofluran und Nervensystem. *Anästhesist* 1998;47(Suppl. 1):37-42.
- (108) Heneghan CP, Thornton C, Navaratnarajah M, Jones JG. Effect of isoflurane on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1987 April;59(3):277-282.
- (109) Dauserer M, Feurecker MS, Scheller B, Pape NB, Schwender D, Kuhnle GE. Midlatency auditory evoked potentials in children: effect of age and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007 December;99(6):837-844.
- (110) Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Jones JG. Selective effect of althesin on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1986 May;58(4):422-427.
- (111) Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC. Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility. *Br J Anaesth* 1989 October;63(4):411-417.
- (112) Dauserer M, Schwender D. Die Vorhersage von Patientenbewegungen mittels MLAEP bei Isoflurane- und Propofol-Anästhesien. *Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung* 6[2. Quartal], 24-25. 1999.
Ref Type: Abstract
- (113) Schwender D, Madler C, Keller I, Pöppel E. Midlatency auditory evoked potentials (MLAEP) and intraoperative wakefulness during general anaesthesia (GA) with propofol, isoflurane and flunitrazepam/ fentanyl. *Anesthesiology* 73, dierk. 1990.
Ref Type: Abstract
- (114) Thornton C, Creagh-Barry P, Jordan C, Luff NP, Dore CJ, Henley M, Newton DEF. Somatosensory and auditory evoked responses recorded simultaneously: differential effects of nitrous oxide and isoflurane. *Br J Anaesth* 1992;68:508-514.
- (115) Pacelli GD, Cullen BF, Starr A. Effects of thiopental and ketamine on middle latency auditory evoked responses. *Anesthesiology* 1983;59(3):A366.

- (116) Johr M. [Awareness: a problem in paediatric anaesthesia?]. *Anaesthetist* 2006 October;55(10):1041-1049.
- (117) McLeane MF, Cooper R. The nature of preoperative anxiety. *Anaesthesia* 1990;45:153-155.
- (118) Conzen P, Nuscheler M. [New inhalation anesthetics]. *Anaesthetist* 1996 August;45(8):674-693.
- (119) Larsen R. Sevofluran. Anästhesie. 8 ed. München: Elsevier GmbH, 2006:43-48.
- (120) Nuscheler M, Conzen P, Peter K. [Sevoflurane: metabolism and toxicity]. *Anaesthetist* 1998 November;47 Suppl 1:S24-S32.
- (121) Eger EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB. The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound A, in volunteers. *Anesth Analg* 1998 February;86(2):414-421.
- (122) Eger EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997 November;85(5):1154-1163.
- (123) Ebert TJ, Frink EJ, Jr., Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998 March;88(3):601-610.
- (124) Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1998 March;86(3):662-667.
- (125) Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, Sato S. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2000 November;91(5):1262-1268.
- (126) Higuchi H, Sumita S, Wada H, Ura T, Ikemoto T, Nakai T, Kanno M, Satoh T. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1998 August;89(2):307-322.
- (127) Bremerich DH, Dudziak R, Behne M. Carbon dioxide absorption: toxicity from sevoflurane and desflurane. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999 July;12(4):455-459.
- (128) Larsen R. Wirkungsstärke der Inhalationsanästhetika-MAC-Wert. Anästhesie. 8 ed. München: Elsevier GmbH, 2006:29-31.
- (129) Janshon GP, Thomas H. [Mask induction and one-lung ventilation with sevoflurane]. *Anaesthetist* 1998 November;47 Suppl 1:S52-S57.

- (130) Hsu SC, Huang WT, Yeh HM, Hsieh AY. Suspected malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia. *J Chin Med Assoc* 2007 November;70(11):507-510.
- (131) Schuster F, Metterlein T, Negele S, Gardill A, Schwemmer U, Roewer N, Anetseder M. Intramuscular injection of sevoflurane detects malignant hyperthermia predisposition in susceptible pigs. *Anesthesiology* 2007 October;107(4):616-620.
- (132) Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:21.
- (133) Wehrli W, Milnik V. Ereigniskorrelierte Potenziale (EKP)/ Event Related Potentials (ERP)/ Evozierte Potenziale. In: Wehrli W, Loosli-Hermes J, eds. *Enzyklopädie elektrophysiologischer Untersuchungen*. 2 ed. Urban & Fischer, 2003:367-425.
- (134) Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Pöppel E. Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994 April;80(3):493-501.
- (135) Boenninghaus H-G, Lenarz Th. *Das Ohr - Anatomie und Physiologie. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde fuer Studierende der Medizin*. 11 ed. Berlin - Heidelberg - New York: Springer-Verlag, 2001:8-44.
- (136) Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974 February;36(2):179-190.
- (137) Kileny P, Dobson D, Gelfand ET. Middle-latency auditory evoked responses during open-heart surgery with hypothermia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983 March;55(3):268-276.
- (138) Suzuki T, Hirabayashi M, Kobayashi K. Effects of analog and digital filtering on auditory middle latency responses in adults and young children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984 May;93(3 Pt 1):267-270.
- (139) Schwender D, Daunderer M, Schnatmann N, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials and motor signs of wakefulness during anaesthesia with midazolam. *Br J Anaesth* 1997 August;79(1):53-58.
- (140) Schwender D, Keller I, Klasing S, Madler C. [Mid-latency auditory evoked potentials during induction of intravenous anesthesia using midazolam, diazepam and flunitrazepam]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1990;25(6):383-390.
- (141) Shafer VL, Morr ML, Kreuzer JA, Kurtzberg D. Maturation of mismatch negativity in school-age children. *Ear Hear* 2000 June;21(3):242-251.

- (142) Rotteveel JJ, Colon EJ, de GR, Notermans SL, Stoelinga GB, Visco Y. The central auditory conduction at term date and three months after birth. III. Middle latency responses (MLRs). *Scand Audiol* 1986;15(2):75-84.
- (143) Newton DE, Thornton C, Creagh-Barry P, Dore CJ. Early cortical auditory evoked response in anaesthesia: comparison of the effects of nitrous oxide and isoflurane. *Br J Anaesth* 1989 February;62(1):61-65.
- (144) Prosser S, Arslan E. Does general anaesthesia affect the child's auditory middle latency response (MLR)? *Scand Audiol* 1985;14(2):105-107.
- (145) Kraus N, Smith DI, Reed NL, Stein LK, Cartee C. Auditory middle latency responses in children: effects of age and diagnostic category. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985 October;62(5):343-351.
- (146) Rotteveel JJ, Stegeman DF, de GR, Colon EJ, Visco YM. The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. III. The middle latency auditory evoked response (MLR). *Hear Res* 1987;27(3):245-256.
- (147) Rotteveel JJ. Development of brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses in the human. In: Romand R, ed. *Development of Auditory and Vestibular Systems 2*. 2 ed. Amsterdam - London - New York - Tokyo: Elsevier, 1992:321-356.
- (148) Pasma JW, Rotteveel JJ, de GR, Stegeman DF, Visco YM. The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses (BMC AERs). *Early Hum Dev* 1992;31(2):113-129.
- (149) Suzuki T, Hirabayashi M, Kobayashi K. Auditory middle responses in young children. *Br J Audiol* 1983 March;17(1):5-9.
- (150) Suzuki T, Hirabayashi M. Age-related morphological changes in auditory middle-latency response. *Audiology* 1987;26(5):312-320.
- (151) Thurner F, Schramm J, Pasch T. [Effect of fentanyl and enflurane on sensory evoked potentials in the human in basic flunitrazepam/N₂O anesthesia]. *Anaesthesist* 1987 October;36(10):548-554.
- (152) Schwender D, Weninger E, Schnatmann N, Mulzer S, Klasing S, Peter K. [Acoustic evoked potentials mid-latency following anesthesia with sufentanil]. *Anaesthesist* 1995 July;44(7):478-482.
- (153) Schwender D, Weninger E, Dauderer M, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Anesthesia with increasing doses of sufentanil and midlatency auditory evoked potentials in humans. *Anesth Analg* 1995 April;80(3):499-505.

7 Anhang

7.1 *Diagnostische Kriterien der posttraumatischen Belastungsstörung nach DSM-IV*

<p>A Konfrontation der Person mit einem traumatischen Ereignis, bei dem die beiden folgenden Kriterien vorhanden waren:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die Person erlebte, beobachtete oder war mit einem oder mehreren Ereignissen konfrontiert, die tatsächlichen oder drohenden Tod oder ernsthafte Verletzung oder eine Gefahr der körperlichen Unversehrtheit der eigenen Person oder anderer Personen beinhalteten.2. Die Reaktion umfasste intensive Furcht, Hilflosigkeit oder Entsetzen. (Bei Kindern kann sich dies auch durch aufgelöstes oder agitiertes Verhalten äußern.)
<p>B Ständiges Wiedererleben der Ereignisse in Form von:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Wiederkehrenden, stressvollen Erinnerungen an das Ereignis (Bei Kindern können Spiele auftreten, in denen wiederholt Themen oder Aspekte des Traumas ausgedrückt werden.)2. Wiederkehrenden, belastenden Träumen des Ereignisses (Bei Kindern können stark beängstigende Träume ohne wieder-erkennbaren Inhalt auftreten.)3. Gefühlen, das Ereignis würde wiederkehren (Bei kleinen Kindern kann eine traumaspezifische Neuinszenierung auftreten.)4. Intensive psychische Belastung bei mit dem Ereignis in Verbindung gebrachten internalen oder externalen Hinweisreizen5. Körperliche Reaktion bei mit dem Ereignis in Verbindung gebrachten internalen oder externalen Hinweisreizen
<p>C Verminderte Lebensaktivität:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Vermeidung von mit dem Ereignis assoziierten Gefühlen und Gedanken2. Vermeidung von Aktivitäten oder Situationen, die Erinnerungen an das Ereignis wecken3. Psychogene Amnesie des traumatischen Ereignisses4. Vermindertes Interesse an normalen Lebensaktivitäten5. Gefühl der Losgelöstheit oder Entfremdung von anderen6. Eingeschränkte Bandbreite des Affekts7. Gefühl der eingeschränkten Zukunft
<p>D Erhöhte Wachsamkeit:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Schlafstörungen (Einschlaf-, Durchschlafstörungen)2. Reizbarkeit oder Wutausbrüche3. Konzentrationsschwierigkeiten4. Übermäßige Wachsamkeit (Hypervigilanz)5. Übertriebene Schreckhaftigkeit
<p>E Dauer der Störungen (Symptome unter Kriterium B, C, D) ist über 1 Monat</p>
<p>F Das Störungsbild verursacht in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen</p>

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des zentralen auditorischen Systems.....	9
Abbildung 2: Generatoren der akustisch evozierten Potentiale.....	13
Abbildung 3: Strukturformel Sevofluran	17
Abbildung 4: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei allen Probanden	30
Abbildung 5: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz V bei allen Probanden	31
Abbildung 6: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Na bei allen Probanden	32
Abbildung 7: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Pa bei allen Probanden	32
Abbildung 8: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Nb bei allen Probanden	32
Abbildung 9: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz P1 bei allen Probanden	33
Abbildung 10: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei allen Probanden.....	34
Abbildung 11: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Na/Pa bei allen Probanden	35
Abbildung 12: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Pa/Nb bei allen Probanden.....	36
Abbildung 13: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Nb/P1 bei allen Probanden.....	36
Abbildung 14: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei Säuglingen und Kleinkindern.....	38
Abbildung 15: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz V bei Säuglingen und Kleinkindern.....	39
Abbildung 16: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Na bei Säuglingen und Kleinkindern.....	40
Abbildung 17: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Pa bei Säuglingen und Kleinkindern.....	40
Abbildung 18: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Nb bei Säuglingen und Kleinkindern.....	40
Abbildung 19: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz P1 bei Säuglingen und Kleinkindern.....	41
Abbildung 20: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei Säuglingen und Kleinkindern	42
Abbildung 21: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Na/Pa bei Säuglingen und Kleinkindern	42
Abbildung 22: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Pa/Nb bei Säuglingen und Kleinkindern	43
Abbildung 23: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Nb/P1 bei Säuglingen und Kleinkindern	44
Abbildung 24: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei Schulkindern	45
Abbildung 25: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz V bei Schulkindern	46
Abbildung 26: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Na bei Schulkindern	47
Abbildung 27: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Pa bei Schulkindern	47

Abbildung 28: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Nb bei Schulkindern	47
Abbildung 29: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz P1 bei Schulkindern	48
Abbildung 30: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei Schulkindern	49
Abbildung 31: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Na/Pa bei Schulkindern	50
Abbildung 32: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Pa/Nb bei Schulkindern	50
Abbildung 33: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Nb/P1 bei Schulkindern	51
Abbildung 34: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei geriatrischen Patienten	52
Abbildung 35: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz V bei geriatrischen Patienten	53
Abbildung 36: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Na bei geriatrischen Patienten	54
Abbildung 37: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Pa bei geriatrischen Patienten	54
Abbildung 38: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz Nb bei geriatrischen Patienten	54
Abbildung 39: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Latenz P1 bei geriatrischen Patienten	55
Abbildung 40: Einfluss der Sevoflurankonzentration in MAC auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei geriatrischen Patienten	56
Abbildung 41: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Na/Pa bei geriatrischen Patienten	57
Abbildung 42: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Pa/Nb bei geriatrischen Patienten	58
Abbildung 43: Regressionsdiagramm zum Einfluss der Sevoflurankonzentration auf die Amplitudendifferenz Nb/P1 bei geriatrischen Patienten	58
Abbildung 44: Einfluss des Alters auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei 0,5 MAC	60
Abbildung 45: Einfluss des Alters auf die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1(0,5 MAC)	61
Abbildung 46: Einfluss des Alters auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei 1,0 MAC	63
Abbildung 47: Einfluss des Alters auf die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1(1,0 MAC)	64
Abbildung 48: Einfluss des Alters auf die Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 bei 1,5 MAC	66
Abbildung 49: Einfluss des Alters auf die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1(1,5 MAC)	67
Abbildung 50: Einfluss von Sufentanil auf die Gipfel der verschiedenen Latenzen bei allen Probanden	68
Abbildung 51: Einfluss von Sufentanil auf die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 bei allen Probanden	69
Abbildung 52: Latenzen des Gipfels V zu verschiedenen Messzeitpunkten	70
Abbildung 53: Latenzen des Gipfels Na zu verschiedenen Messzeitpunkten	71
Abbildung 54: Latenzen des Gipfels Pa zu verschiedenen Messzeitpunkten	72
Abbildung 55: Latenzen des Gipfels Nb zu verschiedenen Messzeitpunkten	73
Abbildung 56: Latenzen des Gipfels P1 zu verschiedenen Messzeitpunkten	75
Abbildung 57: Differenzen der Amplituden Na und Pa zu verschiedenen Messzeitpunkten	77
Abbildung 58: Differenzen der Amplituden Pa und Nb zu verschiedenen Messzeitpunkten	78
Abbildung 59: Differenzen der Amplituden Nb und P1 zu verschiedenen Messzeitpunkten	79

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz operativer Wachheit bei Erwachsenen	2
Tabelle 2: Inzidenz intraoperativer Wachheit bei Kindern.....	3
Tabelle 3: PRST-Score nach Evans.....	5
Tabelle 4: Klassifikation der Risikogruppen nach der American Society of Anaesthesiologists.....	15
Tabelle 5: Altersabhängigkeit der MAC bei Sevofluran.....	18
Tabelle 6: Codierung der Messzeitpunkte	22
Tabelle 7: Klinische Anhaltspunkte für Bewusstseinszustände	23
Tabelle 8: Demographische Daten	27
Tabelle 9: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei allen Probanden.....	29
Tabelle 10: Lineare Regression und der Spearman-Korrelation der Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration in MAC oder Vol% bei allen Probanden	31
Tabelle 11: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei allen Probanden	33
Tabelle 12: Lineare Regression und Spearman-Korrelation der Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration in MAC oder Vol% bei allen Probanden	35
Tabelle 13: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei Säuglingen und Kleinkindern	37
Tabelle 14: Lineare Regression und Spearman-Korrelation der Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration in MAC oder Vol% bei Säuglingen und Kleinkindern	39
Tabelle 15: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei Säuglingen und Kleinkindern.....	41
Tabelle 16: Lineare Regression und Spearman-Korrelation der Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration in MAC oder Vol% bei Säuglingen und Kleinkindern ...	43
Tabelle 17: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei Schulkindern.....	44
Tabelle 18: Lineare Regression und Spearman-Korrelation der Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration in MAC oder Vol% bei Schulkindern.....	46
Tabelle 19: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei Schulkindern	48
Tabelle 20: Lineare Regression und Spearman-Korrelation der Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration in MAC oder Vol% bei Schulkindern.....	50
Tabelle 21: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei geriatrischen Patienten.....	51
Tabelle 22: Lineare Regression und Spearman-Korrelation der Latenzen V, Na, Pa, Nb und P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration in MAC oder Vol% bei geriatrischen Patienten.....	53
Tabelle 23: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurandosis in MAC bei geriatrischen Patienten.....	55
Tabelle 24: Lineare Regression und Spearman-Korrelation der Amplitudendifferenzen Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 abhängig von der Sevoflurankonzentration in MAC oder Vol% bei geriatrischen Patienten.....	57
Tabelle 25: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose bei 0,5 MAC abhängig von der Altersgruppe	59
Tabelle 26: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose bei 0,5 MAC abhängig von der Altersgruppe.....	61
Tabelle 27: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose bei 1,0 MAC abhängig von der Altersgruppe	62
Tabelle 28: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose bei 1,0 MAC abhängig von der Altersgruppe.....	64
Tabelle 29: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Latenzen V, Na, Pa, Nb, P1 in Narkose bei 1,5 MAC abhängig von der Altersgruppe	65
Tabelle 30: ANOVA und Post-Hoc-Analyse für die Differenzen der Amplituden Na/Pa, Pa/Nb und Nb/P1 in Narkose bei 1,5 MAC abhängig von der Altersgruppe.....	67
Tabelle 31: Mediane der Gipfellatenzen bei allen Altersgruppen vor und 2 Minuten nach Opiatgabe.....	68

Tabelle 32: Mediane der Differenzen der Amplituden bei allen Altersgruppen vor und 2 Minuten nach Opiatgabe.....	69
Tabelle 33: Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz V.....	70
Tabelle 34: Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz Na.....	71
Tabelle 35: Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz Pa.....	72
Tabelle 36: Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz Nb.....	74
Tabelle 37: Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Gipfellatenz P1.....	76
Tabelle 38: Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Differenzen der Amplituden Na und Pa.....	77
Tabelle 39: Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Differenzen der Amplituden Pa und Nb.....	78
Tabelle 40: Signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Messzeitpunkten der Differenzen der Amplituden Nb und P1.....	80

10 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AEP	Akustisch evoziertes Potential
ANOVA	Analysis of Variance, eine univarente Varianzanalyse
BAEP	Frühes akustisch evoziertes Potential (FAEP, brainstem auditory evoked potential)
bds.	beidseits
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
FAEP	Frühes akustisch evoziertes Potential (BAEP, brainstem auditory evoked potential)
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
k Ω	Kiloohm
LLAEP	Spätes akustisch evoziertes Potential (late latency auditory evoked potential)
MAC	Minimale alveoläre Konzentration, auch kurz für MAC50
MAC50	die alveoläre Konzentration eines Inhalationsnarkotikums, bei der 50 % aller Patienten auf einen Hautschnitt nicht mehr reagieren
μ g	Mikrogramm
μ s	Mikrosekunde
μ V	Mikrovolt
MAEP/MLAEP	Mittleres akustisch evoziertes Potential (midlatency auditory evoked potential)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
MZP	Messzeitpunkt
n	Anzahl
nHL	normale Hörschwelle (normal hearing level)
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
PRST-Score	Score aus Druck (pressure), Herzfrequenz (heart rate), Schweißsekretion (sweating) und Tränenfluss (tear production)
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PTSD	Posttraumatic stress disorder
REM	Rapid eye movement
s	Sekunde
SAEP	Spätes akustisch evoziertes Potential
SD	Standardabweichung
Vol%	Volumenprozent

11 Danksagung

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit möchte ich mich herzlich bei Allen bedanken, die das Zustandekommen mit ermöglicht haben:

Herrn **PD Dr. med. Gerhard Kuhnle** danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und die Aufnahme in sein Team. Durch seine allzeitige Hilfsbereitschaft und Förderung hatte ich immerwährend das Gefühl gut aufgehoben zu sein.

Auch Herrn **Dr. Michael Dauderer** möchte ich danken, der durch die Bereitstellung des Messgerätes und den Einsatz bei der Betreuung des Projektes wesentlich zum Gelingen beigetragen hat.

Ohne den unermüdlichen Einsatz von **Dr. Matthias Feurecker** und **Dr. Marcus Lenk** beim Gewinnen und Aufklären von Patienten für die Studie und nicht zuletzt beim Korrekturlesen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen, hierfür danke ich beiden sehr.

Herrn **Dr. Martin Eichhorn** danke ich besonders für die Beratung in statistischen Fragen und für die stets rettende Hilfe bei jedweden Computerproblemen.

Auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Operationssäle im Klinikum Großhadern möchte ich für die Geduld und Mithilfe während der Messungen danken.

Nicht zuletzt möchte ich ganz besonders **meiner Familie** für die fortwährende Unterstützung und den Rückhalt während der Zeit des Studiums und bei der Durchführung der Promotion danken.