

Veränderungen somatosensorisch und akustisch evozierter Potentiale unter Sevofluran- und Isoflurananästhesie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Markus Milosevic  
aus Hamburg

Gießen 1998

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie  
Abteilung Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin  
Leiter: Prof. Dr. Dr. h.c. Hempelmann  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Hempelmann

Gutachter: Prof. Dr. Kießling

Tag der Disputation: 28. Juni 1999

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
2	Fragestellung.....	6
3	Methodik.....	7
3.1	Patientinnen und Patienten.....	7
3.2	Methodische Grundlagen elektrophysiologischen Monitorings.....	9
3.2.1	Anatomische und physiologische Grundlagen.....	9
3.2.1.1	Somatosensorisches System.....	9
3.2.1.2	Auditorisches System.....	11
3.2.2	Stimulation.....	13
3.2.3	Ableitung.....	14
3.3	Narkosedurchführung.....	15
3.3.1	MAC-Wert.....	16
3.3.2	Sevofluran.....	16
3.3.3	Isofluran.....	18
3.4	Versuchsablauf.....	20
3.4.1	Messpunkte.....	20
3.4.2	Nomenklatur.....	21
3.4.3	Messparameter.....	22
3.5	Statistik.....	23
4	Ergebnisse.....	25
4.1	Somatosensorisch evozierte Potentiale.....	25
4.1.1	Zervikaler Anteil.....	25
4.1.2	Kortikaler Anteil.....	28
4.1.3	Zentrale Überleitungszeit (central conduction time).....	31
4.2	Akustisch evozierte Potentiale.....	33

4.2.1	Akustisch evozierte Potentiale kurzer Latenz (BAEP).....	33
4.2.2	Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP)....	37
4.2.3	MLAEP Wachwerte.....	43
4.3	Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	44
4.4	Herzfrequenz.....	45
4.5	Körpertemperatur.....	46
4.6	Kurvenbeispiele.....	47
5	Diskussion.....	51
5.1	Somatosensorisch evozierte Potentiale.....	51
5.2	Akustisch evozierte Potentiale.....	61
6	Schlußfolgerung.....	69
7	Zusammenfassung.....	70
8	Literaturverzeichnis.....	75
9	Ergebnistabellen.....	91
10	Abkürzungsverzeichnis.....	98
11	Nachwort.....	100
12	Lebenslauf.....	101

## 1 Einleitung

Vor mehr als 120 Jahren berichtete der Liverpools Physiologe *Richard Caton* im „*British Medical Journal*“ über seine Entdeckung elektrischer Aktivität in den Gehirnen von Kaninchen und Affen. Ziel seiner Untersuchung war die Lokalisation sensorischer Areale im Gehirn. Wenig später, im Jahre 1877, konnte *Caton* den visuellen Cortex lokalisieren. Es dauerte aber noch bis 1914, ehe es dem Russen *Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky* gelang, ein Foto eines evozierten Potentials anzufertigen. Trotz einer Publikation in den USA war es *Pravdich-Neminsky* nicht vergönnt, Interesse in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit zu erwecken. *Dawson* entwickelte schließlich 1954 eine Mittelungstechnik, die auf der Überlagerung und Summierung von Reizantworten beruhte und so eine Auswertung evozierter Potentiale und ihre klinische Nutzung möglich machte. Urahn heutiger digitaler Computersysteme, die zur Darstellung evozierter Potentiale eingesetzt werden, ist der Average response computer (ARC), der am Massachussettes Institute of Technology (MIT) 1958 entwickelt wurde (3).

Mit den Auswirkungen klinisch eingesetzter Anästhetika auf die elektrische Hirnaktivität setzte sich als Erster der Jenaer Psychiater *Hans Berger* auseinander. Er untersuchte die Veränderungen des normalen Elektroencephalogramms unter der Einwirkung von Chloroform und Barbituraten (2).

Evozierte Potentiale (EP) sind elektrische Signale, die Ergebnis einer beabsichtigten oder unbeabsichtigten Stimulation und Depolarisation einer sensiblen oder motorischen neuronalen Struktur sind. Abhängig vom Stimulationsort kann die elektrische Antwort auf den gesetzten Reiz über dem Cortex oder den subcorticalen Strukturen, dem Rückenmark, über peripheren

Nerven oder Muskeln abgeleitet und aufgezeichnet werden. Da die Amplitude evozierter Potentiale meist kleiner ist als die der spontanen EEG-Wellen, müssen die EP computergestützt zeitabhängig aufsummiert und gemittelt werden. Hieraus entsteht dann, je nach Art des EP, eine nach Latenz und Amplitude typische Wellenform des Potentials (57).

Unterschieden werden akustisch, somatosensorisch, visuell und motorisch evozierte Potentiale. Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit somatosensorisch und akustisch evozierten Potentialen.

Die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) stellt eine im klinischen Alltag inzwischen etablierte Form des intraoperativen Monitorings dar. Ziel der Methode ist es, intraoperativ auftretende, passagere Ischämien des Zentralnervensystems frühzeitig zu erfassen. Sie eignet sich daher besonders bei Eingriffen, die die Integrität der Sauerstoffversorgung des zentralen Nervensystems gefährden könnten. Hierzu gehören Eingriffe an der A. carotis interna, bei denen durch intraoperatives SEP-Monitoring die frühzeitige Erkennung zerebraler Ischämien möglich ist und somit therapeutisch interveniert werden kann (74,75). Mit Hilfe der Ableitung von SEP ist es beispielsweise möglich, die maximal tolerierbare Verschlusszeit der A. carotis interna oder der A. cerebri media bei Operationen an Aneurysmen dieser Gefäßen einzuschätzen (55). In der Kardiochirurgie können drohende Schädigungen des Plexus brachialis durch SEP-Ableitung rechtzeitig erkannt werden (23). Auch bei Operationen an der Wirbelsäule oder am Circulus arteriosus Willisii kann perioperatives SEP-Monitoring neurologische Schäden verhindern helfen.

Bei der Ableitung akustisch evozierter Potentiale (AEP) unterscheidet man jene mit kurzer Latenz (BAEP) und solche mit mittlerer Latenz (MLAEP) von den späten AEP (LLAEP). Die Ableitung der vom Hirnstamm ausgehenden BAEP erscheint insbesondere sinnvoll bei chirurgischen Eingriffen, bei denen eine

Verletzung des Nervus vestibulocochlearis (N. VIII) denkbar ist. Dies sind insbesondere Resektionen von Akustikusneurinomen und Tumoren am Kleinhirnbrückenwinkel, bei denen die BAEP-Ableitung als Standard gilt. Auch bei Operationen an Neoplasien oder Gefäßanomalien in der hinteren Schädelgrube findet die Ableitung von BAEP Anwendung (47). MLAEP, deren Entstehungsort im kortikalen Bereich lokalisiert werden kann, sollen sich zur Untersuchung intraoperativer Wachheitsphänomene eignen (76,79). LLAEP schließlich repräsentieren die elektrische Erregungsausbreitung in den kortikalen Assoziationsfeldern des Frontalhirns und spiegeln so die emotionale Reizverarbeitung wider. Ihre erhebliche Beeinflussbarkeit, z.B. durch Schlaf, Sedierung oder die Aufmerksamkeit des untersuchten Individuums im Hinblick auf den akustischen Reiz, macht eine objektive Auswertung schwierig (66).

Über den Einsatz im Operationssaal hinaus eignen sich somatosensorisch und akustisch evozierte Potentiale, insbesondere jene mit kurzer Latenz, zur Überwachung und Einschätzung der neurologischen Funktionen bei intensivpflichtigen Patienten (61).

Substanzen, die im Rahmen einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) eingesetzt werden, wie beispielsweise Opioide oder Benzodiazepine, beeinflussen evozierte Potentiale nur gering, da ihre Wirkung auf der Bindung an einen spezifischen Rezeptor beruht (93). Der Wirkmechanismus der Inhalationsanästhetika ist noch nicht abschließend geklärt (38); da sie aber die Aktivität der zentralen Neurone unspezifisch unterdrücken (11,64), werden auch evozierte Potentiale beeinflusst. Eine verlässliche Interpretation intraoperativ abgeleiteter evozierter Potentiale ist somit nur möglich, wenn der Einfluß der verwendeten Anästhetika auf Latenz und Amplitude der abgeleiteten Potentiale bekannt ist. Dies macht die Differenzierung zwischen Narkosewirkung und Auswirkungen einer eventuell vorliegenden lokalen Ischämie möglich.

Entsprechende Untersuchungen existieren bereits für die meisten der zur Zeit gebräuchlichen Inhalationsanästhetika (40,54,71,84,85,94). Die vorliegende Arbeit untersucht die Effekte des neuen Inhalationsanästhetikums Sevofluran (Sevorane<sup>®</sup>) auf somatosensorisch und akustisch evozierte Potentiale im Vergleich mit dem im klinischen Alltag etablierten Isofluran.

## **2 Fragestellung**

1. Wie verhalten sich Latenz und Amplitude der somatosensorisch evozierten Potentiale unter dem Einfluß ansteigender Dosen von Sevofluran und Isofluran?
2. Wie wird die Latenz akustisch evozierter Potentiale mit kurzer Latenz (BAEP) durch Sevofluran und Isofluran beeinflusst?
3. Wie verhalten sich Latenz und Amplitude akustisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP)?
4. Wie wirkt sich jeweils der Zusatz von Stickoxydul aus?
5. Ist die Messung von SEP und AEP intraoperativ unter dem Einsatz von Sevofluran und Isofluran möglich und sinnvoll?

### **3 Methodik**

Das Inhalationsanästhetikum Sevofluran war im Studienzeitraum durch das Bundesgesundheitsamt noch nicht für den deutschen Markt zugelassen und wurde im Rahmen einer kontrollierten Phase III-Studie von der Firma *ABBOTT*, Wiesbaden zur Verfügung gestellt.

#### **3.1 Patientinnen und Patienten**

Nach Genehmigung des Studienprotokolls durch die örtliche Ethikkommission wurden zwischen dem 11.10.1994 und dem 19.01.1995 insgesamt 40 Patienten der ASA Klassifizierung I-III untersucht, die sich einem elektiven allgemeinchirurgischen Eingriff unterziehen mußten. Die Patienten waren zuvor über Inhalt und Ablauf der Studie informiert worden und hatten schriftlich in ihre Teilnahme eingewilligt. Bei keinem Patienten waren neurologische Erkrankungen oder eine Hörschwäche bekannt. Eine Übersicht über die Ausschlußkriterien der Studie gibt Tabelle 1. An der Studie nahmen 24 Frauen und 16 Männer teil, die Patienten waren zwischen 18 und 76 Jahren alt. Das Gewicht der Patienten lag zwischen 41 und 122 kg, ihre Größe betrug zwischen 150 und 195 cm. Die Patienten wurden in zwei Untersuchungsgruppen randomisiert; Gruppe 1 erhielt Sevofluran, Gruppe 2 Isofluran. Diese Daten werden in Tabelle 2 zusammengefaßt.

1. ASA Klasse IV oder V
2. In der Vergangenheit aufgetretene, ungewöhnliche Reaktionen auf die Verabreichung halogenierter Inhalationsanästhetika
3. Drogen- oder Alkoholabhängigkeit
4. Einnahme eines in der Erprobung befindlichen Medikamentes innerhalb von 28 Tagen vor Applikation des Studienmedikaments oder Teilnahme an einer anderen Studie
5. Erkrankung an einer hereditären Muskelerkrankung
6. Allgemeinanästhesie innerhalb von zwei Wochen vor Applikation des Studienmedikaments
7. Frühere Verabreichung von Sevofluran
8. Schwangerschaft
9. Bekannte stenosierende Gefäßerkrankung

Tab. 1: Ausschlußkriterien der Studie.

	Mittelwert	Minimum	Maximum	$\pm$ SD
Alter (Jahre)	48	18	76	15,9
Gewicht (kg)	78	41	122	17,8
Größe (cm)	171	150	195	10,9

Tab. 2: Alter, Größe und Gewicht der an der Studie beteiligten Patienten. ( $\pm$ SD= Standardabweichung)

## **3.2 Methodische Grundlagen elektrophysiologischen Monitorings**

### **3.2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen**

#### **3.2.1.1 Somatosensorisches System**

Eine durch Reizung dargebotene Schmerzempfindung wird durch Nozizeptoren registriert. Dabei handelt es sich um ganze Felder von Endverzweigungen nichtmyelinisierter C-Fasern oder nur schwach myelinisierter A $\delta$ -Fasern. Aufgrund ihrer höheren Leitungsgeschwindigkeit (12-30 m/sec) sind die A $\delta$ -Fasern für die Weiterleitung der schnellen, stechenden und gut lokalisierbaren Schmerzempfindung zuständig. Die langsameren C-Fasern (0,5-2 m/sec) leiten den langsamen, dumpfen und lang anhaltenden Schmerz.

Im konkreten Fall der elektrischen Stimulation des N. medianus am Handgelenk wird die Erregung über sensible Fasern des Nerven fortgeleitet, der über die Fasciculi lateralis et medialis der Pars infraclavicularis den Plexus brachialis (C<sub>5</sub>-Th<sub>1</sub>) erreicht. Das Perikaryon des ersten Neurons liegt dabei in den Spinalganglien. Seine zentralen Axone bilden nach Eintritt in das Rückenmark Synapsen mit dem zweiten Neuron der Schmerzbahn in den Laminae I-III. Bei den zweiten Neuronen handelt es sich um Strangzellen, deren Axone zusammen das anterolaterale System (Fasciculus anterolateralis) bilden, zu dem der Tractus spinothalamicus lateralis und der Tractus spinothalamicus ventralis gehören. Spinothalamische, nozizeptive Fasern finden sich allerdings auch im dorsolateralen Teil des Seitenstrangs; dabei soll das dorsolaterale System der Lokalisation des Schmerzreizes und das anterolaterale System der Intensitätswahrnehmung dienen.

Die Fasern des Tractus spinothalamicus lateralis kreuzen auf Segmentebene zur Gegenseite und ziehen in somatotopischer Anordnung (Afferenzen der unteren Körperhälfte lateral, der oberen Körperhälfte medial) nach kranial. Der Tractus spinothalamicus anterior kreuzt, nach Umschaltung auf das zweite Neuron, zwei bis fünfzehn Segmente oberhalb seines Eintritts in das Rückenmark. Das anterolaterale System lagert sich in Höhe des Rhombencephalons dem Lemniscus medialis an und erreicht so den Thalamus, in dem die dritten Neurone der Schmerzbahn beheimatet sind. Von hier aus gelangt die Schmerzbahn letztlich zu den somatosensorischen Kortexarealen im Gyrus postcentralis.

Die zentrale Antwort auf den dargebotenen Schmerzreiz läßt sich dabei über dem Zervikalmark und über dem Kortex als somatosensorisches Potential mit unterschiedlichen Latenzen ableiten (105). Eine Darstellung des somatosensorischen Systems bietet Abbildung 3.

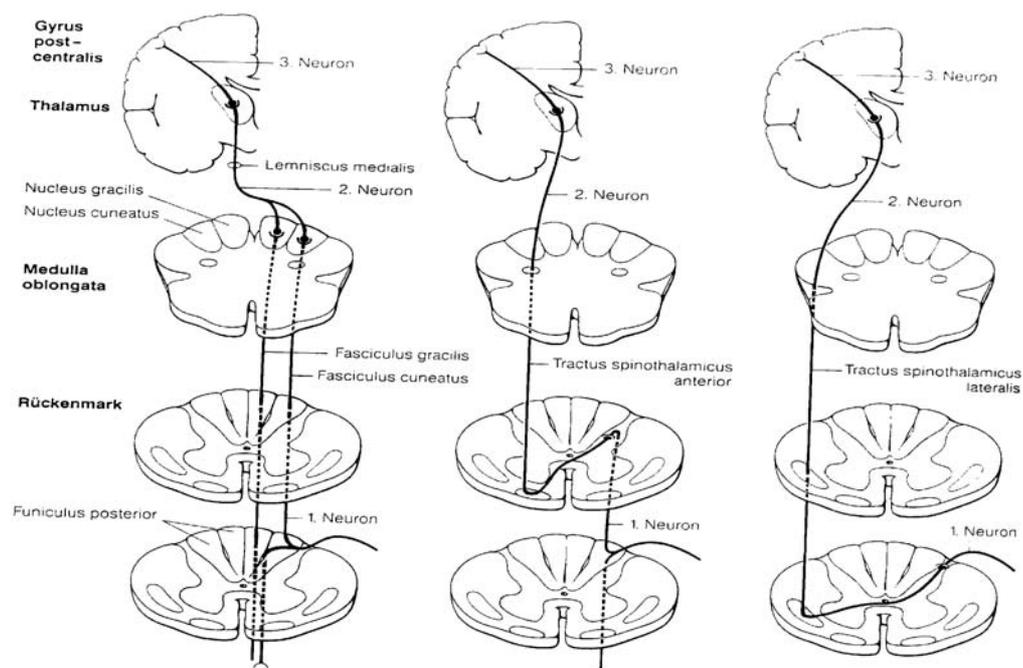


Abbildung 3: Schematischer Überblick über die Nervenleitung bei der Auslösung somatosensorisch evozierter Potentiale (50).

### 3.2.1.2 Auditorisches System

Der Schalldruck eines dargebotenen akustischen Reizes wird vom Trommelfell über die Gehörknöchelchen des Mittelohrs („Luftleitung“) und über das Os temporale („Knochenleitung“) auf den perilymphatischen Raum der Scala vestibuli übertragen. Die über die Scala tympani weitergeleitete Druckwelle erreicht durch die Reissner'sche Membran die Endolymphe im Ductus cochlearis. Die Inkompressibilität der Flüssigkeit führt zu einer Auslenkung der Basilarmembran und damit der äußeren Haarzellen. Dies ist der adäquate Reiz für die Sinneszellen des Innenohres zur Öffnung von Ionenkanälen, Folge ist ein Transduktionsprozeß, an dessen Ende die Depolarisation der Haarzelle steht. Über synaptische Kontakte stehen die Haarzellen mit afferenten Neuronen in Verbindung, deren Perikaryen im Ganglion cochleare lokalisiert sind. Die Erregung wird über die Radix cochlearis des N. vestibulocochlearis (N. VIII) zum Hirnstamm geleitet, wo sie hinter der Brücke eintreten. Hier teilen sich die afferenten Fasern und ziehen zum Teil in den Nucleus cochlearis ventralis und zum Teil in den Nucleus cochlearis dorsalis, wo eine erste Umschaltung stattfindet. Eine ventrale Bahn entspringt aus dem Nucleus cochlearis ventralis und zieht über den Nucleus corporis trapezoidei zum ipsilateralen und zum kontralateralen Olivenkomplex (Oliva superior mit Nucleus lateralis und Nucleus medialis), wodurch eine erste Verschaltung beider Hörbahnen stattfindet. Die Fasern, die den Nucleus cochlearis dorsalis verlassen, kreuzen auf die Gegenseite und werden im Nucleus lemnisci lateralis umgeschaltet. Die aus dem Olivenkomplex stammenden Fasern ziehen zum Teil auf der gleichen, zum Teil auf der Gegenseite zum lateralen Schleifenkern. Von hier aus laufen die Fasern der Hörbahn über den Colliculus inferior und das Corpus geniculatum mediale, wo sie jeweils erneut umgeschaltet werden, zur primären Hörrinde in den Gyri

temporales transversi im oberen Temporallappen; dies entspricht dem Brodmann-Areal 41. Die Hörbahn besteht somit aus mindestens fünf bis sechs Neuronen, dabei sind Kollateralen noch nicht berücksichtigt. Abbildung 2 gibt einen vereinfachten Überblick über die Hörbahn.

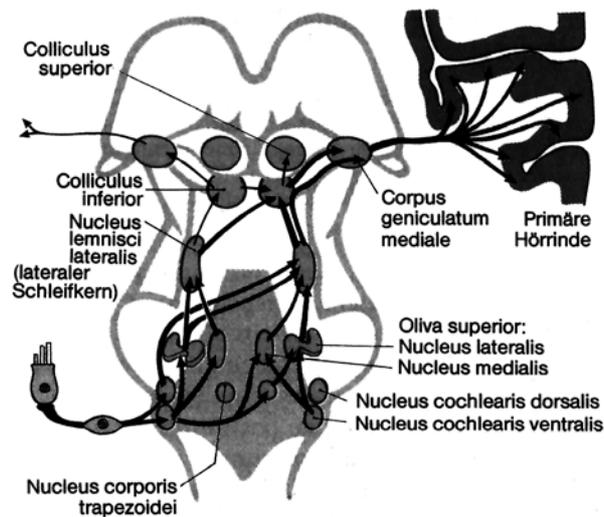


Abb. 2: Vereinfachtes Schema der Hörbahn (35)

Die frühen akustisch evozierten Potentiale (BAEP) werden dabei von peripheren Anteilen der Hörbahn bis hin zum Hirnstamm abgeleitet und spiegeln somit die Transduktion der vermittelten Reize und die Weiterleitung der Erregung über die periphere Hörbahn wider. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) sind Ausdruck der primären kortikalen Reizverarbeitung (36,104). Als Entstehungsort der späten akustisch evozierten Potentiale (LLAEP) gilt der Assoziationskortex im Frontalhirn, wo die Koordination unterschiedlicher Informationen aus den einzelnen Hirnregionen stattfinden soll, was eine emotionale Einordnung des akustischen Reizes ermöglicht (66).

### 3.2.2 Stimulation

Die Stimulation des Nervus medianus erfolgte unter Zuhilfenahme zweier gegenpoliger Elektroden mit einem Durchmesser von 0,9 cm. Die Anode wurde ca. 3 cm proximal der Kathode herzforn am rechten Handgelenk des Patienten befestigt. Zur Erdung wurde eine weitere Elektrode am Unterarm des Patienten, etwa in Höhe des Ellenbogens, angebracht.

Zur Reizung wurde ein elektrischer Rechteckimpuls mit einer Stromstärke von 19,9 mA und einer Frequenz von 3,1/s verwendet. Die Reizdauer betrug 0,2 ms. Eine solche Stimulation ist für die Patienten schmerzhaft, deshalb wurde auf eine Wachmessung verzichtet und mit der Stimulation erst nach Einleitung der Narkose begonnen.

Die Reizung der Hörbahn wurde unter Verwendung von Kopfhörern durchgeführt, mittels derer eine weitgehende Isolierung des Patienten von akustischen Reizen aus der Umgebung während der Messungen erreicht werden konnte. Es kamen dabei sogenannte „rarefaction clicks“ mit einem Schalldruckpegel von 70 dB oberhalb der normalen Hörschwelle und einer Frequenz von 9,3/s zur Anwendung.

Aufgrund der äusseren Störeinflüsse bei laufendem OP-Betrieb, konnte nur bei insgesamt 11 Patienten eine stabile, artefaktfreie Wachmessung der AEP durchgeführt werden. Diese Ergebnisse gingen nicht in die statistische Auswertung ein, sie werden aber im Ergebnisteil in Tabelle 6 aufgeführt.

### 3.2.3 Ableitung

Zur Ableitung der evozierten Potentiale wurden Körbchenelektroden aus Silberchlorid mit einem Durchmesser von 10 mm verwendet. Um die Ableitung zu verbessern, wurde die oberste Epithelschicht der Haut an den für die Elektroden vorgesehenen Stellen mit Hilfe von Omniprep<sup>®</sup>-Paste abgeschliffen und die Körbchenelektroden mit einer leitfähigen Paste (*Ten 20<sup>®</sup>, Weaver and Co., Aurora, USA*) gefüllt.

Die Elektroden wurden unter Berücksichtigung des internationalen 10-20-Elektrodensystems angebracht. Dabei wurde die zervikale Reizantwort auf die somatosensorische Stimulation über dem Dornfortsatz des zweiten Halswirbelkörpers (HWK 2) und die kortikale Reizantwort über dem kontralateralen sensorischen Kortex 2 cm hinter C3 als C3' abgeleitet. Zusätzlich wurde eine frontale Referenzelektrode über Fz plaziert.

Zur Ableitung der kortikalen akustisch evozierten Reizantwort wurde links eine Elektrode über A1 und rechts über A2 am Mastoid und damit über dem primären akustischen Hirnrindenareal 41 im Gyrus temporalis superior befestigt. Diese beiden negativen Elektroden wurden gegen eine positive Elektrode am Vertex (Cz) abgeleitet. Die Referenzelektrode befand sich hier ebenfalls über Fz (27).

Die Amplitude evozierter Potentiale ist meist kleiner als die Wellen des spontanen EEG. Deshalb müssen sie durch Summierung und Mittelung bestimmter Abschnitte des EEG, die in einem präzisen zeitlichen Zusammenhang zur sensorischen oder akustischen Stimulation stehen, hervorgehoben werden (22).

Vor jeder Messung wurde die Impedanz überprüft, die zu jedem Ableitungszeitpunkt unter 1 Kilo- $\Omega$  lag. Die Ableitung erfolgte nun unter

Zwischenschaltung eines Vorverstärkers der Firma *Nicolet*, mittels dessen die gemessenen Signale um den Faktor  $10^4$  verstärkt wurden.

Von den somatosensorisch evozierten Potentialen wurden 256 Reizantworten gemittelt, von den akustisch evozierten Potentialen 2000 über einen Zeitraum von 100 ms nach Stimulation. Die Aufzeichnung und Mittelung der so gewonnenen Kurven erfolgte computergestützt unter Verwendung des Gerätes *Viking® II* der Firma *Nicolet biomedical*, Wisconsin, USA. Die ermittelten Daten wurden auf einer Festplatte gespeichert und anschließend mit Hilfe eines Cursors am Bildschirm ausgemessen.

### **3.3 Narkosedurchführung**

Nach Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam oral erhielten alle Patienten, nach Präkurarisation mit 2 mg Vecuronium, 5-7 mg Thiopental pro kg KG und 0,1 mg Fentanyl zur Narkoseeinleitung. Zur Intubation wurde 1 mg/kg KG Succinylcholin verabreicht und die weitere Relaxierung mit bedarfsadaptierter Gabe von Vecuronium aufrechterhalten. Die Narkose wurde nach Intubation zunächst mit einem Sauerstoff-Luftgemisch bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration  $F_{iO_2}$  von 50% unter Zugabe von schrittweise ansteigenden Konzentrationen von Isofluran oder Sevofluran weitergeführt. Später wurde Lachgas in einer Konzentration von 65% zu 35% Sauerstoff hinzugegeben. Gegen Ende der Operation wurden die Sevofluran-, beziehungsweise Isofluran-Konzentrationen langsam reduziert. Die maschinelle Beatmung erfolgte bei Normokapnie unter endexpiratorischer  $CO_2$ -Kontrolle. Zur Beatmung wurden die Geräte Dräger Cato<sup>®</sup>, Sulla 909<sup>®</sup> und Siemens Servo 900<sup>®</sup> verwendet. Die Überprüfung der Narkosegaskonzentrationen erfolgte nach

dem Prinzip der Infrarotabsorptionsmessung mit Hilfe des Narkosegasmonitors PM 8050cd der Firma Dräger.

### **3.3.1 MAC-Wert**

Der MAC-Wert ist definiert als die minimale alveoläre Konzentration eines Narkosegases, bei der bei 50% der untersuchten Probanden eine Abwehrbewegung auf einen definierten Schmerzreiz unterbleibt. Er wird u.a. beeinflusst durch die Verwendung von Lachgas, Opioiden, Benzodiazepinen und Einleitungshypnotika. Auch das Alter des Patienten verändert den MAC-Wert in klinisch relevanter Weise (39,68).

### **3.3.2 Sevofluran**

Da es sich bei Sevofluran um ein Medikament handelt, welches erst kürzlich für den deutschen Markt zugelassen wurde, erscheinen einige nähere Erläuterungen zu Geschichte und Eigenschaften dieses Inhalationsanästhetikums an dieser Stelle sinnvoll. Bei Sevofluran handelt es sich keineswegs um eine Neuentwicklung. Auf der Suche nach besseren Narkosegasen wurde Sevofluran erstmals in den sechziger Jahren synthetisiert. Erste klinische Studien wurden 1975 veröffentlicht (100). Die Substanz wurde zunächst allerdings nicht bis zur klinischen Reife weiterentwickelt (6). Erst 1988 wurde in Japan mit klinischen Studien zur Erprobung von Sevofluran begonnen. Inzwischen hat sich Sevofluran zum häufigsten in Japan angewendeten Inhalationsanästhetikum entwickelt und ist im

klinischen Alltag bei mehr als zwei Millionen Patienten angewendet worden (4,17).

Sevofluran ist ein fluoriniertes Derivat des Methylisopropyläthers (Abb. 3). Die chemische Kurzbezeichnung lautet Fluoromethyl-2,2,2-trifluoro-1(trifluoromethyl)ethylether. Das Molekulargewicht beträgt 200,06, der Siedepunkt liegt bei 58,6°C bei 760 Torr.

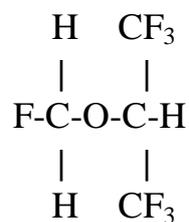


Abb.3: Chemische Struktur von Sevofluran

Der Blut/Gas-Löslichkeitskoeffizient beträgt nur 0,63, beim Isofluran hingegen 1,48. Der Fett/Gas-Verteilungskoeffizient liegt bei 48,7. In dieser sehr niedrigen Löslichkeit von Sevofluran in Blut liegen seine Vorteile begründet, nämlich die ausgesprochen kurzen Einleitungs- und Aufwachzeiten sowie die gute Steuerbarkeit (17,18,72,89,102). Diese Eigenschaften und die geringe Irritation der oberen Luftwege bedingen die besondere Eignung von Sevofluran für die ambulante Chirurgie und für Eingriffe bei Kindern (42,88). Die minimale alveoläre Konzentration (MAC) liegt bei alleiniger Anwendung von Sevofluran zwischen 1,58 und 1,71 Volumenprozent, sie reduziert sich in Kombination mit 66% N<sub>2</sub>O auf 0,66 Volumenprozent (30,34). Bei älteren Patienten erscheint eine MAC von 1,48 Vol.-% ausreichend zu sein (59). Wie alle volatilen Anästhetika wird Sevofluran zum größten Teil unverändert über die Lunge wieder abgeatmet, 2-5% werden allerdings an einer Isoform des Cytochrom P450, dem P-450 2E1, in den Mikrosomen der Leber zu Hexafluoroisopropanol und anorganischem

Fluorid metabolisiert. Hexafluoroisopropanol wird glucoronidiert und in dieser Form zusammen mit dem anorganischen Fluorid über die Niere ausgeschieden (31,32,33).

Die Instabilität von Sevofluran in Anwesenheit des in CO<sub>2</sub>-Absorbern verwendeten Natronkalks und das damit verbundene Auftreten von Fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)-vinylether, genannt Compound A, eines bei Ratten nephrotoxischen Metaboliten, hat zu Diskussionen über die Sicherheit von Sevofluran in der klinischen Anwendung geführt. In der Literatur sind aber bis heute keine Berichte über einen auf die Anwendung von Sevofluran zurückzuführenden Fall einer Nierenschädigung zu finden (5,16,21,53,58,60,91).

Im Einfluß auf Kreislaufparameter, wie den arteriellen Blutdruck oder die Herzfrequenz, unterscheidet sich Sevofluran nicht wesentlich von anderen Inhalationsanästhetika, wie Isofluran oder Enfluran (20,101). Wie diese ist Sevofluran allerdings in der Lage, bei prädisponierten Patienten eine maligne Hyperthermie auszulösen (15,62,65).

### **3.3.3 Isofluran**

Isofluran ist ein halogenerter Äther und stellt ein geometrisches Isomer des bereits länger gebräuchlichen Enflurans dar (Abb. 4). Die chemische Kurzbezeichnung lautet 1-Chlor-2,2,2-trifluorethyldifluormethylether. Das Molekulargewicht beträgt 184,5, der Siedepunkt liegt bei 48,5°C bei 760 Torr.

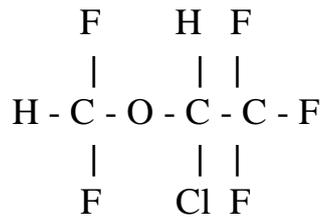


Abb.4: Chemische Struktur von Isofluran

Der Blut/Gas-Löslichkeitskoeffizient beträgt 1,48, der Fett/Gas-Verteilungskoeffizient 90,8. Der MAC-Wert für Isofluran in 100% Sauerstoff liegt beim Erwachsenen altersabhängig bei 1,05 bis 1,28. Bei Neugeborenen beträgt er 1,55, bei Säuglingen 2,05 und bei Kleinkindern 1,71. In Kombination mit 66% Lachgas im inspiratorischen Gasgemisch reduziert sich der MAC-Wert auf 0,37 bis 0,56 bei Erwachsenen, 0,8 bei Neugeborenen, 0,92 bei Säuglingen und 0,76 bei Kleinkindern.

Isofluran wird nahezu ausschließlich unverändert über die Lungen eliminiert. Ein sehr geringer Anteil, der unter 0,2% liegt, wird in der Leber metabolisiert. Dabei entstehen als Metaboliten anorganisches Fluorid, Chlorid und Trifluoressigsäure. Diese Stoffwechselprodukte werden über die Nieren ausgeschieden (19,26).

### 3.4 Versuchsablauf

#### 3.4.1 Messpunkte

Die AEP und SEP wurden zunächst bei 0,5, 1,0 und 1,5 MAC des entsprechenden Narkosegases in einem Sauerstoff-Luftgemisch mit  $FiO_2 = 0,5$  abgeleitet. Danach erfolgte die Zugabe von Stickoxydul in einem Verhältnis von 65%  $N_2O$  zu 35%  $O_2$ . Nach einer weiteren Messung bei 1,5 MAC, jetzt aber in Kombination mit  $N_2O$ , wurde die Narkosegaskonzentration zunächst auf 1,0 und schließlich auf 0,5 MAC zurückgeführt, wobei jeweils eine weitere Messung erfolgte. Unter Zugrundelegung einer MAC für Isofluran von 0,6, 1,2 und 1,7 Volumenprozent und Sevofluran von 1,3, 1,8 und 2,2 Volumenprozent resultierten somit äquipotente anästhetische Dosen (30,34,59). Zwischen den einzelnen Messungen lagen jeweils mindestens 15 Minuten.

Im folgenden werden die Messpunkte im Text mit römischen Ziffern bezeichnet. So entspricht der Messpunkt I einer Einstellung von 0,5 MAC, der Messpunkt II einer Einstellung von 1,0 MAC, etc. Eine Übersicht über die Messpunkte gibt Tabelle 3.

		<b>Sevofluran (Vol.-%)</b>	<b>Isofluran (Vol.-%)</b>
<b>Messpunkt I</b>	<b>0.5 MAC</b>	1,3	0,6
<b>Messpunkt II</b>	<b>1.0 MAC</b>	1,8	1,2
<b>Messpunkt III</b>	<b>1.5 MAC</b>	2,2	1,7
<b>Messpunkt IV</b>	<b>1.5 MAC/<math>N_2O</math></b>	2,2	1,7
<b>Messpunkt V</b>	<b>1.0 MAC/<math>N_2O</math></b>	1,8	1,2
<b>Messpunkt VI</b>	<b>0.5 MAC/<math>N_2O</math></b>	1,3	0,6

Tabelle 3: Übersicht über die Messzeitpunkte mit Konzentration des jeweiligen Narkosegases

Zu allen Meßzeitpunkten wurde der systolische und der diastolische Blutdruck nach der Methode von Riva-Rocci gemessen. Außerdem wurden die Herzfrequenz und die nasopharyngeal bestimmte Körpertemperatur der Patienten, die mittels einer Wärmematte konstant gehalten werden sollte, registriert.

### **3.4.2 Nomenklatur**

Die Benennung der einzelnen Gipfel der SEP und AEP folgt den nachstehend aufgeführten Regeln. Die Nomenklatur der AEP folgt *Picton* (66), die der SEP *Desmedt* (7).

#### SEP:

- Ausschläge nach oben werden als „negativ“, Ausschläge nach unten als „positiv“ bezeichnet.
- Positive Gipfel werden mit einem „P“, negative Gipfel mit einem „N“ gekennzeichnet.
- Zusätzlich erhalten die Gipfel eine Ziffer, die die zu erwartende Latenz nach Stimulation in ms angibt, z.B. N20 oder P25.

#### AEP:

- Die fünf Gipfel des typischen akustisch evozierten Potentials des Hirnstamms (BAEP) werden mit römischen Ziffern von I bis V gekennzeichnet.
- Bei den AEP mittlerer Latenz (MLAEP) werden, in Umkehrung der Verhältnisse bei den SEP, Ausschläge nach oben als „positiv“ und Ausschläge nach unten als „negativ“ bezeichnet.
- Positive Gipfel werden mit einem „P“, negative Gipfel mit einem „N“ gekennzeichnet.

- Ein Buchstabenindex bezeichnet die Reihenfolge der Gipfel, so ist Na der erste negative Ausschlag, Pa der erste positive, und Nb der zweite negative.

### **3.4.3 Messparameter**

An jedem Messpunkt wurden die somatosensorisch und akustisch evozierten Potentiale abgeleitet und ausgemessen. Dabei interessierten bei den SEP die zervikale Komponente mit den Latenzen N14 und P18, sowie die zugehörige Amplitude N14P18 und die kortikale Komponente mit den Latenzen N20 und P25, sowie deren Amplitude N20P25. Die zentrale Überleitungszeit (central conduction time, CCT) wurde durch einfache Subtraktion der Latenz N14 von der Latenz N20 errechnet.

Nach Darstellung der AEP mit kurzer Latenz (BAEP) wurde die Latenz der Gipfel I, III und V ausgemessen. Im Anschluß an die Aufzeichnung der AEP mittlerer Latenz (MLAEP) wurde die Latenz der Gipfel Na, Pa und Nb registriert, sowie die entsprechenden Amplituden NaPa und PaNb ermittelt.

Zusätzlich wurden jeweils der systolische und diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz und die nasopharyngeal gemessene Körpertemperatur festgehalten. Sämtliche hier genannten Daten gingen in die statistische Auswertung ein. Das Datenprotokoll wird in Abbildung 5 dargestellt.

### 3.5 Statistik

Die statistische Aufarbeitung der im Verlauf der Untersuchung gewonnenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik (Leiter: Prof. Dr. med. Joachim Dudeck) an der Justus-Liebig-Universität Giessen.

Die unmittelbar patientenbezogenen Daten Alter, Größe und Gewicht wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben auf Normalverteilung überprüft. Dabei wurde die vorgegebene Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Sofern der kritische Wert  $p < 0,05$  ergab, konnte die Nullhypothese abgelehnt werden.

Die bei der Untersuchung an den sechs Messpunkten erhobenen Parameter (Blutdruck systolisch/diastolisch, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Latenzen der SEP zervikal und kortikal, CCT, Amplituden der SEP zervikal und kortikal, Latenzen der BAEP- und MLAEP-Gipfel, sowie Amplituden der MLAEP) wurden zusätzlich einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse (MANOVA) unterzogen, um zu klären, ob Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen bestanden. Sofern hierbei ein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden konnte ( $p < 0,05$ ), schloß sich ein *Scheffé*-Test für Interaktion an.

Zur Klärung der Frage, ob signifikante Veränderungen der Werte zwischen den sechs Messpunkten vorlagen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Fanden sich hierbei Signifikanzen, so wurde ein Anschlußtest nach *Scheffé* zur Überprüfung von paarweisen Kontrasten durchgeführt. Für alle varianzanalytischen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt.

Datum:        
 Tag Monat Jahr

Seite 25 von 27

		100% O <sub>2</sub>			65% N <sub>2</sub> O / 35% O <sub>2</sub>		
Uhrzeit:		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vol %		0,5	1,0	1,5	1,5	1,0	0,5
SEP LATENZEN	Cortikal N <sub>20</sub>						
	Cortikal P <sub>25</sub>						
	Zervikal N <sub>14</sub>						
	Zervikal P <sub>18</sub>						
AMPLITUDEN	Cortikal N <sub>20</sub> P <sub>25</sub>						
	Zervikal N <sub>14</sub> P <sub>18</sub>						
CCT							
AEP-ml LATENZEN	V						
	N <sub>a</sub>						
	P <sub>a</sub>						
	N <sub>b</sub>						
AMPLITUDEN	N <sub>a</sub> P <sub>a</sub>						
	P <sub>a</sub> N <sub>b</sub>						
BAEP LATENZEN	I						
	III						
	V						

Abb. 5: Datenprotokoll

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale**

#### **4.1.1 Zervikaler Anteil**

Latenzen N14 und P18: Die Latenz von N14 am Messpunkt I betrug, über beide Gruppen gerechnet, durchschnittlich 14,2 ms. Am Messpunkt III zeigte sich eine signifikante Verlängerung dieser Latenz im Vergleich zum Ausgangswert ( $p = 0,00003$ ). Auch die im weiteren Verlauf erhobenen Daten unterschieden sich signifikant vom Ausgangswert ( $p = 0,00001$ ), jedoch nicht zum jeweiligen Vorwert, wobei der höchste Wert am Messpunkt V mit 14,7 ms erreicht wurde.

Entsprechend verhielten sich die Latenzen von P18. Ausgehend von einem Wert von 18,2 ms unterschied sich P18 am Messpunkt III signifikant vom Ausgangswert ( $p = 0,00006$ ). An den weiteren Messpunkten war ebenfalls ein signifikanter Unterschied zum Messpunkt I feststellbar ( $p = 0,00001$ ). Die Latenz P18 erreichte dabei ihr Maximum am Messpunkt V mit 18,8 ms.

Die Zugabe von N<sub>2</sub>O am Messpunkt IV führte nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Latenz von N14 oder P18 im Vergleich zum Messpunkt III.

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden (Abb. 6).

Latenz (ms)

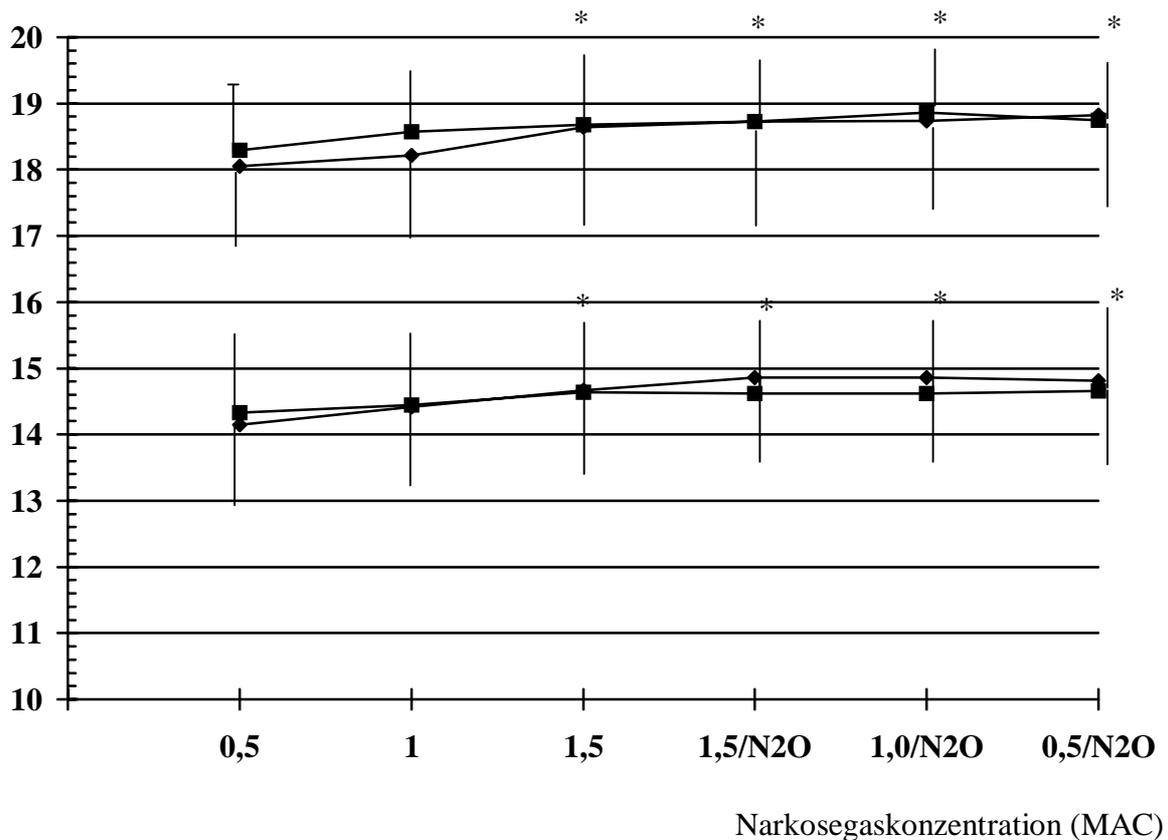


Abbildung 6: Latenzen von N14 und P18 für Sevofluran (Raute)(n=20) und Isofluran (Quadrat)(n=20) in ms. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Statistisch signifikante Veränderungen sind wie folgt markiert: \* =  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

Amplitude N14P18: Die Amplitude des zervikalen Primärkomplexes betrug am Messpunkt I für beide Gruppen  $2,9 \mu\text{V}$ . Nach Erhöhung der inspiratorischen Narkosegaskonzentration wurde die Amplitude progredient kleiner; ab dem Messpunkt III bestanden signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert ( $p = 0,005$ ). Die Zugabe von 65 Vol.-% Lachgas am Messpunkt IV bewirkte keine Veränderung im Sinne einer, im Vergleich zum vorhergehenden Wert, signifikanten Potentialunterdrückung. Am Messpunkt V

war die Amplitude weiterhin signifikant supprimiert ( $p = 0,00002$ ); ihr Wert betrug hier  $2,3 \mu\text{V}$ . Am Messpunkt VI vergrößerte sich die Amplitude wieder auf  $2,5 \mu\text{V}$  und unterschied sich nun nicht mehr signifikant vom Messpunkt I. Diese Unterdrückung der Amplitude der zervikalen Reizantwort betrug somit maximal  $0,6 \mu\text{V}$ . Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Sevofluran- und der Isoflurangruppe konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 7).

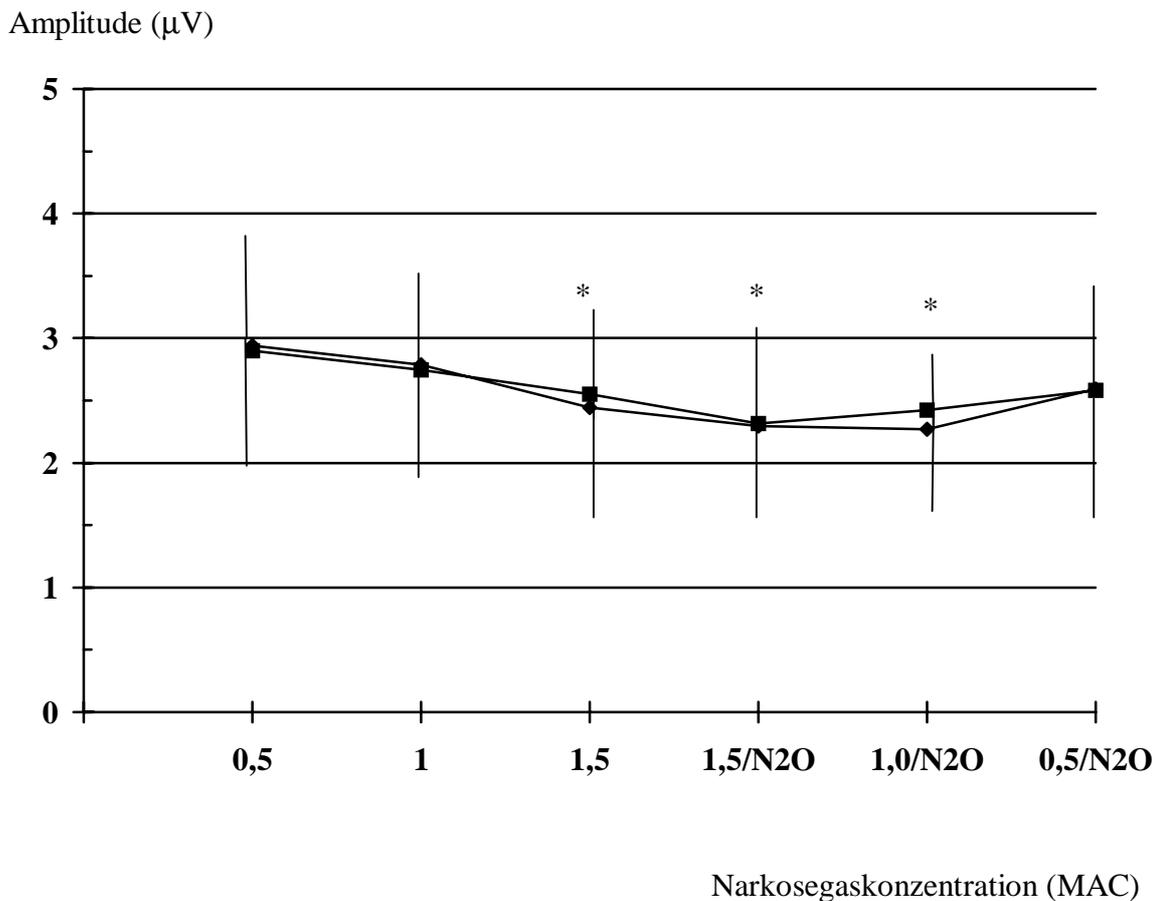


Abbildung 7: Amplituden von N14P18 für Sevofluran (Raute)(n=20) und Isofluran (Quadrat)(n=20). Angegeben sind die Mittelwerte und die jeweilige Standardabweichung. Statistisch signifikante Veränderungen sind wie folgt markiert: \* =  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

#### 4.1.2 Kortikaler Anteil

Latenzen N20 und P25: Die Latenz N20 betrug am Messpunkt I für beide Gruppen im Durchschnitt 20,9 ms. Bereits an den Messpunkten II mit 21,6 ms ( $p=0,04$ ) und III mit 22,9 ms ( $p=0,0001$ ) konnten signifikante Verlängerungen der Latenz, sowohl bezogen auf den Ausgangswert, als auch im Vergleich zum jeweils vorhergehenden Wert, beobachtet werden. Eine weitere signifikante Latenzverlängerung ergab die Zugabe von Lachgas am Messpunkt IV mit 23,9 ms ( $p=0,004$ ). Bei der nun folgenden Reduzierung der inspiratorischen Narkosegaskonzentration kam es erst am Messpunkt VI zu einer, im Vergleich zum Messpunkt V, signifikanten Verkürzung der Latenz auf 22,3 ms ( $p=0,0007$ ). Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Betrachtung der korrespondierenden Latenz P25. Allerdings erwies sich P25 erst ab Messpunkt III, im Vergleich zum Ausgangswert, als signifikant verlängert ( $p=0,00002$ ). Die Latenz erreichte einen Maximalwert von 29,3 ms am Messpunkt IV. Anschließend kam es zu einer Reduktion der Latenz P25, die sich am Messpunkt VI mit 27,9 ms im Vergleich zum Messpunkt V mit 29,3 ms ( $p=0,03$ ) als statistisch signifikant erwies. Ein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 8).

Latenz (ms)

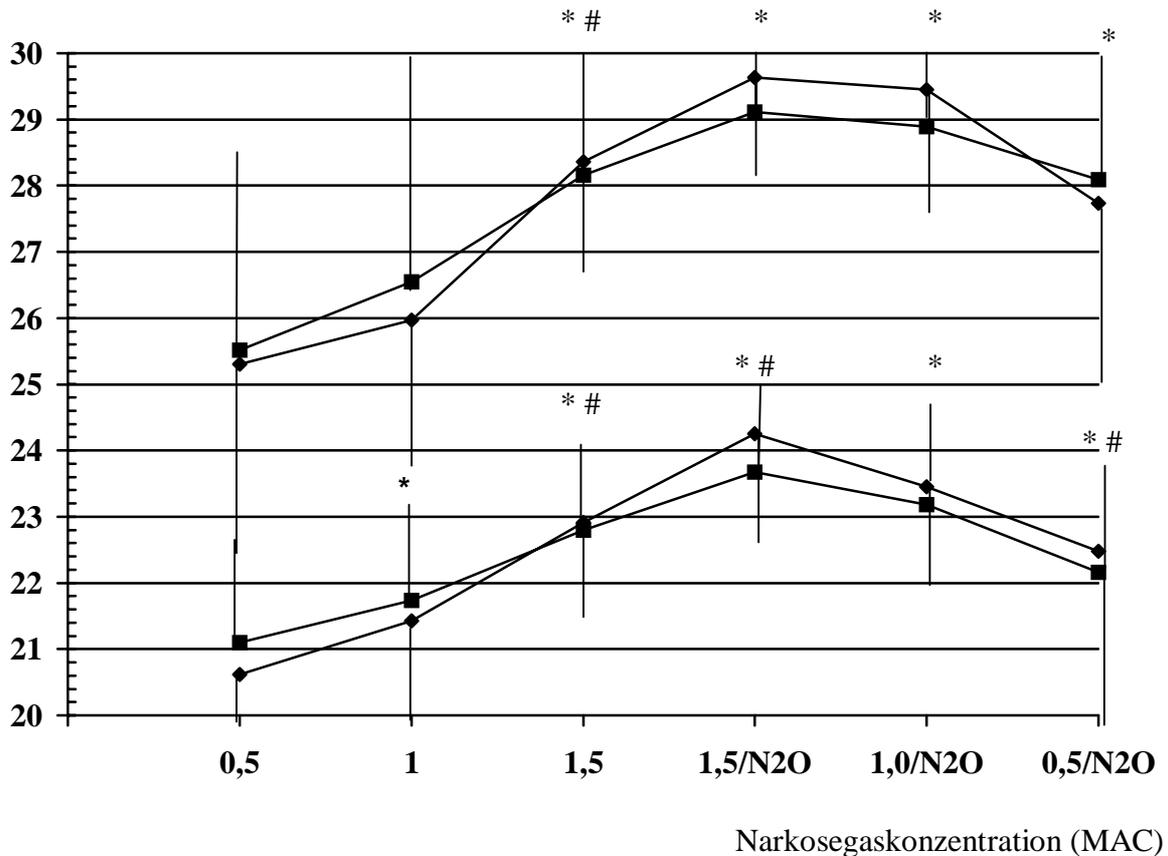


Abbildung 8: Latenzen von N20 und P25 für Sevofluran (Raute)(n=20) und Isofluran (Quadrat)(n=20). Angegeben sind jeweils die Mittelwerte, sowie die Standardabweichung. Statistisch signifikante Veränderungen sind wie folgt markiert: \* =  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert, # =  $p < 0,05$  im Vergleich zum vorherigen Wert.

Amplitude N20P25: Die Amplitude des kortikalen Primärkomplexes N20P25 verringerte sich, ausgehend von einem Ausgangswert von  $3,7 \mu\text{V}$  am Messpunkt I, progredient bis auf  $2,6 \mu\text{V}$  am Messpunkt III. Hier konnte ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert nachgewiesen werden ( $p=0,00001$ ). Nach  $\text{N}_2\text{O}$ -Applikation kam es am Messpunkt IV zu einer, im Vergleich zum Messpunkt III, signifikanten Supprimierung der Reizamplitude auf  $1,3 \mu\text{V}$  ( $p=0,00001$ ). Dieser deutliche Amplitudenverlust war bei der anschließenden Reduzierung der Narkosegaskonzentration an den Messpunkten V und VI nicht mehr reversibel.

Bei einem Patienten aus der Sevoflurangruppe kam es am Messpunkt V zu einer vollständigen Unterdrückung des kortikalen Potentials. Ebenso konnte bei einem Patienten der Isoflurangruppe am Messpunkt IV kein messbares kortikales Reizpotential nachgewiesen werden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden (Abb. 9).

Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

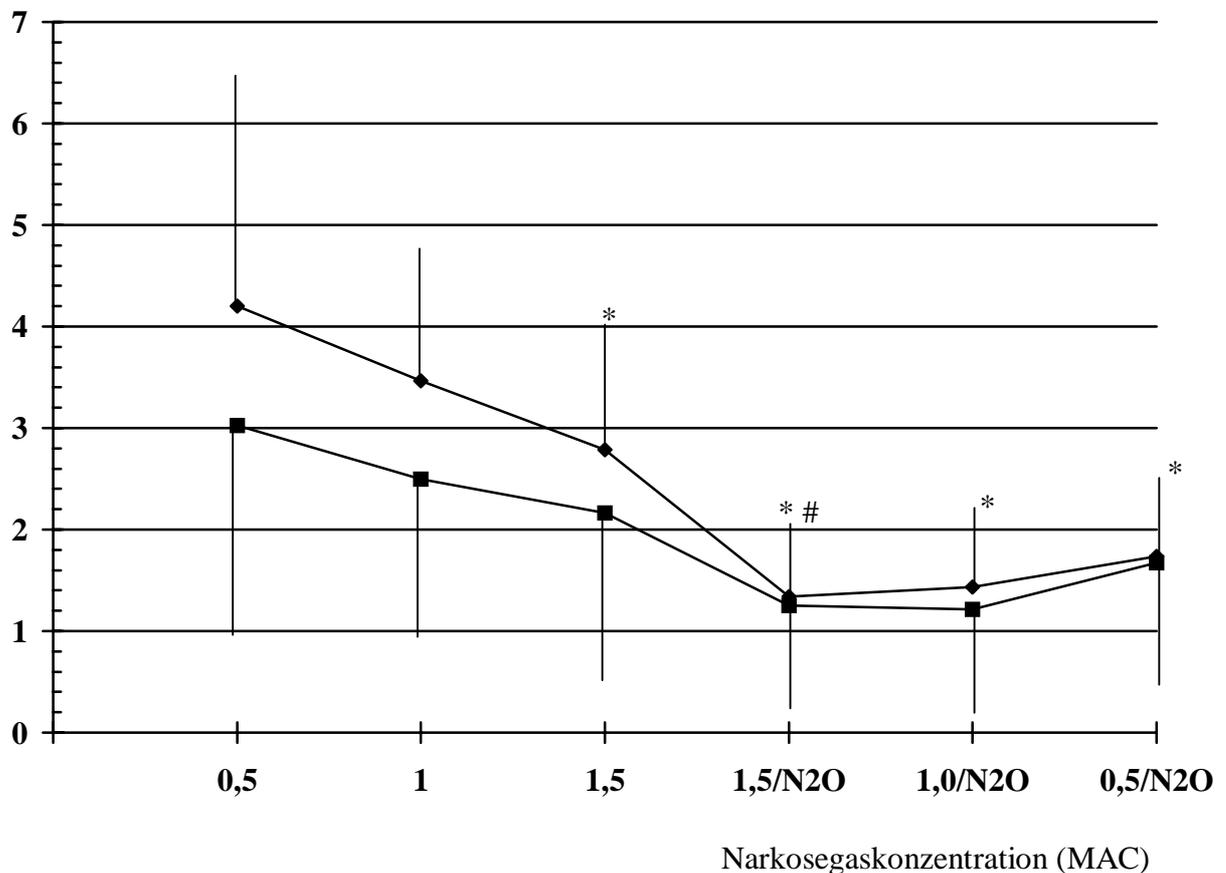


Abbildung 9: Amplitude N20P25. Dargestellt sind die Mittelwerte für Sevofluran (Raute)(n=20) und Isofluran (Quadrat)(n=20) in  $\mu\text{V}$ , sowie die Standardabweichung. Statistisch signifikante Veränderungen sind wie folgt markiert: \* =  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert, # =  $p < 0,05$  im Vergleich zum vorherigen Wert.

### **4.1.3 Zentrale Überleitungszeit (central conduction time)**

Die central conduction time (CCT), als Überleitungszeit aus den Latenzen von N14 und N20 errechnet, nahm im Verlauf der Messung zunächst kontinuierlich zu, wobei am Messpunkt III mit 8,1 ms erstmals ein Wert erreicht wurde, der sich, sowohl vom Ausgangswert mit 6,6 ms ( $p=0,00001$ ), als auch vom Vorwert mit 7,1 ms ( $p=0,0002$ ) signifikant unterschied. Die Zugabe von Lachgas am Messpunkt IV erbrachte eine weitere Verlängerung der CCT auf 9,1 ms, die sich wiederum sowohl im Vergleich zum Ausgangswert ( $p=0,00001$ ), als auch zum vorherigen Wert ( $p=0,0007$ ) als signifikant darstellte. Die nun folgende Reduktion der Narkosegaskonzentration führte zu einer Verkürzung der CCT, wobei die CCT am Messpunkt VI mit 7,5 ms, im Vergleich zum Ausgangswert, noch immer signifikant verlängert war ( $p=0,001$ ).

Somit verlängerte sich die CCT entsprechend der Latenzzunahme von N20, bei im wesentlichen gleichbleibender Latenz N14.

Einen signifikanten Gruppenunterschied ergab die statistische Auswertung nicht (Abb. 10).

Latenz (ms)

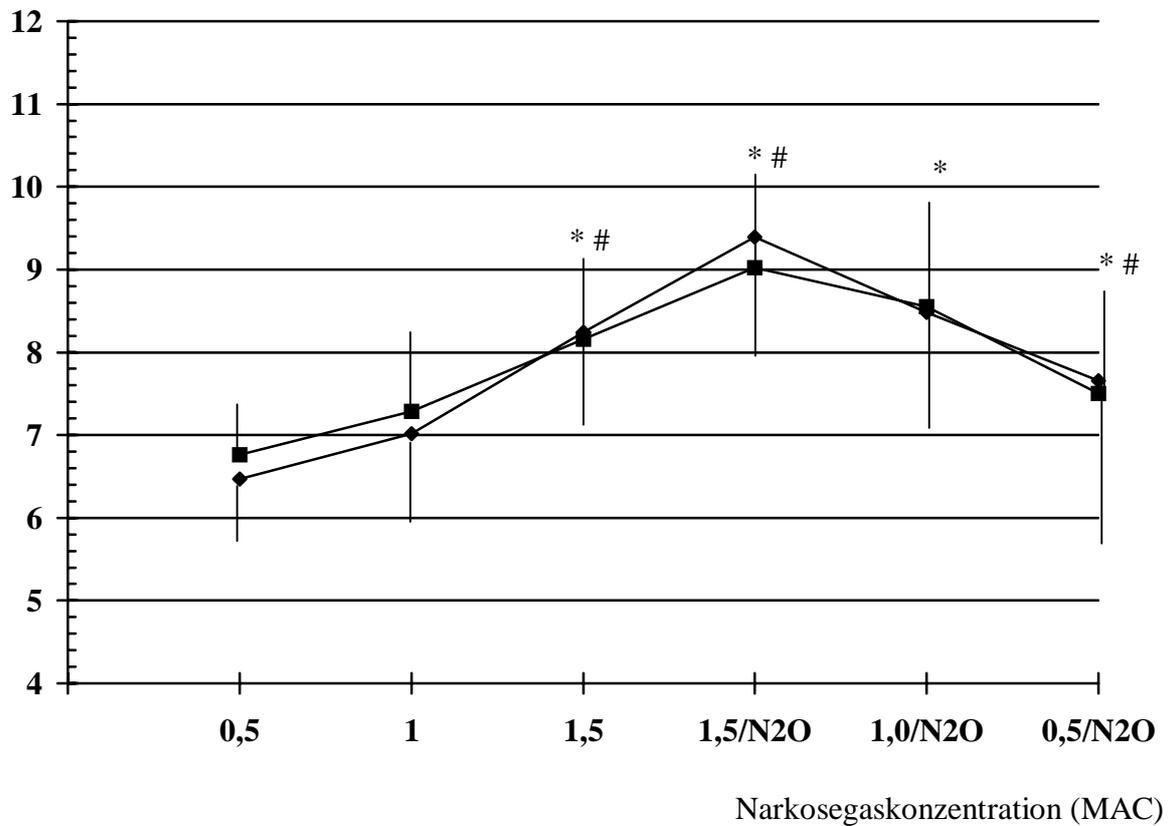


Abbildung 10: Central conduction time für Sevofluran (Raute)(n=20) und Isofluran (Quadrat)(n=20). Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung. Statistisch signifikante Veränderungen sind wie folgt markiert: \* =  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert, # =  $p < 0,05$  im Vergleich zum vorherigen Wert.

## **4.2 Akustisch evozierte Potentiale**

### **4.2.1 Akustisch evozierte Potentiale kurzer Latenz (BAEP)**

Die Latenz des Gipfels I der BAEP lag an allen Messpunkten bei ca. 2 ms. Dabei kam es zu keiner statistisch signifikanten Veränderung der Latenz an den verschiedenen Messpunkten, ohne Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen (Abb. 11).

Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Analyse der Latenzen des Gipfels III. Sie lagen mit einer Standardabweichung von etwa 0,4 an allen Messpunkten bei ca. 4,4 ms. Auch hier war ein signifikanter Gruppenunterschied nicht feststellbar (Abb. 12).

Anders stellte sich die Situation bei den Latenzen des Gipfels V dar. Hier kam es im Verlauf der Untersuchung zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Verlängerung der Latenz im Vergleich zum Ausgangswert. Ausgehend von einer Latenz von 6,71 ms am Messpunkt I verlängerte sich die Latenz kontinuierlich und unterschied sich am Messpunkt III signifikant vom Ausgangswert ( $p=0,0003$ ). Ihren höchsten Wert erreichte die Latenz von V mit 7,06 ms am Messpunkt IV ( $p=0,00001$ ). Bei anschließender Reduktion der Konzentration des untersuchten Narkosegases kam es zu keiner signifikanten Verkürzung der Latenz im Vergleich zu den jeweiligen Vorwerten. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Sevofluran- und der Isoflurangruppe war nicht feststellbar (Abb. 13).

Latenz (ms)

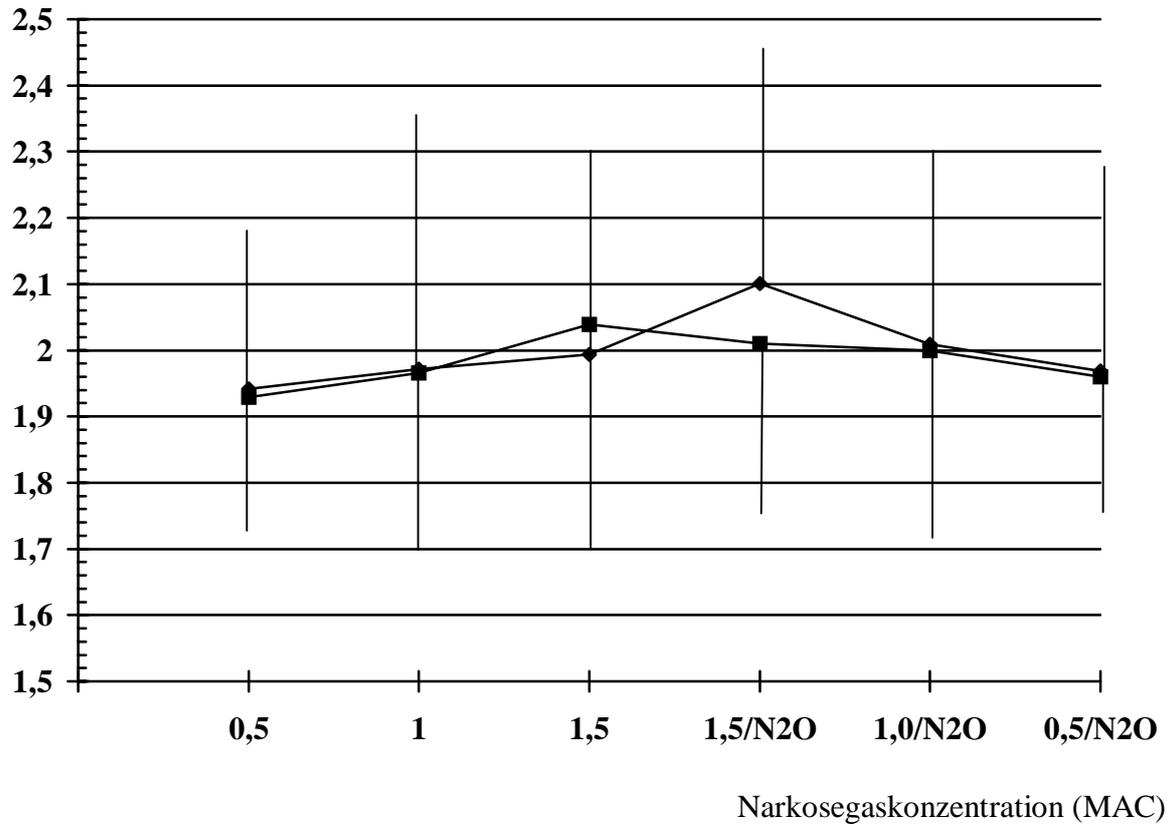


Abbildung 11: Latenzen des Gipfels I für Sevofluran (Raute)(n=20) und Isofluran (Quadrat)(n=20) in ms. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung.

Latenz (ms)

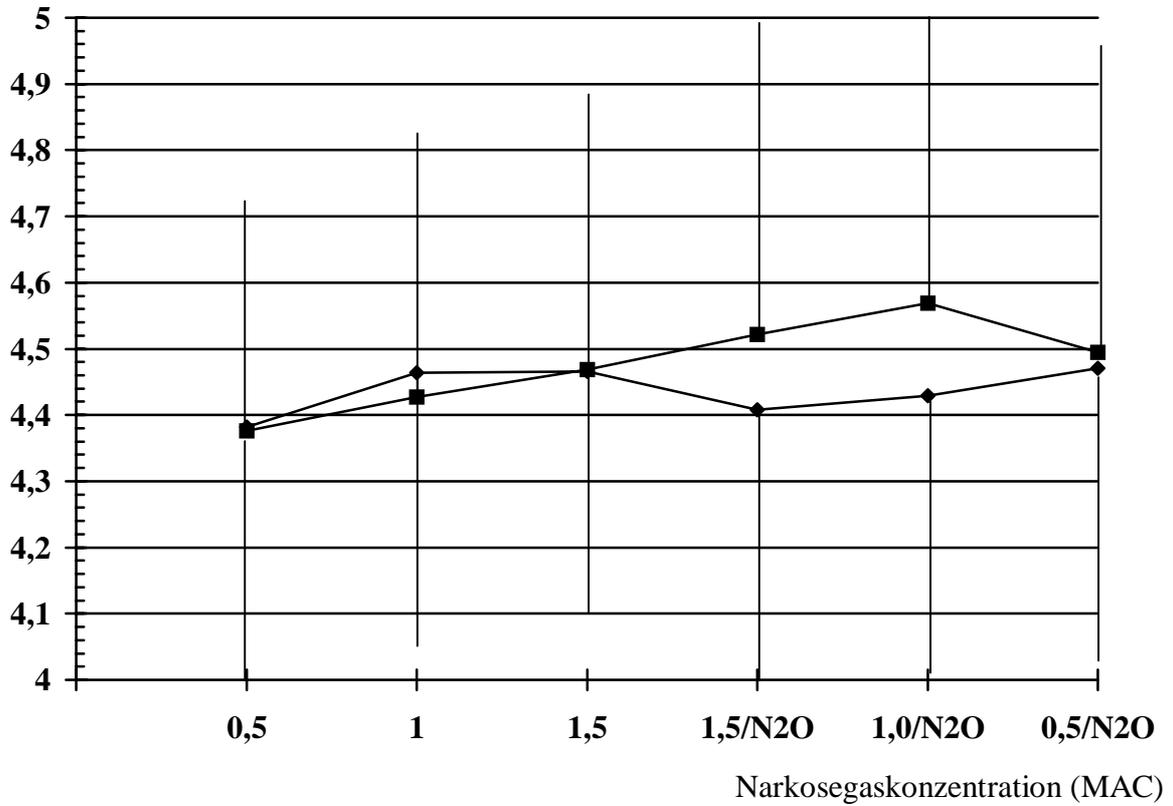


Abbildung 12: Latenzen des Gipfels III für Sevofluran (Raute)(n=20) und Isofluran (Quadrat)(n=20) in ms. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung.

Latenz (ms)

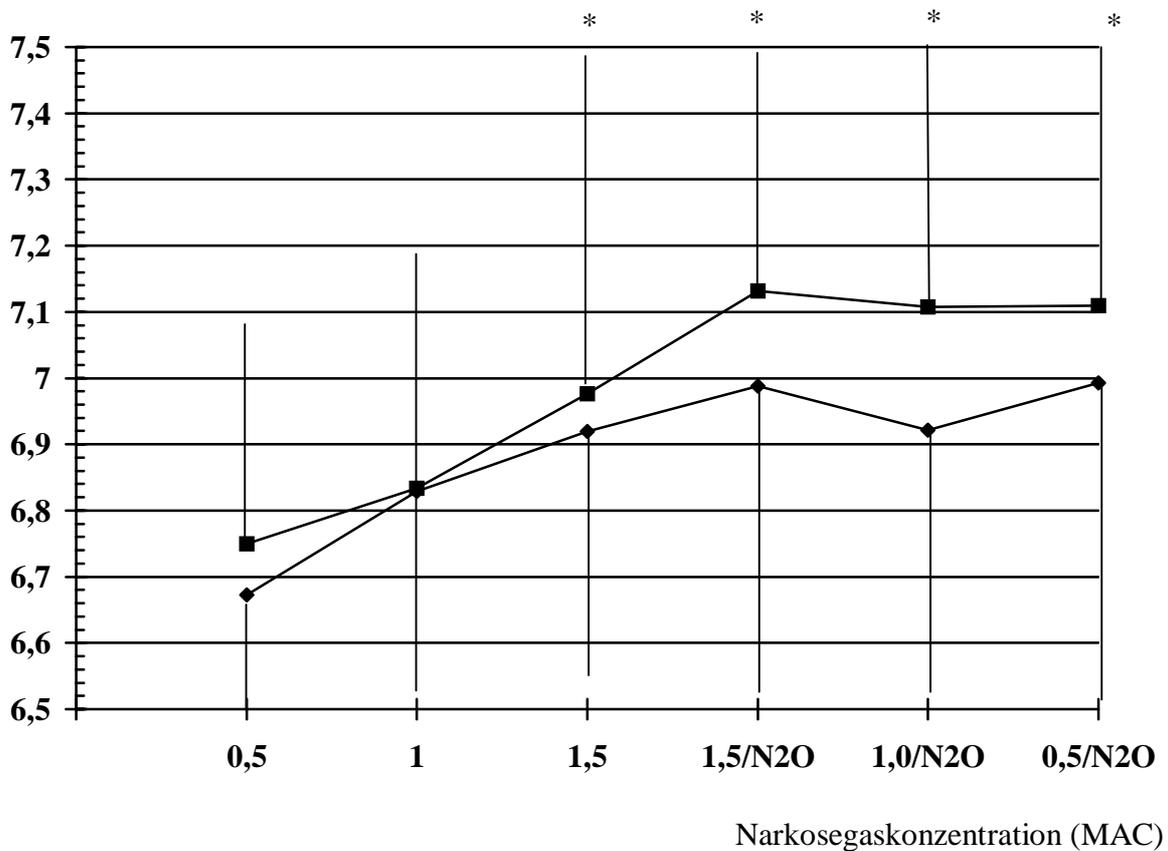


Abbildung 13: Latenzen des Gipfels V für Sevofluran (Raute)(n=20) und Isofluran (Quadrat)(n=20) im ms. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichung. Statistisch signifikante Veränderungen sind wie folgt markiert: \* =  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

#### **4.2.2 Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP)**

Latenz Na: Am Messpunkt I war der negative Ausschlag Na bei 26 Patienten nachweisbar. Dies entspricht 65% der insgesamt untersuchten 40 Patienten. Davon gehörten 14 Patienten der Sevoflurangruppe und 12 Patienten der Isoflurangruppe an. Damit war bei 70% der Patienten, die Sevofluran erhalten hatten, und bei 60% der mit Isofluran anästhesierten Patienten am Messpunkt I der Ausschlag Na ausmessbar.

Der Mittelwert der Latenz Na am Messpunkt I betrug für die Sevoflurangruppe 22,96 ms und für die Isoflurangruppe 18,75 ms, ohne statistischen Unterschied.

Am Messpunkt II konnte nur noch bei 7 Patienten eine Latenz Na ausgemessen werden. Dabei gehörten 3 Patienten der Sevofluran- und 4 Patienten der Isoflurangruppe an. Dies entspricht 15%, respektive 20%.

An den Messpunkten III, IV und V waren die MLAEP vollständig unterdrückt.

Am Messpunkt VI war bei insgesamt 11 Patienten wieder ein MLAEP nachweisbar. Bei diesen 11 Patienten hatte auch am Messpunkt I ein MLAEP bestanden. 6 Patienten gehörten zur Sevoflurangruppe, 5 zur Isoflurangruppe. Mithin konnte bei 30% der Patienten, die Sevofluran erhalten hatten, und bei 25% der Patienten aus der Isoflurangruppe eine Latenz Na am Messpunkt VI ausgemessen werden.

Latenz Pa: Der positive Ausschlag Pa war, entsprechend den Verhältnissen bei Na, am Messpunkt I bei 26 Patienten, 14 aus der Sevofluran- und 12 aus der Isoflurangruppe, auswertbar. Der Mittelwert der Latenz betrug dabei für die Sevoflurangruppe 36,88 ms und für die Isoflurangruppe 30,36 ms, ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Am Messpunkt II war die Latenz Pa nur bei 7 Patienten ausmessbar; an den Messpunkten III, IV und V bei keinem Patienten mehr. Am Messpunkt VI fand sich bei 11 Patienten eine ausmessbare Latenz Pa.

Latenz Nb: Das negative Potential Nb war, analog zu Na und Pa, bei 26 Patienten am Messpunkt I nachweisbar. Der Mittelwert der Latenz betrug in der Sevoflurangruppe 49,11 ms und in der Isoflurangruppe 41,542 ms. Ein signifikanter Gruppenunterschied war nicht nachweisbar.

Am Messpunkt II war wiederum bei 7 Patienten ein Potential und somit ein Ausschlag Nb zu verifizieren. An den Messpunkten III, IV und V konnte kein Potential nachgewiesen werden.

Bei insgesamt 10 Patienten, von denen jeweils 5 aus den beiden untersuchten Gruppen stammten, konnte dann am Messpunkt VI ein negativer Ausschlag Nb ausgemessen werden.

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Latenzen von Na, Pa und Nb am Messpunkt I. Dabei werden die Latenzen der Gipfel Na, Pa und Nb mit Standardabweichung und Standardabweichung vom Mittelwert für beide Gruppen getrennt aufgeführt. Die Anzahl der auswertbaren Fälle (n) am Messpunkt I ist ebenso angegeben.

<b>Gipfel (Messpunkt)</b>	<b>Sevofluran</b>				<b>Isofluran</b>			
	<b>MW</b>	<b>±SD</b>	<b>SEM</b>	<b>n</b>	<b>MW</b>	<b>±SD</b>	<b>SEM</b>	<b>n</b>
<b>Na (0,5 MAC)</b>	22,9	5,08	1,36	14	18,7	6,09	1,76	12
<b>Na (1,0 MAC)</b>	25,2	4,78	2,76	3	14,7	4,05	2,03	4
<b>Na (1,5 MAC)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Na (1,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Na (1,0 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Na (0,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	26,8	2,54	1,04	6	17,42	4,90	2,19	5
<b>Pa (0,5 MAC)</b>	36,9	9,23	2,47	14	30,36	10,84	3,27	12
<b>Pa (1,0 MAC)</b>	32,7	9,46	5,46	3	23,8	4,15	1,57	4
<b>Pa (1,5 MAC)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Pa (1,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Pa (1,0 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Pa (0,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	43,8	5,47	2,45	6	25,7	10,60	4,74	5
<b>Nb (0,5 MAC)</b>	49,1	12,23	3,27	14	41,54	12,83	6,57	12
<b>Nb (1,0 MAC)</b>	45,3	17,1	9,88	3	33,0	5,49	2,24	4
<b>Nb (1,5 MAC)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nb (1,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nb (1,0 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nb (0,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	62,7	8,38	3,75	6	37,1	14,69	6,57	5

Tabelle 4: Angegeben sind die Latenzen von Na, Pa und Nb (ms), jeweils mit Standardabweichung und Standardabweichung vom Mittelwert getrennt für Sevofluran und Isofluran. Die Anzahl der auswertbaren Fälle (n) ist ebenfalls aufgeführt. MAC: minimale alveoläre Konzentration, MW: Mittelwert, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert.

Da in der Literatur der Gipfel Nb stellvertretend für die MLAEP verwendet wird, wird in Abbildung 14 die Auswertbarkeit der MLAEP an den verschiedenen Messpunkten anhand von Nb demonstriert.

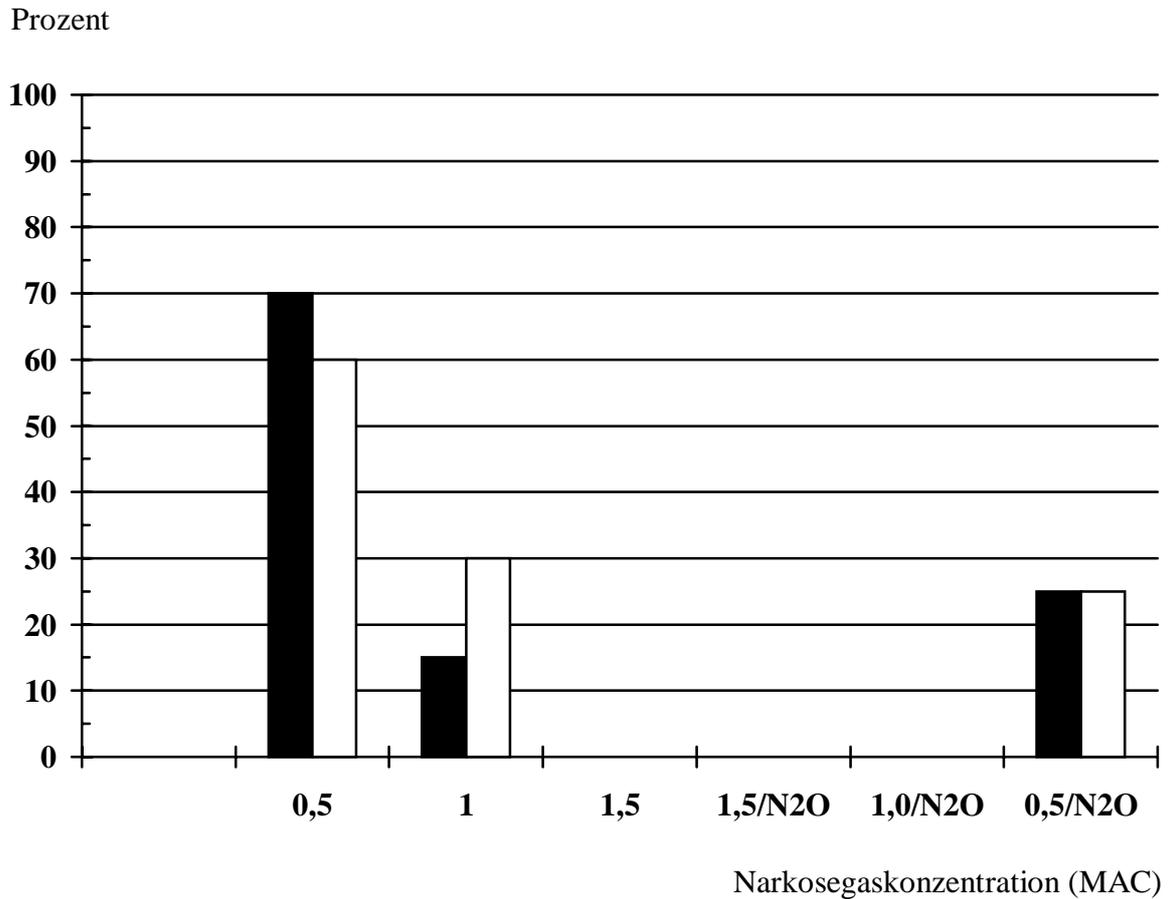


Abbildung 14: Auswertbarkeit des Gipfels Nb für Sevofluran (schwarzer Balken) und Isofluran (weißer Balken) in %.

Amplitude NaPa: Am Messpunkt I konnte bei 26 Patienten eine Amplitude NaPa ausgemessen werden. 14 dieser Patienten hatten Sevofluran und 12 Isofluran erhalten. In beiden Gruppen ergab sich ein Mittelwert der Amplitude NaPa von 1,25  $\mu$ V. Ein signifikanter Gruppenunterschied war somit nicht feststellbar.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurden die Potentiale derart unterdrückt, daß am Messpunkt II nur noch bei 7 Patienten eine geringgradige Amplitude in einer Größenordnung zwischen 0,45 und 0,97  $\mu$ V ausgemessen werden konnte. Ab dem Messpunkt III waren die MLAEP vollständig unterdrückt. Erst am Messpunkt VI ließ sich bei 9 Patienten, von denen 5 der Sevoflurangruppe und 4 der Isoflurangruppe angehörten, wieder eine Amplitude NaPa ausmessen. Dies entspricht 25%, beziehungsweise 20% des kompletten Patientenkollektivs. Die Amplitude betrug hier zwischen 0,14 und 1,14  $\mu$ V.

Amplitude PaNb: Entsprechend den Verhältnissen bei der Amplitude NaPa konnte eine Amplitude PaNb bei insgesamt 26 Patienten ausgemessen werden, von denen wiederum 14 der Sevoflurangruppe und 12 der Isoflurangruppe angehörten. Die Mittelwerte in beiden Gruppen lagen bei 1,26  $\mu$ V. Ein signifikanter Gruppenunterschied bestand also nicht.

Am Messpunkt II konnte bei 7 Patienten ein auswertbares Potential mit Werten zwischen 0,23 und 0,97  $\mu$ V ausgemessen werden. An den Messpunkten II, IV und V waren die Potentiale vollständig unterdrückt; am Messpunkt VI war die Amplitude PaNb wieder bei 10 Patienten ausmessbar, von denen sich jeweils 5 auf beide Untersuchungsgruppen verteilten. Die gemessenen Amplituden betrugen zwischen 0,23 und 1,47 ms. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Amplituden NaPa und PaNb.

Amplitude/Meßpunkt	Sevofluran				Isofluran			
	MW	±SD	SMW	n	MW	±SD	SMW	n
<b>NaPa (0,5 MAC)</b>	1,3	0,77	0,21	14	1,3	0,70	0,21	12
<b>NaPa (1,0 MAC)</b>	0,5	0,44	0,25	3	0,7	0,16	0,20	4
<b>NaPa (1,5 MAC)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>NaPa (1,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>NaPa (1,0 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>NaPa (0,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	0,8	0,32	0,14	5	0,5	0,47	0,23	4
<b>PaNb (0,5 MAC)</b>	1,2	0,84	0,22	14	1,3	0,77	0,23	12
<b>PaNb (1,0 MAC)</b>	0,7	0,47	0,27	3	0,9	0,49	0,20	4
<b>PaNb (1,5 MAC)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>PaNb (1,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>PaNb (1,0 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>PaNb (0,5 MAC/N<sub>2</sub>O)</b>	1,0	0,37	0,16	5	0,6	0,42	0,19	5

Tabelle 5: Angegeben sind die Amplituden NaPa und PaNb ( $\mu\text{V}$ ), jeweils mit Standardabweichung und Standardabweichung vom Mittelwert getrennt für Sevofluran und Isofluran. Die Anzahl der auswertbaren Fälle (n) ist ebenfalls aufgeführt. MAC: minimale alveoläre Konzentration, MW: Mittelwert,  $\pm\text{SD}$ : Standardabweichung, SMW: Standardabweichung vom Mittelwert.

### 4.2.3 MLAEP Wachwerte

Bei insgesamt 11 Patienten wurde vor der Narkoseeinleitung eine Ableitung der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz durchgeführt. 6 dieser Patienten erhielten Sevofluran und 5 Isofluran. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Latenzen und Amplituden.

Gruppe	Lat. V	Lat. Na	Lat. Pa	Lat. Nb	Amp. NaPa	Amp. PaNb
1	7,4	19,4	32,0	41,8	2,1	2,4
1	6,5	20,1	35,0	56,6	1,8	1,0
1	6,2	18,1	28,9	41,4	2,1	1,5
1	7,8	22,0	31,4	56,8	2,0	1,7
1	6,8	18,0	25,4	38,2	2,5	1,8
1	7,1	20,6	30,6	44,2	1,6	0,9
2	6,4	18,4	25,6	34,6	1,4	1,3
2	6,2	24,7	31,9	43,6	2,1	4,9
2	7,1	20,1	33,6	45,6	2,2	1,4
2	6,3	16,4	31,0	49,6	1,1	1,2
2	7,3	17,5	36,5	52,2	2,0	2,0

Tabelle 6: Latenzen und Amplituden der definierten Gipfel der MLAEP bei wachen Patienten. Gruppe 1: Sevofluran, Gruppe 2: Isofluran. Einheit der Latenzen: ms, Einheit der Amplituden:  $\mu\text{V}$ .

### 4.3 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der systolische arterielle Blutdruck nahm in beiden Untersuchungsgruppen bis zum Messpunkt III tendenziell ab, um dann ab dem Messpunkt IV langsam anzusteigen und schließlich wieder Ausgangswerte zu erreichen.

Der diastolische Blutdruck verhielt sich sinngemäß wie der systolische. Statistisch signifikante Unterschiede erbrachten die einzelnen Mittelwertsvergleiche allerdings weder bei den systolischen, noch bei den diastolischen Blutdruckwerten. Ebenso wenig konnte ein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden (Abb. 15).

Blutdruck (mmHg)

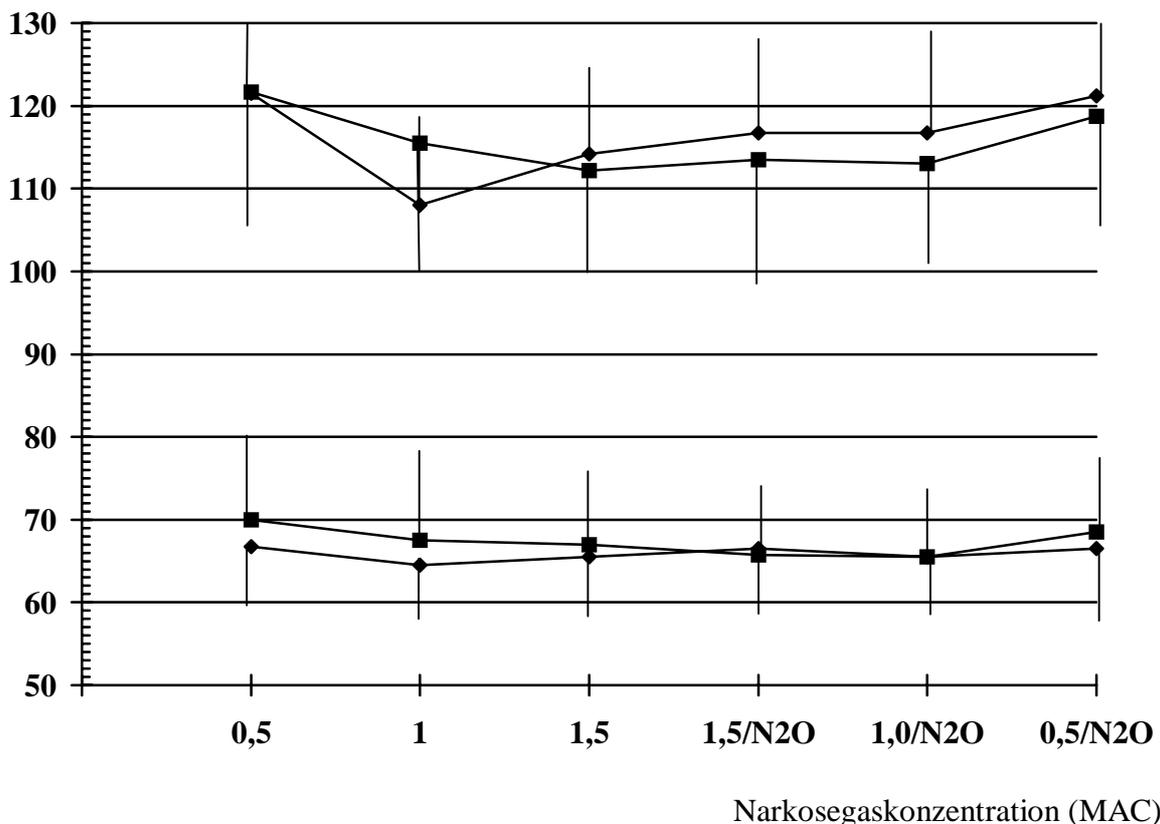


Abbildung 15: Systolischer und diastolischer Blutdruck für Sevofluran (Raute) und Isofluran (Quadrat). Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Einheit: mmHg.

#### 4.4 Herzfrequenz

Die gemessene Herzfrequenz blieb über den gesamten Verlauf der Untersuchung konstant, weder bei den Mittelwertsvergleichen, noch beim Vergleich der beiden Gruppen konnten statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden.

In Tabelle 7 wird die Herzfrequenz für beide Gruppen in n/min aufgeführt.

	Sevofluran			Isofluran		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	73,9	9,4	2,12	78,5	8,7	1,96
<b>1,0 MAC</b>	73,4	13,0	2,91	78,9	9,2	2,07
<b>1,5 MAC</b>	76,8	12,8	2,96	78,2	8,5	1,91
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	79,4	11,9	2,66	79,5	9,7	2,17
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	76,6	12,2	2,74	78,2	8,9	1,99
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	77,5	11,6	2,61	77,5	9,3	2,09

Tabelle 7: Herzfrequenz in n/min. MAC: minimale alveoläre Konzentration, MW: Mittelwert, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert.

## 4.5 Körpertemperatur

Die nasopharyngeal gemessene Körpertemperatur war bereits am Messpunkt III mit 35,85°C im Vergleich zum Ausgangswert 35,98°C signifikant erniedrigt ( $p=0,001$ ). Im weiteren Verlauf der Untersuchung nahm die Körpertemperatur kontinuierlich ab und blieb somit an allen weiteren Messpunkten signifikant unter dem am Messpunkt I gemessenen Wert. Der tiefste gemessene Wert fand sich dabei am Messpunkt VI mit 35,75°C ( $p=0,00001$ ). Der statistisch signifikante Temperaturabfall betrug durchschnittlich 0,4°C, ohne signifikanten Gruppenunterschied (Abb. 16).

Körpertemperatur (°C)

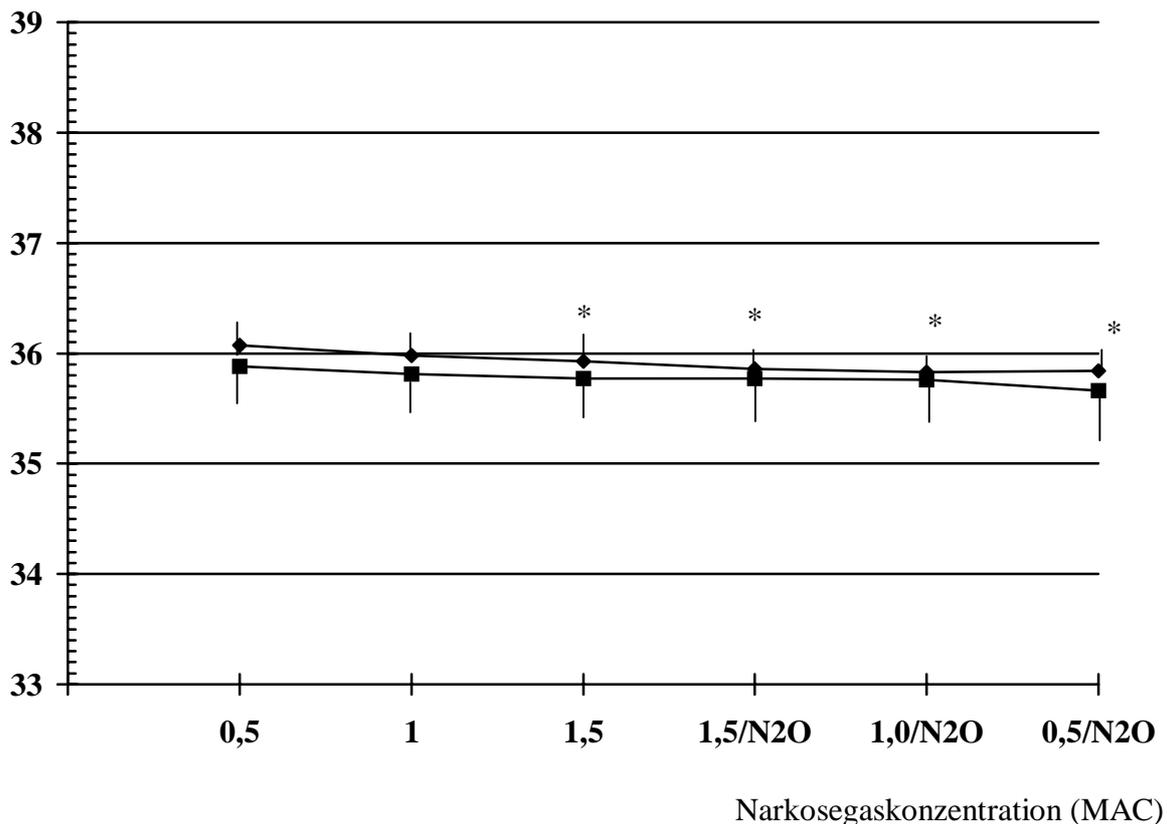


Abbildung 16: Nasopharyngeale Körpertemperatur für Sevofluran (Raute) und Isofluran (Quadrat) in °C. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung. Statistisch signifikante Veränderungen sind wie folgt markiert: \* =  $p < 0,05$  im Vergleich zum Ausgangswert.

#### 4.6 Kurvenbeispiele

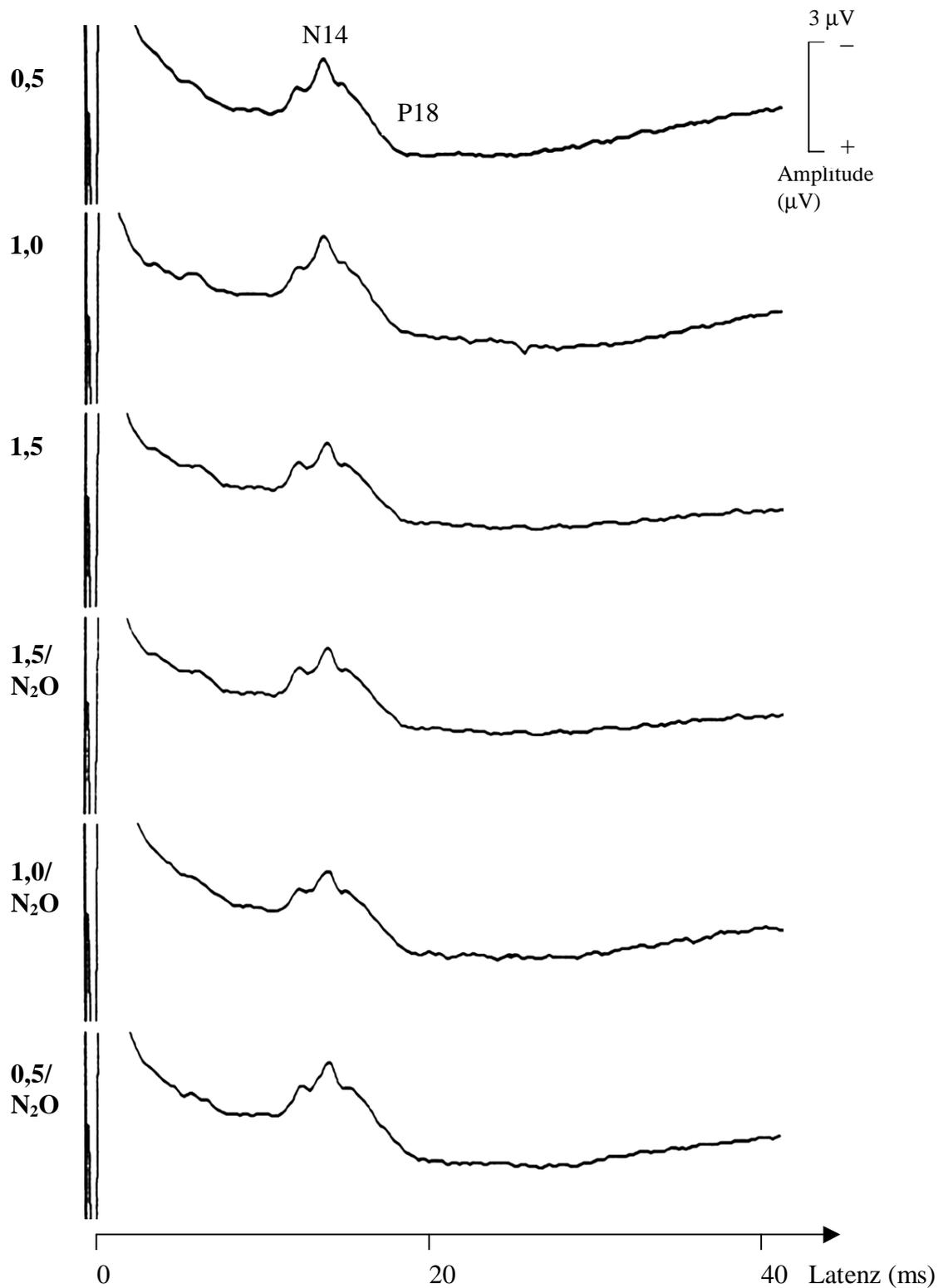


Abbildung 17: Zervikaler Anteil des SEP mit den Gipfeln N14 und P18 unter verschiedenen Konzentrationen von Sevofluran und Lachgas. Latenzen und Amplituden des zervikalen Potentialanteils werden nur geringfügig moduliert.

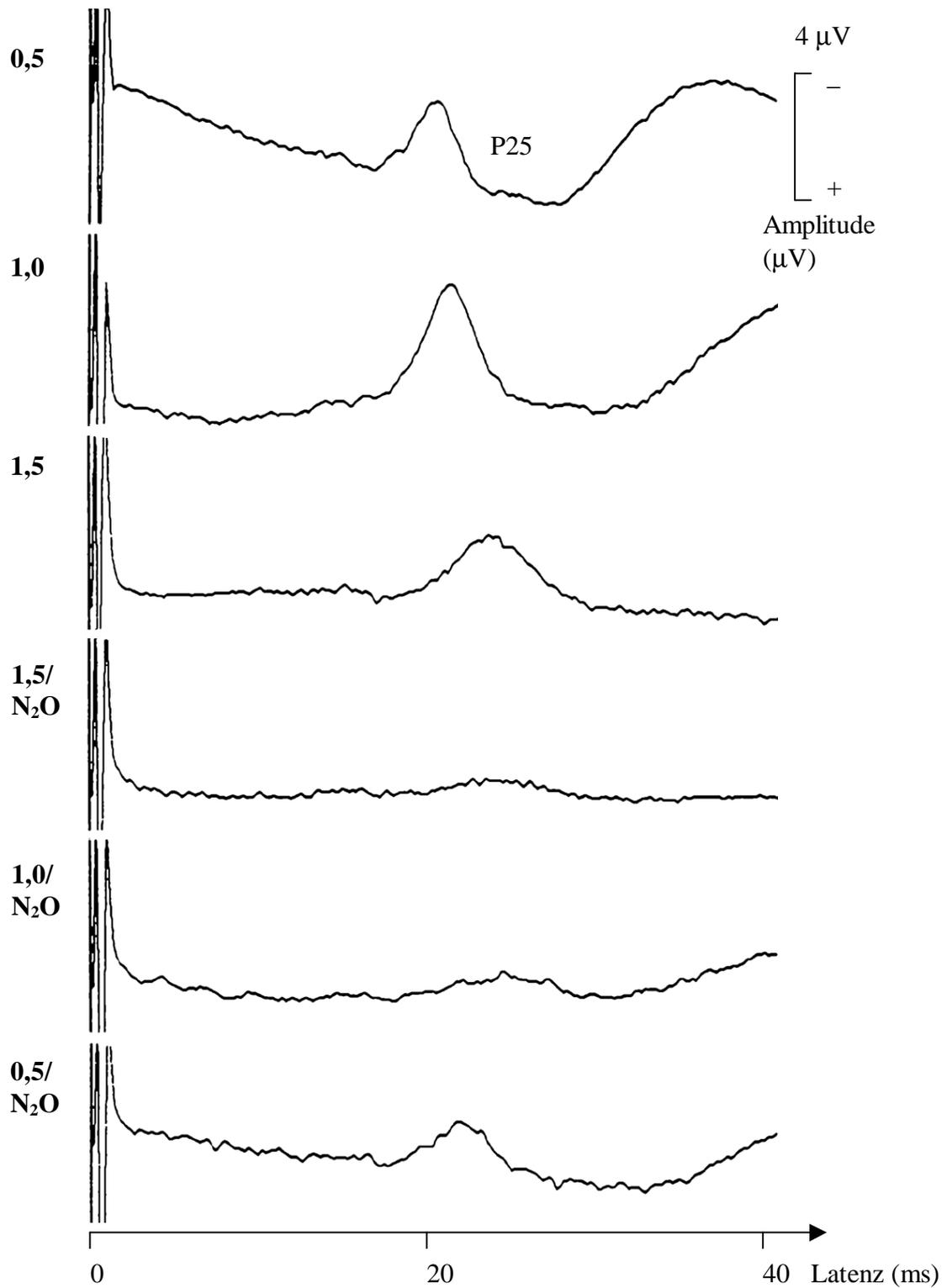


Abbildung 18: Kortikaler Anteil des somatosensorisch evozierten Potentials mit den Gipfeln N20 und P25 unter dem Einfluß verschiedener Konzentrationen von Sevofluran und Lachgas. Am linken Rand der Abbildung wird der jeweilige Messpunkt bezeichnet.

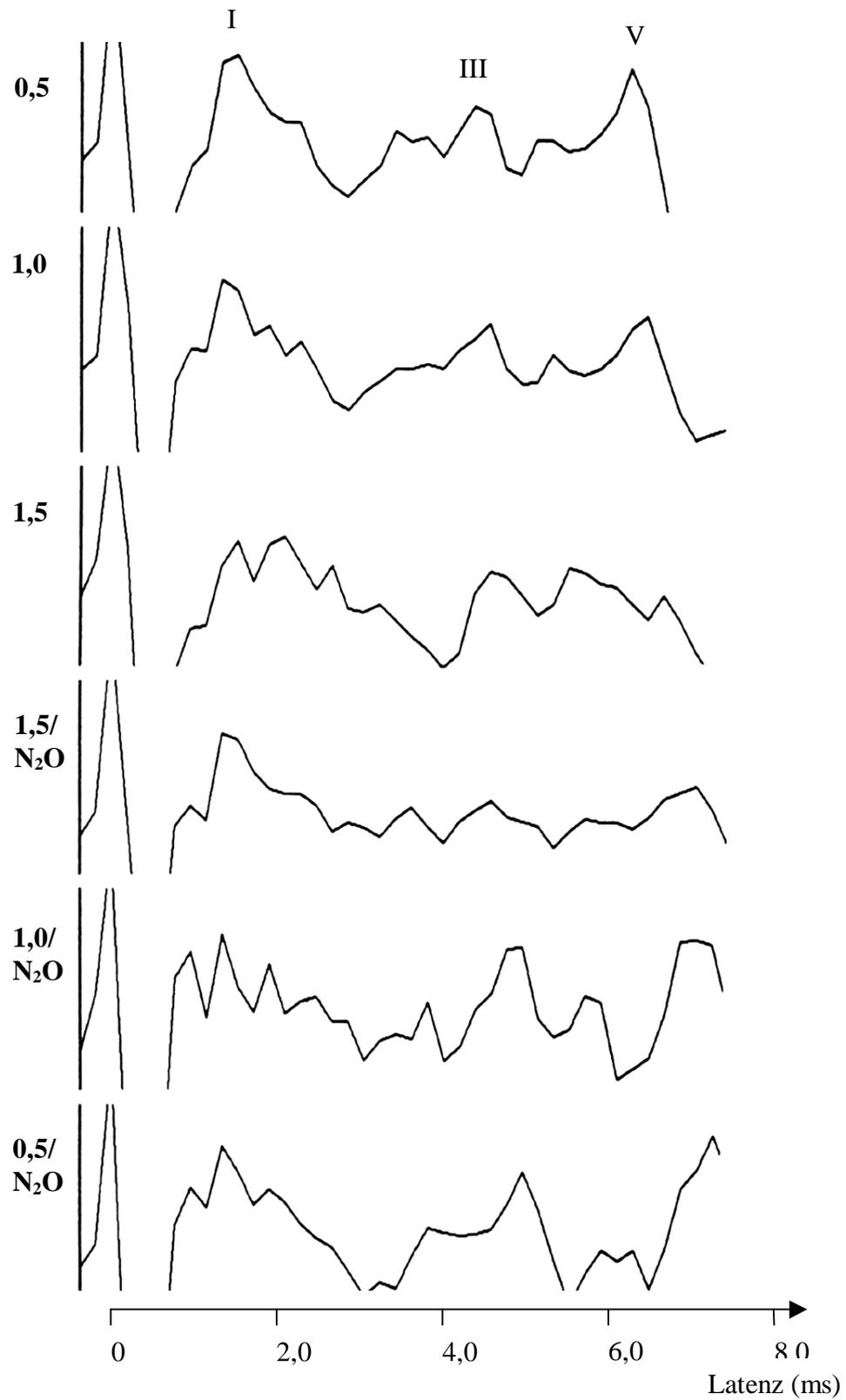


Abbildung 19: BAEP unter dem Einfluß verschiedener Konzentrationen von Sevofluran und Lachgas. Am linken Rand der Abbildung werden die jeweiligen Messpunkte aufgeführt.

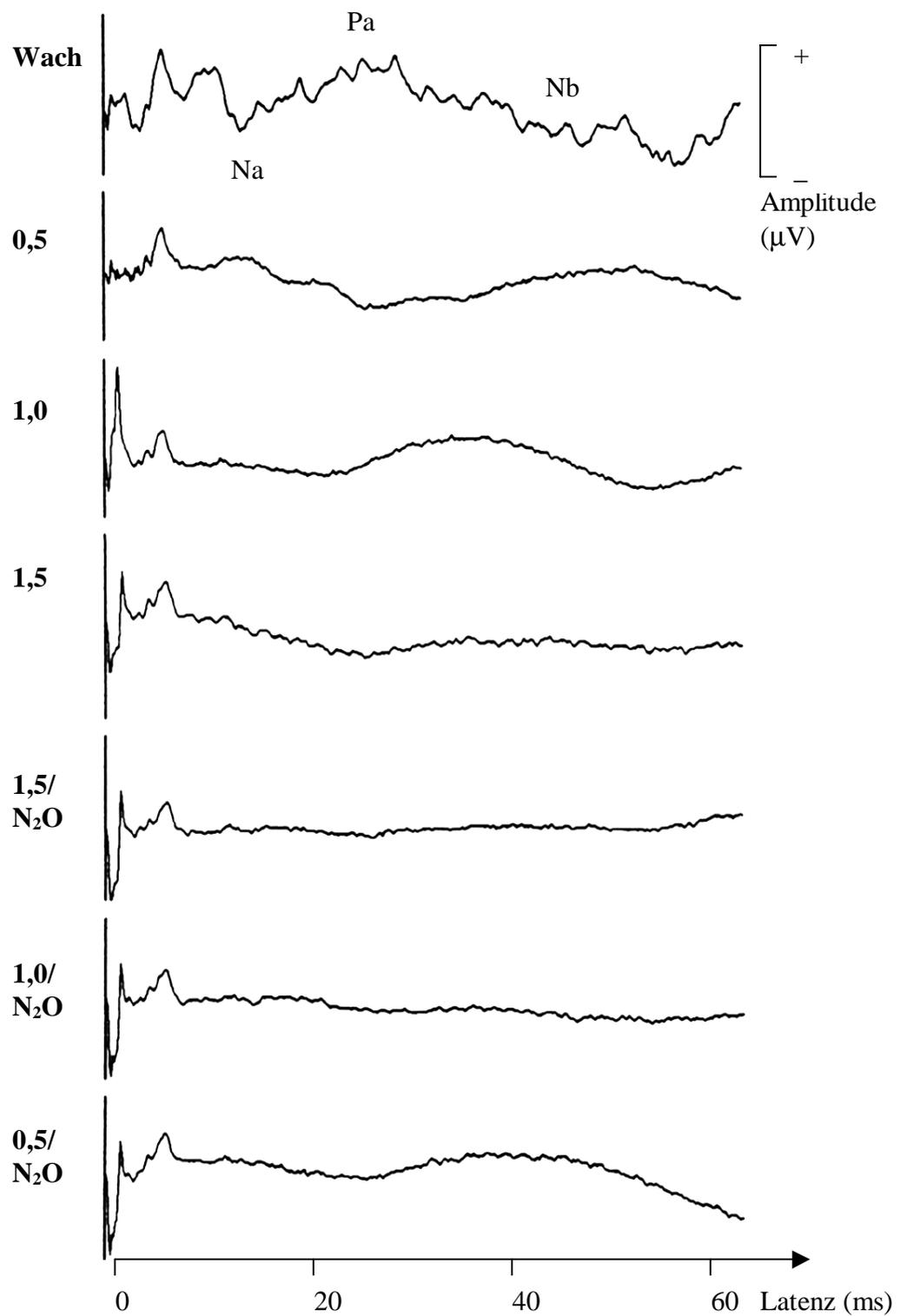


Abbildung 20: MLAEP unter dem Einfluß verschiedener Konzentrationen von Sevofluran und Lachgas. Deutlich ist die Supprimierung der Amplitude des MLAEP bereits ab 1 MAC Sevofluran ohne Lachgas zu erkennen.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale**

Der klinische Stellenwert des perioperativen neurophysiologischen Monitorings ist inzwischen in einer Reihe von Studien belegt worden (9,51,56). SEP-Monitoring ist indiziert, wenn neuronale Strukturen im Rahmen einer Operation durch passagere Ischämien potentiell bedroht sind, da eine Verminderung des zerebralen Blutflusses und eine hierdurch bedingte zerebrale Ischämie in charakteristischer Weise eine Modulation der SEP bewirkt (61). So gilt beispielsweise eine Verlängerung der Latenz des N20P25-Komplexes um mehr als 50% oder eine Verminderung der Amplitude um den gleichen Wert als Zeichen einer zerebralen Ischämie (13).

Besonders im Rahmen der Thrombendarteriektomien der A. carotis interna und bei Operationen an zerebralen Aneurysmen, aber auch in der Herzchirurgie, kommt diese Methode zur Anwendung (86). Dabei korrelieren intraoperative Veränderungen der SEP -insbesondere Supprimierungen des kortikalen Primärkomplexes und Verlängerungen der CCT- und der postoperative neurologische Status gut miteinander (9,51,56,99). So werden die Sensitivität und die Spezifität der Methode von den meisten Autoren zwischen 90% und 100% angegeben (1,14,47).

Bei der Karotisthrombendarteriektomie lassen sich zerebrale Ischämien in Folge des Abklemmens der A. carotis durch intraoperatives SEP-Monitoring gegebenenfalls erkennen, wie beispielsweise *Schweiger* et al. in ihrer Studie an 400 Patienten nachweisen konnten (75). Da im Rahmen dieser Operationen eine zeitweise Abklemmung der betroffenen ACI unumgänglich ist, besteht ein erhebliches cerebrales Ischämierisiko. Unter Zuhilfenahme von SEP kann

intraoperativ entschieden werden, ob die Anlage eines passageren intraluminalen Shunts zur Zerebroprotektion notwendig ist (1). Analog hierzu können auch bei Operationen an Aneurysmen der Hirngefäße drohende neurologische Komplikationen frühzeitig erkannt werden (9,14,51,56). *Mizoi* et al. konnten eine zulässige Verschlusszeit zerebraler Arterien bei Aneurysmaoperationen von 10 Minuten nach der vollständigen Unterdrückung des SEP eruieren (55). In der Kardiochirurgie gilt auch die Detektion sensibler und motorischer Defizite durch Schädigung des Plexus brachialis als möglich (23).

Die Ableitung von SEP wird auch im intensivmedizinischen Bereich zur Einschätzung der Hirnfunktion und der Funktion des peripheren Nervensystems bei komatösen Patienten angewendet. So bietet beispielsweise ein Verlust des frühen Potentials N9, auch „Erb`s-Punkt-Potential“ genannt, das im Plexus brachialis generiert wird, einen Hinweis auf eine Schädigung des peripheren Nervensystems. Ein vollständiger bilateraler Verlust des N20-Potentials bei primär erfolgreich reanimierten Patienten mit Herz-Kreislaufstillstand korreliert praktisch immer mit dem Tode des Patienten oder der Ausbildung eines apallischen Syndroms (61).

Über die Entstehungsorte der einzelnen Komponenten des somatosensorisch evozierten Potentials liegen umfassende Erkenntnisse vor.

So wird die zervikale Komponente des SEP in der Hinterhornregion, beziehungsweise in den dort befindlichen aufsteigenden neuronalen Bahnen, z.B. dem Lemniscus medialis, des Rückenmarks generiert (7,8,92). Der kortikale Anteil des SEP bildet das Korrelat der elektrischen Aktivität im somatosensorischen Kortex im Bereich der Area 3b an der Hinterwand des Sulcus centralis. Außerdem sind vermutlich die Area 4 an der Vorderwand des Sulcus centralis, der Thalamus und die Area 1 an der Entstehung der

Potentialgipfel beteiligt. Die elektrische Erregung in den genannten Regionen überlappt sich dabei zeitlich (8,92).

<b>Autor</b>	<b>N14 (ms)</b>	<b>N20 (ms)</b>	<b>P25 (ms)</b>	<b>CCT (ms)</b>	<b>N14P18 (<math>\mu</math>V)</b>	<b>N20P25 (<math>\mu</math>V)</b>
Djuric et al. (14)	14,3	21,5	25,9	5,9	-	-
Lam et al. (41)	14,0	20,3	-	-	3,0	2,7
Hume et al. (25)	-	-	-	5,7	-	-
Rundshagen et al. (70)	13,6	20,3	25,7	6,7	3,3	-
Thiel (94)	14,1	20,0	-	-	3,2	4,6

Tabelle 8: Angaben über die Mittelwerte der Latenzen (ms) und Amplituden ( $\mu$ V) der Gipfel des SEP aus der Literatur.

Somatosensorisch evozierte Potentiale sind von einer ganzen Reihe verschiedener Faktoren abhängig und können nur unter Kenntnis und Gewichtung dieser Faktoren mit ausreichender Verlässlichkeit interpretiert werden.

Starke Schmerzreize aufgrund intensiver chirurgischer Stimulation, beispielsweise bei Affektion des Periosts, können zu einer Amplitudenvergrößerung des kortikalen Primärkomplexes N20P25 führen. Die Latenzen der einzelnen Gipfel und die CCT bleiben aber weitgehend unbeeinflusst. Ursache hierfür ist möglicherweise eine inadäquate Narkosetiefe bei extremen Schmerzreizen (70).

Die zentrale Überleitungszeit (CCT) und die Latenzen der SEP verändern sich mit dem Alter des Patienten: Die CCT ist bei Personen über 50 Jahren, wenn auch nur um durchschnittlich 0,3 ms, länger als bei jüngeren. Die Amplitude N14P18 beginnt zwischen dem dreißigsten und vierzigsten Lebensjahr kleiner zu werden, und zwar pro Jahr um ca. 0,004  $\mu$ V, während im Gegensatz dazu die

Amplitude N20P25 ab diesem Zeitpunkt um durchschnittlich  $0,055 \mu\text{V}$  größer wird (24).

Die Körpergröße und die Armlänge des Patienten beeinflussen die Latenzen der SEP signifikant: Erhebliche Größenunterschiede der Patienten können Latenzverlängerungen von bis zu 3 ms im kortikalen Potentialanteil bewirken. Dieser Umstand muß bei der Erstellung von Normwerten Berücksichtigung finden (46).

Auch das Geschlecht der Patienten hat einen nicht zu unterschätzenden Einfluß: Die Wellenform des SEP unterscheidet sich deutlich bei Männern und Frauen. Zudem sind die Latenzen der definierten Gipfel bei Männern tendenziell etwas länger als bei Frauen. Die CCT ist bei jugendlichen Männern ebenfalls geringfügig länger, gleicht sich aber ab dem zwanzigsten Lebensjahr wieder an (24,25,46).

Obwohl eine Beeinflussung des SEP durch den arteriellen  $\text{pCO}_2$ , zumindest im Rahmen von 20-50 mmHg, eher unwahrscheinlich ist, wurden die Patienten dieser Studie konsequent normokapnisch beatmet (29).

Eine frühere Studie kommt zu dem Ergebnis, daß eine Abhängigkeit der SEP-Latenzen von der Körpertemperatur, zumindest im Bereich von  $31^\circ\text{C}$  bis  $37^\circ\text{C}$ , nicht zu erwarten ist (46). Andere Autoren berichten hingegen, daß eine lokale Abkühlung die Nervenleitungsgeschwindigkeit pro Grad Celsius um 2,5 m/s verringert, beziehungsweise die mittleren Latenzen um 0,2 bis 0,4 ms verlängert (83,90). Auch eine Hyperthermie hat demnach Latenzverschiebungen und interindividuell unterschiedliche Amplitudenreduktionen zur Folge. Diese Temperaturabhängigkeit läßt sich sowohl für die zervikalen als auch für die kortikalen Anteile des SEP nachweisen (90). Der geringgradige, aber statistisch signifikante Abfall der Körpertemperatur der untersuchten Patienten im Verlaufe

der vorliegenden Studie kann somit durchaus zu einer Beeinflussung der Latenzen und Amplituden der SEP geführt haben.

Methodische Einflüsse der SEP-Diagnostik betreffen die Wahl der Reizfrequenz, des Filters, sowie der Stimulations- und Ableitorte (28).

Die Wahl des Filters beinhaltet eine Selektierung der erfaßten Signale. Da in dieser Studie die langsamen späten SEP-Komponenten keine Berücksichtigung finden sollten, wurde eine untere Grenzfrequenz der Filterbandbreite von 5 (-30) Hz gewählt. Die obere Grenzfrequenz betrug 1.500 Hz. Entsprechend den Empfehlungen in der Literatur wurde die Reizfrequenz auf 3,1/s festgelegt.

Daß volatile Anästhetika einen Einfluß auf Latenz und Amplitude somatosensorisch evozierter Potentiale haben, ist bereits in einer Reihe klinischer Studien beobachtet und nachgewiesen worden. Schon 1973 beschrieben *Clark* und *Rosner*, daß Isofluran, Enfluran und Lachgas somatosensorisch evozierte Potentiale dosisabhängig unterdrücken (12). Eine Reihe weiterer Untersuchungen, insbesondere mit dem Ziel, den Einfluß verschiedener inhalativer und intravenöser Anästhetika auch quantitativ beschreiben zu können, folgten (40,54,67,71,85,87,94,95,96).

Im Vergleich zu den Inhalationsanästhetika supprimieren rein intravenöse Anästhesieregime die SEP nur geringgradig. Unter einer Kombination aus Propofol und Alfentanil beispielsweise lassen sich deutlich größere Amplituden des N20P25-Komplexes ableiten als unter einer balancierten Anästhesie mit Isofluran und Lachgas (73,93). Barbiturate bewirken allerdings eine Latenzverlängerung und Amplitudenreduktion der SEP (37). Eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch das zur Narkoseeinleitung verwendete Thiopental ist aber auszuschließen, da die erste Ableitung frühestens 15 bis 20 Minuten nach

Beginn der Narkose durchgeführt wurde, und die Wirkdauer von Thiopental lediglich 5 bis 10 Minuten beträgt (39).

Grundsätzlich ist der Einsatz von Inhalationsanästhetika aber beim SEP-Monitoring erwünscht, da eine postoperative klinische Beurteilung potentieller neurologischer Defizite relativ rasch erfolgen sollte, und die schnell abflutenden Inhalationsanästhetika deutlich kürzere Aufwachzeiten der Patienten ermöglichen, als rein intravenöse Narkoseverfahren.

Sevofluran bewirkte unter ansteigenden Dosierungen signifikante Latenzzunahmen im Bereich des kortikalen Primärkomplexes N20P25. Die Amplitude der kortikalen Reizantwort wurde unter Sevofluran bei Verzicht auf Lachgas bei 0,5 und 1,0 MAC deutlich kleiner. Diese dosisabhängigen Veränderungen führten in unserer Untersuchung allerdings in keinem Fall zu einem vollständigen Verlust der kortikalen Reizantwort.

Die Supplementierung mit N<sub>2</sub>O resultierte nochmals in einer signifikanten Latenzzunahme und einer noch erheblich stärkeren Supprimierung der Amplitude N20P25. Dies bedeutet, daß bei 0,5 MAC die Amplitude durchschnittlich im Bereich von 4 µV lag und sich auch noch bei 1,5 MAC, also vor der Zugabe von Stickoxydul, knapp unterhalb von 3 µV bewegte, während nach Lachgassupplementierung lediglich etwas mehr als 1 µV erreicht wurde. Bei einem Patienten aus der Sevoflurangruppe war unter 1,5 MAC/N<sub>2</sub>O kein kortikaler Primärkomplex mehr nachweisbar. Die Amplitude erholte sich bei Senkung der inspiratorischen Narkosegaskonzentration auf 1,0 bzw. 0,5 MAC/N<sub>2</sub>O nur sehr unvollständig und blieb weit unter den Werten, die noch bei 1,5 MAC ohne Lachgassupplementierung erreicht wurden.

In der Isoflurangruppe konnte Ähnliches beobachtet werden. Auch hier kam es bereits vor der Zugabe von Lachgas zu einer signifikanten Verlängerung der

Latenzen von N20 und P25. Die Amplitude N20P25 wurde nach N<sub>2</sub>O-Applikation mehr als 50% supprimiert, was sich auch nach Reduktion der inspiratorischen Isoflurankonzentration auf 1,0, bzw. 0,5 MAC nur unwesentlich änderte. Auch die Latenzen erreichten nicht mehr ihre Ausgangswerte.

Ein signifikanter Unterschied in der Beeinflußung von Latenz und Amplitude des kortikalen Primärkomplexes N20P25 zwischen Sevofluran und Isofluran bestand nicht.

Dieses Ergebnis deckt sich im wesentlichen mit den Erkenntnissen aus anderen Studien. Die deutliche Supprimierung der kortikalen Anteile somatosensorisch evozierter Potentiale durch Lachgas ist bereits mehrfach beschrieben worden (40,67,71,85,94,95,96). *Sloan* und *Koht* geben in ihrer Arbeit an, daß die Applikation von 50% N<sub>2</sub>O alleine, also unter Verzicht auf andere volatile Anästhetika, eine signifikante Supprimierung des kortikalen SEP auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes bewirkte. Eine Beeinflußung durch andere Inhalationsanästhetika schließen sie aus, da deren Applikation 30 Minuten vor der SEP-Ableitung beendet wurde (87).

Dieses Ergebnis bestätigt die Studie von *Thiel*, die außerdem den Nachweis erbrachte, daß dies auch in der Kombination mit den halogenierten Anästhetika Halothan, Isofluran und Enfluran gilt. Dabei konnte der supprimierende Effekt der Inhalationsanästhetika auch quantitativ beschrieben werden. In hohen Dosierungen unterdrückte insbesondere Isofluran die kortikale Reizantwort bei 4 von 10 Patienten vollständig. Vergleichbar zur vorliegenden Untersuchung kamen auch bei *Thiel* 66,6 Vol-% Lachgas zur Anwendung. Zusätzlich wird von einer deutlichen Zunahme der Latenz der kortikalen Reizantwort unter Isofluran berichtet. In der vorliegenden Untersuchung wird ebenfalls eine entsprechende, signifikante Latenzverlängerung unter ansteigenden Dosen deutlich, und zwar sowohl bei Isofluran, als auch bei Sevofluran (94).

In der vergleichenden Arbeit von *Thornton*, in der Lachgas und Isofluran in Beziehung gesetzt wurden, wird der deutlich supprimierende Effekt von N<sub>2</sub>O auf die N20P25-Amplitude ebenfalls beschrieben. *Thornton* berichtet, daß das primäre kortikale Potential durch Isofluran signifikant weniger unterdrückt wurde als durch Lachgas. Die Latenzzunahme sei unter Isofluran allerdings stärker ausgeprägt als unter Lachgas (97).

*Lam* gelang es ebenso, die erhebliche Amplitudenreduktion unter Lachgaseinfluß, bei weitgehender Konstanz der Latenzen, zu zeigen. Diese wiederum wurden sowohl durch Isofluran alleine, als auch in einem Isofluran/Lachgasgemisch verlängert (40).

Auch *Porkkala* betont, daß kortikale SEP oberhalb von 1 MAC Isofluran einer deutlichen Latenzverlängerung unterliegen. Die Amplitudenreduktion sei allerdings interindividuell sehr unterschiedlich (67).

Die Studie von *McPherson* zeigt, daß der Einsatz von Enfluran mit der SEP-Diagnostik vereinbar ist und die Amplitude der SEP durch Lachgas erheblich stärker supprimiert wird als durch Enfluran (54).

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß diese Ergebnisse auf Sevofluran übertragbar sind. Wie bereits beschrieben, führt Sevofluran erst in der Kombination mit Lachgas zu einer statistisch signifikanten Unterdrückung der Amplitude des kortikalen Primärkomplexes. Die Latenzen werden unter ansteigenden Dosen von Sevofluran signifikant verlängert.

Die ausgeprägte Depression von N20P25 unter Verwendung von Lachgas kann eine diagnostische Verwertung der SEP erschweren oder sogar unmöglich machen. Im Zweifelsfall sollte deswegen, insbesondere bei niedrigen Ausgangsamplituden, auf die Applikation von Lachgas verzichtet werden.

Anders stellen sich die Verhältnisse bei der zervikalen Reizantwort N14P18 dar. Es konnte zwar eine signifikante Latenzverlängerung unter dem Einfluß ansteigender Dosen von Sevofluran und Isofluran beobachtet werden; allerdings bewegte sich diese in einem zeitlichen Rahmen von nur etwa 0,4 ms. Die Amplitudenreduktion fiel ebenso ausgesprochen gering aus: Eine statistisch signifikante Amplitudenreduktion war ab 1,5 MAC, also bereits ohne Lachgasapplikation, zu konstatieren. Sie war allerdings mit nur 0,6  $\mu$ V gering ausgeprägt und bringt so keine Einschränkung der Beurteilbarkeit des zervikalen Potentials mit sich. Die anschließende Gabe von N<sub>2</sub>O verkleinerte die Amplitude nicht mehr zusätzlich.

Diese dosisabhängigen Modulationen fanden sich ohne Unterschied in beiden Untersuchungsgruppen.

Auch diese Ergebnisse decken sich im wesentlichen mit den Erkenntnissen anderer Autoren. *Thiel* berichtet über die gleichartigen Veränderungen der Latenz von N14 und der Amplitude N14P18 unter den Narkosegasen Halothan, Isofluran und Enfluran. Bei allen Substanzen kam es zu einer zwar statistisch signifikanten, im Gesamtniveau allerdings geringgradigen dosisabhängigen Verlängerung der Latenz N14 und Reduktion der Amplitude. *Thiel* interpretiert diese Latenzzunahme als möglichen Temperatureffekt, da die Tympanaltemperatur im Verlauf der Untersuchung um ca. 0,5°C absank (71,94,95). Unter diesem Aspekt ist möglicherweise auch die Latenzverlängerung von N14 in der vorliegenden Arbeit zu sehen, da auch hier ein signifikanter Abfall der Körpertemperatur um 0,5°C beobachtet werden konnte.

In der Studie von *Thornton* wird die sehr geringe Modulation der zervikalen Komponente des SEP deutlich. Im Vergleich von Isofluran und Lachgas unterschieden sich die geringen Veränderungen von Latenz und Amplitude nicht statistisch signifikant voneinander (96).

*Sclabassi* berichtet ebenfalls, daß der zervikale SEP-Anteil durch Inhalationsanästhetika kaum beeinflusst wird (83).

In dieser Untersuchung wird deutlich, daß Sevofluran sich in seiner Wirkung auf die zervikalen Anteile des SEP nicht von Isofluran unterscheidet.

Die zentrale Überleitungszeit (CCT) verlängert sich entsprechend der Latenz N20 unter dem Einfluß von Sevofluran und Isofluran ohne signifikanten Gruppenunterschied. Die stärksten Verzögerungen ergaben sich bei der Applikation von 1,5 MAC und dann noch einmal bei der Zugabe von Lachgas. Die CCT nahm anschließend wieder ab, liegt aber auch bei 0,5 MAC/N<sub>2</sub>O noch deutlich oberhalb des Ausgangswertes.

Diese Parallelität in der Zunahme der CCT, analog zur Latenzzunahme des kortikalen Potentials, betont auch *Sebel* in seiner Studie. Die Verzögerungen der CCT wurden dabei unter ansteigenden Dosen von Isofluran beobachtet und decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung (84).

Über den gleichen verzögernden Effekt von Isofluran auf die CCT berichtet *Lam*. Lachgas verlängert die CCT nur geringfügig, die Kombination aus Isofluran und Lachgas habe keinen stärker verzögernden Einfluß als die alleinige Gabe von Isofluran (40).

Analog hierzu stellen sich auch die Ergebnisse von *Thiel* dar, der die im wesentlichen gleichartig verzögernde Wirkung der Inhalationsanästhetika Halothan, Enfluran und Isofluran auf die CCT betont. Dabei liegt die verlängernde Wirkung von Isofluran quantitativ zwischen der von Halothan und Enfluran (71,95).

Die vorliegende Studie zeigt, daß sich Sevofluran hinsichtlich der CCT nicht von den etablierten Inhalationsanästhetika unterscheidet.

## 5.2 Akustisch evozierte Potentiale

Die Ableitung früher akustisch evozierter Potentiale (BAEP) dient im wesentlichen der Einschätzung der Hirnstammfunktion. Die Lokalisation eines Defektes der Nervenleitung im Hirnstamm kann durch BAEP-Monitoring bis auf ca. 1 cm genau eingegrenzt werden (42). Dies kann beispielsweise intraoperativ bei verschiedenen Eingriffen, z. B. bei Resektionen von Akustikusneurinomen und bei Operationen im Bereich der hinteren Schädelgrube, von Bedeutung sein. So kann das BAEP-Monitoring, insbesondere in Kombination mit der SEP-Ableitung, die Inzidenz neurologischer Folgeschäden nach Eingriffen an Aneurysmen der hinteren Schädelgrube signifikant reduzieren (47). Zudem lassen sich, auch hier besonders in Kombination mit evozierten Potentialen anderer Modalitäten (visuell und somatosensorisch evozierte Potentiale), prognostische Aussagen bei Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Traumen treffen (36). Zudem ist es möglich, eine topographische Diagnostik von Hörstörungen anhand der BAEP durchzuführen (52).

Die Entstehungsorte des aus fünf Gipfeln bestehenden BAEP, das innerhalb von 10 ms nach Darbietung des akustischen Reizes erscheint, sind weitgehend bekannt. Die einzelnen Gipfel des Potentials spiegeln den Weg der akustischen Reizverarbeitung über die Hörbahn wider. Der Gipfel I wird im auditorischen Bereich des N. vestibulocochlearis (N. VIII) generiert und erscheint mit einer Latenz von 1,5 bis 2,1 ms nach Reizung. Gipfel II entsteht im Nucleus cochlearis und tritt mit einer Latenz von 0,8 bis 1,0 ms nach dem Gipfel I auf. Der Ursprungsort des Gipfels III ist im Bereich der Brücke, nahe der Olive und dem Trapezkörper, zu finden. Er erscheint 2,0 bis 2,3 ms nach dem Gipfel I. Die Gipfel IV und V werden wahrscheinlich im Bereich der oberen Brücke, beziehungsweise in der Nähe des Lemniscus lateralis und des Colliculus inferior

generiert (83). BAEP beweisen somit die primäre Reizaufnahme und Reizweiterleitung bis zum Hirnstamm (76). Neuere Ergebnisse legen allerdings nahe, daß die Entstehung der BAEP möglicherweise komplexeren Ursprungs ist (48).

Im klinischen Bereich hat die Ableitung akustisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) insbesondere zur Einschätzung der Narkosetiefe und der damit verbundenen Erkennung intraoperativer Wachheitszustände, Anwendung gefunden (81). Somit können sie auch in die Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit komatösen Zuständen auf Intensivstationen einbezogen werden (44). Die Annahme, daß akustisch evozierte Potentiale die Tiefe einer Narkose einzuschätzen helfen, erklärt sich durch die Beobachtung, daß AEP ihre Energiemaxima im Frequenzbereich von 30 - 40 Hz haben. Aufgrund experimenteller Erkenntnisse wurde auf die Existenz einer 30 - 40 Hz-Aktivität im ZNS geschlossen, welche die Aufnahme und Verarbeitung sensorischer Reize widerspiegelt. Sollte diese Annahme zutreffen, könnte eine Unterdrückung der MLAEP eine fehlende zentrale Reizverarbeitung und damit eine adäquate Narkosetiefe anzeigen (82).

Der Ursprungsort der einzelnen Komponenten des MLAEP ist allerdings zum großen Teil noch unklar. Wahrscheinlich finden sich die Generatoren der MLAEP-Komponenten medio-lateral entlang des Heschl'schen Gyrus, in dessen Bereich die primäre akustische Reizverarbeitung stattfindet (45). MLAEP treten in einem Zeitfenster von 8 bis 50 ms nach der Stimulation auf. Angaben über Normwerte der Latenzen und der Amplituden der verschiedenen Potentialabschnitte finden sich in der Literatur. Zu beachten ist hierbei, daß die Amplituden eine erhebliche interindividuelle Variabilität aufweisen, während die Latenzen eine relativ geringe Streuung zeigen (43). Die in Tabelle 9 zusammengefaßten Normwerte sind unter Berücksichtigung der Tatsache zu

beurteilen, daß sie zum Teil unter unterschiedlichen Bedingungen erhoben wurden. So gibt *Litscher* beispielsweise sowohl Normwerte aus einer Studie an gesunden Probanden (43), als auch aus einer Arbeit mit Patienten einer operativen Intensivstation, von denen einige ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten hatten und zudem auch nur monaural stimuliert wurden (44), an. Die Daten unterscheiden sich jedoch bei Patienten mit extrazerebralen und Patienten mit zerebralen Erkrankungen nicht signifikant voneinander.

Die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Wachwerte liegen im Referenzbereich der in der Literatur mitgeteilten Daten (Tab. 9).

<b>Autor</b>	<b>Na (ms)</b>	<b>Pa (ms)</b>	<b>Nb (ms)</b>	<b>NaPa (<math>\mu</math>V)</b>	<b>PaNb (<math>\mu</math>V)</b>
Litscher et al. (44)	17,2	29,5	-	2,8	-
Litscher et al. (45)	18,6	33,0	-	3,0	-
Woods & Clayworth (103)	15,8	30,7	-	1,4	0,8
Thornton et al. (98)	-	28	39	-	-
Schwender et al. (79)	18,7	30,1	-	-	-
Schwender et al. (78)	17,6	29,4	45,4	1,5	1,1
Schwender et al. (77)	18,1	30,3	45,4	1,6	1,2
Buettner & Trost (10)	18,1	29,4	38,5	-	-

Tabelle 9: Angaben über die Mittelwerte der Latenzen (ms) und Amplituden ( $\mu$ V) der Gipfel des MLAEP aus der Literatur.

Während die BAEP relativ stabil sind, unterliegen die MLAEP in Latenz und Amplitude einer Reihe von modulierenden Einflüssen. Analog zu den SEP gilt hier, daß diese Modulationen dem Untersucher bekannt sein müssen, um eine zuverlässige Interpretation der AEP möglich zu machen.

Die Latenzen der MLAEP sind geschlechtsabhängig. Frauen weisen im Mittel geringere Latenzen auf als Männer. Ursache ist vermutlich der durchschnittlich

geringere Kopfumfang bei Frauen. Die Amplituden unterliegen hingegen keiner Beeinflußung durch das Geschlecht (43).

Bei älteren Patienten (60 bis 80 Jahre) ist im Mittel eine Verlängerung der Latenz von Pa und eine Vergrößerung der Amplituden NaPa und PaNb zu beobachten, die sich annähernd verdoppeln. Die Latenz von Nb bleibt unverändert. Dies hat auch Auswirkungen auf die Form des MLAEP (103). Diese Veränderungen spiegeln aber möglicherweise audiometrische Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Menschen wider.

Während der arterielle  $p\text{CO}_2$ , zumindest im Bereich zwischen 26 und 54 mmHg, keine Auswirkungen auf die MLAEP hat, kommt es im Zuge einer Erhöhung des arteriellen  $p\text{O}_2$ , beziehungsweise einer zunehmenden Sauerstoffsättigung zu einer Verlängerung der Latenz von Pa und einer Vergrößerung der Amplitude NaPa (44). Wie weiter oben bereits erwähnt, wurde bei der vorliegenden Untersuchung auf normokapnische Verhältnisse geachtet.

Nachweisen läßt sich auch eine Temperaturabhängigkeit der AEP im Sinne einer Verlängerung der Latenz des Gipfels V und einer Amplitudenzunahme bei im physiologischen Rahmen abnehmender Körpertemperatur (44). Obwohl es im Laufe unserer Untersuchung zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Körpertemperatur kam, kann eine relevante Beeinflußung der Untersuchungsergebnisse weitestgehend ausgeschlossen werden, da der Temperaturverlust lediglich  $0,5^\circ\text{C}$  betrug.

Auch die Methodik der Ableitung kann die AEP beeinflussen; dies bezieht sich insbesondere auf die Reizintensität. Eine Erhöhung derselben verkürzt die Latenz des BAEP-Gipfels V und verkürzt die Latenz von Pa, während die Latenz von Na nicht tangiert wird. Ebenso nehmen die Amplituden NaPa und PaNb zu (103). In der vorliegenden Untersuchung wählten wir eine Reizintensität von 70 dB über

der normalen Hörschwelle, um eine, für eine verlässliche Ableitung ausreichende, Amplitudengröße zu garantieren.

Eine Reihe von Studien beschäftigen sich mit der Beeinflussung der BAEP und MLAEP durch die verschiedenen, in der Anästhesie eingesetzten volatilen und intravenösen Substanzen (69,77,78,82,84,85,97,98). Alle bekannten und hierauf untersuchten Allgemeinanästhetika wirken supprimierend auf die MLAEP während BAEP im wesentlichen unbeeinflusst bleiben.

Die Unterdrückung der MLAEP durch Thiopental beschreibt *Schwender* in seiner Arbeit. Thiopental führt zu einer statistisch signifikanten Zunahme der Latenzen und zu einer Amplitudenreduktion bei den akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz. Dieser Effekt ist bis 3 Minuten nach der Injektion von Thiopental nachweisbar, anschließend gehen Latenzen und Amplituden auf die Ausgangswerte zurück (82,98). Da die erste Ableitung in der vorliegenden Untersuchung frühestens 15 Minuten nach der Narkoseeinleitung erfolgte, kann eine Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse durch die Applikation von Thiopental ausgeschlossen werden.

Das rezeptorspezifische Opioid Fentanyl, das auch in der vorliegenden Untersuchung zum Einsatz kam, läßt die MLAEP praktisch unbeeinflusst. Gleiches gilt für das in dieser Arbeit zur Prämedikation verwendete, am Benzodiazepinrezeptor angreifende Midazolam (77,81).

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich eine, am absoluten Wert gemessen zwar geringfügige, statistisch aber signifikante Latenzverlängerung des BAEP-Gipfels V unter ansteigenden Dosen von Sevofluran und Isofluran. Sie betrug lediglich ca. 0,4 ms. Dabei wurden die höchsten Werte bei 1,5 MAC des

jeweiligen Narkosegases nach Zugabe von Lachgas erreicht. Die ebenfalls ausgemessenen Gipfel I und III wiesen keine statistisch nachweisbare Veränderung ihrer Latenzen auf. Dies galt ohne signifikanten Unterschied für beide Gruppen.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Autoren. So beschreibt auch *Thornton*, der in seiner Studie die Wirkung von Enfluran auf AEP untersuchte und von den BAEP nur die Latenz des Gipfels V berücksichtigte, die unter ansteigenden Konzentrationen von Inhalationsanästhetika auftretende Latenzverlängerung desselben (98). In einer weiteren Arbeit vergleicht *Thornton* Enfluran mit Halothan im Hinblick auf die AEP und kommt zu dem Ergebnis, daß es keinen nachweisbaren Unterschied in der Wirkung der beiden Substanzen auf die BAEP gibt. Auch hier führten ansteigende Dosen der genannten Inhalationsanästhetika zu Latenzverlängerungen des Gipfels V (97).

*Sebel* berichtet von einer Zunahme der Latenz des Gipfels V unter ansteigenden Dosen von Isofluran, die zwischen 0,4 und 0,6 ms lag. Abweichend von den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung beschreibt *Sebel* allerdings auch eine Latenzzunahme des Gipfels III. Die Zugabe von 70 Vol% Lachgas bewirkte keine weitere Zunahme der Latenz (84). Eine andere Studie von *Sebel*, in der bis zu 50 Vol% N<sub>2</sub>O zur Anwendung kamen, bestätigt die fehlende Auswirkung von Lachgas auf die Latenzen der BAEP (85).

Die fehlende Auswirkung eines N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-Gemisches auf die Latenzen der BAEP stellte auch *Rosenblum* in seiner Studie fest. Allerdings konnte er auch unter 1,5 Vol-% Enfluran eine Latenzverlängerung des Gipfels V nicht verifizieren. Dieses Ergebnis erklärt sich möglicherweise durch die geringe Größe des untersuchten Patientenkollektivs, das aus nur 6 Probanden bestand (69).

Während sich die BAEP unter dem Einfluß von Anästhetika praktisch stabil verhalten, erfahren die MLAEP erhebliche Modulationen während einer Allgemeinanästhesie. Festzuhalten ist hierbei allerdings, daß rezeptorspezifische Substanzen, wie Opioide oder Benzodiazepine MLAEP nahezu unbeeinflusst lassen, während unspezifisch wirksame Substanzen, zu denen neben den Barbituraten auch die Inhalationsanästhetika gehören, eine erhebliche dosisabhängige Supprimierung bewirken (63,76,77,81).

Diese Erkenntnisse bestätigen auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung und bringen zudem den Nachweis, daß dies auch für Sevofluran gilt. Bereits ab 0,5 MAC des jeweiligen volatilen Anästhetikums war ein nachweisbares MLAEP mit seinen charakteristischen Gipfeln nur noch bei 70% der Patienten der Sevoflurangruppe und nur bei 60% der Patienten aus der Isoflurangruppe ausmessbar. Bei 1,0 MAC Sevo- oder Isofluran ließ sich nur bei 7 der insgesamt 40 Patienten ein MLAEP ableiten. Höhere Konzentrationen und die anschließende Zugabe von Lachgas bewirkten eine vollständige Supprimierung der MLAEP. Erst am Ende des Untersuchungsgangs, bei 0,5 MAC Sevo- oder Isofluran in Kombination mit 65% N<sub>2</sub>O konnte bei 9 Patienten wieder ein ausmessbares Potential verifiziert werden. Ein signifikanter Gruppenunterschied war nicht mehr feststellbar; ob ein Potential bei einer höheren Anästhetikakonzentration nachweisbar war, ist wohl eher interindividueller Variabilität als unterschiedlichen Wirkungen der eingesetzten Inhalationsanästhetika zuzuschreiben. Zudem müssen die Angaben über Latenzen und Amplituden bei höheren Narkosegaskonzentrationen, aufgrund des geringen Umfanges der Stichprobe mit auswertbaren Potentialen, mit Zurückhaltung interpretiert werden. Da der Gipfel V des BAEP an jedem Messpunkt unverändert ableitbar war, was die primäre Reizaufnahme und Reizweiterleitung

bis zum Hirnstamm beweist, können methodische Probleme als Ursache verminderter Ableitbarkeit nicht angenommen werden.

*Schwender* berichtet in einer Studie, in der er unter anderem die Wirkungen von Enfluran und Isofluran auf MLAEP untersucht, daß 1,2 Vol% Isofluran, beziehungsweise 1,6 Vol% Enfluran, jeweils etwa 1 MAC entsprechend, MLAEP zuverlässig unterdrücken (81). Inzwischen liegt auch eine Arbeit von *Schwender* über die Wirkung von Sevofluran vor. Er bestätigt die in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse voll; auch in seiner Arbeit sind die MLAEP unter 1 MAC Sevofluran vollständig unterdrückt. Die Studie von *Schwender* ist allerdings nicht vergleichend angelegt (78).

Über die dosisabhängige Supprimierung von MLAEP durch Enfluran berichtet auch *Thornton* (98), der in einer anderen Arbeit Enfluran mit Halothan im Hinblick auf ihre Wirkung auf MLAEP verglich (96). Erwartungsgemäß unterschied sich Halothan dabei nicht von Enfluran.

Die hier beschriebene Studie zeigt nun, daß akustisch evozierte Potentiale durch Sevofluran qualitativ und quantitativ nicht anders moduliert werden, als die bisher daraufhin untersuchten anderen Inhalationsanästhetika.

## **6 Schlußfolgerung**

Als wesentliches Ergebnis der vorliegenden Arbeit läßt sich festhalten, daß auch unter dem Einsatz von Sevofluran die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale möglich ist. Sevofluran verhält sich in seiner modulierenden Wirkung auf die SEP qualitativ und quantitativ nicht anders als Isofluran. Aufgrund der Dosisabhängigkeit der Unterdrückung der SEP können sowohl Sevofluran, als auch Isofluran in niedrigen Dosierungen, also etwa bis zu 1,0 MAC eingesetzt werden, ohne ein geplantes SEP-Monitoring entscheidend zu beeinträchtigen. In jedem Fall müssen die Anästhetikawirkungen auf die SEP bei der Interpretation intraoperativer Befunde Berücksichtigung finden.

Problematisch kann sich die Kombination mit Lachgas gestalten; die erhebliche Supprimierung der Amplitude des kortikalen Primärkomplexes durch die Anästhetikaeffekte beinhaltet die Gefahr einer Verschleierung zerebraler Ischämien. Deshalb sollte bei niedrigen Ausgangsamplituden nach Möglichkeit auf den Einsatz von N<sub>2</sub>O verzichtet werden.

Anders verhält es sich mit den akustisch evozierten Potentialen. Aufgrund der erheblichen, dosisabhängigen Supprimierung akustisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz, als Zeichen der Unterdrückung übergeordneter Reizverarbeitung auf kortikalem Niveau durch Inhalationsanästhetika, dürfte das MLAEP-Monitoring zur Erkennung zerebraler Ischämien unter einer balancierten Anästhesie nur schwer möglich sein. Ob die Methode tatsächlich eine verbesserte Einschätzung der Narkosetiefe möglich macht, muß sicher noch durch weitere Studien einer Klärung zugeführt werden.

Sevofluran, das als Inhalationsanästhetikum unspezifisch die Unterdrückung elektrischer Hirnaktivität bewirkt, fügt sich nach den hier vorliegenden

Ergebnissen, unter dem Aspekt der Beeinflussung akustisch evozierter Potentiale, nahtlos in die Reihe anderer volatiler Anästhetika ein.

Die Ableitung akustischer Hirnstammpotentiale, die im Rahmen des operativen Monitoring bei einer Reihe von Indikationen etabliert ist, ist auch, trotz leichter Latenzverlängerungen, unter Sevofluran, wie auch unter Isofluran, möglich. Der Zusatz von Lachgas hat keinen entscheidenden Einfluß auf die BAEP und ist somit ebenso mit der Anwendung der Methode problemlos vereinbar.

## **7 Zusammenfassung**

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen wurden, nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung, die Veränderungen somatosensorisch und akustisch evozierter Potentiale unter ansteigenden Dosierungen von Sevofluran und Isofluran bei 40 neurologisch unauffälligen Patienten der ASA-Klassifizierung I - III untersucht. Außerdem sollte geklärt werden, welchen Einfluß die zusätzliche Applikation von Lachgas auf SEP und AEP hat.

Die Patienten, die sich einem elektiven allgemeinchirurgischen Eingriff unterziehen mußten, wurden in zwei Untersuchungsgruppen randomisiert und erhielten entweder Sevofluran oder Isofluran.

Die Narkoseinduktion erfolgte, nach Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam, unter Verwendung von 5-7 mg Thiopental pro kgKG, 2 mg Vecuronium, 0,1 mg Fentanyl und Succinylcholin in einer Dosierung von 1 mg/kgKG zur Intubation. Unter normokapnischen Verhältnissen erfolgt die Beatmung zunächst mit einem Sauerstoff/Luftgemisch bei einer inspiratorischen O<sub>2</sub>-Konzentration von 50%. Nach Erreichen eines Konzentrationsgleichgewichtes zwischen In- und

Expiration, frühestens aber 15 Minuten nach Narkoseeinleitung, wurden bei 0,5, 1,0 und 1,5 MAC Sevofluran bzw. Isofluran die SEP und AEP abgeleitet, auf Festplatte gespeichert und anschließend mittels eines Cursors ausgemessen. Weitere Ableitungen erfolgten nun nach Zugabe von 65% Lachgas in einem N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>-Gemisch unter Zurücknahme der Konzentration des jeweiligen Narkosegases bei 1,5, 1,0 und 0,5 MAC. Unter Zugrundelegung einer MAC von 0,6, 1,2 und 1,7 Vol-% für Isofluran, beziehungsweise 1,3, 1,8 und 2,2 Vol-% für Sevofluran, wurden äquipotente anästhetische Dosen erreicht.

Hämodynamische Standardparameter und die Körpertemperatur wurden zu jedem Messzeitpunkt registriert und gingen in die statistische Auswertung ein.

Die Ableitung der SEP erfolgte, nach Reizung des N. medianus der rechten Hand, unter Verwendung auf der Hautoberfläche angebrachter Elektroden. Die zervikale Aktivität wurde in Höhe des zweiten Halswirbelkörpers, die kortikale über dem kontralateralen sensorischen Kortex, 2 cm hinter C3 als C3', entsprechend dem internationalen 10-20-System, registriert.

Ausgemessen wurden die Latenzen der Gipfel N14 und P18 und die Amplitude N14P18 als Ausdruck der zervikalen Reizantwort, sowie die Latenzen der Gipfel N20 und P25 und die Amplitude N20P25 als Zeichen der kortikalen Reizverarbeitung. Die zentrale Überleitungszeit (CCT) wurde durch einfache Subtraktion der Latenz des Gipfels N14 von der Latenz des Gipfels N20 errechnet.

Die Ableitung der AEP erfolgte nach binauraler Reizung unter Verwendung von Kopfhörern durch Oberflächenelektroden über dem Mastoid (A1/A2) und dem Vertex (Cz). Registriert wurde die Latenz der frühen akustisch evozierten Potentiale mit ihren Gipfeln I, III und V als Zeichen der Reizaufnahme und Reiztransduktion bis zum Hirnstamm und die Latenz der Gipfel Na, Pa und Nb,

sowie die Amplituden NaPa und PaNb der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz als Ausdruck der kortikalen Reizverarbeitung.

Die Applikation ansteigender Konzentrationen von Sevofluran oder Isofluran bewirkte, ohne statistisch signifikanten Gruppenunterschied, eine Latenzverlängerung im Bereich der zervikalen Anteile des SEP. Sie betrug allerdings im Gesamtniveau nur 0,4 ms. Die zusätzliche Applikation von Lachgas bewirkte keine zusätzliche Latenzverlängerung. Analog hierzu kam es auch zu einer Supprimierung der Amplitude der zervikalen Reizantwort, die mit etwa 0,6  $\mu$ V ebenfalls nur gering ausfiel. Auch hier führte die Zugabe von Lachgas nicht zu einer signifikanten Veränderung im Sinne einer weiteren Amplitudenunterdrückung.

Der kortikale Primärkomplex erfuhr durch Sevofluran und Isofluran ebenfalls eine Latenzverlängerung, die aber im Niveau sehr viel deutlicher ausfiel. Die Zugabe von Lachgas erbrachte eine weitere Verzögerung der Latenz. Die Amplitude des kortikalen Primärkomplexes erfuhr unter ansteigenden Dosen des jeweiligen Inhalationsanästhetikums eine progrediente Abnahme. Nach Applikation von Lachgas kam es zu einer rapiden Supprimierung der Reizamplitude, so daß bei zwei Patienten kein kortikales Potential mehr nachweisbar war. Durch die Reduktion der Narkosegaskonzentration erholte sich die Amplitude nur sehr unvollständig. Ein signifikanter Gruppenunterschied war nicht nachweisbar.

Die CCT verzögerte sich, entsprechend der weitgehenden Konstanz der Latenz von N14 und der deutlichen Verlängerung der Latenz von N20, unter ansteigenden Dosen beider untersuchten Inhalationsanästhetika erheblich. Die stärkste Verzögerung der CCT erbrachte die Zugabe von Lachgas bei einer MAC von 1,5 des jeweiligen Narkosegases. Auch hier konnte kein Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen festgestellt werden.

Im Bereich der akustisch evozierten Potentiale wiesen die Latenzen der BAEP eine weitgehende Konstanz gegenüber Sevofluran und Isofluran auf. Die Latenzverlängerung des Gipfels V war zwar signifikant, betrug aber lediglich ca. 0,3 ms. Dies galt wiederum ohne Unterschied für beide Substanzen. Lachgas hatte keinen Einfluß auf die Latenzen der BAEP.

Massiv unterdrückt wurden die MLAEP, sowohl durch Sevofluran, als auch durch Isofluran, so daß schon bei 0,5 MAC des jeweiligen Narkosegases nur noch bei knapp zwei Dritteln aller Patienten ein nachweisbares Potential vorhanden war. Bei 1,0 MAC ließ sich sogar nur noch bei 7 der 40 Patienten ein MLAEP verifizieren; höhere Konzentrationen bewirkten ohne Ausnahme eine vollständige Supprimierung der MLAEP. Erst bei 0,5 MAC in Kombination mit Lachgas konnten wieder bei 10 Patienten Potentiale mit geringen Amplituden ausgemessen werden.

Intraoperatives Monitoring unter Verwendung somatosensorisch evozierter Potentiale scheint unter klinisch üblichen Dosierungen von Sevofluran und Isofluran möglich zu sein. Dabei sollte eine MAC von 1,0 des jeweiligen Inhalationsanästhetikums aber nach Möglichkeit nicht überschritten werden, da sonst Anästhetikaeffekte eine potentielle zerebrale Ischämie verschleiern könnten. Problematisch ist der Einsatz von Lachgas, da es erhebliche supprimierende Wirkung auf die kortikalen Anteile des SEP hat. Aus diesem Grund sollte bei geringen Ausgangsamplituden auf eine Lachgasapplikation verzichtet werden. Eine Alternative wäre in einem solchen Fall die Anwendung eines rein intravenösen Therapieregimes.

Frühe akustisch evozierte Potentiale sind ohne weiteres auch unter einer Narkose mit Sevofluran und Isofluran diagnostisch auswertbar. Dies gilt ohne Einschränkung auch für die Kombination mit Lachgas. Die erhebliche

Supprimierung akustisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz durch die untersuchten volatilen Anästhetika macht ihre Nutzung zur Erkennung zerebraler Ischämien unmöglich. Hier stellt die Anwendung rezeptorspezifischer Substanzen möglicherweise eine Alternative dar. Ob MLAEP zur Einschätzung der Narkosetiefe dienen können, muß durch weitere Studien geklärt werden.

## **8 Literaturverzeichnis**

1. Ahn, S.S. und Concepcion, B. Intraoperative monitoring during carotid endarterectomy. *Seminars in Vascular Surgery* 8 (1):29-37, 1995.
2. Brandt, L. Cerebrales Monitoring in der Anästhesie - historischer Überblick und klinische Relevanz. In: *Cerebrales Monitoring in der Anästhesie*, herausgegeben von Brandt, L., Melsungen: Bibliomed Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, 1988, 13-36.
3. Brazier, M.A.B. Pioneers in the discovery of evoked potentials. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 59:2-8, 1984.
4. Brown, ,Jr. Sevoflurane: introduction and overview. *Anesthesia & Analgesia* 81:S1-S3, 1995.
5. Brown, ,Jr. und Frink, E.J. The safety of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 79 (1):201-202, 1993.
6. Brown, ,Jr. und Frink, E.J. Editorial: Whatever happened to sevoflurane?. *Canadian Journal of Anaesthesia* 39 (3):207-209, 1992.
7. Buchner, H., Schildknecht, M., und Ferbert, A. Spinale und subkortikale somatosensibel evozierte Potentiale: Vergleich mit der Lokalisation spinaler, medullärer und pontiner Läsionen und im Hirntod. *EEG-EMG* 22:51-61, 1991.

8. Buchner, H. und Scherg, M. Analyse der Generatoren früher kortikaler somatosensibel evozierter Potentiale (N. medianus) mit der Dipolquellenanalyse: Erste Ergebnisse. *EEG-EMG* 22:62-69, 1991.
9. Buchthal, A. und Belopavlovic, M. Somatosensory evoked potentials in cerebral aneurysm surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 9:493-497, 1992.
10. Buettner, U.W. und Trost, E. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz. *EEG-EMG* 16:145-147, 1985.
11. Büch, H.P. und Büch, U. Narkotika. In: *Pharmakologie und Toxikologie*, herausgegeben von Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., und Starke, K., B.I. Wissenschaftsverlag, 1994, 233-252.
12. Clark, D. und Rosner, B. Neurophysiologic effects of general anesthetics: I. The electroencephalogram and sensory evoked responses in man. *Anesthesiology* 38:564-582, 1973.
13. D'Addato, M., Pedrini, L., und Vitacchiano, G. Intraoperative cerebral monitoring in carotid surgery. *European Journal of Vascular Surgery* 7 (Suppl. A):16-20, 1993.
14. Djuric, S., Milenkovic, Z., Klopčic-Spevak, M., und Spasic, M. Somatosensory Evoked Potential Monitoring During Intracranial Surgery. *Acta Neurochirurgica* 119:85-90, 1992.

15. Ducart, A., Adnet, P., Renaud, B., Riou, B., und Krivosic-Horber, R. Malignant hyperthermia during sevoflurane administration. *Anesthesia & Analgesia* 80:609-611, 1995.
16. Eger, E.I., Martin, J.L., und Tinker, J.H. The safety of sevoflurane has not been adequately established. *Anesthesia & Analgesia* 82 (2):431-433, 1996.
17. Eger, E.I. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 80:906-922, 1994.
18. Eger, E.I. und Johnson, B.H. Rates of Awakening from Anesthesia with I-653, Halothane, Isoflurane, and Sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 66:977-982, 1987.
19. Eger, E.I. Isoflurane: a review. *Anesthesiology* 55:559-576, 1981.
20. Frink, E.J., Malan, T.P., Atlas, M., Dominguez, L.M., DiNardo, J.A., und Brown, ,Jr. Clinical Comparison of Sevoflurane and Isoflurane in Healthy Patients. *Anesthesia & Analgesia* 74:241-245, 1992.
21. Frink, E.J., Malan, T.P., Morgan, S.E., Brown, E.A., Malcolmson, M., und Brown, ,Jr. Quantification of the Degradation Products of Sevoflurane in Two CO<sub>2</sub> Absorbants during Low-flow Anesthesia in Surgical Patients. *Anesthesiology* 77:1064-1069, 1992.
22. Grundy, B.L. Intraoperative monitoring of sensory-evoked potentials. *Anesthesiology* 58:72-87, 1983.

23. Hickey, C., Gugino, L.D., Aglio, L.S., Mark, J.B., Son, S.L., and Maddi, R. Intraoperative Somatosensory Evoked Potential Monitoring Predicts Peripheral Nerve Injury during Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 78:29-35, 1993.
24. Hume, A.L., Cant, B.R., Shaw, N.A., und Cowan, J.C. Central somatosensory conduction time from 10 to 79 years. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 54:49-54, 1982.
25. Ikuta, T. and Furuta, N. Sex differences in the human group mean SEP. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 54:449-457, 1982.
26. Jantzen, J.P. *Isofluran-Kompendium*. Wiesbaden: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1990
27. Jasper, H.H. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 10:371-375, 1958.
28. Jörg, J. und Gerhard, H. Methodische Einflüsse bei der SEP-Diagnostik (Reizfrequenz, Filter, Stimulations- und Ableiteort). *EEG-EMG* 16:134-137, 1985.

29. Kalkman, C.J., Boezeman, E.H., Ribberink, A.A., Oosting, J., Deen, L., und Bovill, J.G. Influences of changes in arterial carbon dioxide tension on the electroencephalogram and posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials during Alfentanil/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 75:68-74, 1991.
30. Katoh, T. und Kazuyuki, I. The Minimum Alveolar Concentration (MAC) of Sevoflurane in Humans. *Anesthesiology* 66:301-303, 1987.
31. Kharasch, E.D., Karol, M.D., Lanni, C., und Sawchuk, R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 82:1369-1378, 1995.
32. Kharasch, E.D., Armstrong, A.S., Gunn, K., Artru, A., Cox, K., und Karol, M.D. Clinical sevoflurane metabolism and disposition II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 82:1379-1388, 1995.
33. Kharasch, E.D. Biotransformation of sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia* 81:S27-S38, 1995.
34. Kimura, T., Watanabe, S., Asakura, N., Inomata, S., Okada, M., und Taguchi, M. Determination of end-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar anesthetic concentration in adults. *Anesthesia & Analgesia* 79 (2):378-381, 1994.

35. Klinker, R. Gleichgewichtssinn, Hören, Sprechen. In: *Physiologie des Menschen*, herausgegeben von Schmidt, R.F. und Thews, G., Berlin Heidelberg:Springer Verlag, 1987,p. 291-319.
36. Kochs, E. und Bischoff, P. Neurophysiologisches Monitoring. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 28 (2):109-112, 1993.
37. Kochs, E. Zerebrales Monitoring. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 26:363-374, 1991.
38. Kress, H.G. Molekulare und zelluläre Wirkungen der Inhalationsanaesthetika. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 27:93-100, 1992.
39. Kretz, F.J., Schäffer, J., und Eyrich, K. Pharmakologie. In: *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, Berlin, Heidelberg:Springer Verlag, 1995,p. 30-46.
40. Lam, A., Sharar, S., Mayberg, T., und Eng, C. Isoflurane compared with nitrous oxide anaesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory-evoked potentials. *Canadian Journal of Anaesthesia* 41 (4):295-300, 1994.
41. Lerman, J., Davis, P.J., Welborn, L.G., Orr, R.J., Rabb, M., Carpenter, R., Motoyama, E., Hannallah, R., und Haberkern, C.M. Induction, recovery, and safety characteristics of sevoflurane in children undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology* 84:1332-1340, 1996.

42. Lim, Y.C., Doblár, D.D., und Fisher, W. Intraoperative monitoring of brainstem auditory evoked potentials during resection of a cavernous hemangioma in the fourth ventricle: An indirect monitor of the fifth and seventh nerves. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 6:128-131, 1994.
43. Litscher, G. und Neumann, I. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz: Interindividuelle Variabilität. *EEG-EMG* 26:53-59, 1995.
44. Litscher, G., Schwarz, G., und Prietl, B. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz: Normbereiche und Ergebnisse bei Intensivpatienten. *EEG-EMG* 25:235-243, 1994.
45. Liégeois-Chauvel, C., Musolino, A., Badier, J.M., Marquis, P., und Chauvel, P. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 92:204-214, 1994.
46. Mamoli, B., Dal-Bianco, P., und Dorda, W. Der Einfluss der Körpergröße, der Armlänge, des Geschlechts und der Temperatur auf die SSEP-Latenzen. *EEG-EMG* 16:138-144, 1985.
47. Manninen, P., Patterson, S., Lam, A., Gelb, A., und Nantau, W. Evoked potential monitoring during posterior fossa aneurysm surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia* 41 (2):92-97, 1994.

48. Martin, W.H., Pratt, H., und Schwegler, J.W. The origin of the human auditory brain-stem response wave II. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 96:357-370, 1995.
49. Mason, D. ., Higgins, D., Boyd, S. ., und Lloyd-Thomas, A. . Sequential measurement of the median nerve somatosensory evoked potential during isoflurane anaesthesia in children. *British Journal of Anaesthesia* 69:567-569, 1992.
50. Masuhr, K. ., Neumann, M. Die neurologische Untersuchung. In: *Neurologie*, Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1996, p. 78.
51. Matsuda, M., Kidooka, M., Nakazawa, T., Kyoshima, K., und Handa, J. Intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials in patients with cerebral aneurysm - Correlation between central conduction time and postoperative neurological status. *Neurologia Medico Chirurgia* 31:13-17, 1991.
52. Maurer, K. Akustisch evozierte Potentiale und topische Diagnostik im Zentralnervensystem. *EEG-EMG* 16:148-154, 1985.
53. Mazze, R.I. The Safety of Sevoflurane in Humans. *Anesthesiology* 77:1062-1063, 1992.
54. McPherson, R.W., Mahla, M., und Traystman, R. Effects of anesthetic gases on somatosensory evoked potentials during narcotic anesthesia. *Anesthesiology* 59 (3):A 319, 1983. (Abstract)

55. Mizoi, K. und Yoshimoto, T. Permissible Temporary Occlusion Time in Aneurysm Surgery as Evaluated by Evoked Potential Monitoring. *Neurosurgery* 33:434-440, 1993.
56. Mizoi, K. und Yoshimoto, T. Intraoperative monitoring of the somatosensory evoked potentials and cerebral blood flow during aneurysm surgery - Safety evaluation for temporary vascular occlusion. *Neurologia Medico Chirurgia* 31:318-325, 1991.
57. Mongan, P.D. Intraoperative evoked potentials: an overview. *Seminars in perioperative nursing* 2:13-19, 1993.
58. Morio, M., Fujii, K., Satoh, N., und Tamura, T. The safety of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 79 (1):200-201, 1993.
59. Nakajima, R., Nakajima, Y., und Ikeda, K. Minimum alveolar concentration of Sevoflurane in elderly patients. *British Journal of Anaesthesia* 70:273-275, 1993.
60. Nuscheler, M., Conzen, P.F., Schwender, D., und Peter, K. Fluoridinduzierte Nephrotoxizität: Fakt oder Fiktion?. *Der Anaesthesist* 45 (Suppl. 1):S 32-S 40, 1996.
61. Nuwer, M.R. Electroencephalograms and evoked potentials - Monitoring cerebral function in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery Clinics of North America* 11:647-659, 1994.

62. Ochiai, R., Toyoda, Y., Nishio, I., Takeda, J., Sekiguchi, H., Fukushima, K., und Kohda, E. Possible association of malignant hyperthermia with sevoflurane anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 74 (4):616-618, 1992.
63. Özdamar, Ö. und Kraus, N. Auditory middle-latency responses in humans. *Audiology* 22:34-49, 1983.
64. Osawa, M., Shingu, K., Murakawa, M., Adachi, T., Kurata, J., Seo, N., Murayama, T., Nakao, S., und Mori, K. Effects of sevoflurane on central nervous system electrical activity in cats. *Anesthesia & Analgesia* 79 (1):52-57, 1994.
65. Otsuka, H. und Kemmotsu, O. Malignant hyperthermia during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 75 (5):867, 1992.
66. Picton, T.W., Hillyard, S.A., Krausz, H.I., und Galambos, R. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 36:179-190, 1974.
67. Porkkala, T., Jäntti, V., Kaukinen, S., und Häkkinen, V. Somatosensory evoked potentials during isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38:206-210, 1994.
68. Quasha, A.L., Eger, E.I., und Tinker, J.H. Determination of MAC. *Anesthesiology* 53:315-334, 1980.

69. Rosenblum, S., Gal, T., und Ruth, R. Brainstem auditory evoked potentials during enflurane and nitrous oxide anesthesia in man. *Anesthesiology* 57 (3):A159, 1982. (Abstract)
70. Rundshagen, I., Kochs, E., und Schulte am Esch, J. Surgical stimulation increases median nerve somatosensory evoked responses during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 75:598-602, 1995.
71. Russ, W., Thiel, A., Gerlach, H., und Hempelmann, G. Die Wirkung von Lachgas und Halothan auf somatosensorisch evozierte Potentiale nach Stimulation des Nervus medianus.. *Anästhesie Intensivtherapie Notfallmedizin* 20:186-192, 1985.
72. Saito, S., Goto, F., Kadoi, Y., Takahashi, T., Fujita, T., und Mogi, K. Comparative clinical study of induction and emergence time in sevoflurane and enflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 33:389-390, 1989.
73. Scheepstra, G.L., De Lange, J.J., Booij, L.H.D.J., und Ros, H.H. Median nerve evoked potentials during propofol anesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 62:92-94, 1989.
74. Schweiger, H., Dinkel, M., und Lang, W. Risikoreduktion in der Carotischirurgie durch SEP-Monitoring. *Vasa* 35:21, 1992.
75. Schweiger, H., Kamp, H.-D., und Dinkel, M. Somatosensory-evoked potentials during carotid artery surgery: experience in 400 operations. *Surgery* 109 (5):602-609, 1991.

76. Schwender, D., Dauderer, M., Klasing, S., Conzen, P.F., Finsterer, U., und Peter, K. Intraoperative Wachheit und akustisch evozierte Potentiale. *Der Anaesthetist* 45 (Suppl. 1):S 46-S 51, 1996.
77. Schwender, D., Weninger, E., Schnatmann, N., Mulzer, S., Klasing, S., und Peter, K. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz während Anästhesie mit Sufentanil. *Der Anaesthetist* 44:478-482, 1995.
78. Schwender, D., Conzen, P.F., Klasing, S., Finsterer, U., Pöppel, E., und Peter, K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. *Anesthesia & Analgesia* 81:817-822, 1995.
79. Schwender, D., Kaiser, A., Klasing, S., Peter, K., und Pöppel, E. Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 80 (3):493-501, 1994.
80. Schwender, D., Klasing, S., Tassani, P., Rimkus, T., Faber-Züllig, E., und Peter, K. Akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz unter ansteigenden Dosierungen von Fentanyl. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 28:285-291, 1993.
81. Schwender, D., Madler, C., Klasing, S., Pöppel, E., und Peter, K. Monitoring intraoperativer akustischer Reizverarbeitung mittels akustisch evozierter Potentiale. *Infusionstherapie Transfusionsmedizin* 20:272-276, 1993.

82. Schwender, D., Keller, I., Klasing, S., und Madler, C. Der Einfluss von Thiopental auf die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz (AEPML) und ihre Frequenzanalyse. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 26:375-380, 1991.
83. Sclabassi, R.J., Kalia, K.K., Sekhar, L., und Jannetta, P.J. Assessing brain stem function. *Neurosurgery Clinics of North America* 4:415-431, 1993.
84. Sebel, P., Ingram, D., Flynn, P., Rutherford, C., und Rogers, H. Evoked potentials during isoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 58:580-585, 1986.
85. Sebel, P. ., Flynn, P. ., und Ingram, D. . Effect of nitrous oxide on visual, auditory and somatosensory evoked potentials. *British Journal of Anaesthesia* 56:1403-1407, 1984.
86. Seubert, C., Lehmann, A., Gust, R., und Bohrer, H. Anästhesie in der Carotischirurgie. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 29 (4):195-202, 1994.
87. Sloan, B. und Koht, A. Depression of cortical somatosensory evoked potentials by nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia* 57:849-852, 1985.
88. Smith, I., Nathanson, M.H., und White, P.F. The role of sevoflurane in outpatient anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 81:S67-S72, 1995.

89. Smith, I., Ding, Y., und White, P.F. Comparison of Induction, Maintenance, and Recovery Characteristics of Sevoflurane-N<sub>2</sub>O and Propofol-Sevoflurane-N<sub>2</sub>O with Propofol-Isflurane-N<sub>2</sub>O Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 74:253-259, 1992.
90. Streng, H. Somatosensorisch evozierte Potentiale bei mässiger Hyperthermie. *EEG-EMG* 22:157-163, 1991.
91. Sturm, D.P., Eger, E.I., Johnson, B.H., Steffey, E.P., und Ferrell, L.D. Toxicity of Sevoflurane in Rats. *Anesthesia & Analgesia* 66:769-773, 1987.
92. Stöhr, M. und Riffel, B. Generatoren der somatosensorisch evozierten Potentiale nach Armnervenstimulation. *EEG-EMG* 16:130-133, 1985.
93. Taniguchi, M., Nadstawek, J., Pechstein, U., und Schramm, J. Total Intravenous Anesthesia for Improvement of Intraoperative Monitoring of Somatosensory Evoked Potentials during Aneurysm Surgery. *Neurosurgery* 31:891-897, 1992.
94. Thiel, A. Einflüsse volatiler Anästhetika auf das somatosensorisch evozierte Potential des Menschen nach Stimulation des Nervus medianus. *Inauguraldissertation*, Giessen, 1986
95. Thiel, A. und Gerlach, H. Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) unter Halothan- und Isoflurananästhesie. *Der Anaesthesist* 35:142, 1986.

96. Thornton, C., Creagh-Barry, P., Jordan, C., Luff, N.P., Doré, C.J., Henley, M., und Newton, D.E.F. Somatosensory and auditory evoked responses recorded simultaneously: differential effects of nitrous oxide and isoflurane. *British Journal of Anaesthesia* 68:508-514, 1992.
97. Thornton, C., Heneghan, C., James, M., und Jones, J.G. Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *British Journal of Anaesthesia* 56:315-323, 1984.
98. Thornton, C., Catley, D. ., Jordan, C., Lehane, J. ., Royston, D., und Jones, J. . Enflurane anaesthesia causes graded changes in the brainstem and early cortical auditory evoked response in man. *British Journal of Anaesthesia* 55:479-484, 1983.
99. Tiberio, G., Floriani, M., Giulini, S.M., Bonardelli, S., Portolani, N., Pulcini, G., Guarneri, B., De Maria, G., Antonini, L., Tomasoni, G., und Renato, F. Monitoring of somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy: Relationship with different haemodynamic parameters and clinical outcome. *European Journal of Vascular Surgery* 5:647-653, 1991.
100. Wallin, R., Regan, B., Napoli, M., und Stern, I. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesthesia & Analgesia* 54:758-765, 1975.
101. Wiesner, G., Wild, K., Merz, M., und Hobbhahn, J. Aufwachzeiten, Kreislaufverhalten und unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von Sevofluran und Enfluran. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 30:290-296, 1995.

102. Wiesner, G., Schwürzer, S., Hörauf, K., und Hobbhahn, J. Aufwachzeiten, Kreislaufverhalten und unerwünschte Wirkungen bei Anwendung von Sevofluran und Isofluran. *Der Anaesthetist* 43:587-593, 1994.
103. Woods, D.L. und Clayworth, C.C. Age-related changes in human middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 65:297-303, 1986.
104. Zilles, K. und Rehkämper, G. Auditorisches System. In: *Funktionelle Neuroanatomie*, Berlin Heidelberg:Springer Verlag, 1993,p. 211-227.
105. Zilles, K. und Rehkämper, G. Schmerz und Temperatur. In: *Funktionelle Neuroanatomie*, Berlin Heidelberg:Springer Verlag, 1993,p. 266-282.

## 9 Ergebnistabellen

### 9.1 SEP, zervikaler Anteil

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	14,2	1,2	0,28	14,3	1,1	0,26
<b>1,0 MAC</b>	14,4	1,2	0,27	14,4	1,1	0,26
<b>1,5 MAC</b>	14,7 *	1,2	0,28	14,6 *	1,0	0,24
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	14,9 *	1,2	0,27	14,6 *	1,1	0,25
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	14,9 *	1,2	0,28	14,6 *	1,0	0,24
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	14,8 *	1,2	0,22	14,6 *	1,2	0,27

Tabelle 10: Latenzen von N14 (ms). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* Statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (p < 0,05)

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	18,0	1,1	0,25	18,2	1,0	0,23
<b>1,0 MAC</b>	18,2	1,2	0,28	18,5	1,0	0,23
<b>1,5 MAC</b>	18,6 *	1,4	0,33	18,6 *	1,0	0,23
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	18,7 *	1,5	0,34	18,7 *	0,9	0,21
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	18,7 *	1,3	0,29	18,8 *	0,9	0,20
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	18,8 *	1,2	0,28	18,7 *	0,9	0,22

Tabelle 11: Latenzen von P18 (ms). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (p < 0,05)

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	2,9	1,0	0,24	2,8	1,0	0,23
<b>1,0 MAC</b>	2,7	1,0	0,24	2,7	0,9	0,21
<b>1,5 MAC</b>	2,4 *	0,9	0,22	2,5 *	0,8	0,19
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	2,3 *	0,9	0,20	2,3 *	0,7	0,17
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	2,2 *	0,7	0,17	2,4 *	0,8	0,18
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	2,5	0,9	0,21	2,5	0,9	0,21

Tabelle 12: Amplituden von N14P18 ( $\mu$ V). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration,  $\pm$ SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,05$ ).

## 9.2 SEP, kortikaler Anteil

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	20,6	1,7	0,36	21,1	1,5	0,34
<b>1,0 MAC</b>	21,4 *	1,5	0,38	21,7 *	1,5	0,35
<b>1,5 MAC</b>	22,9 * #	1,4	0,32	22,8 * #	1,3	0,31
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	24,2 * #	1,6	0,37	23,6 * #	1,3	0,30
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	23,4 *	1,4	0,33	23,1 *	1,4	0,33
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	22,4 * #	2,3	0,52	22,1 * #	1,5	0,35

Tabelle 13: Latenzen von N20 (ms). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration,  $\pm$ SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,05$ ), # statistisch signifikant im Vergleich zum vorherigen Wert ( $p < 0,05$ ).

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	25,3	2,9	0,65	25,5	3,0	0,67
<b>1,0 MAC</b>	25,9	2,1	0,47	26,5	3,6	0,82
<b>1,5 MAC</b>	28,3 * #	1,6	0,37	28,1 * #	3,0	0,69
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	29,6 *	1,3	0,31	29,1 *	2,5	0,58
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	29,4 *	1,8	0,42	28,8 *	2,2	0,50
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	27,7 *	2,7	0,63	28,0 *	2,5	0,58

Tabelle 14: Latenzen von P25 (ms). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,05$ ), # statistisch signifikant im Vergleich zum vorherigen Wert ( $p < 0,05$ ).

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	4,2	2,2	0,51	3,0	2,0	0,45
<b>1,0 MAC</b>	3,4	1,2	0,29	2,4	1,4	0,33
<b>1,5 MAC</b>	2,7 *	1,1	0,26	2,1 *	1,5	0,35
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	1,3 * #	0,8	0,18	1,2 * #	1,0	0,24
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	1,4 *	0,8	0,19	1,2 *	0,9	0,21
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	1,7 *	0,8	0,19	1,6 *	1,1	0,25

Tabelle 15: Amplituden von N20P25 (µV) MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,05$ ), # statistisch signifikant im Vergleich zum vorherigen Wert ( $p < 0,05$ ).

### 9.3 CCT

	Sevoflurann=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	6,4	0,8	0,18	6,7	0,6	0,14
<b>1,0 MAC</b>	7,0	1,0	0,24	7,2	0,9	0,22
<b>1,5 MAC</b>	8,2 * #	0,9	0,20	8,1 * #	1,0	0,24
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	9,3 * #	1,3	0,29	9,0 * #	1,2	0,28
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	8,4 *	1,3	0,31	8,5 *	1,2	0,28
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	7,6 * #	1,9	0,44	7,5 * #	1,2	0,27

Tabelle 16: Zentrale Überleitungszeit (CCT) (ms). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,05$ ), # statistisch signifikant im Vergleich zum vorherigen Wert ( $p < 0,05$ ).

### 9.4 BAEP

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	1,9	0,2	0,57	1,9	0,2	0,46
<b>1,0 MAC</b>	1,9	0,2	0,64	1,9	0,2	0,59
<b>1,5 MAC</b>	1,9	0,3	0,68	2,0	0,3	0,72
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	2,1	0,3	0,79	2,0	0,2	0,54
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	2,0	0,3	0,69	2,0	0,2	0,65
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	1,9	0,3	0,72	1,9	0,2	0,47

Tabelle 17: Latenzen des Gipfels I (ms). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	4,3	0,4	0,96	4,3	0,4	0,96
<b>1,0 MAC</b>	4,4	0,4	0,92	4,4	0,4	0,93
<b>1,5 MAC</b>	4,4	0,3	0,83	4,4	0,4	0,94
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	4,4	0,4	0,93	4,5	0,4	0,10
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	4,4	0,4	0,98	4,5	0,4	0,10
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	4,4	0,4	0,99	4,4	0,4	0,10

Tabelle 18: Latenzen des Gipfels III (ms). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	6,6	0,5	0,11	6,7	0,3	0,73
<b>1,0 MAC</b>	6,8	0,5	0,12	6,8	0,3	0,82
<b>1,5 MAC</b>	6,9 *	0,6	0,13	6,9 *	0,4	0,92
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	6,9 *	0,6	0,13	7,1 *	0,4	0,89
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	6,9 *	0,5	0,11	7,1 *	0,4	0,98
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	6,9 *	0,6	0,13	7,1 *	0,4	0,97

Tabelle 19: Latenzen des Gipfels V (ms). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,05$ ).

## 9.5 Hämodynamische Standardparameter

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	121,5	9,8	2,20	121,7	15,9	3,55
<b>1,0 MAC</b>	108,0	10,0	2,24	115,5	15,5	3,47
<b>1,5 MAC</b>	114,2	11,1	2,49	112,2	11,9	2,67
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	116,7	12,1	2,72	113,5	15,5	3,48
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	116,7	13,4	2,99	113,0	12,1	2,72
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	121,2	12,7	2,85	118,7	12,8	2,87

Tabelle 20: Systolischer Blutdruck (mmHg). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	66,7	6,1	1,37	70,0	10,6	2,37
<b>1,0 MAC</b>	64,5	6,0	1,35	67,5	11,1	2,50
<b>1,5 MAC</b>	65,5	7,0	1,57	67,0	9,3	2,09
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	66,5	7,0	1,58	65,7	7,9	1,78
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	65,5	6,4	1,44	65,5	8,7	1,95
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	66,5	8,7	1,95	68,5	9,0	2,02

Tabelle 21: Diastolischer Blutdruck (mmHg). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert

## 9.6 Körpertemperatur

	Sevofluran n=20			Isofluran n=20		
	MW	±SD	SEM	MW	±SD	SEM
<b>0,5 MAC</b>	36,0	0,2	0,63	35,8	0,3	0,74
<b>1,0 MAC</b>	35,9	0,1	0,44	35,8	0,3	0,68
<b>1,5 MAC</b>	35,9 *	0,2	0,50	35,7 *	0,2	0,65
<b>1,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	35,8 *	0,1	0,41	35,7 *	0,2	0,65
<b>1,0 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	35,8 *	0,1	0,37	35,7 *	0,2	0,65
<b>0,5 MAC/N<sub>2</sub>O</b>	35,8 *	0,1	0,43	35,6 *	0,4	0,90

Tabelle 22: Nasopharyngeale Körpertemperatur (°C). MW: Mittelwert, MAC: Minimale alveoläre Konzentration, ±SD: Standardabweichung, SEM: Standardabweichung vom Mittelwert, \* statistisch signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ( $p < 0,05$ ).

## 10 Abkürzungsverzeichnis

A.....	Arteria
ACI.....	Arteria carotis interna
ASA.....	American society of anesthesiologists
AEP.....	Akustisch evozierte Potentiale
BAEP.....	akustisch evozierte Potentiale kurzer Latenz
C.....	Celsius
CCT.....	central conduction time (Zentrale Überleitungszeit)
cm.....	Zentimeter
dB.....	Dezibel
EP.....	Evozierte Potentiale
F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> .....	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
kg.....	Kilogramm
KG.....	Körpergewicht
LLAEP.....	akustisch evozierte Potentiale langer Latenz
mA.....	Milliampere
MAC.....	minimale alveoläre Konzentration
mg.....	Milligramm
MLAEP.....	akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz
min.....	Minute
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
ms.....	Millisekunden
MW.....	Mittelwert
N.....	Nervus
N VIII.....	Nervus vestibulocochlearis (8. Hirnnerv)
s.....	Sekunden

±SD.....Standardabweichung  
SEM.....Standardabweichung vom Mittelwert  
SEP.....somatosensorisch evozierte Potentiale  
TIVA.....Totale intravenöse Anästhesie  
Vol.-%.....Volumenprozent  
μV.....Mikrovolt

## **11 Nachwort**

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht, in:

- Schindler, E., Thiel, A. Müller, M., Milosevic, M., Langer, C. und Hempelmann, G. Veränderungen somatosensorisch evozierter Potentiale nach Sevofluran und Isofluran. *Der Anästhesist* 45:S52-S56, 1996
- Schindler, E., Müller, M., Milosevic, M. und Wozniak, G. Modulation akustisch evozierter Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) unter Sevofluran im Vergleich zu Isofluran. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 32:S108, 1997

Bedanken möchte ich mich bei:

Fr. Dr. Stauß-Rath von der Firma *ABBOTT* für ihre ausgesprochen freundliche und hilfsbereite Unterstützung der Studie,

den Mitarbeitern der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, besonders Herrn PD Dr. Achim Thiel, Dr. Kai Wulf, Fr. Heinz und Fr. König, sowie Fr. Böhmer für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ehrenfried Schindler für seinen unermüdlichen Einsatz und seine herausragende Betreuung der Arbeit.

Zuletzt möchte ich mich noch bei den Patienten bedanken, die das Zustandekommen dieser Studie möglich gemacht haben.

## 12 Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: Milosevic  
Vorname: Markus  
Geburtstag: 18.12.1968  
Geburtsort: Hamburg  
Anschrift: Chemnitzer Str. 8  
35415 Pohlheim  
Familienstand: ledig

### **Schulbildung:**

1975-1979 Grundschole in Hamburg-Harburg  
1979-1985 Gymnasium Göhlbachtal, Hamburg-Harburg  
1985-1988 Gymnasium Hochdahl, Erkrath-Hochdahl  
13.06.1988 Abitur

### **Ziviler Ersatzdienst:**

01.09.1988-30.04.1990 Malteser Hilfsdienst, Düsseldorf

### **Hochschulbildung:**

WS 1990/91-WS 1996/97 Studium der Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen  
22.04.1997 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### **Arzt im Praktikum:**

01.06.1997-30.11.1998 Anästhesieabteilung der Herzzentrum Frankfurt AG, Frankfurt am Main (Leiter: Dr. med. M. El Gindi, Dr. med. W. Freter)

### **Assistenzarzt:**

Seit 01.12.1998 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main (Leiter: Prof. Dr. R. Dudziak)