

**Optimierung der Ableitung akustisch evozierter Potentiale mittels
Modifikationen der Messkonfiguration an wachen Probanden**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Stephan Eric Straßmann

aus Duisburg

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. B.W. Urban

2. Gutachter: PD Dr. Thomas Kral

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.04.2010

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universitätsklinik Bonn

Direktor: Prof. Dr.med. Andreas Hoeft

Pour les „crevettes“ de ce monde.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Einleitung	10
1.1 Narkosetiefenmessung	10
1.1.1 Intraoperative Wachheit.....	10
1.1.2 Überdosierung der Narkotika.....	11
1.1.3 Erforschung von Wirkungsweisen von Anästhetika	11
1.2 Methoden der Narkosetiefenmessung	12
1.2.1 vegetative Zeichen.....	12
1.2.2 isolierter Unterarm	12
1.2.3 EEG-Messung, BIS™, SEF	12
1.2.4 Evozierte Potentiale.....	13
1.3 Grundlagen der AEP/ MLAEP.....	14
1.3.1 Ursprung und Einteilung des akustisch evozierten Potentials	14
1.4 Probleme bei der Messung des MLAEP	19
1.4.1 Reproduzierbarkeit	19
1.5 Praktische Verbesserungsmöglichkeiten der MLAEP-Messung	23
1.5.1 Ableitorte	23
1.5.2 Lautstärke.....	25
1.5.3 Filtereinstellungen.....	25
1.6 Zielsetzung	25
2 Material und Methoden	27
2.1 Probanden	27
2.1.1 Probandenkollektiv	27
2.1.2 Hörvermögen der Probanden	27
2.1.3 Aufmerksamkeitsgrad der Probanden	27
2.2 Gerät.....	27
2.3 Kopfhaube	28
2.4 Ableitungen.....	28
2.5 Messbedingungen	29
2.5.1 Messort und Umfeld.....	29

2.5.2	1. Messreihe Filtereinstellungen und Lautstärke.....	29
2.5.3	2. Messreihe Filtereinstellungen und Lautstärke.....	29
2.6	Signalanalyse	30
2.6.1	Detektion des PAR	30
2.6.2	Latenzen und Amplituden	30
2.6.3	Visueller Vergleich der Signalspuren	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Einfluss der Lautstärke auf das Signal über A1-Fpz	32
3.1.1	Mittelspuren aller Probanden über A1-Fpz mit 70 dB, 50 dB und 30 dB Stimulationslautstärke.....	32
3.1.2	Variationen der Spuren über A1-Fpz zwischen den Probanden sowie mit unterschiedlichen Stimulationslautstärken.....	37
3.1.3	Zusammenfassung Kapitel 3.1	39
3.2	Einfluss unterschiedlicher Ableitungen auf die Signalspuren.....	40
3.2.1	AEP-Spuren aller Probanden bei 70 dB, Ableitungen A1-Fpz, C3-T3, C3- T5, F7-T5.....	40
3.2.2	AEP-Spuren der einzelnen Probanden bei 70 dB, Ableitungen A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5	42
3.2.3	AEP-Spuren aller Probanden bei 50 dB und 30 dB, Ableitungen A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5	44
3.2.4	Gemittelte Spuren aller Probanden in den temporalen Ableitungen mit 70, 50 und 30 dB Stimulationslautstärke	47
3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 3.2.....	49
3.3	Filtereinfluss auf das Signal.....	50
3.3.1	Proband mit PAR A1-Fpz mit unterschiedlichen Filtern.....	50
3.3.2	Vergleich der gemittelten Spuren bei 70 dB <i>Notch</i> -Filter an und aus bei gleichen Probanden in vier verschiedenen Ableitungen	56
3.4	Latenzen und Amplituden der Mittelspuren.....	58
3.4.1	Auswertung der Maxima und Minima.....	58
3.5	Form des MLAEP	60
T3.5.1	Die artefaktarmen Kurven des MLAEP	60
3.5.2	Die temporalen Ableitungen im Vergleich zum „Referenz-AEP“	61

3.5.3	Die notwendige Stimulationslautstärke zwecks MLAEP-Erfassung	63
3.5.4	Die Ableitung C3-T5 mit drei verschiedenen Stimulationslautstärken im Vergleich zum „Referenz-AEP“ bei den Einzelprobanden	64
3.5.5	Ergebnisse des Kapitels 3.5	66
3.6	Zusammenfassung Ergebnisse	66
4	Diskussion.....	67
4.1	Diskussion der eigenen Daten	67
4.1.1	Anzahl der Probanden, Probandenkollektiv, Statistik	67
4.1.2	Zeitpunkt der Messung, PAR Variationen.....	68
4.1.3	Kopfhäubenverwendung, Variation der Elektrodenposition	68
4.1.4	Datenverarbeitung off-Line mit Excel und Matlab	69
4.1.5	Visuell-komparative Auswertung der Kurven und Vermessung der Latenzen und Amplituden	69
4.2	Vergleich unserer Daten mit der Literatur	71
4.2.1	Auswahl der Ableitungen	71
4.2.2	Reproduzierbarkeit der temporalen MLAEP-Spuren im Vergleich zu in der Literatur veröffentlichten Spuren.....	72
4.2.3	Latenzvergleich mit in der Literatur veröffentlichten Daten	75
4.2.4	Amplitudenvergleich mit in der Literatur veröffentlichten Daten.....	77
4.2.5	Effekt der Stimulationslautstärkenreduktion auf das Signal	77
4.2.6	Effekt von Filter auf das Signal	77
4.2.7	Auftreten des PAR	78
4.3	Bedeutung der Ergebnisse dieser Studie.....	79
4.3.1	Ableitungsvariation	79
4.3.2	Vermeidung von Filtern.....	80
4.3.3	Signalakquirierungsdauer	81
4.3.4	Elektrodenvariationen	81
4.3.5	Stimulationslautstärke.....	82
4.3.6	OP-Bedingungen	82
4.3.7	Ausblick in die Zukunft.....	82
5	Zusammenfassung	84
6	Anhang	85

7	Literatur.....	86
8	Danksagung.....	92

Abkürzungsverzeichnis

Ag	Silber
AgCl	Silberchlorid
AEP	akustisch evoziertes Potential (acoustic evoked potential)
BAEP	Hirnstamm-Generiertes akustisch evoziertes Potential (brainstem acoustic evoked potential)
BIS™	Bispectral Index
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
EP	evoziertes Potential
LLAEP	akustisch evoziertes Potential längerer Latenz (long latency acoustic evoked potential)
MLAEP	akustisch evoziertes Potential mittlerer Latenz (middle latency acoustic evoked potential)
nHL	Norm-Hörschwelle (normalized hearing level)
PAR	Postaurikularis Reflex
SEF	spektrale Eckfrequenz

1 Einleitung

1.1 Narkosetiefenmessung

Im Rahmen der Entwicklung der Anästhesie von einer einfachen Mononarkose bis hin zur heutigen Kombinationsanästhesie gehört die Abschätzung der Narkosetiefe zu den Kernaufgaben des Anästhesisten. Es soll auf der einen Seite eine zu flache, auf der anderen Seite eine zu tiefe Narkose vermieden werden. Eine zu flache Narkose führt zu intraoperativer Wachheit und eventuell suboptimalen Operationsbedingungen, eine zu tiefe Narkose zu unerwünschten hämodynamischen Komplikationen oder Verschlechterung von Prozesszeiten im Operationsbereich (Mayer et al., 2007), unter Umständen sogar nach neueren Studien zu einer Verschlechterung der Mortalität oder Morbidität (Monk et al., 2005). Durch eine funktionierende Narkosetiefenmessung könnte das Verständnis für die Wirkweise von Anästhetika verbessert werden.

1.1.1 Intraoperative Wachheit

Wachheit unter Narkose (*Awareness*) gehört bis heute zu den Komplikationen der Allgemeinanästhesie, die Inzidenz wird insgesamt mit 0,1-0,2% (Ghoneim et al., 2009; Sandin et al., 2000), je nach Patientengruppe mit bis zu 43% angegeben (Domino et al., 1999). Typische Risikogruppen stellen kardiochirurgische, traumatologische sowie geburtshilfliche Anästhesien dar. Während in den USA die Zahl der *Awareness*-Ereignisse fällt, steigt die Anzahl der Klagen aufgrund von *Awareness* und machten 1999 2 % der Gesamtklagen gegen Anästhesisten in den USA aus.

Intraoperative Wachheit wird typischerweise durch Erinnerung an die Operation charakterisiert, im Sinne einer expliziten Erinnerung an das Ereignis. Dies kann von Erinnerung an Gesprächen während der OP bis hin zur Wahrnehmung stärkster Schmerzen und Panikanfällen reichen. In diesen Fällen sind schwerste psychologische Folgen im Sinne eines posttraumatischen Stresssyndromes beschrieben.

Die Möglichkeit der Formung eines impliziten Gedächtnisses unter Allgemeinanästhesie gilt als erwiesen, allerdings ist noch ungeklärt, welche Auswirkungen dies auf den Patienten haben kann (Dobrunz et al., 2007; Jones, 1994; Schwender et al., 1997).

Intraoperative Wachheit stellt also auch heute eine ernstzunehmende Komplikation im Rahmen einer Allgemeinanästhesie dar, mit z. T. weit reichenden Folgen sowohl für den Patienten als auch für den Anästhesisten.

1.1.2 Überdosierung der Narkotika

Bei inadäquater zu tiefer Narkose kann es zu vermeidbaren intraoperativen und postoperativen Komplikationen kommen. Einzelne Studien berichten, wenn auch umstritten, von einer erhöhten Mortalität nach Allgemeinanästhesien mit tiefen Narkosen (gemessen mit dem Aspect™-Monitor)(Lindholm et al., 2009; Monk et al., 2005).

Aufgrund der physiologischen Veränderungen im Alter und damit niedrigeren Anästhetikabedarfs (Eger, 2001; Morgan et al., 2005) ist in der geriatrischen Patientengruppe mit einer Häufung von zu tiefen Narkosen zu rechnen. Da die Häufigkeit von Operationen an diesen Patienten aus demographischen Gründen steigt, nimmt dieses Problem eine immer zentralere Stellung im Alltag des Anästhesisten ein.

Gerade in Zeiten von zunehmendem Kostendruck und gesteigerter Beachtung von Prozessoptimierung im gegenwärtigen Gesundheitssystem steigt der Wunsch nach gut steuerbaren Narkosen (Mayer et al., 2007; Punjasawadwong et al., 2007). Dies schlägt sich deutlich in der Entwicklung von immer besser steuerbaren und kürzer wirksamen Anästhetika nieder. Die Vermeidung von Überdosierungen dieser Anästhetika könnte den Prozessablauf im OP verbessern und unter Umständen Medikamente einsparen (O'Beirne und Patuzzi, 1999; Patuzzi und O'Beirne, 1999b; Recart et al., 2003).

1.1.3 Erforschung von Wirkungsweisen von Anästhetika

Neben diesen alltäglichen klinischen Aspekten könnte durch eine funktionierende Narkosetiefenmessung auch die Erforschung von Medikamentenwirkungen profitieren, insbesondere in der Kombination mit moderner Bildgebungstechnologie (Heinke und Koelsch, 2005; Koelsch et al., 2006). Bis zum heutigen Tag ist die Wirkweise vieler Anästhetika unbekannt oder nur in Teilen erforscht. Neben der objektiven Quantifizierung der Narkosetiefe könnte mit dieser Methodik der Einfluss von Medikamenten auf den Messparameter untersucht werden und damit auch Erkenntnisse über die genauere Wirkweise eines Medikamentes gewonnen werden.

1.2 Methoden der Narkosentiefenmessung

1.2.1 vegetative Zeichen

Während bei den Monoanästhesien z.B. mit Äther die Narkosetiefe anhand der Pupillengröße, Atemtiefe, Bewegung etc. beurteilt wurde (Snow, 1847), ist dies bei den modernen Kombinationsanästhesien unter gleichzeitiger Gabe von Analgetika, Narkotika sowie Muskelrelaxantien nicht mehr möglich. Häufig wird die Narkosetiefe heutzutage anhand von vegetativen Zeichen abgeschätzt (Evans, 1987). Diese vegetativen Zeichen werden durch Komedikation des Patienten beeinflusst. Durch die immer höhere Inzidenz dieser Komedikationen wie z.B. Beta-Rezeptorenblocker und die unterschiedlichen Wirkungen der Anästhetika stellt die Abschätzung der Narkosetiefe selbst für erfahrene Anästhesisten eine schwierige Aufgabe dar und kann anhand der vegetativen Zeichen nicht sicher bestimmt werden (Nowak, 2008).

1.2.2 isolierter Unterarm

Die isolierte Unterarmtechnik stellt einen der frühen Versuche der modernen Anästhesie dar, Wachheit unter Narkose zu detektieren (Tunstall, 1977). Vor Gabe eines Muskelrelaxans wurde eine Blutdruckmanschette am Arm oberhalb des systolischen Blutdrucks aufgepumpt, und die Patienten erhielten Anweisungen über Kopfhörer von einem Tonband, die entsprechende Hand zu bewegen. In seiner ersten Veröffentlichung zeigten 11 von 12 Patientinnen bei Kaiserschnittoperationen eine Bewegung der Hand, allerdings ohne spätere Erinnerung an die OP. Aufgrund der Technik ist diese Methode zeitlich eng limitiert (Ischämie der Extremität) und hat sich nicht durchgesetzt.

1.2.3 EEG-Messung, BIS™, SEF

Im Rahmen der technischen Fortschritte wuchsen in den letzten Jahren auch die Möglichkeiten, komplexere Parameter zu überwachen. Das Elektroenzephalogramm (EEG) stellt die über die Kopfhaut abgeleitete Summe der Potentialänderungen der kortexnahen und kortikalen Zellen dar. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts zeigte sich, dass das EEG unter Einfluss bestimmter Medikamente, u. A. auch Anästhetika, verändert wird (Berger H., 1929; Gibbs FA, 1937).

Die Interpretation eines Roh-EEG ist sehr komplex und zeitaufwändig, und für die Überwachung der Narkosetiefe deshalb nicht praktikabel. Mit der Entwicklung der Computertechnik konnten aber aufwendige Signalverarbeitungsalgorithmen zur zeitnahen, automatisierten Auswertung entwickelt werden.

So ist es möglich, die in einem Roh-EEG enthaltenen Sinus- und Kosinusschwingungen durch Fast Fourier Transformation zu ermitteln. Die daraus entstehenden verschiedenen Frequenzspektren des EEG mit Darstellung der relativen Anteile der einzelnen Spektren werden als EEG-Leistungsspektrum bezeichnet. Dies zeigt unter Narkose charakteristische Veränderungen und ließ diese Methode als Narkosetiefenmonitoring als viel versprechend erscheinen. (Bowdle und Ward, 1989; Bruhn et al., 2006; Forrest et al., 1994).

Eine Weiterentwicklung der automatisierten EEG-Analyse stellt der so genannte Bispectralindex (BIS™) dar. Hier werden verschiedene Parameter der EEG-Analyse kombiniert (Leistungsspektrum, Burstsuppression, Bispektralanalyse, Phasenspektrum) und automatisiert in den BIS™ umgerechnet (Rampil, 1998). Die Firma Aspect™ Medical vertreibt den so genannten BIS™-Monitor, der genaue Algorithmus der Signalverarbeitung ist aber bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch nicht vollständig veröffentlicht. Der BIS™ wird bei diesem Gerät dimensionslos von 100 (wach) bis 0 (schlafend) angegeben und bietet damit eine einfache und schnelle Möglichkeit der Beurteilung der Narkosetiefe auch ohne spezielle Kenntnisse der EEG-Analyse. Dies hat unter anderem auch dazu geführt, dass dieser Monitor der verbreitetste Narkosetiefenmonitor ist.

Möglicher methodischer Nachteil dieser EEG-Monitore ist, dass sie den Ist-Zustand des Gehirns beobachten, nicht aber die Antwort auf einen Reiz. Typischerweise werden bei Operationen aber Reize gesetzt, und ob der Patient auf den Reiz „Hautschnitt“ z.B. reagiert, lässt sich bei einem niedrigen BIS™-Index unter Umständen nicht mit Sicherheit voraussagen.

1.2.4 Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale (EP) stellen die Antwort des Nervensystems auf einen Reiz dar, könnten daher also einen höheren prädiktiven Wert für die Narkosetiefenmessung haben.

Heutzutage werden eine Reihe verschiedener Evozierter Potentiale für die unterschiedlichsten Fragestellungen gemessen. Allen Messungen gemeinsam ist das Grundprinzip. Ein sensorischer Reiz wird über die Nervenbahnen zum Kortex geleitet und dort verarbeitet. In der Regel ist die einzelne Antwort der Kortexzellen im Grund-EEG versteckt und nicht sichtbar. Durch repetitive Mittelungen lässt sich das EP jedoch aus dem EEG herausfiltern. Da das Grund-EEG ein randomisiertes Rauschen darstellt, führt eine repetitive Mittelung dieses Signals zu einer Nulllinie. Weil der Zeitpunkt der Stimulusapplikation bekannt ist, kann das Signal in einem bestimmten Zeitfenster nach der Stimulusapplikation jeweils aufsummiert und gemittelt werden. Das Grundrauschen des EEG wird mit zunehmender Anzahl von Mittelungen kleiner, und die Potentialveränderungen der Kortexzellen, die zeitlich mit dem Stimulus korrelieren, werden sichtbar, da diese nicht herausgemittelt sondern aufsummiert werden. Diese Kurve, die aus vielen einzelnen EEG-Spuren entsteht, wird als Mittelspur oder *Average* bezeichnet. Dieses Grundprinzip liegt allen EP-Messungen zugrunde. Je mehr Mittelungen durchgeführt werden, desto klarer wird die Mittelspur bei konstanter Reizantwort, jedoch desto länger wird zur Erfassung dieser Mittelspur benötigt.

EP können je nach Modalität olfaktorisch, visuell, somatosensorisch oder akustisch generiert werden.

Die auditorische Wahrnehmung scheint bei Narkose die stabilste Sinnesmodalität zu sein, Patienten mit Wachheit unter Narkose können sich am ehesten an Gehörtes sowie das Gefühl der Paralyse erinnern (Moerman et al., 1993; Sandin et al., 2000). Auch im täglichen Leben scheint die auditorische Wahrnehmung für Menschen am ehesten Warn- und Alarmfunktionen einzunehmen, wie zum Beispiel der Wecker am Morgen. Dies prädestiniert zusätzlich mit praktischen Gesichtspunkten (in der Regel gute Erreichbarkeit der Ohren) die akustisch evozierten Potentiale (AEP) als Überwachungsparameter der Narkosetiefe.

1.3 Grundlagen der AEP/ MLAEP

1.3.1 Ursprung und Einteilung des akustisch evozierten Potentials

Nach Applikation eines akustischen Reizes wird in der Cochlea ein Potential generiert, welches über den Akustikusnerv und Hirnstamm zum Kortex fortgeführt wird.

Die im AEP zu erkennenden Potentialveränderungen lassen sich einzelnen anatomischen Strukturen zuordnen (Abbildung 1) (Thornton et al., 1989a). In Korrelation mit dem zeitlichen Auftreten und der assoziierten anatomischen Strukturen lassen sich die AEP in einen frühen, mittleren und späten Anteil einteilen. Picton et al. beschrieben erstmals systematisch die einzelnen Anteile des AEP (Picton et al., 1974). Sie beschrieben schon damals myogene und neurogene Komponenten des AEP.

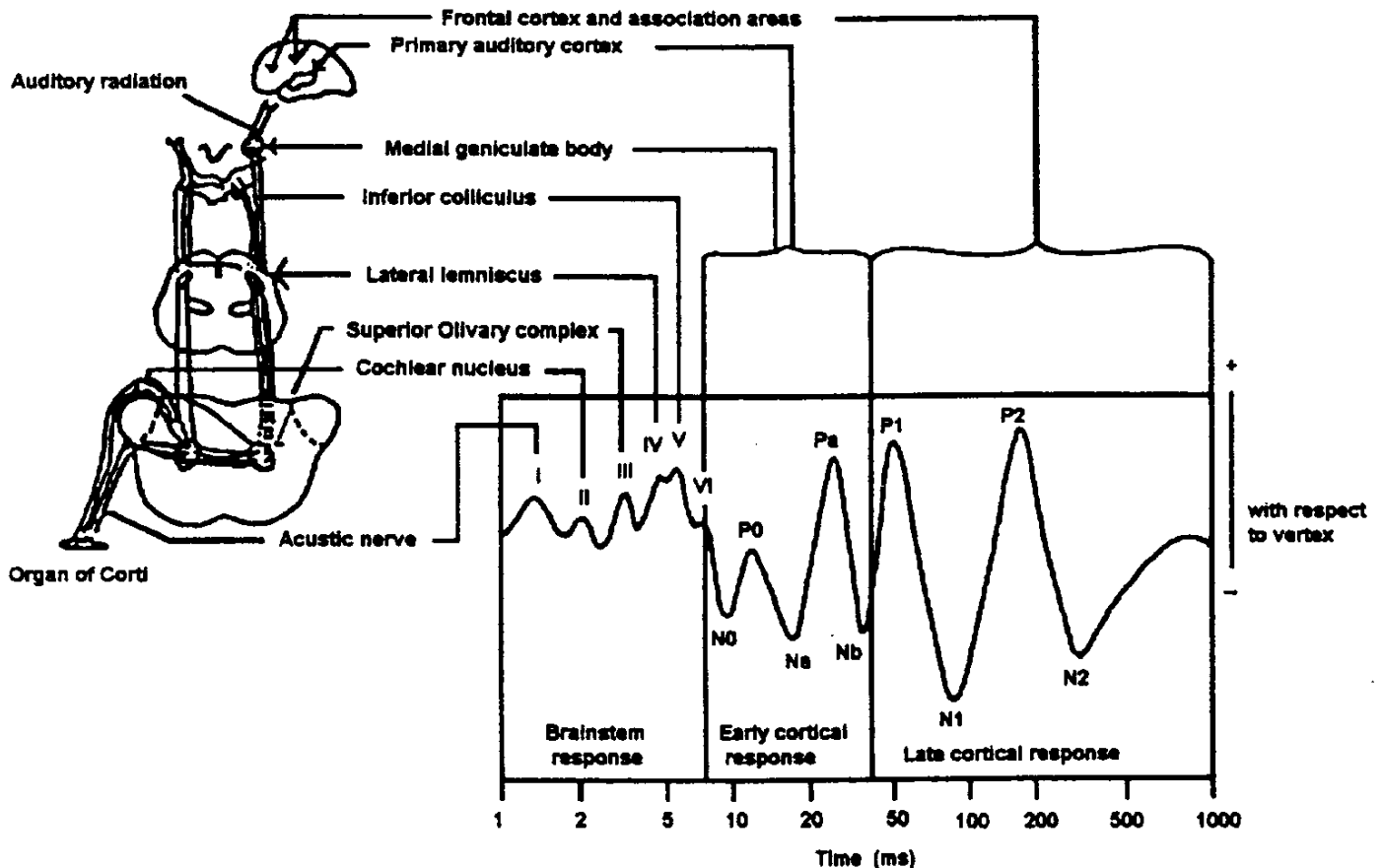


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt den Ursprung der einzelnen Signalanteile nach Thornton (Thornton und Sharpe, 1998). Die anatomischen Areale sind beschriftet und weisen auf zeitlich nach dem Stimulus auftretende Gipfel und Täler, im Englischen bezeichnet als positive und negative *peaks*. Als *brainstem response* werden die frühen akustisch evozierten Potentiale bezeichnet, und deren Gipfel und Täler werden mit den römischen Zahlen I bis VI benannt. Die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz entstehen durch die *early cortical response*, das bedeutet durch die frühe Antwort im Kortex. Das erste Tal wird mit N0 benannt, das zweite Tal mit Na und das dritte Tal mit Nb. Der erste Gipfel erhält den Namen P0, der zweite Gipfel Pa. Die späten akustisch evozierten Potentiale stellen die *late cortical response* dar, sie sind die späte kortikale Antwort auf den akustischen Reiz. Die Täler werden in zeitlicher Reihenfolge mit N1 und N2 benannt, die Gipfel mit P1 und P2.

1.3.1.1 Neurogene Komponente des AEP

1.3.1.1.1 BAEP

Die frühen AEP werden auch als *brainstem auditory evoked potential* (BAEP) bezeichnet und werden vor allem bei der Diagnostik von Hörstörungen verwendet. Sie treten typischerweise von 0 bis 10 ms nach dem Reiz auf. Von Picton wurden sechs

positive Gipfel beschrieben, die von I-VI nummeriert werden (Picton et al., 1974). Den einzelnen Gipfel werden jeweils anatomische Strukturen der Hörbahn zugeordnet: Akustikusnerv, Nukleus kochlearis, Komplexus olivarius superior, Ilemniskus lateralis, Kollikulus inferior, Korpus genikulatum mediale. Die BAEP scheinen unter Narkose stabil zu sein (Thornton, 1991), sie werden typischerweise zum Beispiel bei Hörprüfungen von Kleinkindern unter Allgemeinanästhesie durchgeführt.

1.3.1.1.2 MLAEP

Die AEP mittlerer Latenz (MLAEP) werden auch als *early cortical response* bezeichnet und werden in den Temporallappen generiert (Yvert et al., 2001). Es entsteht eine typische Wellenform, die Maxima und Minima werden nach dem Erstbeschreiber Picton als N0, P0, Na, Pa und Nb bezeichnet (Picton et al., 1974). Sie erscheinen typischerweise zwischen 10-50 ms nach dem Stimulus. Vielfache Publikationen haben gezeigt, dass sich das MLAEP unter Narkose scheinbar charakteristisch verändert (Mantzaridis und Kenny, 1997; Newton et al., 1992; Schwender et al., 1994; Sebel et al., 1985; Thornton et al., 1985; Thornton et al., 1988; Thornton et al., 1989b; Thornton et al., 1989a). Unter zunehmender Anästhesietiefe wird eine Latenzzunahme der Maxima und Minima sowie eine Amplitudenabnahme des Signals beschrieben.

Mittlerweile sind auch kommerzielle Geräte erhältlich, mit denen mittels MLAEP die Narkosetiefe gemessen werden soll (Capitanio et al., 1997; Jensen et al., 1996; Litvan et al., 2002b; Litvan et al., 2002a). Diese Monitore sollen die aufwendige, langwierige und Expertise erfordernde Auswertung des MLAEP vereinfachen und damit ein perioperatives Monitoring ermöglichen.

1.3.1.1.3 LLAEP

Die späten akustischen Potential (LLAEP) (*late cortical response*) stellen die emotionale und kognitive Verarbeitung des Reizes dar und spielen in der Neurologie/Psychiatrie eine Rolle. Aufgrund ihrer großen Variabilität (Picton und Hillyard, 1974) sind sie zur Narkosetiefenmessung ungeeignet.

1.3.1.2 Myogene Komponente des AEP

Picton beschrieb vier unterschiedliche myogene Komponenten des AEP: den Postaurikularis Reflex (PAR), den Temporalis Reflex, den Nackenmuskelreflex und den

Frontalis Reflex (Picton und Hillyard, 1974). Diese ließen sich durch das Anspannen bestimmter Muskeln bahnen und verstärken. Von großer Bedeutung ist hierbei der Postaurikularis Reflex oder „Ohrstellreflex“. Sein afferenter Schenkel läuft über die Hörbahn und obere Olive zum Fazialiskern. Der N. facialis gibt nach Austritt aus dem Foramen stylomastoideum einen Ast an den M. aurikularis posterior ab (Buettner und Trost, 1985). Bei Innervation kann durch die Muskelstimulation hinter dem Ohr ein relativ starkes Muskelpotential abgeleitet werden (bis zu 250 μV), welches um bis zu 250-mal größer ist als das AEP. Patuzzi und O'Beirne wiesen nach, dass der PAR von der Lautstärke des Klicks, der Augenstellung sowie von der Elektrodenposition abhängig ist (Patuzzi und O'Beirne, 1999b). Bei Blickrichtung auf den Stimulus steigt der Muskeltonus des Postaurikularis Muskels, bei Stimulation entsteht ein entsprechend stärker ausgeprägter PAR. Bei Positionierung der Ableitelektrode auf dem Muskel werden die größten Muskelpotentiale gemessen. Die Seite der Stimulation spielt für die Latenzen und Amplituden des PAR eine untergeordnete Rolle, es bestanden nur kleine Differenzen in den Signalspuren bei ipsilateraler oder kontralateraler Stimulation. Die Größe der neurogenen Komponente des AEP wird mit kleiner als 1 μV angegeben (Bell et al., 2004; O'Beirne und Patuzzi, 1999), die Amplitude des PAR variiert zwischen größer 1 μV bis zu 250 μV . Typischerweise entsteht bei circa 10 bis 15 ms ein vertexpositiver Ausschlag mit konsekutivem negativem Ausschlag bei circa 15 bis 25 ms.

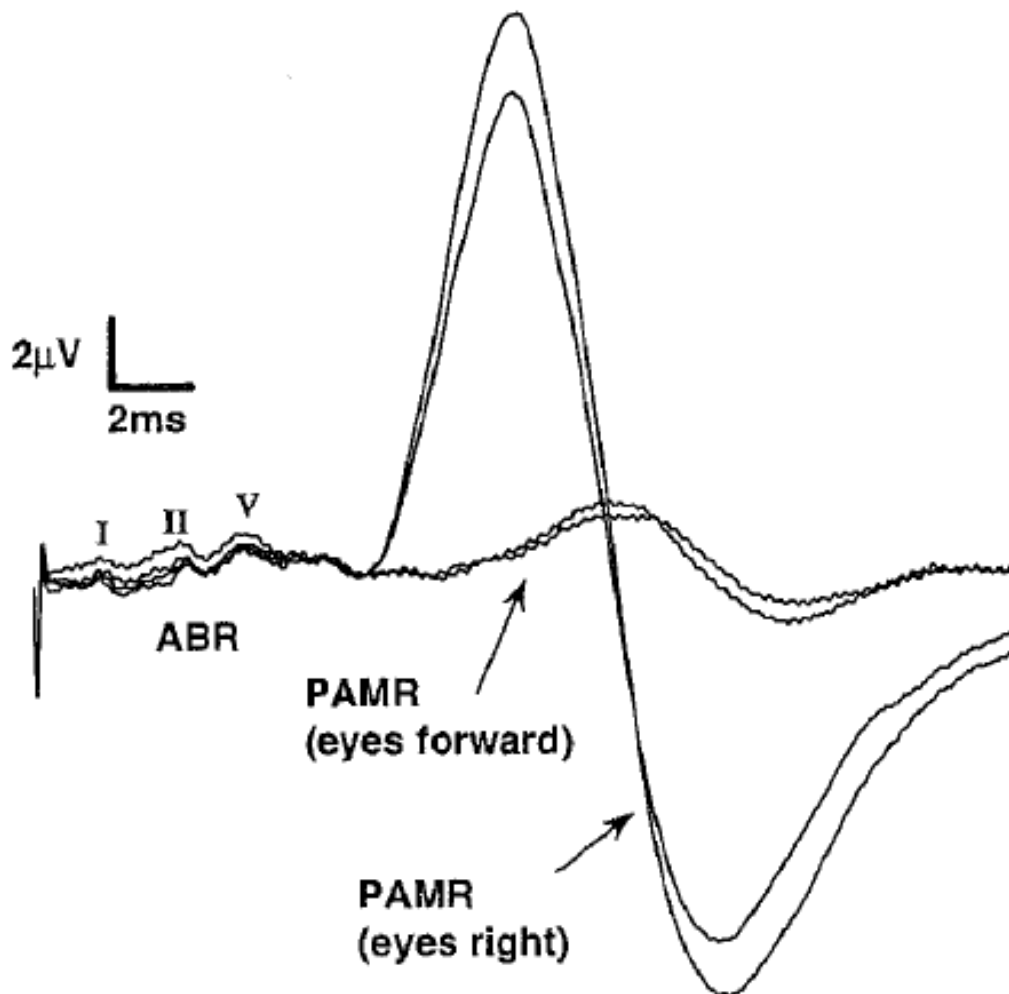


Abbildung 2: Dargestellt sind die Amplitude und die Wellenform des Postaurikularis Muskelreflexes (O'Beirne und Patuzzi, 1999)

1.4 Probleme bei der Messung des MLAEP

1.4.1 Reproduzierbarkeit

Die Anwendung des MLAEP zur Narkosentiefenmessung hängt von einer guten Reproduzierbarkeit des Signals ab. Zahlreiche Veröffentlichungen haben den Einfluss von Anästhetika auf das MLAEP untersucht. Allerdings ist das Zuordnen von bestimmten Maxima und Minima auf das Signal teilweise nicht eindeutig zu vollziehen, insbesondere im perioperativen Bereich mit einer Vielzahl von Artefaktquellen.

In einer Studie (Schneider et al., 2003) wurde mehreren Experten die gleichen Signalspuren vorgelegt. Man bat sie, diese nach Qualität einzustufen. Das Resultat zeigte, dass es große Unterschiede zwischen den Einschätzungen der Experten gab. Schneider schloss daraus, dass statt einer visuellen eine automatisierte Methode zur Signalbewertung der AEP notwendig sei.

Jedoch ist auch bei einer automatisierten Auswertung eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit zu fordern. Alle bisher veröffentlichten automatisierten AEP-Messungen verwendeten Algorithmen, die schlussendlich die Länge des Signals maßen (Mantzaridis und Kenny, 1997; Struys et al., 2002). Wurde durch Artefakte die Signalspur verlängert, ergaben sich hier ähnliche Probleme wie bei der visuellen Analyse des Signals.

Auffällig ist, dass die Aufnahmetechnik der einzelnen Expertengruppen sehr heterogen war, es wurden unterschiedlichste Ableitungen, Filtereinstellungen und Stimulationslautstärken verwendet.

Als typische Artefaktquellen gelten der Postaurikularis Reflex, damit zusammenhängend die Stimuluslautstärke, sowie die Filtereinstellungen (Bell et al., 2004).

1.4.1.1 Postaurikularis Reflex

Von den meisten MLAEP-Arbeitsgruppen sowie dem kommerziell erhältlichen Narkosetiefenmonitor wird eine Elektrode hinter dem Ohr auf dem Mastoid platziert (Bonhomme et al., 2000; Kochs et al., 2001; Kurita et al., 2001; Litvan et al., 2002b; Litvan et al., 2002a; O'Beirne und Patuzzi, 1999; Rundshagen et al., 2002; Vaughan et al., 2000; Wright et al., 2004). Hierdurch kann es zu myogenen Artefakten bei der AEP-Aufzeichnung kommen. Während bei der Taubheitsdiagnostik das Auftreten eines PAR unter Umständen sogar gewünscht ist (Patuzzi und O'Beirne, 1999a; Patuzzi und O'Beirne, 1999b; Patuzzi und Thomson, 2000), sollte bei der MLAEP-Analyse zur Narkosentiefenmessung dieser Artefakt nach Möglichkeit gemieden werden (Bell et al., 2004; Tooley et al., 2004). Umso unverständlicher ist es, dass die für die Messung eines PAR empfohlenen Ableitungen auch zur Messung des MLAEP verwendet werden. Die muskulären Artefakte des PAR überlagern die neurogene Komponente des AEP und

machen eine Spuranalyse mit Bestimmung von Latenzen und Amplituden der neurogenen Komponente schwierig oder gar unmöglich.

Bei den automatisierten Analysen, wie zum Beispiel im A-Line Monitor der Firma Danmeter, wird zur Erstellung des Index unter anderem auch die Länge der AEP-Spur analysiert (Jensen et al., 1998). Bei tiefer Narkose wird bei größer werdenden Latenzen und kleiner werdenden Amplituden die Spur kürzer. Überlagert eine große myogene Komponente die neurogenen Elemente wird die Aussagekraft des Index eingeschränkt. Er fällt zwar ab, da durch den mit steigender Narkosetiefe abnehmenden Muskelreflex die Spur kürzer wird, allerdings kann vom fehlenden Reflex (z.B. bei Verwendung eines Muskelrelaxans) nicht auf eine bestimmte Narkosetiefe geschlossen werden (Paprotny, 2006; Wenningmann et al., 2006).

Zwecks Vermeidung des PAR wurde bereits eine alternative Ableitung vorgeschlagen, bei der die Elektroden nicht in der Nähe des Postaurikularis Muskels platziert wurden (Tooley et al., 2004).

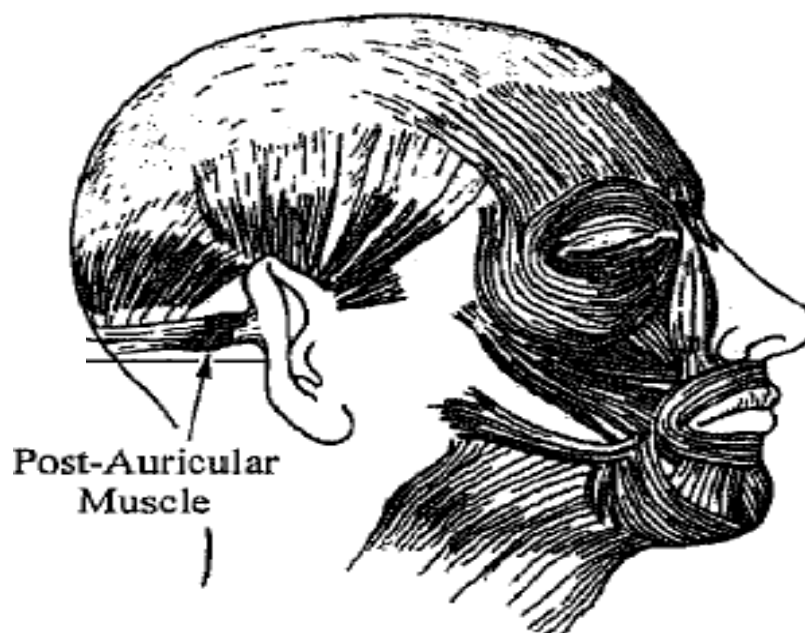


Abbildung 3: Die Abbildung zeigt die oberflächliche Muskulatur des Menschen im Bereich des Kopfes. Der Postaurikularis Muskel befindet sich direkt hinter dem Ohr.

1.4.1.2 Filtereinstellungen

Die gemessenen Signale werden typischerweise gefiltert, um Artefakte, z. B. durch 50 Hz Rauschen des Stromnetzes, zu unterdrücken (Thornton, 1975). Hierbei kann es aber durch die Filter zur Bildung von AEP-ähnlichenh Signalspuren kommen, die dann lediglich ein Artefakt des Filters darstellen, aber so unter Umständen die Ergebnisse in ähnlicher Weise wie der PAR beeinflussen. Fallen PAR und Filterartefakte zusammen, ist aufgrund der Größe des PAR die Filterdistorsion entsprechend größer und damit die Qualität der aufgezeichneten Spur weiter verschlechtert. Dies ist schon früher beschrieben worden (Scherg, 1982a); die aus dieser Arbeit resultierenden Empfehlungen fanden jedoch wenig Umsetzung in den MLAEP–Studien nach 1982. In vielen Studien wurde neben einer primären Analogfilterung eine digitale Filterung durchgeführt, unter Umständen wurde das Signal anschließend noch zusätzlich durch z. B. einen 3-Punkt-Filter geglättet (Wright et al., 2004).

1.4.1.3 Stimulationslautstärke

Das Aufkommen des PAR hängt unter anderem auch von der Höhe der Stimulationslautstärke ab. Scherg und Volk untersuchten schon 1983 unterschiedliche Stimulationslautstärken und Stimulationspluse sowie deren Auswirkungen auf das gemessene Signal (Scherg und Volk, 1983). Sie fanden neben einer häufigeren Inzidenz von myogenen Antworten bei höherer Stimulationslautstärke auch eine Latenzverzögerung bei niedrigerer Lautstärke. Nichtsdestotrotz waren MLAEP auch mit 30 und 20 dB messbar. O`Beirne und Patuzzi wiesen neben der Laustärkenabhängigkeit des PAR auch nach, dass dieser bis hin zu niedrigen Stimulationslautstärken von 10 dB nachgewiesen werden kann (O`Beirne und Patuzzi, 1999). In der damaligen Untersuchung wurde allerdings versucht, einen PAR zu messen und die Elektroden wurden bewusst auf dem Postaurikularis Muskel platziert.

Die meisten Studien über das MLAEP als Narkosetiefenmessung verwendeten Lautstärken von 65 dB bis 80 dB. Hierdurch kann aber, entgegen der wahrscheinlich erhofften Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses der neurogenen Komponente, durch die höhere Inzidenz von myogenen Artefakten die Signalqualität leiden.

1.5 Praktische Verbesserungsmöglichkeiten der MLAEP-Messung

Zwecks Verbesserung der Reproduzierbarkeit der MLAEP-Messungen bieten sich verschiedenen Modifikationen bei der Signalerfassung an.

1.5.1 Ableitorte

Eine Elektrodenposition, bei der der PAR nicht erscheint, aber ein AEP erfasst werden kann, wäre optimal. Neben der Vermeidung des Postaurikularis Muskels als Elektrodenplatzierung könnte eine Streckenverkürzung zwischen zwei Elektroden weniger durch Artefakte beeinflusst werden. Da sich der auditorische Kortex temporal befindet, scheint eine Ableitung über die temporale Schädelhaut zur Erfassung des AEPs als sinnvoll.

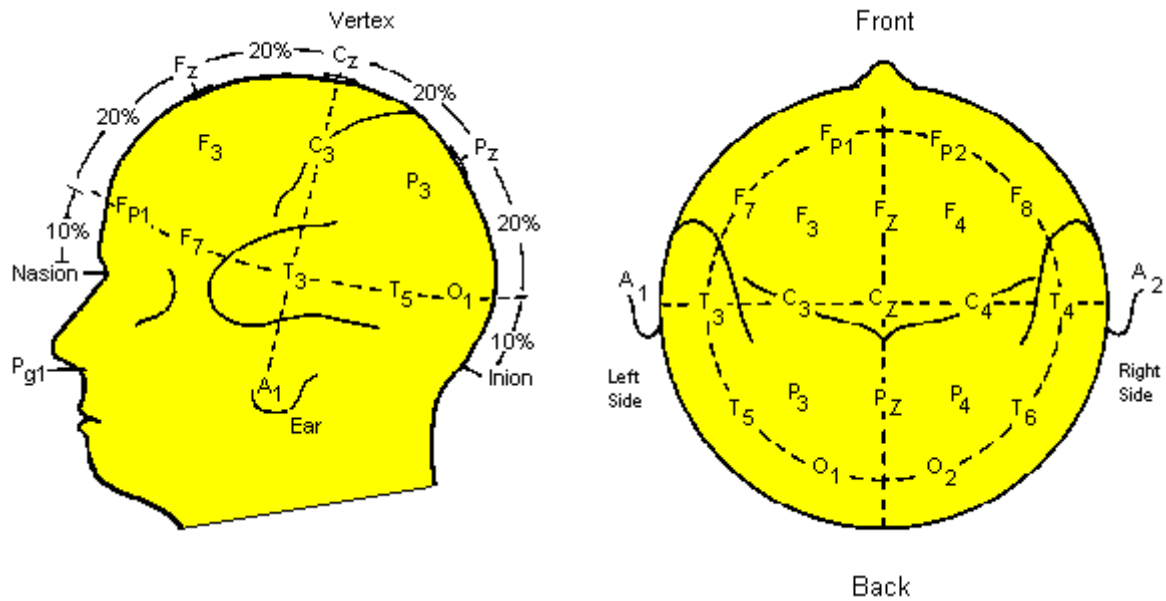


Abbildung 4: Elektrodenpositionierung nach dem 10/20 System, (Chudler, 2009)

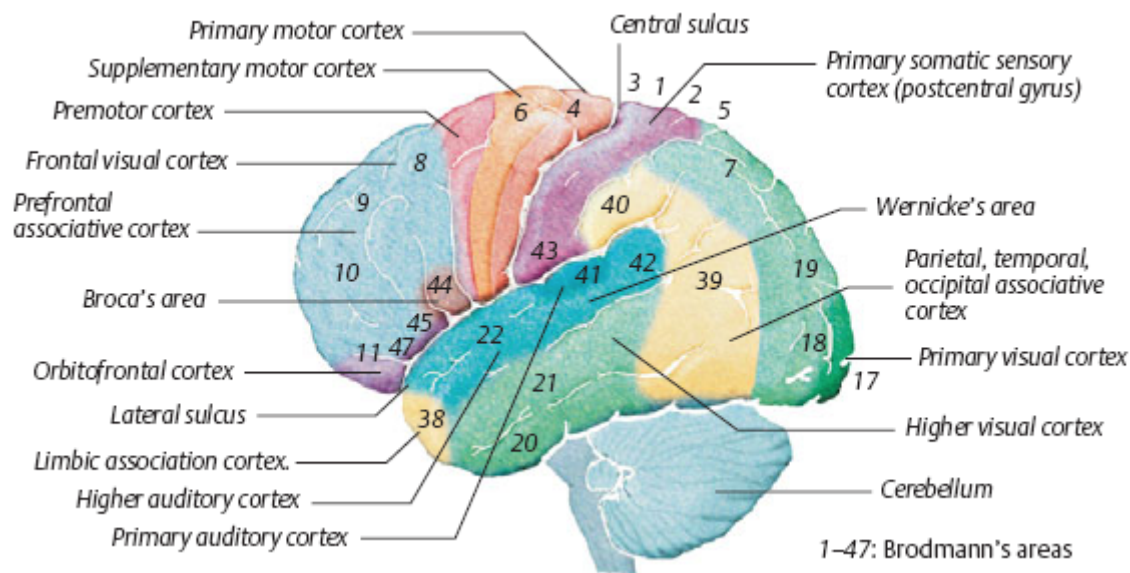


Abbildung 5: Position des auditorischen Cortex, Abbildung aus (Despopoulos und Silbernagel, 2003)

In dieser Studie sollten alternative Ableitungen mit der „klassischen“ Ableitung A1(Mastoid)-Fpz verglichen werden. Es wurden die Ableitungen C3-T3, C3-T5 sowie F7-T5 untersucht. Diese drei Ableitungen bilden verschiedene Vektororientierungen auf der Kopfhaut über dem vermuteten auditorische Kortex. Der Postaurikularis Muskel wurde als Elektrodenplatzierung in dieser Konfiguration gemieden, die Strecke zwischen den Ableitpunkten war kleiner als in der A1-Fpz-Ableitung.

1.5.2 Lautstärke

Durch Reduktion der Lautstärke wird das muskuläre Artefaktsignal kleiner oder verschwindet, trotzdem kann aber ein neurogenes Signal abgeleitet werden. Dies kann genutzt werden, um die Qualität der MLAEP-Aufzeichnung zu steigern.

In dieser Untersuchung sollte der Einfluss drei verschiedener Stimulationslautstärken (70, 50 und 30 dB oberhalb des durchschnittlichen Hörvermögens) untersucht werden.

1.5.3 Filtereinstellungen

Die Filtereinstellungen variierten in den bisher veröffentlichten Arbeiten sehr stark. Dies lag unter anderem an den kontinuierlichen Fortschritten der Technik (Möglichkeiten des Digitalfilters).

Da die MLAEP-Messung sehr artefaktanfällig ist, wurde durch Einsatz verschiedener Filter versucht, ein möglichst „klares“ MLAEP-Signal zu erfassen unter der Vorstellung, der Filter würde die Artefakte reduzieren. Bell et al. beschrieben die Problematik der Phasen-Distorsion durch Filter, vor ihnen gingen auch viele andere Autoren auf die Filterproblematik ein (Bell et al., 2004; Scherg, 1982a; Tooley et al., 2004), es hat sich aber keine einheitliche Empfehlung durchgesetzt.

Es sollte in dieser Studie unter anderem der Einfluss der Filter auf ein MLAEP-Signal sowie eventuelle Vor- und Nachteile der verschiedenen Filtereinstellungen untersucht werden.

1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Studie war zu überprüfen, ob ein reproduzierbares MLAEP-Signal abzuleiten war, und unter welchen Bedingungen Artefakte am besten vermieden werden konnten. Dies ist für die Weiterentwicklung des MLAEP als Narkosentiefenparameter mit automatischer Analyse essentiell.

Zu diesem Zweck sollte untersucht werden:

1. bei zeitgleicher Stimulation die klassische Elektrodenkonfiguration (A1-Fpz) sowie drei alternative, temporale Positionierungen und der Einfluss des PAR, wenn vorhanden, auf die alternativen Positionen.
2. das Verhalten des Signals unter Berücksichtigung des PAR bei unterschiedlichen Stimulationslautstärken.

3. das Verhalten des Signals unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ableitungen bei unterschiedlichen Stimulationslautstärken.
4. den Einfluss von Filter auf das Signal, mit und ohne PAR.
5. die Form, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorherigen Fragen, eines typischen, reproduzierbaren MLAEP.
6. die Ableitung einer Empfehlung aus den Ergebnissen zur Messung von MLAEP.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

2.1.1 Probandenkollektiv

In der ersten Messreihe wurden an insgesamt 12 Probanden AEP abgeleitet. Die Gruppe der Probanden bestand aus 5 Frauen und 7 Männern im Alter von 23 bis 53 Jahren. Alle Probanden hatten einen ASA-Status I-II und standen unter keiner Dauermedikation.

In der 2. Messreihe wurde bis auf eine weibliche Probandin an denselben Probanden AEP abgeleitet.

2.1.2 Hörvermögen der Probanden

Bei keinem Probanden waren anamnestisch oder grob klinisch Störungen des Hörsinnes zu erheben, alle Probanden vernahmen die leiseste Stimulationslautstärke von 30 dB (entspricht einem ruhigen Zimmer).

2.1.3 Aufmerksamkeitsgrad der Probanden

Da die Probanden jederzeit sofort ansprechbar waren, ist eine Beeinflussung der Messung durch z.B. Tiefschlafphasen nicht zu erwarten. Die Stimulation erfolgte mit den verschiedenen Lautstärken in der Reihenfolge 70, 30, und 50 dB. Diese Reihenfolge wurde gewählt, um den Aufmerksamkeitsgrad der Probanden mit zunehmender Dauer der Messung durch Monotonie und immer leisere Klicks nicht zu stark zu reduzieren.

2.2 Gerät

Zur Aufnahme wurde ein Nicolet Viking IV Quest™ Gerät verwendet. Dieses gehört zu den Standardgeräten für elektrophysiologische klinische Messungen. Die Qualität der technischen Apparatur entspricht anerkannten Standards.

Die AEP wurden binaural stimuliert, die vom Gerät generierten „Rarefaction“-Klicks wurden über Schläuche vom Klickgenerator mit einer Frequenz von 6,5 Hz in die Ohrstöpsel geleitet (Vermeidung elektrischer Artefakte). Die AEP wurden über 4 Kanäle (4 Ableitungen) aufgezeichnet, die Mittelspuren (*averages*), bestehend aus 512

Einzelspuren, wurden dann gespeichert und als Textfile ausgegeben. Als Artefakterkennung wurde die im Gerät implementierte Software verwendet. Die auf dem Monitor angezeigten Spuren wurden ausgedruckt und dienten später als Kalibrationsgrundlage und Kontrolle. Es wurden die ersten 100 ms nach Klickstimulus mit einer Sampling-rate von 10000 Hz aufgezeichnet. Um die Daten weiter prozessieren zu können wurden die Textfile-Daten in Excel weiterverarbeitet. Die generierten Spuren wurden mit den Ausdrucken der Nicolet-Software abgeglichen. Nach Ermittlung eines Kalibrierungsfaktors zeigten die Spuren in den Excel Arbeitsblättern die gleichen Ordinaten-Werte wie die Ausdrücke des Gerätes.

2.3 Kopfhaube

Zur Ableitung der Signale wurde eine konventionelle EEG 10/20 Kopfhaube modifiziert. Es wurden alle nicht benötigten Ag/AgCl Cup-Elektroden entfernt, so dass lediglich die 10/20 Punkte A1, Fpz, C3, T3, T5 und F7 auf der linken Kopfseite übrigblieben. Als Erdung wurde eine Cup-Elektrode auf der rechten Stirnseite belassen. Durch die Kopfhaube gelang es, nach Applikation von Elektrodengel Impedanzen kleiner als 10 kOhm zu erreichen. Zur Sicherung und Anpassung wurde die Haube mittels eines selbsthaftenden Verbandswickels zusätzlich fixiert, so dass ein Verrutschen der Haube während der Messungen nicht möglich war.

2.4 Ableitungen

Die alternativen Ableitungen sollten die vermutete Lokalisation des auditorischen Kortex vektoriell erfassen. Deswegen wurden neben der „klassischen Ableitung“ A1-Fpz die Ableitungen C3-T3, C3-T5 sowie F7-T5 gewählt.

Es zeigte sich, dass die Kurven in den neuen Ableitungen eine umgekehrte Polarität zur Ableitung A1-Fpz hatten, deswegen wurde zum besseren Vergleich die Polarität der temporalen Ableitungen in den Abbildungen umgekehrt.

2.5 Messbedingungen

2.5.1 Messort und Umfeld

Alle Messungen fanden im gleichen Raum statt. Im Raum verliefen übliche Stromleitungen, eine besondere Abschirmung der Probanden oder der Apparatur gegen elektromagnetische Störungen fand nicht statt. Wesentliche Beeinflussung durch Störgeräusche war in den gemittelten Spuren lediglich bei Proband VH zu vermuten (siehe Abbildung 25).

Während der Messung wurde das Licht gedimmt, die Tür zum Flur vor dem Raum geschlossen und auf eine ruhige Umgebung außerhalb des Zimmers geachtet.

Die Probanden lagen auf einer Liege und wurden gebeten sich zu entspannen und die Augen zu schließen. Durch diese Maßnahmen sollte eine Verstärkung des PARs vermieden werden (Patuzzi und Thomson, 2000). Nach Überprüfung der Impedanzen ($< 10 \text{ k}\Omega$) wurden die Probanden für 20 Minuten mit 70 dB (nHL, normalized Hearing Level) binaural stimuliert.

2.5.2 1. Messreihe Filtereinstellungen und Lautstärke

In der ersten Messreihe wurden das eingehende Signal mit einem 0,2-250 Hz Bandpassfilter gefiltert. Zwecks Vermeidung von Artefakten durch die in Deutschland üblichen 50 Hz Wechselstromleitungen wurde zusätzlich ein so genannter „*Notch*“ oder „Bandsperrfilter“ eingesetzt. Dieser konnte im Menü des Aufnahmegerätes an oder ausgeschaltet werden. Der „*Notch*-Filter“ soll genau die Frequenz 50 Hz aus dem Signal herausfiltern.

Nach einer 20-minütigen Stimulation mit 70 dB wurden die Probanden 10 Minuten mit 30 dB und daraufhin nochmals 10 Minuten mit 50 dB stimuliert. Die hier gemessenen Signale sollten zur Untersuchung des Einflusses der Stimulationslautstärke eingesetzt werden.

2.5.3 2. Messreihe Filtereinstellungen und Lautstärke

In der 2. Messreihe wurde an einem anderen Tag unter sonst gleichen Bedingungen gemessen, die Filtereinstellung wurde jedoch verändert. Die Probanden wurden 20 Minuten binaural mit 70 dB stimuliert, die Filter wurden geöffnet auf 0,2 Hz Hochpassfilter und 1000 Hz Tiefpassfilter, der 50 Hz Bandsperrfilter wurde ausgeschaltet. Durch

diese Messreihe konnte insbesondere der Einfluss des *Notch*-Filters auf das Signal untersucht werden, außerdem bot die 2. Messreihe die Möglichkeit, die Reproduzierbarkeit des MLAEP über die Zeit am fast gleichen Probandenkollektiv zu überprüfen.

Die zwei Probanden-Messreihen mit unterschiedlichen Filtereinstellungen unterschieden sich durch einen Probanden, der in der 2. Messreihe nicht mehr zur Verfügung stand. Wenn diese Messreihen verglichen wurden, wurde der ausgeschiedene Proband aus den Mittelungen der 1. Gruppe nicht berücksichtigt.

2.6 Signalanalyse

2.6.1 Detektion des PAR

Zwecks Objektivierung der PAR-Detektion wurde eine Amplitudenschwankung von mehr als 1 μV im Bereich von 10-20 ms als positiver PAR gewertet. Die Größe der neurogenen Komponente wird gemeinhin als maximal 1 μV angegeben, aus diesem Grund erschien dieses Vorgehen als zweckmäßig und wurde angewandt (Tooley et al., 2004).

2.6.2 Latenzen und Amplituden

Zum Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Daten wurde bei den Mittelspuren die Latenzen und Amplituden der Signale bestimmt. Die Zuordnung der Maxima und Minima geschah off-line und wurde durch dieselbe Person durchgeführt. Bei zu starker Artefaktüberlagerung beziehungsweise nicht eindeutigem Kurvenverlauf wurde der Punkt als *nicht messbar* eingestuft. Es wurde versucht, das größte Maximum des BAEP zu identifizieren (Gipfel V), sowie die Punkte N0, P0, Na, Pa und Nb. Die Latenzen wurden nach Klick in ms angegeben, die Amplituden wurde in Relation zu 0 μV gemessen.

2.6.3 Visueller Vergleich der Signalspuren

Zwecks Vergleich der unterschiedlichen Modifikationen in den Aufnahmebedingungen wurden die zu vergleichenden Signalspuren übereinander gelagert und visuell verglichen. Mittels einem eigens für diese Untersuchung entwickelten Programms auf Basis von Matlab 7.0 (Mathworks™, Natick, MA, USA) war es möglich, nach Belieben

unterschiedliche Mittelspuren mit bestimmten Eigenschaften zu kombinieren und darzustellen (z.B. alle Probanden mit 30 dB Stimulationslautstärke und Ableitung A1-Fpz).

Die dadurch generierten Abbildungen erlaubten einen direkten Vergleich unterschiedlicher Mittelspuren und damit die unmittelbaren Auswirkungen der veränderten Aufnahmebedingungen (z.B. die unterschiedliche Signalform bei verschiedenen Ableitungen).

3 Ergebnisse

3.1 Einfluss der Lautstärke auf das Signal über A1-Fpz

3.1.1 Mittelspuren aller Probanden über A1-Fpz mit 70 dB, 50 dB und 30 dB Stimulationslautstärke

Um den Einfluss unterschiedlicher Lautstärken auf das MLAEP zu untersuchen, wurden zunächst die gemittelten Spuren (*averages*) der einzelnen Probanden über die Ableitung A1-Fpz zusammengerechnet, erneut gemittelt und dargestellt. Dies bedeutet, dass in der Abbildung in einer Kurve sämtliche gemittelte Spuren der 12 Probanden bei einer definierten Lautstärke enthalten sind.

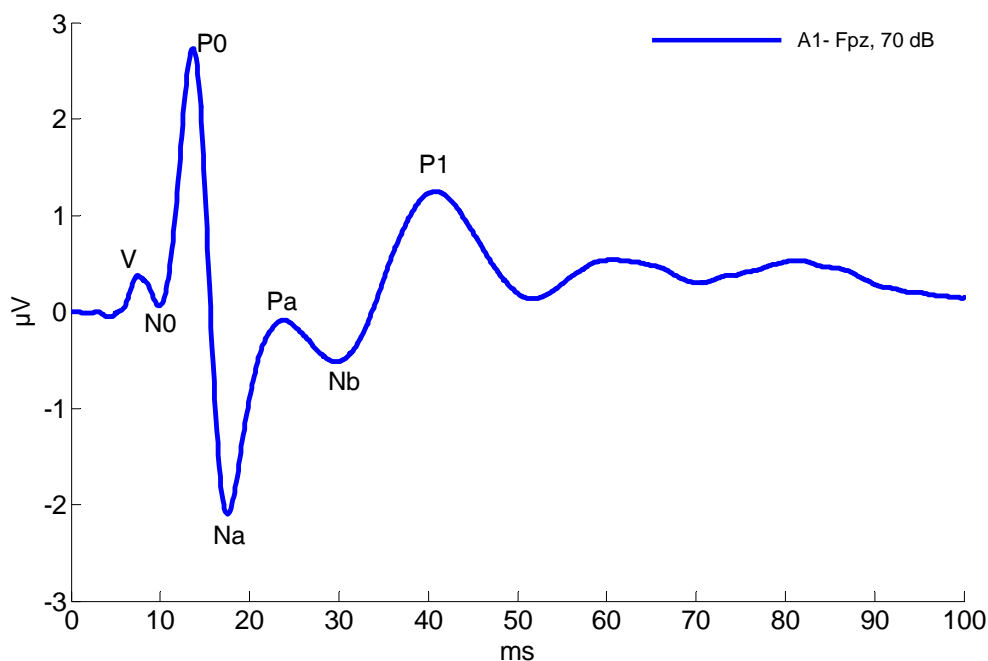


Abbildung 6: gemittelte Spuren (*average*) der 12 Probanden bei 70 dB Stimulationslautstärke, über A1-Fpz abgeleitet, mit Filtern 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Die Abszisse zeigt die Zeitachse nach dem Klickreiz in ms, die Ordinate die Spannung in μV . Die verschiedenen Maxima und Minima wurden nach der üblichen Nomenklatur (Thornton et al., 1989a) bezeichnet.

Abbildung 6 zeigt die Mittelspur (*average*) der 12 Probanden bei 70 dB Stimulationslautstärke über die „klassische“ A1-Fpz-Ableitung mit 0,2 Hz Hochpass- und 250 Hz Tiefpassfilter mit eingeschaltetem *Notch*-Filter. Die resultierende Kurve mit den hier entstehenden Maxima und Minima (im Englischen als positive und negative *peaks* bezeichnet), lassen sich nach der üblichen Nomenklatur (Thornton et al., 1989a) mit V, N0, P0, Na, Pa, Nb bezeichnen.

Die maximale Amplitude zwischen zwei *peaks* (P0-Na) betrug fast 5 μ V. Während die Maxima und Minima V, N0, P0, Na und Pa zu den in der Literatur (Abbildung 1) angegebenen Zeitpunkten auftraten, war der Zeitpunkt des Gipfels P1 bei 50 ms beschrieben, während er hier bei 42 ms auftrat. Der Zeitpunkt des Tals Nb, in der Literatur als letztes MLAEP-Tal bei 35-42 ms beschrieben, trat hier bei 30 ms auf. Insgesamt unterlagen die Latenzangaben in der Literatur jedoch großen Schwankungen, so dass der Kurvenverlauf und die Identifikation der Maxima und Minima konsistent erschienen.

Wurde nun die Stimulationslautstärke auf 50 dB gesenkt, ergab sich unter sonst identischen Bedingungen der Kurvenverlauf in Abbildung 7.

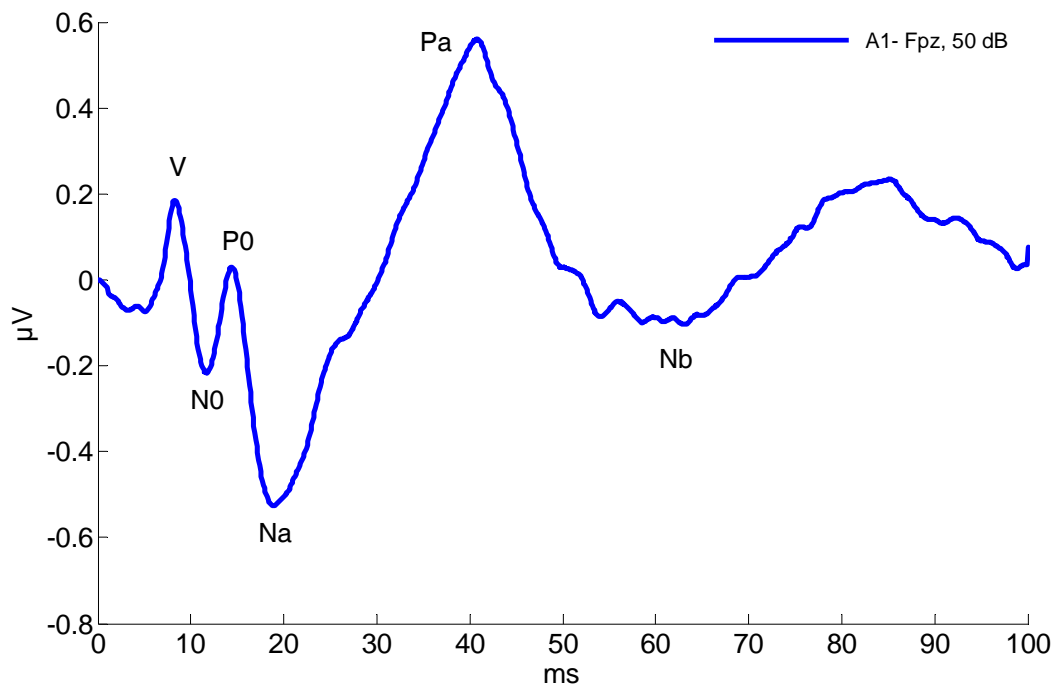


Abbildung 7: gemittelte Spuren der 12 Probanden bei 50 dB, über A1-Fpz abgeleitet, mit Filtern 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Die Skalierung der Abszisse ist gleich zu der in Abbildung 6, wohingegen sich die Ordinate über einen erheblich kleineren Potentialbereich erstreckt. Das Maximum Pa und das Minimum Nb traten im Vergleich zu späteren Zeitpunkten auf.

Zu beachten ist, dass die Skalierung der y-Achse (Ordinate) im Vergleich zur Vorabbildung verändert wurde. Die maximale Amplitude zwischen zwei *peaks* betrug nun weniger als 1,2 µV. Außerdem wurde die maximale Amplitude nicht durch den Gipfel P0 und das Tal Na gebildet, sondern durch Na und Pa. Der sehr prominente Amplitudenverlauf zwischen 10 und 20 ms nach Klick bei 70 dB Stimulationslautstärke war bei 50 dB deutlich reduziert. Die Latenzen der Maxima und Minima verschoben sich nach rechts. Während die frühen Maxima und Minima (V, N0, P0, Na) ungefähr im gleichen Latenzbereich verblieben (bei reduzierter Amplitudenhöhe) wie bei 70 dB Stimulationslautstärke und lediglich eine leichte Verzögerung auftrat, erschienen die Maxima und Minima Pa und Nb deutlich später als bei 70 dB Stimulationslautstärke.

Entweder wurde das Signal durch die Erniedrigung der Lautstärke verlangsamt, oder es kam zur Suppression eines Maximums und Minimums, da Pa bei 50 dB zum gleichen Zeitpunkt auftrat wie P1 bei 70 dB.

Das Ergebnis einer weiteren Absenkung der Stimulationslautstärke auf 30 dB unter sonst gleichen Bedingungen zeigt der Kurvenverlauf in Abbildung 8.

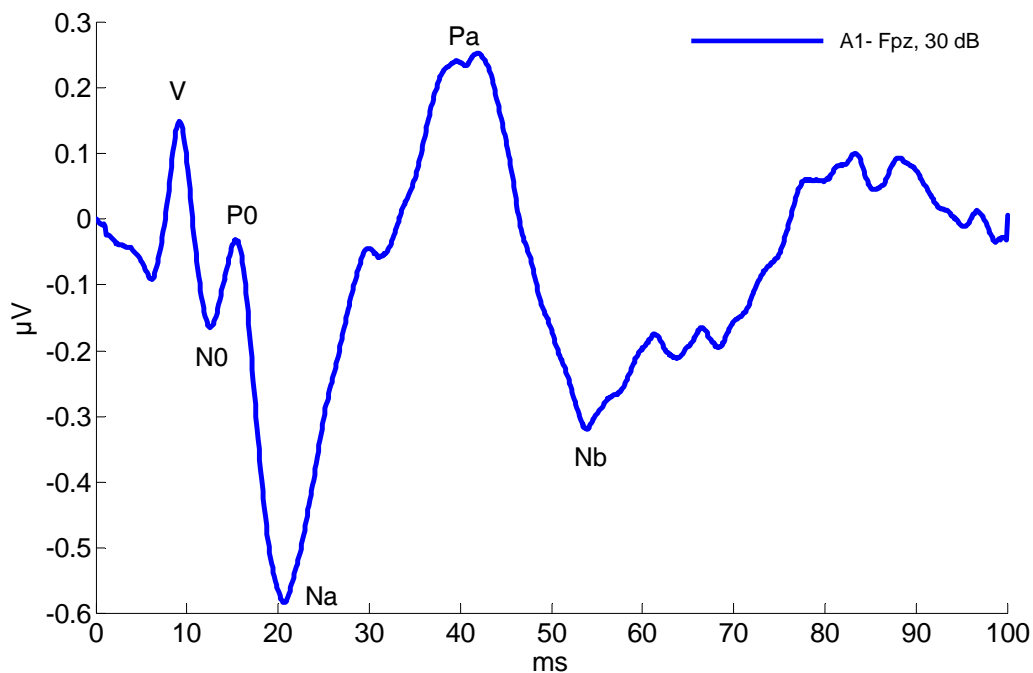


Abbildung 8: gemittelte Spuren der 12 Probanden bei 30 dB, über A1-Fpz abgeleitet, mit Filtern 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Die Ordinate zeigt erneut niedrigere Potentialschwankungen als die Ordinate in Abbildung 7. Die Maxima und Minima traten zu geringfügig späteren Zeitpunkten auf als in Abbildung 7.

Es resultierte eine weitere Amplitudenreduktion, die maximale Amplitude, wieder zwischen Pa und Nb, betrug weniger als 0,9 μV . Insgesamt war dieser Kurvenverlauf dem Kurvenverlauf bei 50 dB Stimulationslautstärke sehr viel ähnlicher als dem Verlauf der Kurve bei 70 dB Stimulationslautstärke. Insbesondere lag dies am fehlenden hohen Ausschlag zwischen 10 und 20 ms.

Zum besseren Vergleich wurden nun die 3 Kurven aus den vorherigen Abbildungen übereinander gelagert (Abbildung 9).

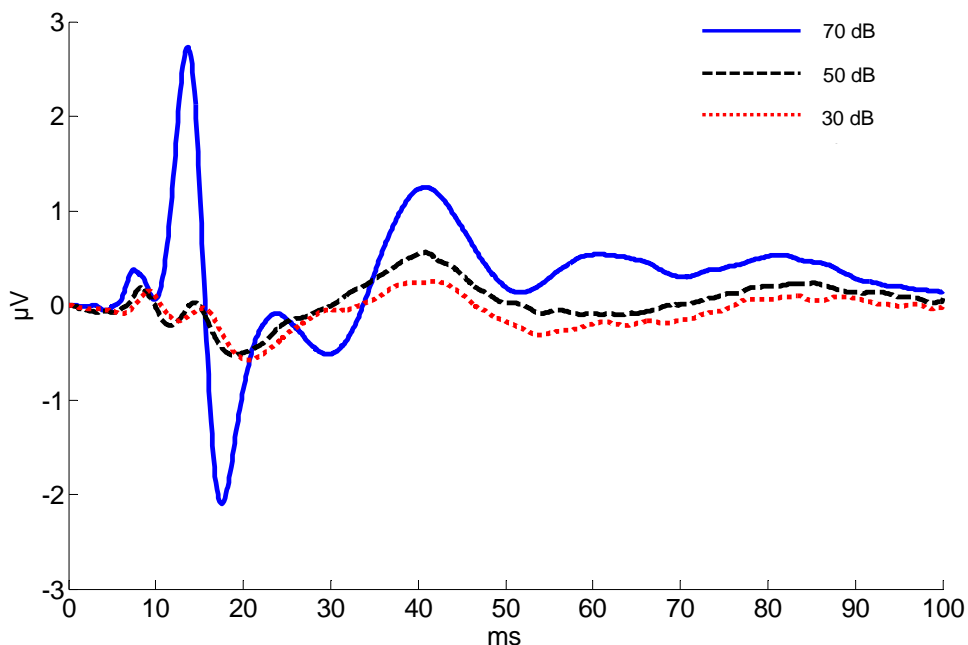


Abbildung 9: gemittelte Spuren der 12 Probanden bei 30, 50 und 70 dB, über A1-Fpz abgeleitet, mit Filtern 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Überlagerung der Spuren aus Abbildung 6 bis Abbildung 8. Im direkten Vergleich fällt der Unterschied zwischen 70 dB Stimulationslautstärke und den niedrigeren Stimulationslautstärken auf, insbesondere das Maximum zwischen 22 und 31 ms, das bei 70 dB vorhanden war und bei 30 und 50 dB nicht auftrat. Zu Beachten sind auch die leichten Latenzverschiebungen nach rechts der Gipfel und Täler V, N0, P0, Na mit abnehmender Lautstärke.

Der Vergleich verdeutlicht, dass die Lautstärke des Klicksignals einen Einfluss auf die gemittelten Spuren der einzelnen Lautstärken hatte. Bei niedrigerer Lautstärke wurde das Signal kleiner, die Latenzen V, N0, P0, Na verschoben sich nach rechts. Bei 70 dB Stimulationslautstärke erschien ein Signalverlauf, der nach O'Beirne mit der myogenen Antwort des Postaurikularis Reflexes (PAR) zu vereinbaren war (O'Beirne und Patuzzi, 1999). In der 70 dB Spur lässt sich ein zusätzliches Maximum und Minimum erkennen, welches bei 30 und 50 dB Stimulationslautstärke nicht zu erkennen war.

Der Unterschied im Signalverlauf zwischen 50 und 30 dB Stimulationslautstärke war im Vergleich zum Unterschied zwischen 70 dB und 30 dB beziehungsweise 70 dB und

50 dB als gering einzustufen, interessant ist jedoch auch hier die zu erkennende Latenzverschiebung nach rechts mit sinkender Lautstärke.

Da die hier dargestellten Kurven die gemittelten Spuren von 12 Probanden darstellen, stellte sich nun die Frage, ob die in der Mittelung deutlich gewordenen Kurvenverläufe auch schon bei den einzelnen Probanden sichtbar waren.

3.1.2 Variationen der Spuren über A1-Fpz zwischen den Probanden sowie mit unterschiedlichen Stimulationslautstärken

Tooley hatte versucht, eine Grenze zwischen dem Postaurikularis Reflex (PAR) und dem neurogenen Anteil des evozierten Potentials zu definieren (Tooley et al., 2004). Folgt man dieser Definition (eine Amplitude von größer 1 μV zwischen 10 und 20 ms nach Stimulus), dann zeigte sich in der gemittelten Spur aller Probanden bei 70 dB Stimulation (Abbildung 6) ein PAR, mit sinkender Lautstärke verschwand er. Zwecks Überprüfung der interindividuellen Varianz dieses PAR wurden nun die Kurven der einzelnen Probanden bei drei unterschiedlichen Lautstärken (70, 50 und 30 dB) dargestellt.

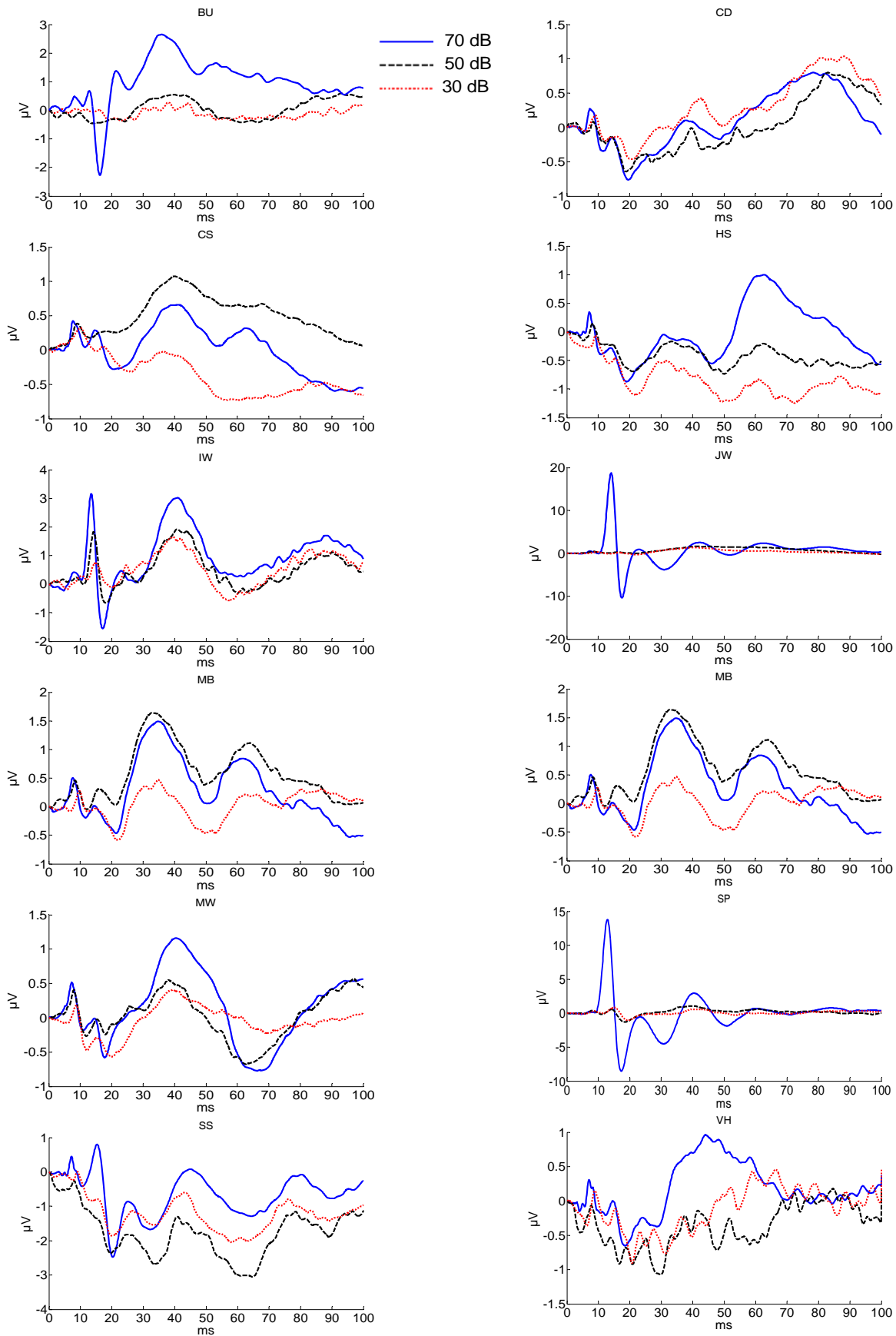


Abbildung 10: Für jeden der 12 Probanden wurden die gemittelten Spuren der einzelnen Lautstärken aufgetragen. In jedem Graphen eines Probanden wurden die resultierenden Signalspuren der drei unterschiedlichen Stimulationslautstärken (70, 50, 30 dB) aufgetragen. Die Ableitung erfolgte über A1-Fpz, Filter 0,2- 250 Hz, *Notch*- Filter an. Zu beachten sind die unterschiedlichen Skalierungen der Ordinaten. Einige Probanden fielen durch sehr unterschiedliche Kurvenverläufe auf, andere hingegen zeigten sehr reproduzierbare Spuren bei allen drei Lautstärken. Ein Signal mit einer Amplitude von größer $1\mu\text{V}$ zwischen 10 und 20 ms nach Klick war in den Mittelspuren mit 70 dB Stimulation bei den Probanden BU, IW, JW, SP und SS zu beobachten. Bei leiserer Stimulation zeigte lediglich Proband IW bei 50 dB ein entsprechend großes Signal.

In Abbildung 10 fiel bei einigen Probanden der große Postaurikularis Reflex (PAR) bei 70 dB Stimulationslautstärke auf. Nach der Definition von Tooley (Tooley et al., 2004) hatten die Probanden BU, IW, JW, SP und SS einen PAR. Bei allen Probanden war dieser bei 30 dB Stimulationslautstärke nicht mehr nachweisbar, bei 50 dB war lediglich bei IW eine Amplitude von größer 1 μ V zwischen 10 und 20 ms nachweisbar, jedoch auch hier kam es zu einer deutlichen Amplitudenreduktion im Vergleich zu 70 dB Stimulationslautstärke. Bei allen Probanden nahmen die Amplituden mit sinkender Stimulationslautstärke ab. Die in der Literatur beschriebene Latenzverschiebung nach rechts des V-Gipfels (sowie der anderen Maxima und Minima) bei sinkender Stimulationslautstärke war bei vielen Probanden optisch gut zu erkennen.

Hatte der Proband bei 70 dB Stimulationslautstärke keinen PAR, so waren die Kurvenverläufe bei allen drei Stimulationslautstärken ähnlich (siehe Beispiel MB).

Bei den Probanden mit PAR kam es im Zeitraum von 20 bis 60 ms zum Auftreten zusätzlicher Maxima und Minima (siehe SP), die in den anderen Spuren (Probanden ohne PAR, Probanden mit PAR und niedriger Stimulationslautstärke) nicht erkennbar waren.

Die Form des PAR war nicht homogen, bei Probanden BU und SS fiel der PAR durch ein tiefes Tal im Bereich 15-20 ms auf, während bei den Probanden IW, JW und SP neben diesem Tal ein Gipfel im Bereich 10-15 ms voranging.

3.1.3 Zusammenfassung Kapitel 3.1

Es hatte sich in den Darstellungen folgendes gezeigt:

1. Einige Probanden hatten einen PAR (n=5), andere nicht (n=7), bei Auftreten des PAR wurde der Verlauf des AEP-Signals auch nach dem Zeitfenster des PAR (10-20 ms) verändert.
2. Der PAR hatte, wenn er auftrat, keine einheitliche Form.
3. Probanden ohne PAR hatten trotz der unterschiedlichen Stimulationslautstärken ähnliche, reproduzierbare Kurvenverläufe, Probanden mit PAR zeigten in der 70 dB Stimulation starke Unterschiede in der Signalform zu den anderen Lautstärken (50 und 30 dB).

4. Die intraindividuelle Ähnlichkeit der Kurven aller Probanden nahm mit sinkender Lautstärke zu, da der Einfluss eines eventuellen PAR geringer wurde.
5. Eine Messung des AEP ohne Einfluss des PAR erhöhte die intraindividuelle Ähnlichkeit des Signals.

3.2 Einfluss unterschiedlicher Ableitungen auf die Signalspuren

3.2.1 AEP-Spuren aller Probanden bei 70 dB, Ableitungen A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5

Um den Einfluss des PAR auf das abgeleitete Signal zu reduzieren, ist neben der Reduktion der Stimulationslautstärke (siehe Abbildung 9) auch die Modifikation der Ableitungen eine Option. Eine Messkonfiguration mit modifizierten Ableitungen im Vergleich zur „klassischen“ A1-Fpz-Konfiguration der Elektroden (siehe Material und Methoden) sollte auf Reduktion von muskulären Artefakten der postaurikulären Muskulatur getestet werden.

Trug man die bei 70 dB Stimulationslautstärke gemessenen Mittelwert-AEP der vier verschiedenen Ableitungen über alle Probanden gemittelt auf, so erhielt man Abbildung 11.

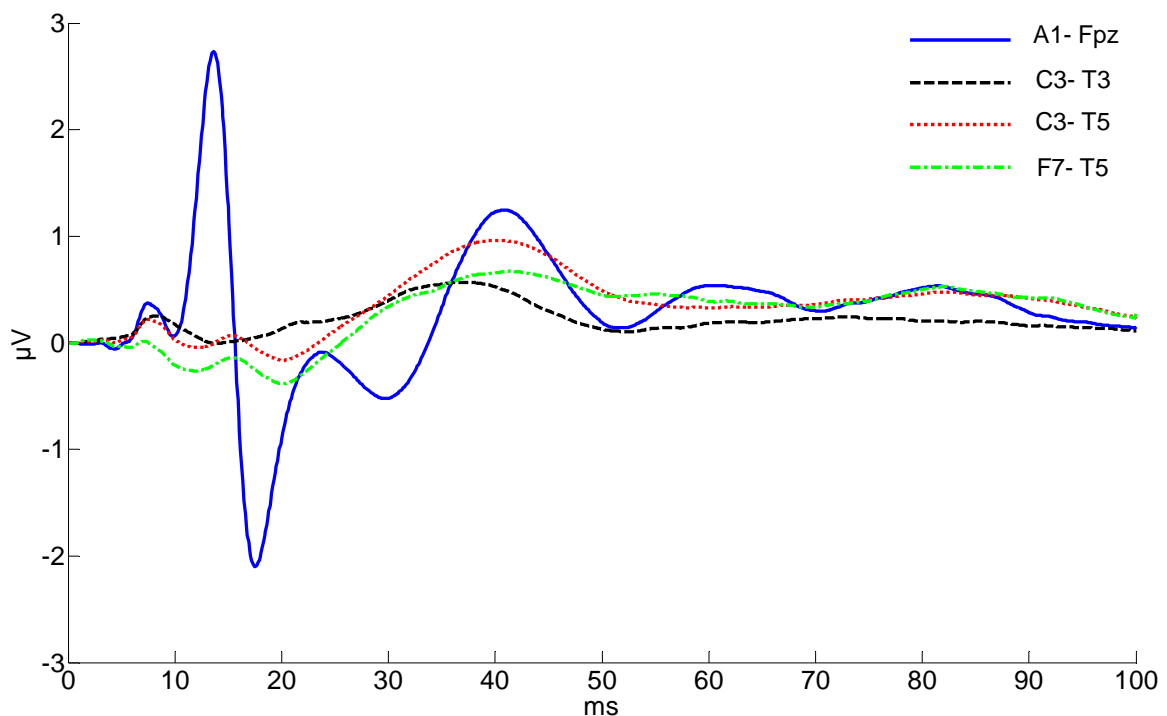


Abbildung 11: gemittelte Spuren aller 12 Probanden bei 70 dB (d.h. in einer Kurve wurden die Kurven aller 12 Probanden für jeweils eine Ableitung gemittelt), Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Die einzelnen Kurven stellen die unterschiedlichen Ableitungen dar. Klar zu erkennen war die Ableitung A1-Fpz mit dem postaurikularen Reflex (PAR) als hervorstechendem Merkmal, sowie die große Ähnlichkeit innerhalb der temporalen Ableitungen. Außerdem fielen in der Ableitung A1-Fpz zwischen 22 und 32 ms ein Maximum und Minimum auf, die in den temporalen Ableitungen nicht zu erkennen waren.

In der Abbildung 11 zeigte sich, dass die Temporalableitungen im Bereich 10-20 ms nach Klick keine Amplituden über 1 μV zeigten. Außerdem erhielt man innerhalb der Temporalableitungen ähnlichere Kurvenverläufe.

Im Bereich von 5-40 ms nach Klick waren die typischen Maxima und Minima des AEP zu erkennen, die sich in allen vier Ableitungen nachweisen ließen. In der A1-Fpz Ableitung ließen sich auch das zusätzliche Maximum und Minimum in der Kurve identifizieren, die wie in Abbildung 9 zwischen 22 und 32 ms auftraten und auch hier kein Korrelat in den temporalen Ableitungen haben.

Bemerkenswert war, dass insbesondere die Ableitungen C3-T5 und F7-T5 einen ähnlichen Signalverlauf darstellten, der nicht durch den PAR beeinflusst wurde. Die Ableitung C3-T3 zeigte einen Verlauf ohne erkennbaren PAR-Einfluss, jedoch im

Bereich 10-30 ms einen zum Teil gegenläufigen Verlauf zu den Ableitungen C3-T5 und F7-T5.

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden:

1. Durch die Wahl der Ableitungen konnte man Einfluss auf den Verlauf der gemittelten Spuren nehmen. Hierdurch kam es in den Temporal-Ableitungen nicht zu einem PAR-Signal $> 1 \mu\text{V}$, obwohl die Spuren zeitgleich aufgenommen wurden.
2. Die in der Literatur beschriebenen Kurvenverläufe waren auch in den Temporal-Ableitungen sichtbar und reproduzierbar.
3. Eine Messung des AEP über die temporalen Ableitungen zeigte keinen Einfluss durch den PAR.

3.2.2 AEP-Spuren der einzelnen Probanden bei 70 dB, Ableitungen A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5

Bei Betrachtung der gemittelten Spuren der einzelnen Probanden wurde nun der Frage nachgegangen, wie ähnlich die Kurvenverläufe der klassischen und der temporalen Ableitungen bei Probanden mit und ohne PAR waren. Auch wurde die intraindividuelle Ähnlichkeit der temporalen Ableitungen überprüft, da für jeden Probanden die gemittelten Spuren nun separat dargestellt wurden. Dadurch ließen sich auch eventuelle Auswirkungen eines in der Ableitung A1-Fpz vorhandenen PAR auf die temporalen Ableitungen erkennen.

Es wurden die vier verschiedenen Ableitungen der einzelnen Probanden dargestellt. Zu beachten ist, dass die Ordinate zwecks besserer Abbildungsqualität automatisch skaliert wurde, d.h. in jedem Diagramm ist die Skala der Ordinate unterschiedlich.

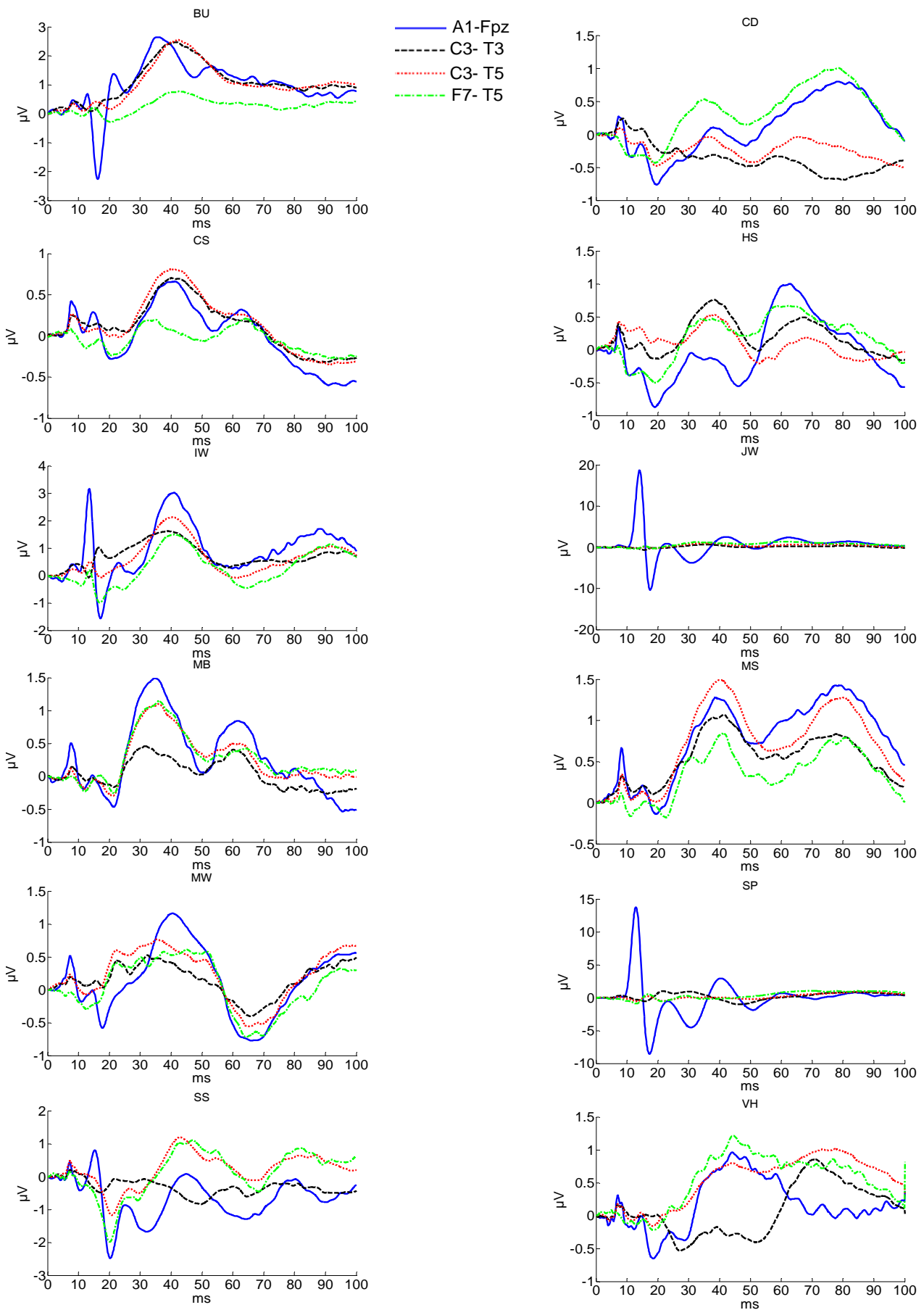


Abbildung 12 Dargestellt sind die gemittelten Spuren der einzelnen Probanden mit 70 dB Stimulationslautstärke, Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Pro Proband wurden die vier verschiedenen Ableitungen (A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5) übereinander gelagert. Probanden mit PAR (BU, IW, JW, SP, SS) hatten trotz PAR in den temporalen Ableitungen Amplituden von weniger als 1 μV , Probanden ohne PAR hatten verglichen mit A1-Fpz ähnliche Kurvenverläufe in den temporalen Ableitungen (siehe z.B. Proband CS).

Abbildung 12 zeigt, dass bei den Probanden mit PAR in der Ableitung A1-Fpz die Maxima und Minima zu anderen Zeitpunkten auftraten als in den drei temporalen Ableitungen (siehe z. B. Proband SP) oder sogar gegenläufige Signalbewegungen entstanden. Bei den Probanden ohne PAR erkannte man einen sehr ähnlichen Verlauf aller vier Ableitungen, lediglich die Amplituden wichen voneinander ab. Die möglichen drastischen Unterschiede in der Amplitudenhöhe zwischen den Ableitungen bei PAR zeigten sich gut bei Proband JW. Das Signal des Muskelreflexes war um das 20-fache größer als das Signal der über temporal abgeleiteten Kurven. Gerade hier sah man, dass diese temporalen Ableitungen wenig vom Muskelreflex beeinflusst wurden, da die Amplitude und der Kurvenverlauf der temporalen Kurven vergleichbar waren mit den Amplituden und Verläufen der Kurven, die bei Probanden ohne PAR gemessen wurden (z.B. HS).

In diesem Untersuchungsabschnitt konnte nachgewiesen werden:

1. dass die temporalen Ableitungen ein reproduzierbares Signal aufzeichneten.
2. bei Probanden ohne PAR-Artefakt war dieses Signal ähnlich dem Signal in Ableitung A1-Fpz. Wenn ein PAR vorhanden war, beeinflusste dieser das Signal in den temporalen Ableitungen weniger als in der Ableitung A1-Fpz.

3.2.3 AEP-Spuren aller Probanden bei 50 dB und 30 dB, Ableitungen A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5

Die oben genannten Untersuchungen zeigten, dass sowohl eine Veränderung der Ableitungen als auch eine Reduktion der Stimulationslautstärke die aufgezeichneten Spuren untereinander ähnlicher werden ließen. Eine Kombination beider Modifikationen könnte zu einer weiteren qualitativen Verbesserung des aufgezeichneten Signals führen, es könnte aber auch eine Verschlechterung der Signalqualität entstehen. Ob eine Kombination von Lautstärkereduktion und Ableitungsmodifikation sinnvoll ist, sollte im Folgenden untersucht werden. Es wurden die gemittelten Spuren aller Probanden in den vier Ableitungen bei reduzierter Lautstärke (50 und 30 dB) erstellt und aufgetragen. Die resultierenden Diagramme zeigen Abbildung 13 und Abbildung 14.

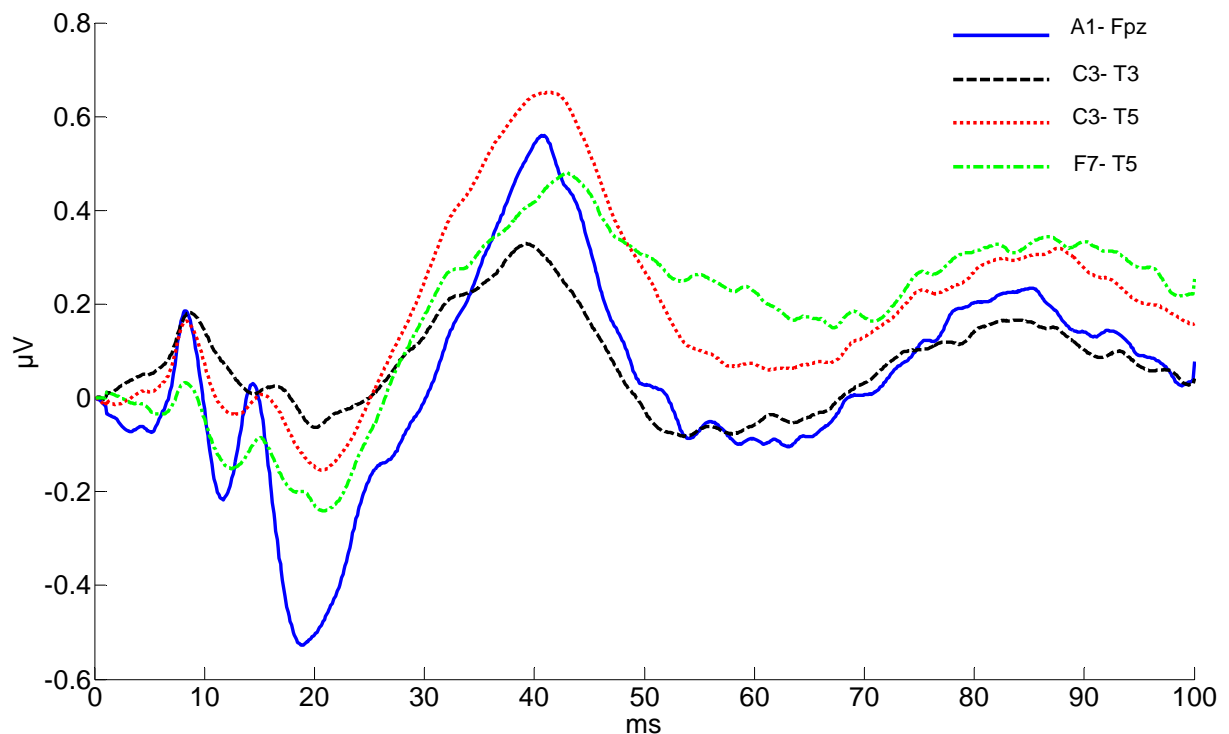


Abbildung 13 : Dargestellt sind die Mittelspuren der 4 unterschiedlichen Ableitungen aller 12 Probanden bei 50 dB Stimulationslautstärke mit Filtern 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Insgesamt waren die Kurvenverläufe ähnlich, es ließen sich zwischen 8 und 50 ms die gleichen Maxima und Minima identifizieren. Die Ableitung A1-Fpz unterschied sich anhand der ausgeprägteren Amplitudenschwankungen im Bereich 10 bis 20 ms. Die Maxima und Minima der Kurven lagen an ähnlichen Zeitpunkten und ließen sich gut zuordnen.

In Abbildung 13 erkennt man, dass keine Kurve die Kriterien für einen PAR erfüllte, zwischen 10 und 20 ms gab es keine Amplitude die größer als 1 μV war. Außerdem war der Kurvenverlauf insgesamt gleichförmiger und vergleichbarer. Es konnten in allen Ableitungen die in der Literatur beschriebenen Täler und Gipfel (V, N0, P0, Na, Pa, Nb) identifiziert werden, ein Auftreten von Maxima und Minima in Ableitung A1-Fpz, die in den temporalen Ableitungen nicht zu identifizieren waren (wie bei 70 dB Stimulationslautstärke, siehe Abbildung 11), war nicht zu erkennen.

Es war also auch bei 50 dB Stimulationslautstärke ein reproduzierbares Signal in allen vier Ableitungen messbar.

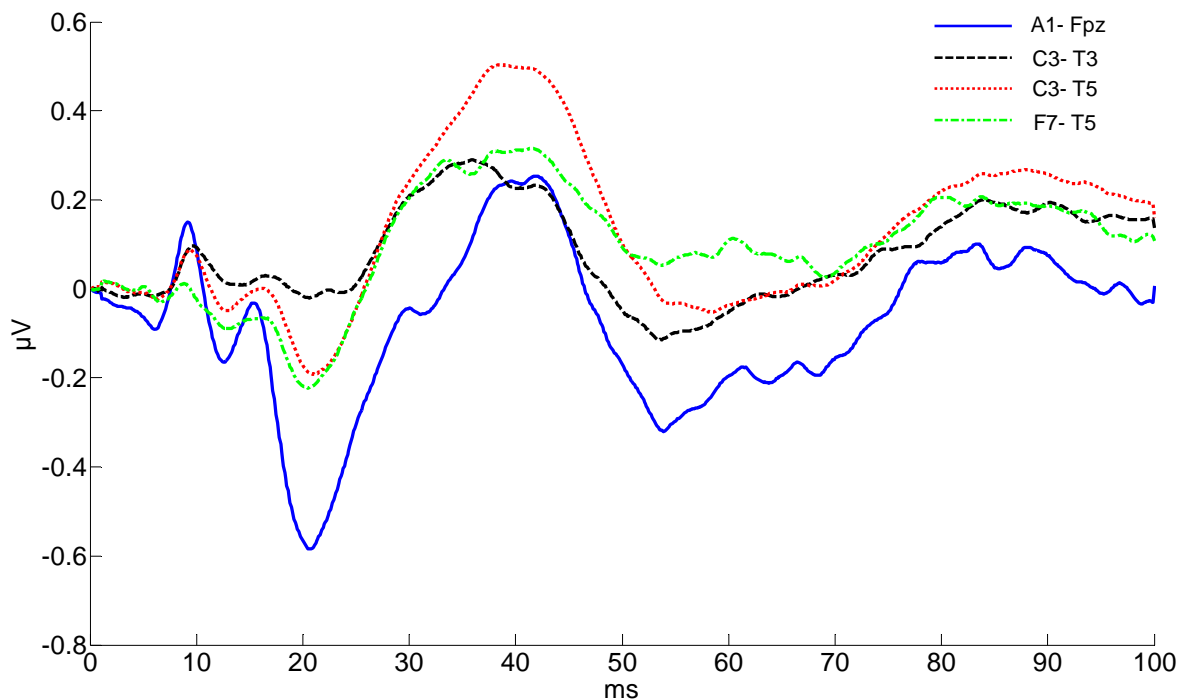


Abbildung 14 : Dargestellt sind die Kurven der 4 unterschiedlichen Ableitungen aller 12 Probanden bei 30 dB mit der Filtereinstellung 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Es galt dieselbe Beobachtung wie für die Stimulation mit 50 dB, allerdings waren die Amplituden etwas geringer geworden.

In Abbildung 14 konnte man die gleichen Beobachtungen wie in Abbildung 13 machen, die Amplituden zwischen 20 und 40 ms stellten sich insgesamt jedoch noch etwas kleiner dar.

Auch bei 30 dB Stimulationslautstärke war ein reproduzierbares Signal in allen vier Ableitungen messbar.

Aus den vorangehenden Abbildungen ließ sich zusammenfassend schließen:

1. In keiner der Kurven war ein PAR nachzuweisen, die Ableitung A1-Fpz hatte zwischen 10 und 20 ms stärkere Amplitudenschwankungen als die temporalen Ableitungen, sowohl bei 50 als auch bei 30 dB Stimulationslautstärke.
2. Die Höhe der Amplituden verringerte sich bei niedrigerer Stimulationslautstärke.
3. Bei 50 und bei 30 dB Stimulationslautstärke war ein reproduzierbares Signal aufzuzeichnen.

4. In allen 4 Ableitungen ließen sich vom Signalverlauf ähnliche Kurven von wahrscheinlich gleichem Ursprung aufzeichnen.

MLAEP ließen sich also auch bei 30 dB bzw. 50 dB Stimulationslautstärke in den temporalen Ableitungen aufzeichnen.

3.2.4 Gemittelte Spuren aller Probanden in den temporalen Ableitungen mit 70, 50 und 30 dB Stimulationslautstärke

Die vorherigen Ergebnisse zeigten, dass sich auch in den temporalen Ableitungen bei niedriger Stimulationslautstärke ein reproduzierbares, MLAEP-typisches Signal aufzeichnen ließ. Es stellte sich die Frage, wie dieses Signal innerhalb einer Ableitung bei sinkender Stimulationslautstärke beeinflusst wurde, da die Ableitung A1-Fpz bei sinkender Stimulationslautstärke sehr starken Veränderungen des Kurvenverlaufes unterlegen war (siehe Abbildung 9).

Analog zu Abbildung 9 ließen sich für die einzelnen Temporalableitungen folgende Diagramme erstellen.

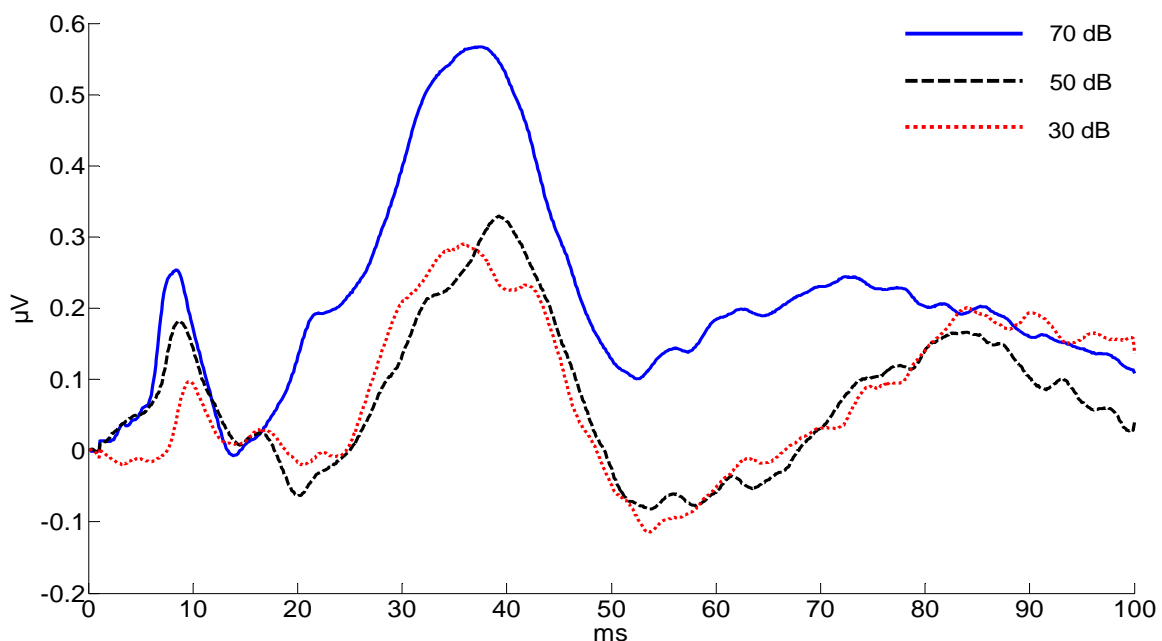


Abbildung 15: Es werden die gemittelten Spuren aller 12 Probanden bei jeweils einer Lautstärke (je 30, 50, 70 dB) gezeigt, die über C3-T3 abgeleitet wurden. Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Es zeigte sich, dass die Kurvenform trotz differierender Amplitude ähnlich verlief und über die Ableitung C3-T3 ein reproduzierbares Signal bei den drei Stimulationslautstärken abzuleiten war.

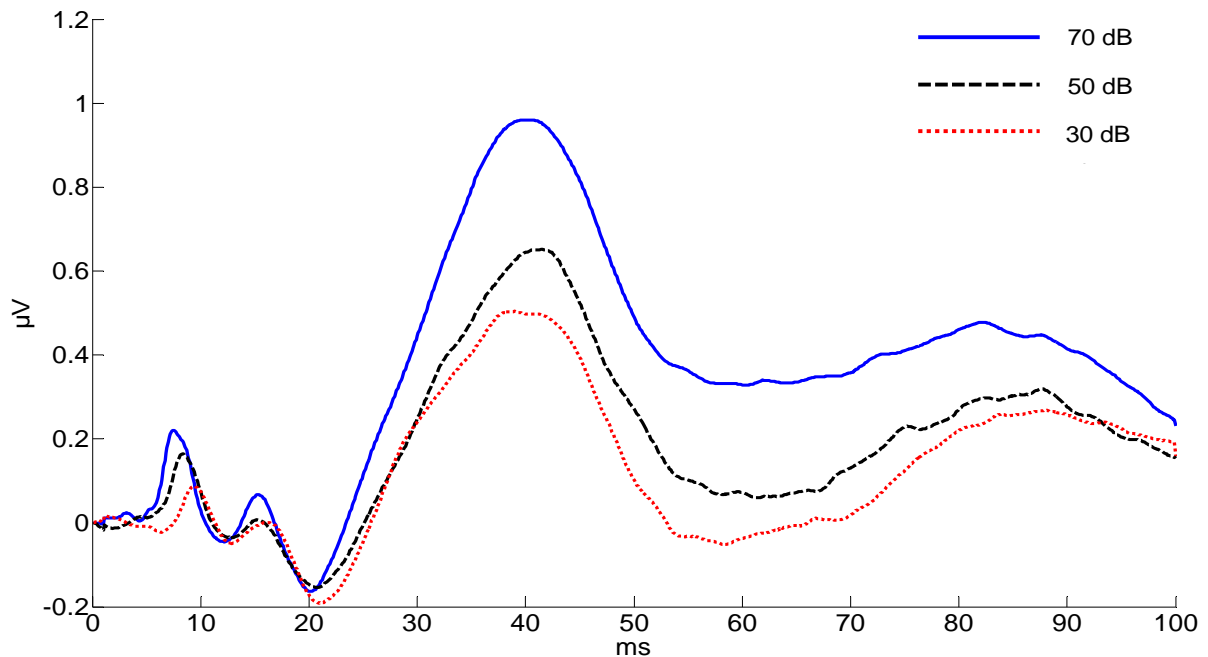


Abbildung 16 : Es werden die gemittelten Spuren aller 12 Probanden bei jeweils einer Lautstärke (je 30, 50, 70 dB) gezeigt, die über C3-T5 abgeleitet wurden. Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Auch hier zeigte sich, dass die Kurvenform trotz differierender Amplitude ähnlich verlief und über die Ableitung C3-T5 ein reproduzierbares Signal bei den drei Stimulationslautstärken abzuleiten war.

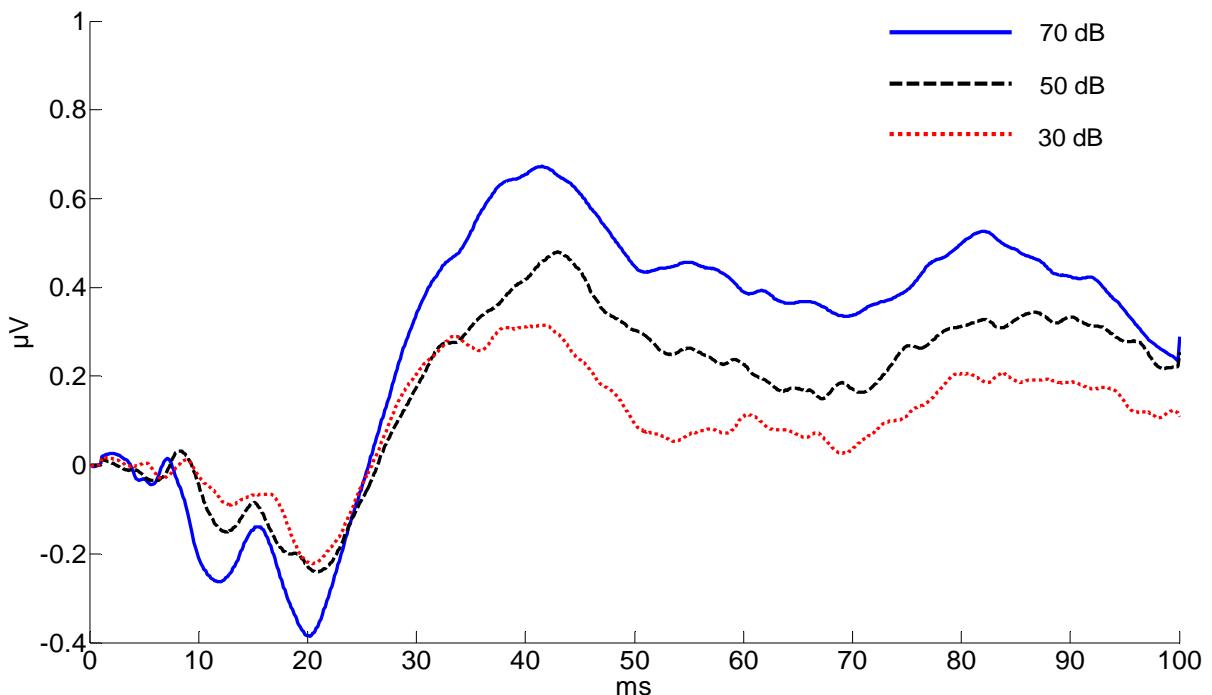


Abbildung 17: Es werden die gemittelten Spuren aller 12 Probanden bei jeweils einer Lautstärke (je 30, 50, 70 dB) gezeigt, die über F7-T5 abgeleitet wurden. Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Es zeigte sich erneut, dass die Kurvenform trotz differierender Amplitude ähnlich verlief und über die Ableitung F7-T5 ein reproduzierbares Signal bei den drei Stimulationslautstärken abzuleiten war.

In allen drei Abbildungen (Abbildung 15 bis Abbildung 17) konnte man typische MLAEP-Signalverläufe (V, N0, P0, Na, Pa) identifizieren. Bei sinkender Stimulationslautstärke fiel für den Gipfel V eine Latenzverschiebung nach rechts auf, wie auch in Abbildung 9 bereits zu beobachten war.

In fast allen Spuren zeichneten sich zwischen 10 und 20 ms auch die beiden negativen Täler N0 und Na ab, lediglich in der Ableitung C3-T3 bei 70 dB Stimulationslautstärke war das Tal Na nicht zu identifizieren, der durchgezogene Kurvenverlauf in Abbildung 15 ließ jedoch im Verlauf zum Gipfel Pa einen entsprechenden entgegen gerichteten Pol erkennen. Die Ableitung C3-T3 zeigte sich also bei 70 dB Stimulationslautstärke weniger ähnlich zu den Vergleichspuren mit niedrigerer Stimulationslautstärke im Signalverlauf als C3-T5 und F7-T5.

Bei Vergleich der Amplitudenhöhen zwischen den Maxima und Minima Na und Pa von C3-T5 und F7-T5 zeigte sich eine etwas größere Amplitude bei C3-T5 (mindestens 0,6 μV bei 30 dB im Gegensatz zu kleiner 0,5 μV bei F7-T5).

Ergebnisse dieses Untersuchungsabschnitts:

1. Die temporalen Ableitungen zeigten auch bei niedriger Stimulationslautstärke ein ähnliches Signal.
2. Die Ableitung C3-T3 zeigte im Vergleich der Signalverläufe der drei Stimulationslautstärken größere Unterschiede als die Ableitungen C3-T5 und F7-T5.
3. Die Ableitung C3-T5 zeichnete größere Amplituden auf bei zeitgleicher Messung als die Ableitung F7-T5 und hatte damit ein günstigeres Signal-Rauschverhältnis.

3.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kapitel 3.2

1. Eine Reduktion der Stimulationslautstärke lieferte reproduzierbare, stabile Signale; eine Beeinflussung durch muskuläre Artefakte wurde bei sinkender Stimulationslautstärke geringer.
2. Eine Variation der Ableitungen lieferte auch reproduzierbare, stabile Signale; eine Beeinflussung durch muskuläre Artefakte konnte durch die

Auswahl anderer Ableitungen als der „klassischen“ Ableitung verringert werden.

3. Eine Kombination aus niedrigerer Stimulationslautstärke und anderer Ableitung führte auch zu reproduzierbaren, stabilen Signalen.

Aus den hier untersuchten Kombinationen ist die Ableitung C3-T5 mit 30 dB Stimulationslautstärke die Kombination mit der geringsten Anfälligkeit durch muskuläre Artefakte aber trotzdem gutem Signal-Rauschverhältnis (höhere Amplitude als F7-T5 ohne PAR Einfluss).

3.3 Filtereinfluss auf das Signal

3.3.1 Proband mit PAR A1-Fpz mit unterschiedlichen Filtern

Nach den Möglichkeiten zur Vermeidung des PARs sollte nun der Einfluss unterschiedlicher Filter auf einen vorhandenen PAR untersucht werden. In den vorherigen Messreihen war aufgefallen, dass in der Ableitung A1-Fpz bei Auftreten eines PAR Maxima und Minima auftraten, die in den übrigen Ableitungen, oder bei Probanden ohne PAR, nicht nachzuweisen waren. Es besteht also die Möglichkeit, dass diese Maxima und Minima Artefakte waren, die durch Filtern des Signals entstanden. Die verschiedenen Filtereinstellungen und ihr Einfluss auf das prozessierte Signal sollten untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurde ein Proband mit PAR über die Ableitung A1-Fpz vermessen und mit 80 dB stimuliert. Lediglich die Filter-Einstellungen wurden verändert, d.h. der *Notch*-Filter wurde ein oder ausgeschaltet sowie die Hoch- und Tiefpassfilter wurden verändert. Messtechnisch war es möglich, vier Kanäle gleichzeitig aufzunehmen. Es wurde bei den „*Notch-an*“ Messungen in einem Kanal immer der Bandpassfilter 0,2-1000 Hz als Vergleichsmessung verwendet, um eventuelle intraindividuelle Einflüsse durch den unterschiedlichen Messzeitpunkt auszugleichen. Die Messungen fanden, wie in Kapitel 2 beschrieben, alle am gleichen Nachmittag statt, jedoch um die Dauer einer Messung jeweils versetzt.

Zunächst sollte der Einfluss des *Notch*-Filters dargestellt werden. In Abbildung 18 sind vier Diagramme abgebildet, die jeweils eine Spur mit und eine ohne *Notch*-Filter zeigen.

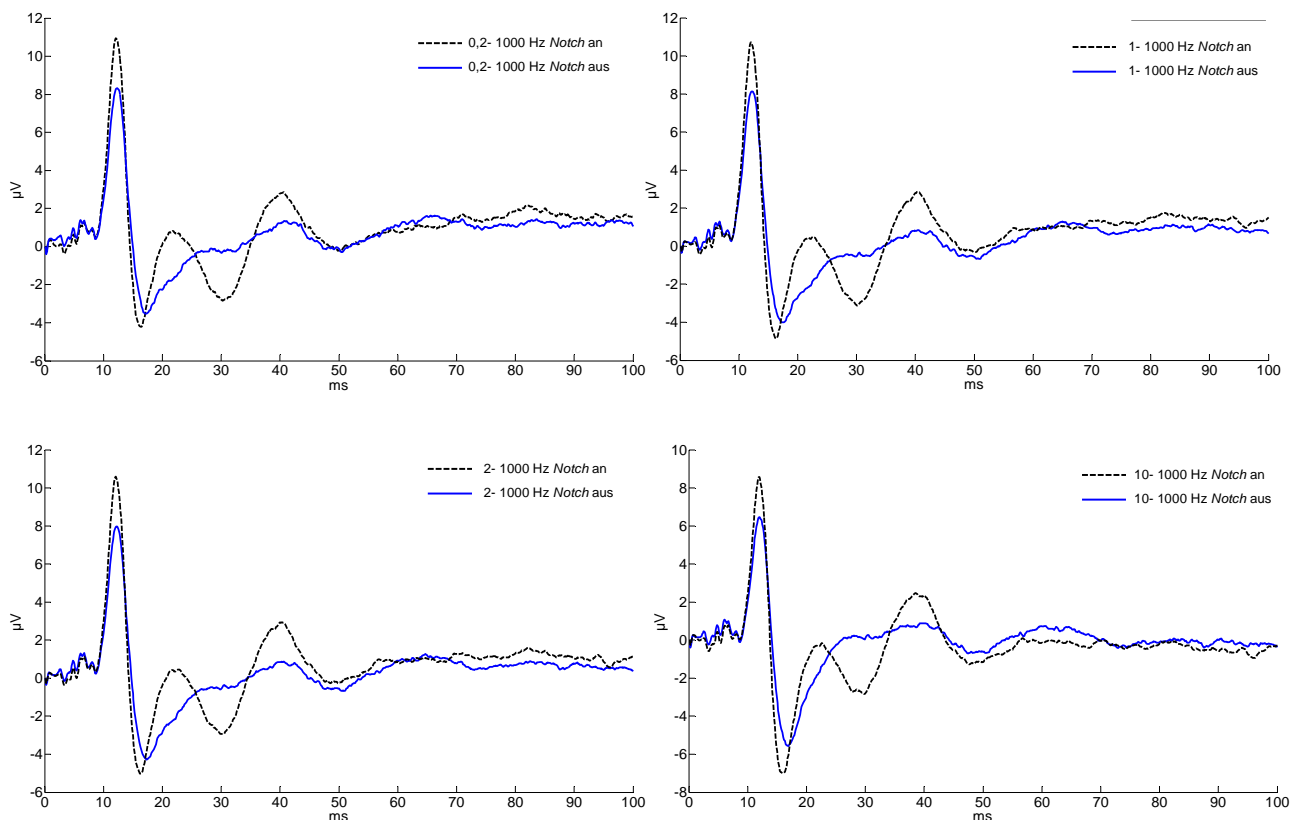


Abbildung 18: Aufgezeichnet wurden die gemittelten Spuren desselben Probanden am selben Tag mit den jeweils selben Hoch- und Tiefpassfilter Einstellungen, Ableitung A1-Fpz, nur der *Notch* Filter wurde an oder ausgestellt. 80 dB Stimulationslautstärke. Es waren deutliche Distorsionen durch den *Notch*-Filter zu erkennen, insbesondere im Bereich 20-50 ms nach dem PAR (gestrichelte Kurve).

In den Kurven mit *Notch*-Filter traten im Bereich 20-50 ms Maxima und Minima auf, die in den Kurven ohne *Notch*-Filter nicht in Erscheinung traten. Ein aufsteigender Hochpassfilter im Bereich von 0,2 bis 10 Hz hatte keinen supprimierenden Einfluss auf diese Maxima und Minima. Die Amplituden dieser Maxima und Minima (z.B. Pa zu Nb war ca. 4 μV groß) überstiegen die Amplituden der konstanten Hirnstammpotentiale (ca. 1 μV) um ein Vielfaches. Auch die Amplituden eines AEP-Signals ohne PAR wurden deutlich überschritten (siehe Abbildung 12). Bei Signalen mit PAR und *Notch*-Filter wurde also nicht nur das Signal durch die muskulären Artefakte von 10 bis 20 ms nach Klick überlagert, sondern auch bis zu 50 ms nach Klick in seiner Form verändert. Eine korrekte Zuordnung von Gipfeln und Tälern war bei einem Messaufbau mit *Notch*-Filter und einem Probanden mit PAR demnach nicht möglich.

In der folgenden Abbildung sollte der Einfluss eines aufsteigenden Hochpassfilters, unabhängig vom *Notch*-Filter, dargestellt werden. Die Signale desselben Probanden mit PAR wurden zum gleichen Zeitpunkt mit verschiedenen Filtereinstellungen aufgezeichnet und hier übereinander gelagert dargestellt. Es wurde lediglich der Hochpassfilter schrittweise von 0,2 auf 150 Hz erhöht. Da maximal vier Kanäle gleichzeitig gemessen wurden, sind die verschiedenen Schritte auf zwei Messreihen verteilt. Als Vergleichssignal diente ein Kanal mit 0,2-1000 Hz Bandpassfilter, der in beiden Messreihen ein Signal aufzeichnete.

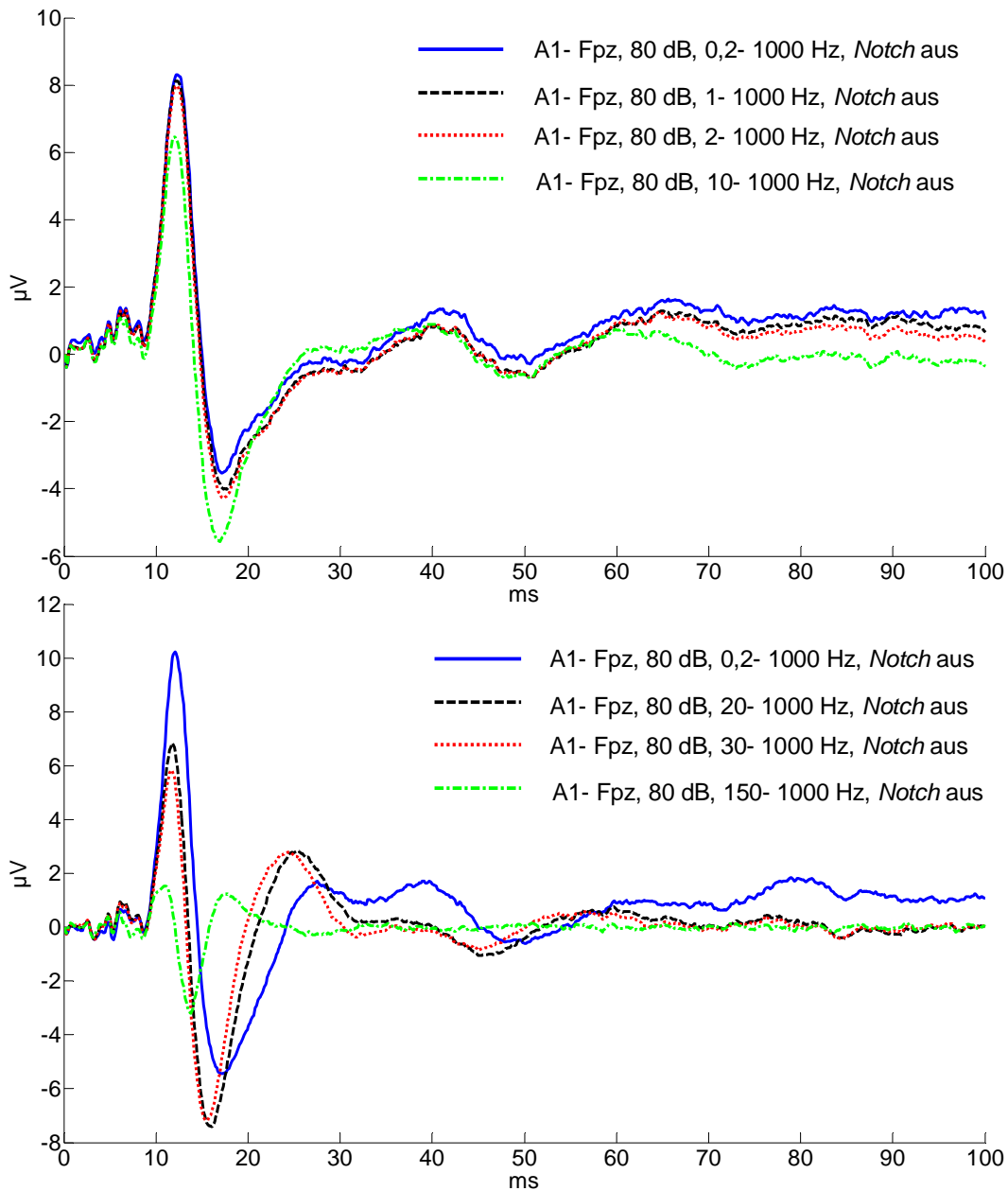


Abbildung 19: Aufzeichnung der Spuren eines Probanden mit 80 dB Stimulationslautstärke über die Ableitung A1-Fpz. Tiefpassfilter bei 1000 Hz, *Notch*-Filter aus. Der Hochpassfilter variierte von Spur zu Spur, es sind jeweils vier Spuren übereinandergelagert. Bei aufsteigendem Hochpassfilter erkannte man im Bereich des PAR eine Amplitudenreduktion sowie eine Verschiebung der Latenzen nach links. Im Bereich 20-35 ms fiel bei 20 und 30 Hz Hochpassfilter ein Maximum auf, welches bei niedrigerem Hochpassfilter nicht auftrat. Dieses ist nicht mit dem Maximum zu verwechseln, das durch den *Notch*-Filter entsteht (siehe Abbildung 13). Zu beachten ist, dass die Vergleichssignale mit 0,2-1000 Hz Bandpassfilter einen etwas anderen Kurvenverlauf zwischen 20 und 30 ms haben, da sie zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt aufgenommen wurden (deswegen ist in der 2. Messung in der Vergleichsspur das Maximum bei 28 ms in der blauen Kurve stärker ausgeprägt als in der 1. Messung)

Während zunächst bei aufsteigendem Hochpassfilter im Bereich 0,2 bis 2 Hz kein starker Einfluss auf die Kurvenform zu erkennen war, so änderte sich dies im Bereich von 10-150 Hz Hochpassfilter. Bei 10 Hz fiel eine Verschiebung der gesamten Kurve um ca. $-2 \mu\text{V}$ auf. Eine deutlichere Veränderung des Kurvenverlaufs mit Latenzverschiebung nach links sowie Änderungen der Potentialschwankungen mit Entstehung eines neuen Maximums bei ca. 23 ms zeigten den Einfluss der weiter zunehmenden Hochpassfilterung. Durch starke Hochpassfilterung wurde also eine korrekte Zuordnung von AEP-Strukturen schwierig bis unmöglich. Bei 150 Hz Hochpassfilterung wurde das Signal so stark geglättet, dass es keinen im Rahmen liegenden Bezug zu den Vergleichssignalen mit niedrigerer Hochpassfilterung mehr hatte.

In der folgenden Abbildung wird der Einfluss eines aufsteigenden Tiefpassfilters dargestellt. Die Signale desselben Probanden wurden zum gleichen Zeitpunkt mit verschiedenen Filtern aufgezeichnet. Der Tiefpassfilter wurde schrittweise von 100 auf 10000 Hz erhöht. Da maximal vier Kanäle gleichzeitig gemessen wurden, sind die verschiedenen Schritte auf zwei Messreihen verteilt. Als Vergleichssignal diente wiederum ein Kanal mit 0,2-1000 Hz Bandpassfilter, der in beiden Messreihen ein Signal aufzeichnete.

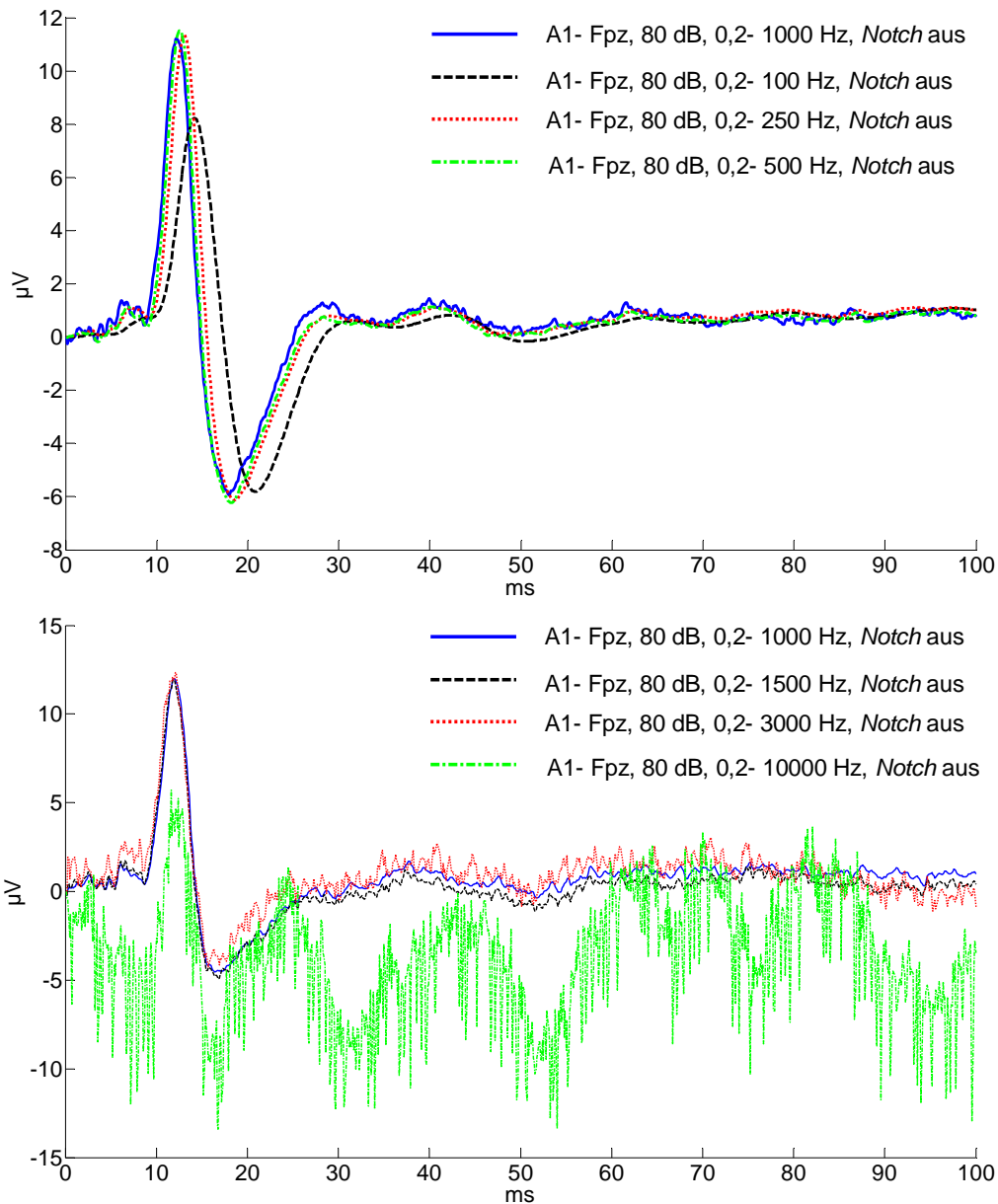


Abbildung 20 Aufzeichnung der Spuren eines Probanden mit 80 dB Stimulationslautstärke über die Ableitung A1-Fpz. Hochpassfilter bei 0,2 Hz, *Notch*-Filter aus. Der Tiefpassfilter variierte von Spur zu Spur, es sind jeweils vier Spuren übereinandergelagert. Bei starker Tiefpassfilterung (100 Hz) erkannte man im Bereich des PAR eine Amplitudenreduktion sowie eine Verschiebung der Latenzen nach rechts. Bei 250 bis 1500 Hz Tiefpassfilter waren keine starken Einflüsse zu erkennen. Bei 3000 und 10000 Hz Tiefpassfilter erkannte man den positiven Einfluss des Tiefpassfilters, das Signal wurde durch hochfrequente Signale quasi nicht mehr auswertbar.

Auch hier wurde als Vergleichssignal ein Kanal mit 0,2-1000 Hz Bandpassfilter aufgenommen. In Abbildung 20 zeigte sich bei niedrigem Tiefpassfilter (100 Hz) im Vergleich zu höherem Tiefpassfilter (1000 Hz) eine Amplitudenreduktion sowie eine

Rechtsverschiebung der Latenzen. Mit zunehmendem Öffnen des Filters wurden die PAR-Amplituden größer und die Latenzen wurden kürzer. Zusätzliche Maxima und Minima traten nicht auf. Bei weit offenem Filter (10000 Hz) war eine sinnvolle Beurteilung des Signals aufgrund von Störrauschen nicht möglich.

In diese Untersuchungsabschnitt konnte gezeigt werden:

1. Der *Notch*-Filter veränderte das AEP-Signal so stark, dass nicht nur das Bewerten von Latenzen und Amplituden erschwert wurde, sondern sogar neue Maxima oder Minima durch Nachschwingen des Filters entstanden.
2. Der Hochpassfilter führte zu einer Latenzverschiebung nach links, ein Nachteil bei weit offenem Filter war in den Messungen nicht zu erkennen. Je geschlossener der Filter war, desto fragwürdiger wurde die Auswertung des AEP-Signals im MLAEP-Bereich von 10-40 ms.
3. Der Tiefpassfilter führte im geschlossenen Bereich zu einer Amplitudenreduktion und einer Latenzverschiebung nach rechts. Ab 250 Hz schien sich das MLAEP-Signal bezüglich Amplituden und Latenzen nicht mehr stark zu verändern, bei zu starker Öffnung des Filters (ab 3000 Hz) wurde das Signal durch hochfrequente Schwingungen derart überlagert, dass eine sinnvolle Auswertung nicht mehr möglich war.

3.3.2 Vergleich der gemittelten Spuren bei 70 dB *Notch*-Filter an und aus bei gleichen Probanden in vier verschiedenen Ableitungen

Der Einfluss des *Notch*-Filters auf das Signal mit PAR zeigte sich deutlich (Kapitel 3.3.1). Da durch die Variation der Ableitungen eine Reduktion des PAR-Effekts erzielt werden konnte, stellte sich die Frage, ob diese starken Filtereffekte auch in den temporalen Ableitungen mit kleineren Amplitudenschwankungen, also ohne PAR-Einfluss, beobachten werden konnten. Zu diesem Zweck wurden 11 der 12 Probanden erneut mit vier Ableitungen bei 70 dB Stimulationslautstärke gemessen, die vorbesprochenen Filtereinstellungen wurden im Vergleich zur ersten Messreihe geöffnet. Während in der ersten Messreihe der Bandpassfilter bei 0,2-250 Hz lag sowie der *Notch*-Filter angestellt wurde, wurden die Signale in einer weiteren zweiten Messreihe mit 0,2-1000 Hz Bandpassfilter und ausgeschaltetem *Notch*-Filter

aufgezeichnet. Zum Vergleich der Filtereinstellungen wurden die Mittelspuren derselben 11 Probanden aus beiden Messreihen jeweils für die gleiche Ableitung aufgetragen.

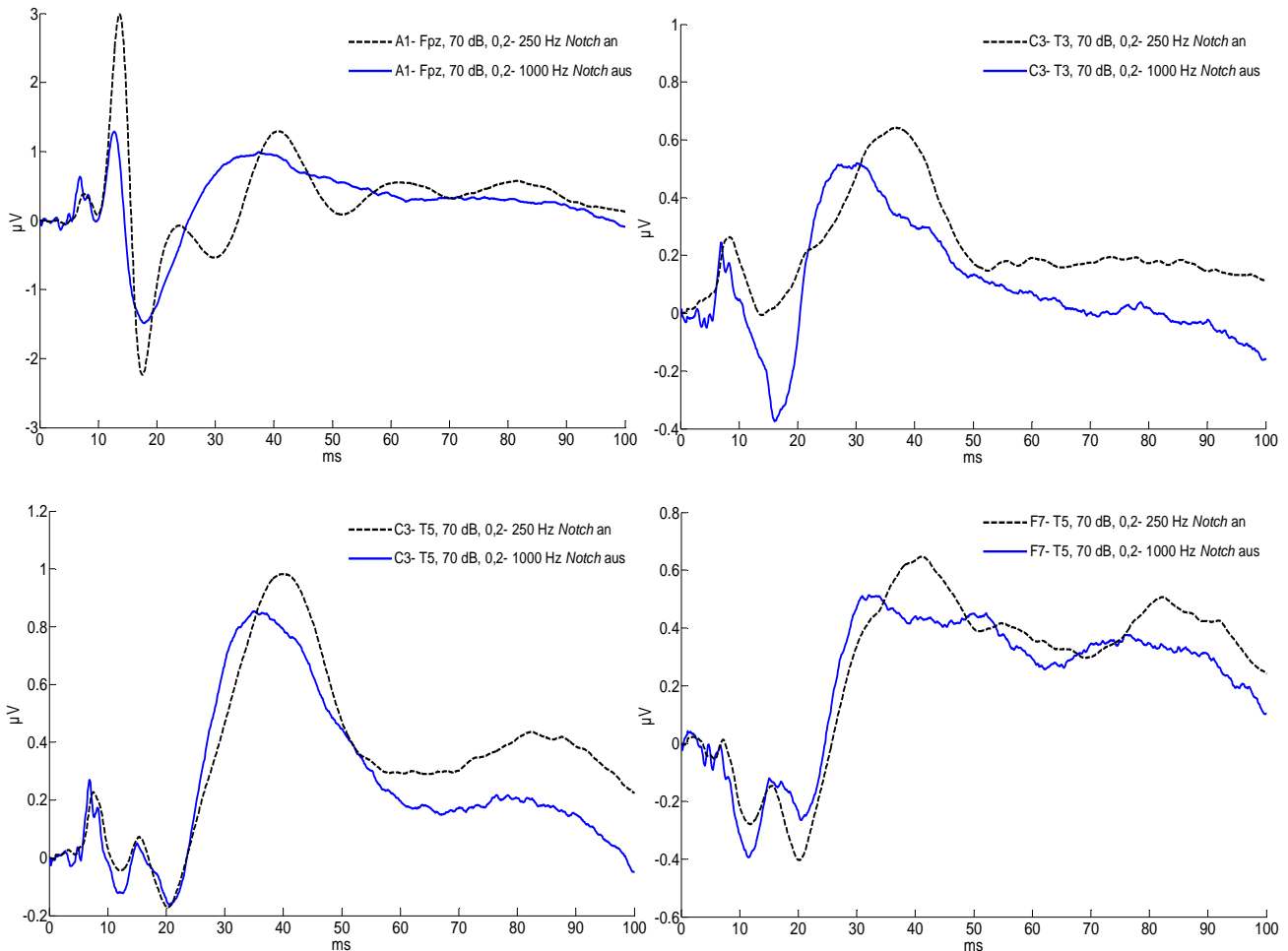


Abbildung 21: Aufgetragen sind je Ableitung und Diagramm zwei Mittelspuren, die sich durch die Filtereinstellungen bei Aufnahme unterschieden (0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an, oder 0,2-1000 Hz, *Notch*-Filter aus). In jeder der Spuren sind die Mittelspuren der 11 Probanden enthalten. 70 dB Stimulationslautstärke. Es war zu erkennen, dass mit sinkender Amplitudenhöhe der Distorsionseffekt der Filter geringer wurde und die Signale untereinander ähnlicher wurden. Die Ableitung C3-T3 zeigte unter den „alternativen“ Ableitungen die stärksten Unterschiede zwischen den Filtermessreihen-Spuren. C3-T5 und F7-T5 waren dagegen untereinander ähnlicher. Ein positiver Effekt des *Notch*-Filters war jedoch nicht zu erkennen. In Ableitung A1-Fpz fällt der große Unterschied zwischen den beiden Signalkurven mit unterschiedlichen Maxima und Minima insbesondere im Bereich 10-50 ms nach Stimulus auf. Siehe hierzu auch Abbildung 18. Umso mehr fiel die Ähnlichkeit der Signale in C3-T5 auf.

Der in Abbildung 18 dargestellte Befund mit einem Probanden mit der Ableitung A1-Fpz wurde im Kollektiv von 11 Probanden bestätigt. Der kleinere PAR-Ausschlag im Bereich von 10-20 ms nach Stimulus der 0,2-1000Hz Kurve zeigt, dass der PAR selbst intraindividuell sehr variabel war. Bei den Messreihen mit und ohne *Notch*-Filter in den

Temporal-Ableitungen sah man eine geringere, aber immer noch deutliche Beeinflussung des Signals durch die Filter mit sinkender Amplitudenhöhe. Die in 3.3.1 beschriebenen Auswirkungen des *Notch*-Filters ließen sich somit für das Kollektiv von 11 Probanden nachweisen.

In diesem Untersuchungsabschnitt konnte gezeigt werden:

1. Die in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Auswirkungen von Filtern ließen sich auch auf gemittelte Signale mehrerer Probanden übertragen. In der Ableitung A1-Fpz kam es neben Latenz- und Amplitudenveränderungen zur Generierung neuer Maxima und Minima durch den Filtereinsatz, eine konsistente Auswertung war nicht möglich.
2. Diese Filtereinflüsse nahmen in den temporalen Ableitungen ab, es war aber auch kein zusätzlicher Nutzen der Filter erkennbar.
3. Zwecks Messung eines MLAEP war also eine Einstellung mit 0,2-1000 Hz Bandpassfilter mit abgeschaltetem *Notch*-Filter unter Laborbedingungen sinnvoll.

3.4 Latenzen und Amplituden der Mittelspuren

3.4.1 Auswertung der Maxima und Minima

Neben der graphisch-vergleichenden Auswertung wurden die Maxima und Minima der AEP-Spuren der Einzelprobanden bestimmt. Hierdurch konnten die Daten dieser Studie nicht nur untereinander verglichen werden, sondern ein Vergleich der Ergebnisse mit bisher veröffentlichten Daten wurde ermöglicht.

Nach Möglichkeit wurden die Latenzen und Amplituden für die Maxima V, P0, und Pa, sowie für die Minima N0, Na und Nb bestimmt.

Eine komplette Tabelle mit den Mittelwerten und Standardabweichungen der Latenzen und Amplituden befindet sich im Anhang dieser Dissertation.

Ableitung	dB	V (ms)	N0 (ms)	P0 (ms)	Na (ms)	Pa (ms)	(Nb) (ms)
A1Fpz	70	7,5	10,9	14,2	18,8	33,2	48,2
C3T3	70	7,9	13,1	16,8	21,5	34,3	57,8
C3T5	70	7,5	11,8	15,0	19,5	38,2	58,6
F7T5	70	6,9	11,7	15,2	19,7	38,4	56,1
A1Fpz	50	8,4	12,5	15,8	20,4	37,2	54,5
C3T3	50	8,6	13,3	16,1	21,7	37,6	56,6
C3T5	50	8,2	12,7	16,1	21,6	39,2	60,8
F7T5	50	7,7	12,3	15,4	19,6	39,8	62,4
A1Fpz	30	9,4	13,0	15,7	21,3	38,6	55,6
C3T3	30	9,4	12,6	15,6	20,9	35,4	59,6
C3T5	30	9,4	13,4	16,6	21,9	38,4	58,6
F7T5	30	9,2	12,5	16,0	21,6	37,4	56,3

Tabelle 1: Mittelwerte der Latenzen der Maxima und Minima des MLAEP, bestimmt in den vier verschiedenen Ableitungen und drei verschiedenen Stimulationslautstärken, Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an.

Es zeigte sich konform zu den graphischen Kurvendarstellungen, dass es mit sinkender Stimulationslautstärke tendenziell zu einer leichten Rechtsverschiebung der Latenzen kam. Die Streuung der späteren Maxima und Minima wurde größer, Na und Pa traten auch in den temporalen Ableitungen in einem ähnlichen Latenzbereich auf wie in der Ableitung A1-Fpz. Die gemessenen Latenzwerte unterstützten die Ergebnisse der optischen Auswertung der Mittelspuren. Die bestimmten Latenzen bei 30 und 50 dB Stimulationslautstärke lagen in ähnlichen Bereichen wie bei 70 dB Stimulationslautstärke.

Bemerkenswert war, dass in der Ableitung A1-Fpz und C3-T3 unter 70 dB Stimulationslautstärke mit den Filtereinstellungen 0,2-250 Hz Bandpass, *Notch*-Filter an, ein Trend zu früheren Latenzen des Maximums Pa, in der Ableitung A1-Fpz auch des Minimums Nb zu beobachten waren. Die übrigen Latenzen lagen in ähnlichen Bereichen, bei niedrigerer Stimulationslautstärke und temporalen Ableitungen war dieser Trend nicht zu beobachten.

Eine der möglichen Ursachen für diese Beobachtung, die Distorsion des PAR-Signals durch den angeschalteten *Notch*-Filter, war in Kapitel 3.3.1, Abbildung 18 zu erkennen. und wird in Kapitel 4.1.5 diskutiert.

Die Latenzvermessung zeigte:

1. Die temporalen Ableitungen hatten die Maxima und Minima zu ähnlichen Zeitpunkten, es wurde ein reproduzierbares Signal gemessen.
2. Bei 70 dB Stimulationslautstärke kam es in der Messreihe mit eingeschaltetem *Notch*-Filter in den Ableitungen A1-Fpz und C3-T3 zu den kürzesten Pa-Latenzen sowie in der Ableitung A1-Fpz zu der kürzesten Nb-Latenz.
3. Bei Stimulationslautstärkenreduktion verschiebt sich die Latenz für den Gipfel V nach rechts.

Insgesamt bestätigten diese Daten die Ergebnisse aus der visuell-komparativen Auswertung.

3.5 Form des MLAEPs

3.5.1 Die artefaktarmen Kurven des MLAEP

Nach Untersuchung der verschiedensten Einflüsse auf die Signalform der aufgezeichneten MLAEP, stellte sich die Frage, welche Form das unverfälschte MLAEP hatte. Eine Vielzahl von Veröffentlichungen hatte fast eine genauso große Anzahl von Filtereinstellungen benutzt, die wenigstens prüften verschiedenen Ableitungen. Auch stellte sich die Frage, ob das AEP überhaupt ein stabiles Signal war und mit welcher der vier untersuchten Ableitungen es am besten zu messen war.

Zu diesem Zweck wurde zunächst eine Mittelspur aller Probanden über alle Ableitungen mit allen Stimulationslautstärken generiert, mit Ausnahme der Spuren die in Ableitung A1-Fpz mit 70 dB Stimulationslautstärke generiert wurden. Hierdurch wurde eine Beeinflussung durch muskuläre Artefakte minimiert. Kapitel 3.1.2 zeigte, dass bis auf eine Ausnahme (Proband IW, 50 dB A1-Fpz, *Notch*-Filter an) in dieser Konstellation keine PAR-Artfakte mit Amplituden von größer 1 μV auftraten. Das Ergebnis zeigte folgende Abbildung:

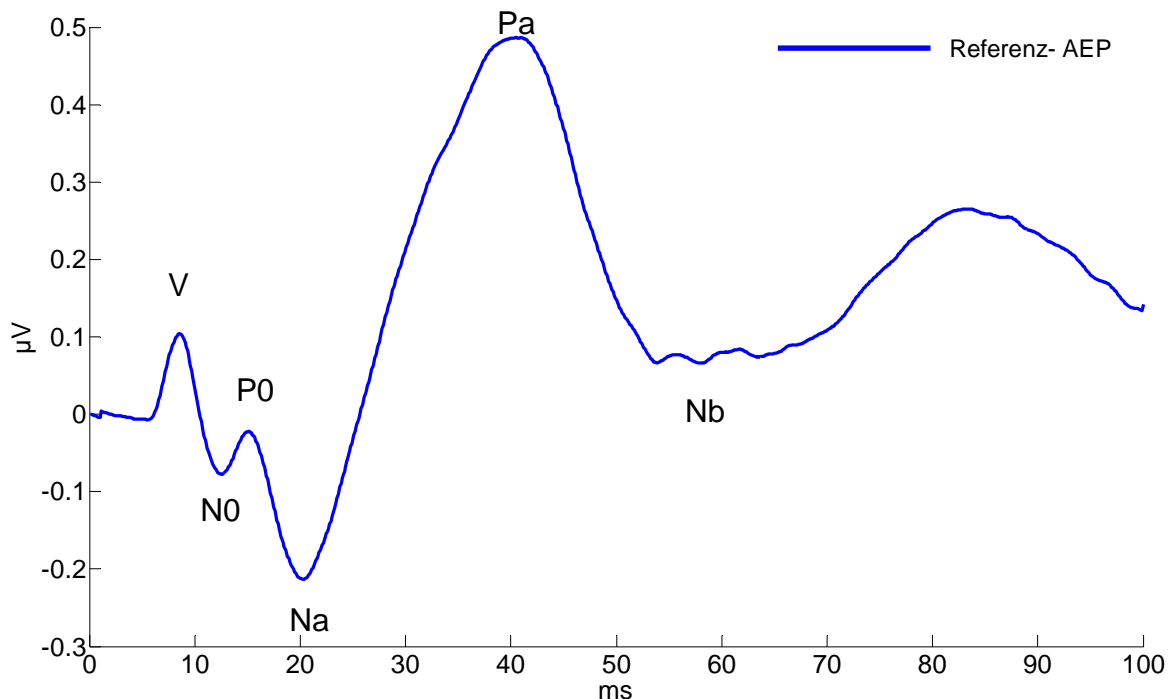


Abbildung 22: Mittelung aller Spuren aller Probanden aller Ableitungen aller Lautstärken aller Filtereinstellungen mit Ausnahme der Mittelspuren der Ableitung A1-Fpz mit 70 dB Stimulationslautstärke. Insgesamt waren 132 Mittelspuren in dieser Spur enthalten. Diese Spur wurde in den folgenden Abbildungen als Referenz-AEP im Vergleich zu anderen Spuren gesetzt.

Abbildung 22 zeigt eine insgesamt sehr glatte Kurve. Durch die vielen Einzelspuren, die in dieser gemittelten Spur enthalten waren, wurden weniger stabile, bzw. weniger reproduzierbare Maxima und Minima herausgemittelt. Übrig blieben die gut reproduzierbaren Gipfel und Täler im MLAEP. Die Maxima und Minima V, NO, PO, Na und Pa konnten gut zugeordnet werden. Zwecks Evaluation möglicher verschiedener Ableitungen wurde dieses Signal im weiteren Teil dieser Arbeit als „Referenzsignal“ verwendet. Zu beachten war, dass beim Vergleich mit anderen gemittelten Spuren es weniger auf die Höhe der Amplituden ankam, sondern auf die Reproduzierbarkeit der stabilen Maxima und Minima im MLAEP.

Gesucht werden sollte nun die geeignetste der drei temporalen Ableitungen.

3.5.2 Die temporalen Ableitungen im Vergleich zum „Referenz-AEP“

In Abbildung 23 wurden die gemittelten Spuren aller Probanden der temporalen Ableitungen der ersten Messreihe (Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an) aufgetragen, im Vergleich dazu das Referenz-AEP. Diese Abbildung sollte der Frage nachgehen, welche

der drei temporalen Ableitungen am ehesten geeignet war, die reproduzierbaren Kurven des MLAEP zu erfassen.

Während der Gipfel V in allen Ableitungen gut zu identifizieren war, erkannte man im Bereich um 20 ms in der Ableitung C3-T3 eine deutliche Abweichung, das Tal Na wurde lediglich angedeutet. Die Ableitung C3-T5 folgte insgesamt dem Kurvenverlauf des Referenz-AEP besser, zeigte aber eine höhere Amplitude. Die Ableitung F7-T5 hatte im Bereich um 60 ms einen Gipfel der in den übrigen Ableitungen nicht erschien.

Hiernach schien die Ableitung C3-T5 von den drei untersuchten Ableitungen die geeignetste zu sein, um einen Kurvenverlauf zu erhalten der dem Referenz-AEP nahe kam.

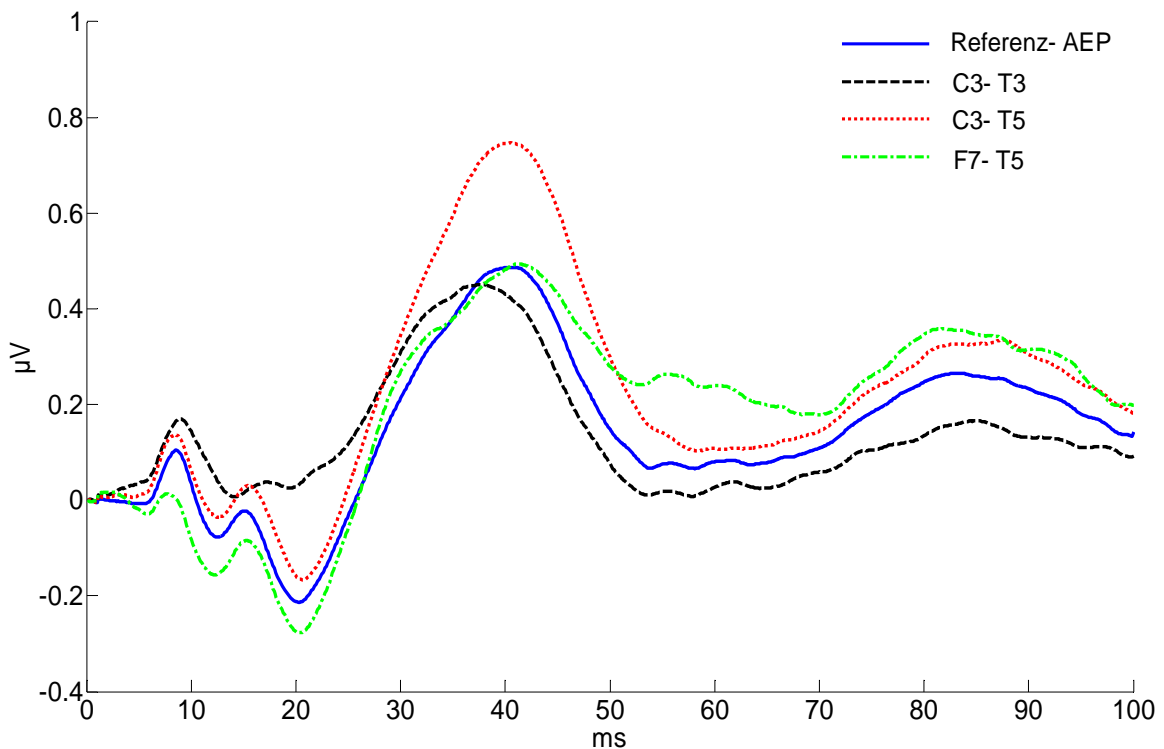


Abbildung 23: Dargestellt wurden die gemittelten Spuren der temporalen Ableitungen aller Probanden (Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an) und das „Referenz-AEP“. Insgesamt schien die Ableitung C3-T5 einen Kurvenverlauf zu erfassen, der den stabilen Maxima und Minima des „Referenz-AEP“ am nächsten kam. C3-T3 war im Bereich 15-30 ms mit wenig ausgeprägtem Na-Tal undeutlich, F7-T5 zeigte im späteren Bereich bei 50-70 ms Abweichungen im Kurvenverlauf zu den anderen Temporalableitungen. C3-T5 hatte im Vergleich die höchste Amplitude im Bereich 20-50 ms und damit prinzipiell das beste Signal-Rauschverhältnis.

3.5.3 Die notwendige Stimulationslautstärke zwecks MLAEP-Erfassung

In einem weiteren Schritt sollte der Frage nachgegangen werden, welche Stimulationslautstärke notwendig war, um ein reproduzierbares MLAEP zu erfassen. In Kapitel 3.2 wurde deutlich, dass eine hohe Stimulationslautstärke mit höherer Wahrscheinlichkeit muskuläre Artefakte erzeugte. In der folgenden Abbildung wurden die temporalen AEP-Spuren bei drei verschiedenen Lautstärken mit dem Referenz-AEP zusammen aufgetragen. Neben der zu erwartenden Amplitudenreduktion und Latenzverzögerung bei niedrigerer Stimulationslautstärke war deutlich zu erkennen, dass selbst bei 30 dB Stimulationslautstärke ein stabiles Signal abgeleitet werden konnte. Diese Stimulationslautstärke war also bei einer hohen Anzahl von Mittelungen ausreichend.

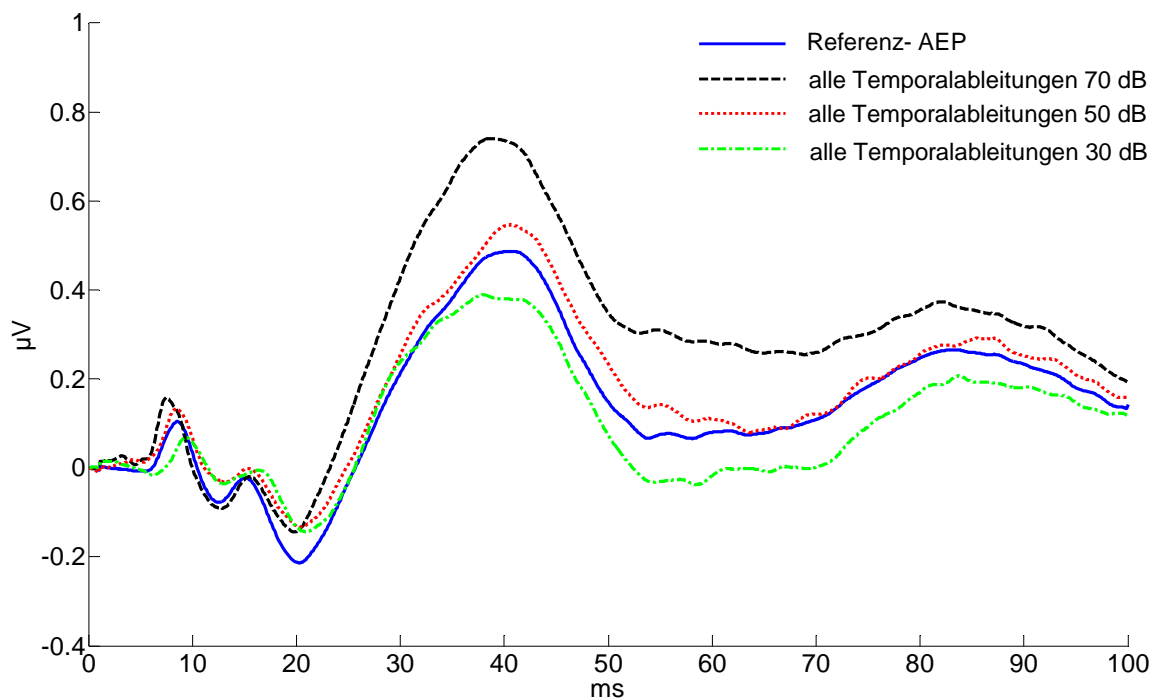


Abbildung 24: Es wurde das Referenz- AEP im Vergleich zu den AEP-Kurven der Temporal- Ableitungen bei drei unterschiedlichen Stimulationslautstärken gezeigt. Mit sinkender Lautstärke sanken die Amplituden der Kurven, die Latenzen verschoben sich leicht nach rechts. Bemerkenswert war, dass auch bei 30 dB Stimulationslautstärke ein reproduzierbares Signal mit dem Referenz- AEP ähnlichem Kurvenverlauf ermittelt wurde. Filter in den Temporal- Ableitungen: 0,2-250 Hz, *Notch*- Filter an.

3.5.4 Die Ableitung C3-T5 mit drei verschiedenen Stimulationslautstärken im Vergleich zum „Referenz-AEP“ bei den Einzelprobanden

Nach dem die Ableitung C3-T5 in den Mittelungen über alle Probanden am ehesten dem „Referenz-AEP“ nahe kam, sollte noch diese Ableitung bei den einzelnen Probanden untersucht werden, unter Berücksichtigung der drei Stimulationslautstärken. Die Anzahl der Einzelkurven war pro Mittelspur geringer, und es konnte so untersucht werden ob die Ableitung über C3-T5 mit 30 dB Stimulationslautstärke zur Erfassung von MLAEP geeignet war, auch wenn die Anzahl der Gesamtspuren pro Kurve kleiner war.

Aufgetragen wurden je Proband das Referenz-AEP sowie die Mittelungen der drei unterschiedlichen Stimulationslautstärken über die Ableitung C3-T5.

Die zugehörigen Diagramme zeigt Abbildung 25. Bis auf Proband VH erkannte man gerade im Bereich 10-40 ms einen hohen Grad an Übereinstimmung im Kurvenverlauf, es wurde also ein stabiles Signal abgeleitet. Lediglich bei Proband VH wurde bei niedriger Stimulationslautstärke ab 20 ms das Differenzieren eines Gipfels Pa aufgrund von Rauschen schwierig. Im Einzelnen zeigten sich Unterschiede insbesondere in den Amplituden, dies ließ sich durch die interindividuelle Varianz erklären. Ausgeprägte Amplitudensprünge, wie in Ableitung A1-Fpz bei 70 dB waren nicht zu erkennen.

Trotz kleineren Latenz-Verschiebungen oder Überlagerungen von Störmustern war also in Ableitung C3-T5 bei jedem Probanden die Struktur des „Referenz-AEP“ wiederzufinden.

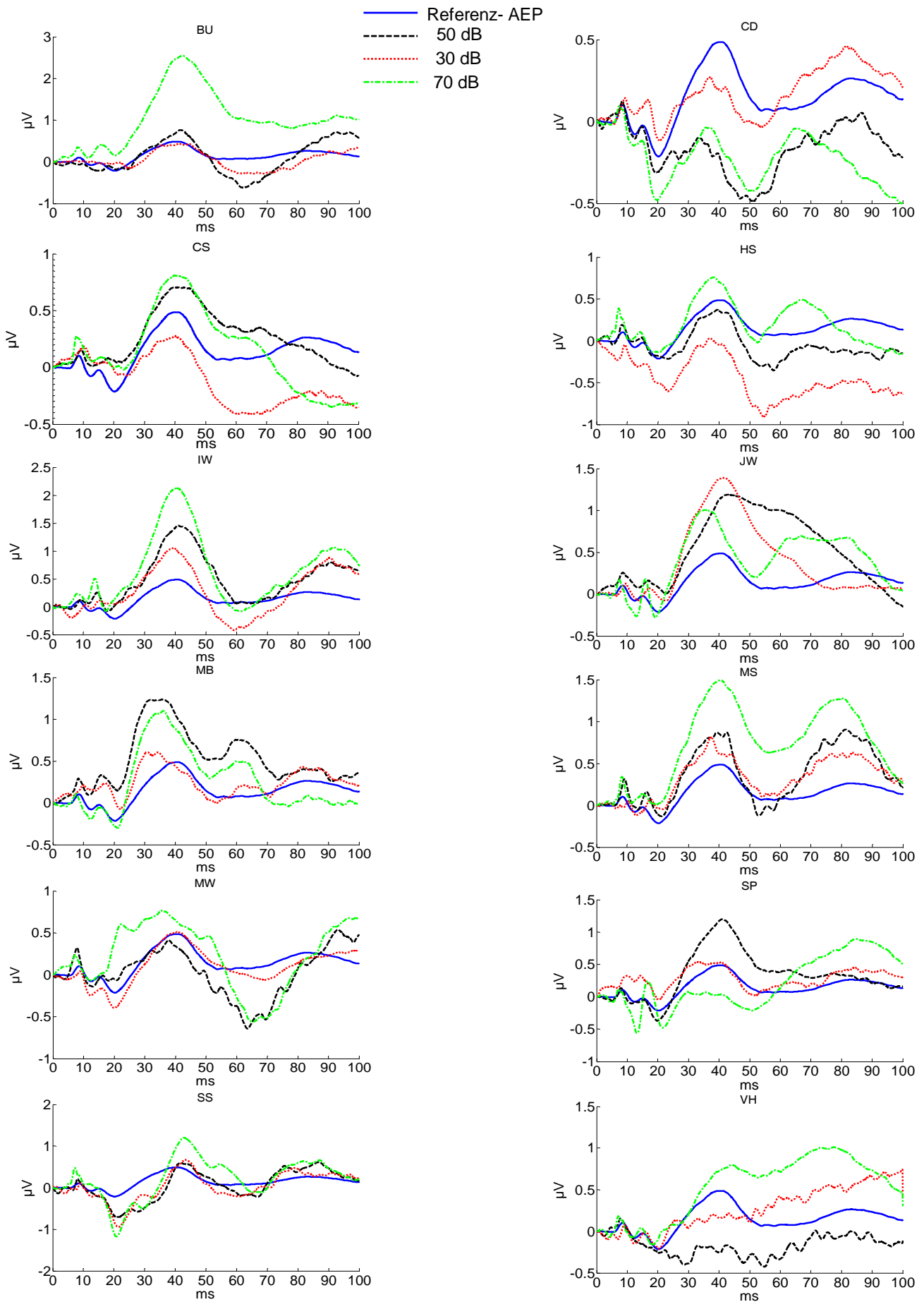


Abbildung 25: Je Diagramm wurde das „Referenz AEP“ sowie für den jeweiligen Probanden die gemittelten Spuren der drei Stimulationslautstärken über C3-T5 dargestellt. Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Die für das MLAEP wichtigen Gipfel und Täler im Bereich 10-40 ms ließen sich, bis auf Proband VH, auch bei 30 dB Stimulationslautstärke differenzieren.

3.5.5 Ergebnisse des Kapitels 3.5

Nach Erstellen eines Referenz-AEP aus den vorhandenen Daten und entsprechendem Vergleich mit den Mittelspuren zeigte sich für die Messung von MLAEP unter den unter Material und Methoden beschriebenen Bedingungen:

Mittels der Ableitung C3-T5 ließen sich mit 30 dB Stimulationslautstärke fast immer reproduzierbare MLAEP-Signale messen.

Diese Signale zeigten eine dem „Referenz-AEP“ sehr ähnliche Struktur.

3.6 Zusammenfassung Ergebnisse

1. Bei hohen Stimulationslautstärken (70 dB) kam es bei einigen Probanden in der „klassischen“ Ableitung A1-Fpz zu einem muskulären Artefakt, dem PAR. Dieser konnte ein um Vielfache größeres Signal als das MLAEP erzeugen und die Messung des MLAEP maskieren.
2. Eine Modifikation der Ableitungen führte zu einer Reduktion des PAR-Artefaktes. Eine Senkung der Stimulationslautstärke führte auch zu einer Reduktion des PAR-Artefaktes. Die abgeleiteten Signale wurden durch die Reduktion der Artefakte konstanter.
3. Filter sollten nur wenn nötig eingesetzt werden. *Notch*-Filter führten zu massiven Distorsionen des Signals bei vorhandenem PAR, Hochpassfilter zeigten keinen verbessernden Effekt auf die Signalqualität, Tiefpassfilter sollten unter 1500 Hz und oberhalb 250 Hz liegen um zu einer Verbesserung der Signalqualität zu führen
4. Die Vermessung der Maxima und Minima stimmte mit der visuell-komparativen Auswertung überein. Die temporalen Ableitungen zeigten in den gleichen Latenzbereichen wie die „klassische“ Ableitung die Maxima und Minima Na und Pb.
5. Über die Ableitung C3-T5 konnten mit 30 dB Stimulationslautstärke reproduzierbare MLAEP-Signale gemessen werden.
6. In der Ableitung C3-T5 war die Struktur des „Referenz-AEP“ bei jedem einzelnen der 12 Probanden auffindbar.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der eigenen Daten

Ziel dieser explorativen Studie war es, verschiedene Modifikationen im Messaufbau zur Messung des MLAEP zu testen. Die Form des MLAEP, die Stabilität sowie die Reproduzierbarkeit nach diesen Modifikationen sollte dabei untersucht werden. Im Hinblick auf eine zukünftige, verlässliche Nutzung des MLAEP als Narkosetiefemonitoring waren diese Untersuchungen notwendig, um Empfehlungen für zukünftige Messkonfigurationen geben zu können. In dieser Arbeit wurden die Ableitungen, die Lautstärke, sowie die Filtereinstellungen modifiziert.

4.1.1 Anzahl der Probanden, Probandenkollektiv, Statistik

Die Anzahl der Probanden in dieser explorativen Studie erscheint mit 12 bzw. 11 Probanden vergleichbar mit anderen Probandenstudien (Litvan et al., 2002a, N=15), (Newton et al., 1992, N=8). Trotz der niedrigen Anzahl gab es im Kollektiv sowohl Probanden mit als auch ohne gemessenen PAR (fünf mit und sieben bzw. sechs ohne).

Da es in dieser explorativen Untersuchung primär nicht um statistische Auswertungen von Latenzen- oder Amplitudenveränderungen ging, war auch mit dieser Anzahl eine verlässliche Untersuchung der Fragestellung möglich. Insbesondere die Möglichkeit, zeitgleich vier verschiedene Ableitungen zu erfassen und diese untereinander zu vergleichen, trug zur Beantwortung der Fragestellung bei, weniger die absolute Anzahl der Probanden. Das entscheidende Merkmal des Probandenkollektivs war, dass es Probanden mit und ohne PAR enthielt, so dass die Auswirkungen des PAR auf die temporalen Ableitungen untersucht werden konnten.

Ob die Häufigkeit des Auftretens des PAR in unserem Kollektiv durchschnittlich war oder nicht, lässt sich nicht sagen, da in der Literatur keine vergleichbaren Daten zu finden waren. Es zeigte sich bei allen fünf Probanden mit PAR, dass die Auswirkung des Muskelartefaktes in den temporalen Ableitungen in keinem Fall zu PAR-typischen Amplituden von größer als $1\mu\text{V}$ führten.

Maßgeblich ist, dass diese Messungen zeitgleich über vier Kanäle durchgeführt wurden, so dass mit Sicherheit gesagt werden kann, dass ein PAR vorhanden war, als

die Signale aufgezeichnet wurden, und dieser dann nicht zu Artefakten in den temporalen Ableitungen führte.

4.1.2 Zeitpunkt der Messung, PAR Variationen

Die Probanden konnten den Zeitpunkt der Messung nach ihrem Ermessen wählen. Eine systematische Messung zu einem bestimmten Zeitpunkt (z.B. immer am frühen Abend) fand nicht statt, auch der Biorhythmus der Probanden wurde nicht berücksichtigt (z.B. Zustand nach Nachtdienst). Durch Müdigkeit war eine Reduktion bzw. ein Nicht-Auftreten des PAR denkbar.

Dies entsprach der intraindividuellen Variation, die durch keine Messkonfiguration sicher verhindert werden konnte. Diese Variation wurde in Abbildung 19 deutlich. Hier entstand die Variation im PAR-Signal bei gleicher Filtereinstellung definitiv durch den anderen Messzeitpunkt (ca. 20 Minuten Unterschied, dieselbe Elektrodenpositionierung). Neben leichter Veränderung in der Impedanz der Elektroden könnten zum Beispiel eine Ermüdung des Probanden die Ursache für die Reduktion des PAR möglich gewesen sein (Hess et al., 2007). Verglich man die gemittelten Spuren aller Probanden (Abbildung 21) an unterschiedlichen Tagen, so könnte eine Variation des Signals durch diese intraindividuelle Variation (Müdigkeit, Stimmung, etc...), oder durch eine geänderte Elektrodenpositionierung (z.B. Kopfhaube etwas verdreht) entstanden sein.

Die Signalverläufe in den temporalen Ableitungen waren aber trotzdem sehr ähnlich und zeigten, dass diese Ableitungen zu einem reproduzierbaren Signal selbst zu unterschiedlichen Messzeitpunkten führten. Es war also ungeachtet der Tageszeit, der Stimmung oder des Schlaf-Wachrhythmus des Probanden möglich, relativ konstante MLAEP über die temporalen Ableitungen zu messen. Diese Konstanz wird dadurch begünstigt, dass der sehr stark schwankende PAR im Gegensatz zur „klassischen“ A1-Fpz Ableitung kaum Einfluss auf die temporalen Ableitungen hat.

4.1.3 Kopfhaubenverwendung, Variation der Elektrodenposition

Durch die Verwendung der Kopfhaube war eine Fehlpositionierung der Elektroden denkbar. Die Anwendung von Nadelelektroden nach genauem Ausmessen der Lokalisation der Punkte hätte zu einer höheren Genauigkeit der Elektrodenpositionierung nach dem 10/20 System geführt. Neben Komforteinbußen für

die Probanden war aber nach Erfahrungen aus Pilot-Versuchen zu dieser Studie die Wahrscheinlichkeit der Dislokation während der Messung bei wachen Probanden durch kleine Kopfbewegungen größer, da häufig die Nadelelektroden aus der Kopfhaut rutschten. Da alle Probanden in den temporalen Ableitungen ähnliche Kurvenverläufe zeigten und die Verläufe im Vergleich reproduzierbar waren, war für das Ziel dieser Untersuchung die Verwendung der Kopfhaube als ausreichend einzustufen. Hierfür sprach auch die schon oben erwähnte gute Reproduzierbarkeit der Signalkurven in der zweiten Messreihe an einem anderen Termin mit erneuter Anbringung der Kopfhaube.

4.1.4 Datenverarbeitung off-Line mit Excel und Matlab

Die offline Verarbeitung der Daten aus dem Nicolet-Gerät mittels Excel und Matlab stellte anfangs Probleme dar. Insbesondere die Skalierung der Ordinate wurde aus dem Nicolet Viking™ IV –Gerät nicht ausgegeben. Die Ordinaten der Signalkurven wurden mit Original-Papierausdrucken des Messgerätes skaliert, hier konnte es zu geringfügigen Abweichungen der Absolutwerte der Ordinate in den Abbildungen mit der Original-Ordinate (μV) kommen.

Da es in der Fragestellung vor allem um relative, visuell zu erfassende Amplitudenveränderungen ging, war dies für das Endergebnis jedoch nicht relevant.

4.1.5 Visuell-komparative Auswertung der Kurven und Vermessung der Latenzen und Amplituden

In der Auswertung wurden die Fragestellungen größtenteils durch visuelle Spurenvergleiche beantwortet. Zwecks besserem Vergleich mit den veröffentlichten Daten in der Literatur wurden auch Latenzen und Amplituden der Maxima und Minima des Signals bestimmt.

Die in dieser Untersuchung vorgestellten Ergebnisse zeigten, dass die Bestimmung der Maxima und Minima des MLAEP-Signals unter bestimmten Voraussetzungen problematisch ist und es zu einer Pseudoobjektivierung der Datenauswertung kommen kann (siehe Abbildung 26, siehe Kapitel 3.4).

In Tabelle 1 fällt auf, dass in Ableitung A1-Fpz bei 70 dB Stimulationslautstärke in der Messreihe mit eingeschaltetem *Notch*-Filter die Latenzen für Pa und Nb kürzer sind als die übrigen Latenzen. In Kapitel 3.3 und Abbildung 18 erkennt man eine mögliche Erklärung für diese Latenzverschiebung über den Effekt der Stimulationslautstärkenreduktion hinaus. Da bei fünf Probanden der PAR in dieser Messkonfiguration auftrat, sind in diesen MLAEP-Spuren unter Umständen durch die Filterdistorsion neue Maxima und Minima entstanden, die dann wie die neurogenen Maxima und Minima des MLAEP bezeichnet wurden. Dargestellt ist dies beispielhaft in Abbildung 26.

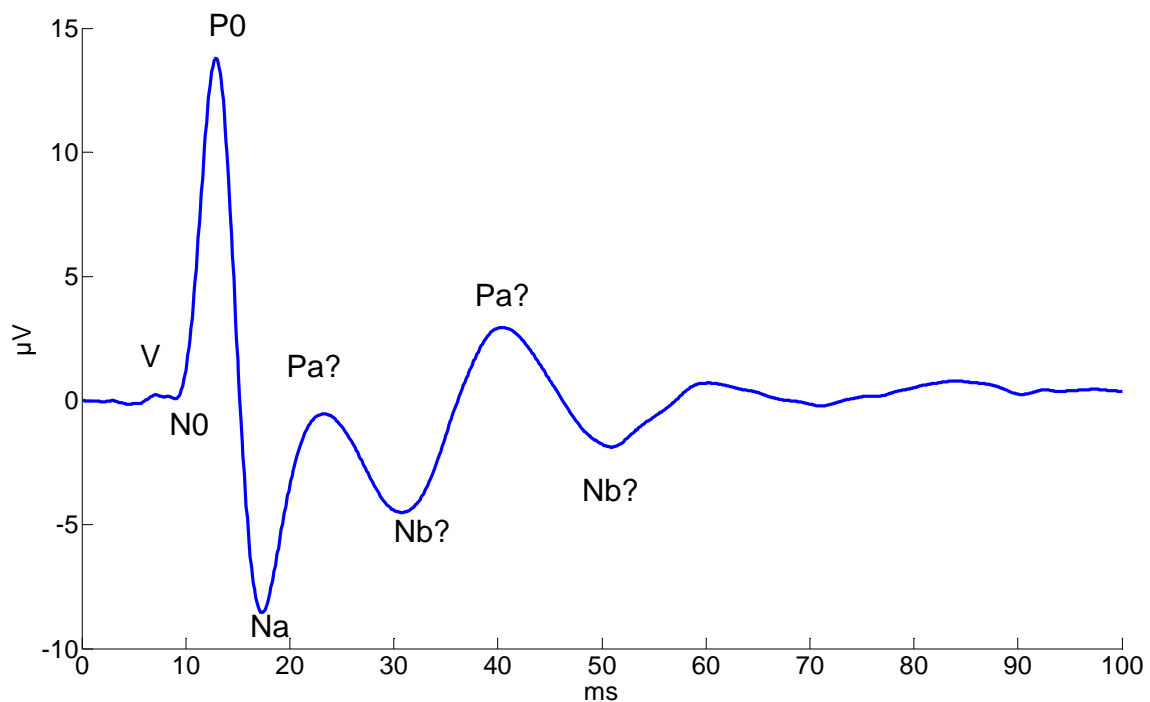


Abbildung 26: Es wird die Mittelwertspur eines Probanden (SP) dargestellt, Ableitung A1-Fp, 70 dB Stimulationslautstärke, Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Das Dilemma der Latenzbestimmungen wurde deutlich: Wo war Pa lokalisiert? Bei 23 ms oder bei 42 ms? Laut Literatur war Pa bei ca. 30 ms zu erwarten, mit einer Schwankung von 25 zu 37,6 ms. War das Maximum bei 23 ms ein Filterartefakt?

Hierdurch kam es zu einer Verschiebung der Latenzen nach links bei den fünf Probanden und damit lag der Mittelwert für die Latenzen Pa und Nb tendenziell etwas früher als die Mittelwerte der temporalen Ableitungen. Die Auswertung des MLAEP durch einen reinen Latenzen und Amplitudenvergleich stellte sich also auch bei uns als

nicht unproblematisch dar, und eine kritische Evaluation der erhaltenen Messwerte ist notwendig, insbesondere wenn es zu einem Auftreten des PAR kam.

Durch die visuell-komparative Auswertung der Kurvenformen erhält man zwar keine numerischen Werte wie z.B. eine Latenz in Millisekunden, aber bei Darstellung der Signalkurven übereinander lassen sich die Kurvenformen gut vergleichen. Eine subjektive Bewertung des Betrachters über Ähnlichkeit oder Unähnlichkeit ist bei dieser Art der Auswertung nicht zu vermeiden. Diese subjektive Betrachtungsweise tritt aber auch bei der Bestimmung der Maxima und Minima auf und wertet deshalb die visuell-komparative Auswertungsmethode nicht ab. Durch den Vergleich der Kurvenformen können zusätzliche Informationen gewonnen werden, die aus einem rein numerischen Latenz- und Amplitudenvergleich nicht hervorgehen.

Durch die visuelle Auswertung konnte z. B. die Information aus dem Spurenvergleich genutzt werden, um die Ursache für die oben beschriebene Latenzverschiebung zu finden.

Für die Beantwortung der Fragestellung dieser Studie war also zusätzlich zum Latenz- und Amplitudenvergleich die visuell-komparative Auswertung notwendig. Hierdurch konnten wichtige zusätzliche Informationen gewonnen werden, die aus den rein numerischen Werten der Maxima- und Minimabestimmung nicht hervorgingen.

Zwecks Evaluation der Reproduzierbarkeit des Signals wäre die rein numerische Auswertung der bestimmten Latenzen und Amplituden unzureichend gewesen. Der Vergleich der Signalkurvenformen erbrachte zusätzliche notwendige Informationen und war für die Beantwortung der Fragestellung essentiell.

4.2 Vergleich unserer Daten mit der Literatur

4.2.1 Auswahl der Ableitungen

Die Ableitung A1-Fpz wurde von vielen Arbeitsgruppen verwendet und ist aufgrund der guten Erreichbarkeit der Punkte (Mastoid, Stirn) einfach abzuleiten. Die „alternativen“ Ableitungen (C3-T3, C3-T5, F7-T5) sind durch das 10/20 System „definiert“, aufgrund der aufwendigeren Anbringung der Elektroden wurden diese Ableitungen wahrscheinlich nicht häufig zur Messung von AEP verwendet.

Aufgrund der Lokalisation der „alternativen“ Ableitungen war es unwahrscheinlicher hier einen PAR zu messen, da die Entfernung zum Postaurikularis Muskel größer war als auf dem Mastoid.

Während O`Beirne und Patuzzi (O'Beirne und Patuzzi, 1999) den PAR zwecks Taubheitsdiagnostik messen wollten, sollte bei der MLAEP-Messung dieses Artefakt nach Möglichkeit vermieden werden (Bell et al., 2004; Tooley et al., 2004), Bell schlug z.B. eine Vertex-Inion Ableitung vor. Der Vektor dieser Ableitung lief über den gesamten Hinterkopf, eine Störung durch Artefakte war dabei wahrscheinlicher als bei kürzeren Vektoren wie zum Beispiel die in dieser Untersuchung verwendeten temporalen Ableitungen.

Mittels der in dieser Dissertation beschriebenen Ableitungen ließ sich das MLAEP messen, die Anfälligkeit für PAR-Artefakte wurde reduziert.

Ob durch die kürzeren Abstände der Elektroden eine geringere Inzidenz von Artefakten im Vergleich zu Ableitungen mit größeren Elektrodenabständen auftritt, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

4.2.2 Reproduzierbarkeit der temporalen MLAEP-Spuren im Vergleich zu in der Literatur veröffentlichten Spuren

Mit dem Einsatz der temporalen Ableitungen stellte sich die Frage, ob das hier gemessene Signal tatsächlich dem MLAEP entsprach. In der bis dato veröffentlichten Literatur wurden verschiedene Ableitungen gewählt, typischerweise jedoch lief der Vektor dieser Ableitungen meistens über den halben Kopf. Zwecks Vergleich folgt Abbildung 27.

Die in den verschiedenen Untersuchungen verwendeten Ableitungen finden sich in den Legenden der jeweiligen Spuren. In dieser Dissertation wurde bewusst der Abstand der Elektroden verkleinert, sowie eine Lokalisation über der vermuteten Lokalisation des auditorischen Kortex gewählt (Howard et al., 2000) .

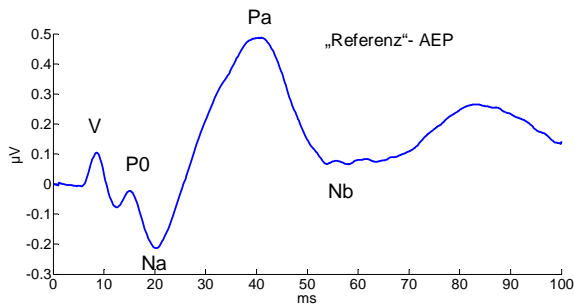


Fig. 1: aus dieser Dissertation das „Referenz-AEP“. Mittelung aller Spuren aller Probanden aller Ableitungen aller Lautstärken mit Ausnahme der Spuren, die über A1- Fpz mit 70 dB Stimulationslautstärke gemessen wurden , beide Filtermessreihen sind enthalten.

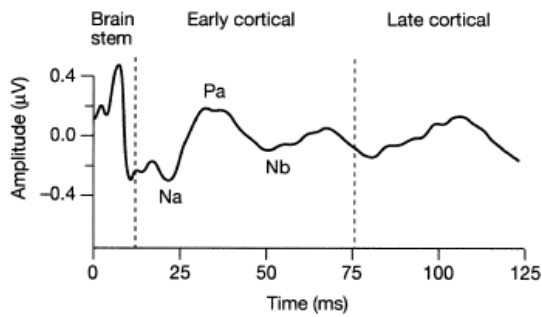


Fig. 2: aus (Bell et al., 2004) Fpz zu Cz

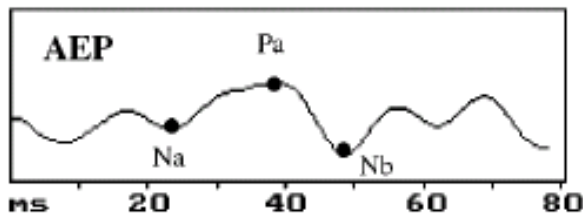


Fig 3: aus (Litvan et al., 2002b), A1 zu Mastoid

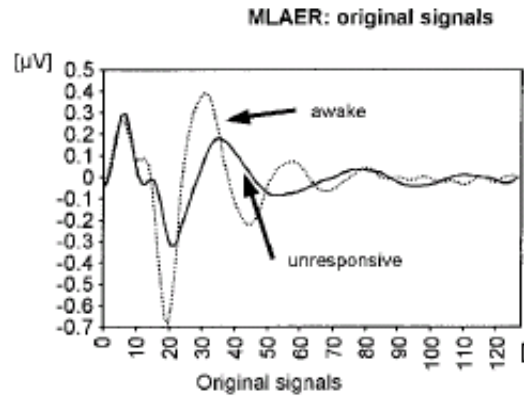


Fig. 4: aus (Kochs et al., 2001), Vertex- Mastoid

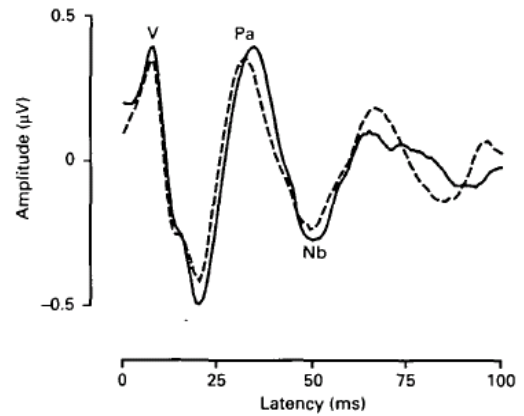


Fig. 5: aus (Newton et al., 1992), Vertex -Inion

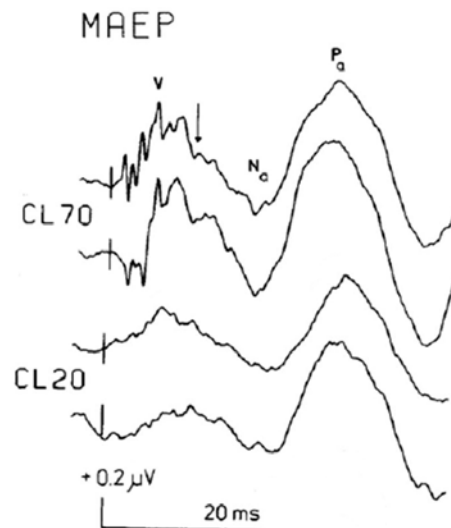


Fig. 6: aus (Scherg, 1982b), Vertex zu Ohrläppchen

Abbildung 27: Den aus den jeweiligen Publikationen entnommenen Abbildungen wurde das „Referenz- AEP“ aus dem Ergebnisteil dieser Dissertation gegenübergestellt. Der Spurverlauf des „Referenz“- AEP war dem Verlauf der hier gezeigten Spuren aus der Literatur ähnlich, obwohl es zum größten Teil Spuren der temporalen Ableitung enthielt. Alle hier gezeigten Spuren fielen durch ein Na bei ca. 20 ms, ein Pa bei ca. 40 ms und ein Nb bei ca. 50 ms auf.

Bei Newton, Kochs, Scherg, Bell und in den Spuren dieser Untersuchung war ein Maximum kurz vor 10 ms zu erkennen, des Weiteren in allen Spuren (einschließlich bei Litvan, Fig. 3) ein Maximum um die 40 ms. Diesem Maximum ging in allen Spuren ein Minimum um die 20 ms voraus. Die unterschiedlich stark ausgeprägten Amplitudenschwankungen waren durch die jeweils unterschiedlichen Ableitpunkte zu erklären (siehe z. B. Newton, Betonung des Hirnstammpotentials, Maximum V, bei Ableitung am Inion).

4.2.3 Latenzvergleich mit in der Literatur veröffentlichten Daten

	BAEP	MLAEP				
	V	N _o	P _o	N _a	P _a	N _b
Picton et al. (1974) 60 dB click (verschiedene)	5,8	8,9	12	16	25	36
Ruhm et al. (1967) 40 dB click			13	23	28	39
Mendel und Goldstein (1969) 50 dB click			13	22	32	42
Goff et al. (1969) 85 dB click			10	13	27	35
Scherg et al. (1982a) 70 dB (Vertex-Ohr läppchen)	6			20	32	52
Scherg et al. (1982b) 70 dB (Vertex-Ohr läppchen)	6			19	30	40
Newton et al.(1992) (Vertex-Inion)				18,2	29,6	44,9
Litvan et al. (2002b) 65 dB (Fpz-Mastoid)				25,6	37,6	51,1
Litvan et al. (2002a) 65 dB (Fpz-Mastoid)				22,6	33,6	44,5
Tooley et al. (2004) 80 dB (Vertex-Inion, Vertex- Mastoid)	6			19	31	40
Lingenfelser et al. (1993) 70 dB		9,6	13,3	18,8	30,4	
Paprotny et al. (2006) (Fpz-Mastoid)		9	12	16	27	31

Tabelle 2: Die Tabelle zeigt die Komponenten der akustisch evozierten Potentiale und ihre Latenzen in Millisekunden aus der Literatur. Die Messwerte wurden unter anderem von Abbildungen abgelesen und sind daher nicht ganz genau. Die Nomenklaturen der Maxima und Minima waren zum Teil unterschiedlich und wurden in dieser Tabelle vereinheitlicht (Ruhm et al., Mendel und Goldstein, Goff et al. verwendeten zu ihrer Zeit übliche Nomenklaturen) (Goff et al., 1969; Goldstein und Rodman, 1967; Lingenfelser et al., 1993; Litvan et al., 2002b; Litvan et al., 2002a; Newton et al., 1992; Paprotny, 2006; Picton et al., 1974; Ruhm et al., 1967; Scherg, 1982a; Scherg, 1982b; Tooley et al., 2004).

	BAEP	MLAEP				
	V	N _o	P _o	N _a	P _a	N _b
A1-Fpz 70 dB	7,5	10,9	14,2	18,8	33,2	48,2
A1-Fpz 50 dB	8,4	12,5	15,8	20,4	37,2	54
A1-Fpz 30 dB	9,4	13,0	15,7	21,3	38,6	55,6

Tabelle 3: Die Tabelle zeigt die Komponenten der akustisch evozierten Potentiale und ihre Latenzen in Millisekunden aus dieser Studie. Es wurden nur die Daten der „klassischen“ Ableitung A1-Fpz dargestellt. Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an

Die in dieser Studie gemessenen Latenzen lagen in ähnlichen Bereichen wie die in der Literatur angegebenen Werte. Interessant war, dass die neueren Publikationen (z.B. Litvan) eher eine Tendenz zu späteren Auftreten von Na und Pb zeigten, ähnlich wie die Daten dieser Dissertation. Aufgrund des etwas späteren Auftretens des Maximum V in dieser Dissertation wurden die off-Line bearbeiteten Kurven mit dem Papierausdruck des Aufnahmegerätes erneut verglichen, um mögliche Beeinflussung durch die Bearbeitung zu überprüfen. Es zeigte sich, dass es durch die off-Line Bearbeitung nicht zu einer Latenzverschiebung gekommen war.

Auffällig war außerdem, dass die in einer anderen Dissertation unserer Arbeitsgruppe (Paprotny, 2006) bestimmten Latenzen von Pa und Nb früher auftraten als es in der Literatur beschrieben war. Dieselbe Arbeitsgruppe hatte nun mit dieser Studie und einem anderem Aufnahmegerät (Nicolet Viking™) Latenzen gemessen, die sich mit den bisher veröffentlichten Beschreibungen des MLAEP-Signals in der Literatur deckten. Die Erklärung für die Unterschiede fand sich im Effekt des *Notch*-Filters (Abbildung 18). Durch die Schwingungen nach dem PAR entstanden neue Maxima und Minima, die in Unkenntnis dieses Effektes von Paprotny fälschlicherweise als MLAEP-Maxima und Minima gewertet wurden (siehe hierzu auch Abbildung 26). Dadurch kam es im Mittelwert der entsprechenden Latenzen zu einer Verschiebung nach links. Dieses

Beispiel unterstreicht die Problematik der auf Gipfel und Täler basierenden Auswertung der MLAEPs, insbesondere bei Auftreten eines PARs.

4.2.4 Amplitudenvergleich mit in der Literatur veröffentlichten Daten

Die im Rahmen dieser Dissertation gemessenen Amplituden lagen, unter der Voraussetzung eines nicht vorhandenen PAR, im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Schwankungen. Für die Hirnstammpotentiale wurde zum Beispiel ein Bereich von circa 1 μV angegeben (Tooley et al., 2004). Auch die Amplitudenschwankungen der myogenen Potentiale lagen im Rahmen der in der Literatur veröffentlichten Schwankungen (bis zu 250-fache Amplitude des neurogenen Signals).

4.2.5 Effekt der Stimulationslautstärkenreduktion auf das Signal

Die in der Literatur (Scherg, 1982b) beschriebene Latenzverschiebung bei Erniedrigung der Stimulationslautstärke ließ sich auch in dieser Studie reproduzieren (Abbildung 25). In Tabelle 1 ließ sich diese Latenzverschiebung auch anhand der Messwerte nachvollziehen, allerdings war der Effekt für den Gipfel V ausgeprägter als für die folgenden Maxima und Minima. Mit längerem Zeitraum nach dem Klickreiz wurde die Streuung der Latenzen größer und die Messung damit ungenauer. Als Beispiel diente die Latenz von P0, in Ableitung C3-T5, in Tabelle 1. Bei 30 dB war die Latenz hier geringfügig kürzer als bei 50 dB.

Ein weitaus größerer Effekt der Lautstärkenreduktion war jedoch die Verringerung oder gar das Verschwinden des PAR. Dies war in Abbildung 9 deutlich zu erkennen. Dieser Effekt war vorbeschrieben (O'Beirne und Patuzzi, 1999; Scherg, 1982b) und konnte von uns klar reproduziert werden (Kapitel 3.2.3).

4.2.6 Effekt von Filter auf das Signal

1982 hatte Scherg den Effekt von unterschiedlichen Filtern auf das AEP-Signal untersucht (Scherg, 1982a), hier vor allem die negativen Eigenschaften von analogen Filtern. Er empfahl einen *anti-aliasing* Tiefpassfilter, und dann, wenn für eine off-Line Analyse notwendig, einen digitalen off-Line Hochpassfilter. Scherg hatte die möglichen negativen Effekte der Filter auf die Signalqualität erkannt.

Jensen, der Konstrukteur des A-line™ AEP-Monitors, benutzte zum Beispiel einen 16 Hz Hochpassfilter mit der Begründung, es ginge um das MLAEP und so könne man die langsameren Frequenzen rausfiltern, die im MLAEP nicht enthalten seien (Alpiger et al., 2002; Jensen et al., 1996; Jensen et al., 1998; Litvan et al., 2002b; Litvan et al., 2002a). Bell empfahl 2004 (Bell et al., 2004) einen 15-250 Hz Bandpassfilter.

Die in dieser Dissertation erhobenen Daten zeigten, dass bis 10 Hz Hochpassfilter das Signal wenig verzerrt wurde, bei 20 Hz aber schon eine starke Beeinflussung des Signals zu erkennen war (Abbildung 19, Kapitel 3.3.1). Nach diesen Ergebnissen waren diese Empfehlungen als kritisch einzustufen, wenn ein PAR auftrat und Latenzen und Amplituden gemessen und verglichen werden sollten.

Für die Einstellungen des Tiefpassfilters konnten die Daten dieser Dissertation erst bei 100 Hz deutlich sichtbare Signalveränderungen zeigen. Der Empfehlung von Bell bezüglich des Tiefpassfilters gab es nichts entgegenzusetzen, allerdings war der Nutzen unter den hier beschriebenen Messbedingungen auch nicht ersichtlich.

Der *Notch*-Filter führte bei Messungen in dieser Dissertation zu starken Distorsionen, insbesondere bei auftretendem PAR. In der Literatur wurde der *Notch*-Filter in der Regel empfohlen, wenn auf ihn eingegangen wurde. In jüngeren Arbeiten (Bell et al., 2004) wurde der Vorteil des digitalen Filters gegen den analogen Filter hervorgehoben, auch wenn dies schon länger bekannt war (Scherg, 1982a).

4.2.7 Auftreten des PAR

Der PAR als Artefakt war in der Literatur beschrieben. Für andere Fragestellungen wurde das Auftreten sogar gewünscht und genauer untersucht (Patuzzi und Thomson, 2000). Bezüglich des PAR als Verunreinigung des MLAEP hier eine Abbildung von Bell im Vergleich zur Abbildung eines Probanden aus dieser Studie mit PAR mit sinkender Stimulationslautstärke:

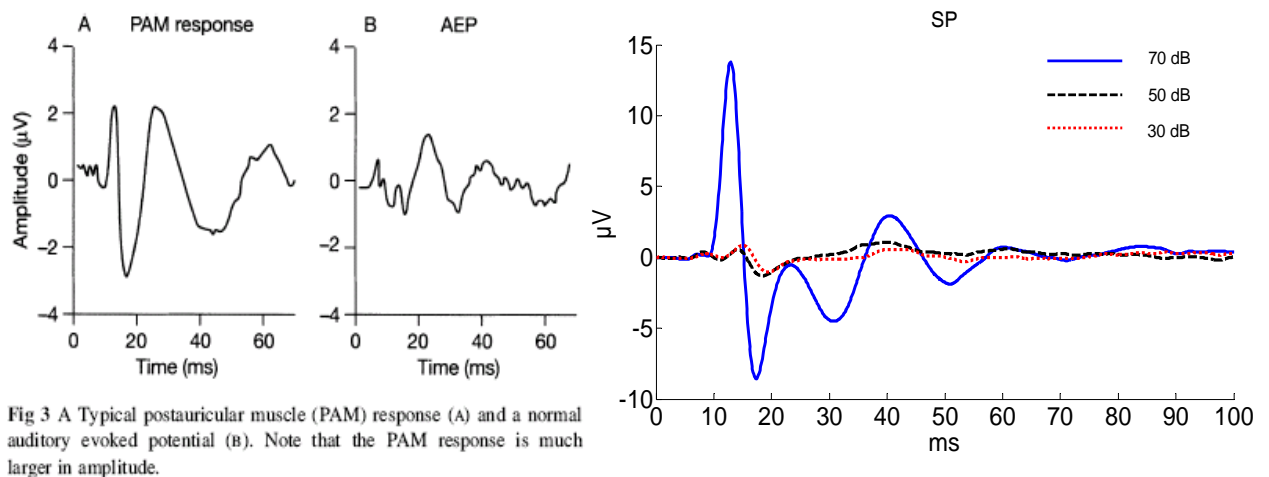


Fig 3 A Typical postauricular muscle (PAM) response (A) and a normal auditory evoked potential (B). Note that the PAM response is much larger in amplitude.

Abbildung 28: aus (Bell et al., 2004), sowie Proband mit PAR mit sinkender Stimulationslautstärke, Ableitung A1-Fpz, Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an. Der Effekt des PAR war bei Proband SP in dieser Studie weitaus stärker ausgeprägt als bei Bell. Der PAR-Verlust bei niedrigerer Stimulationslautstärke führte zu stark verändertem Kurvenverlauf.

Die von uns aufgezeichneten PAR waren nichts Untypisches für die MLAEP-Messungen, Bell gab den PAR als typisches Artefakt an und riet zu Maßnahmen bei der MLAEP-Messung, die dieses Artefakt vermeiden helfen.

Dieser Meinung schließen wir uns an.

4.3 Bedeutung der Ergebnisse dieser Studie

In dieser explorativen Studie konnte gezeigt werden, dass die Ableitung von MLAEP durch Modifikationen in der Messmethodik qualitativ verbessert werden konnte. Durch die unkritische Verwendung von verschiedenen Ableitorten, Filtereinstellungen und Lautstärken können massive Artefakte entstehen. Diese Artefakte könnten eventuell auch ein Grund dafür sein, dass die Messung von MLAEP zwecks Narkosentiefenabschätzung noch nicht weit verbreitet ist (Schmidt et al., 2008).

4.3.1 Ableitungsvariation

In dieser Studie wurden verschiedene Variationen zwecks Optimierung der MLAEP-Messung untersucht. Es zeigte sich, dass durch Verwendung der temporalen Ableitungen sowie Reduktion der Stimulationslautstärke eine artefaktärmere Akquisition des MLAEP möglich war. Der Schwerpunkt lag eindeutig in der Vermeidung des PAR.

Auch über die klassische Ableitung konnten konstante MLAEP-Spuren gemessen werden, jedoch nur ohne PAR. Die temporalen Ableitungen zeigten dann einen sehr ähnlichen Kurvenverlauf zu den über die klassische Ableitung gemessenen Spuren und boten damit eine sichere Variation in der Messmethodik an.

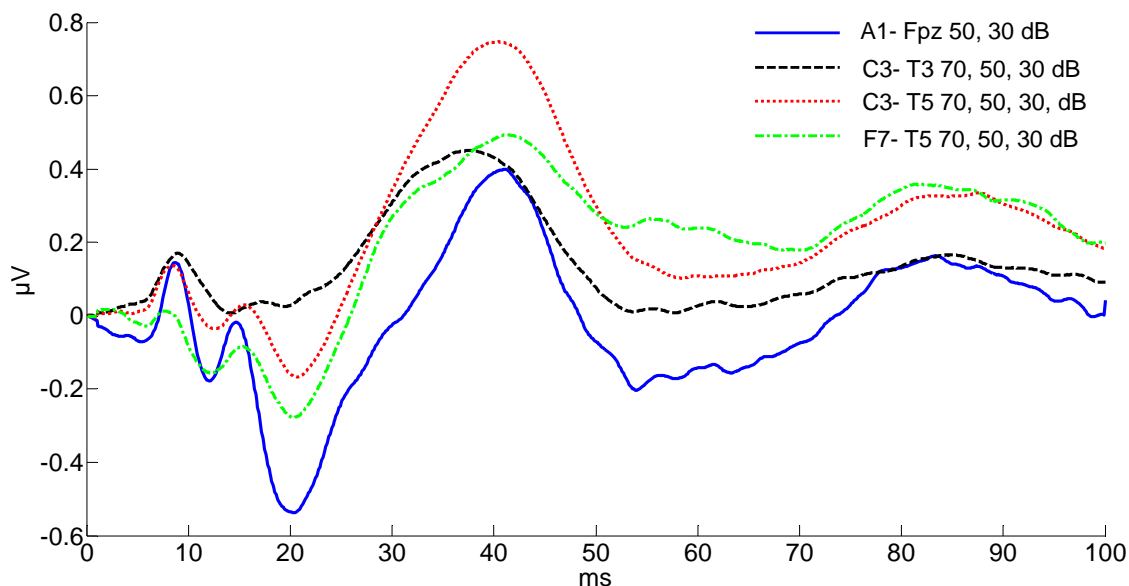


Abbildung 29: Aufgetragen sind die Spuren der vier verschiedenen Ableitungen, die Temporalableitungen mit allen drei Lautstärken, die klassische Ableitung lediglich mit 50 und 30 dB Stimulationslautstärke zwecks PAR-Reduktion. Filter 0,2-250 Hz, *Notch*-Filter an, gemittelt über alle Probanden. Mit PAR-Reduktion ergab sich über alle 4 Ableitungen ein reproduzierbares MLAEP-Signal.

Abbildung 29 zeigt diesen ähnlichen Kurvenverlauf deutlich. Durch diese Variationen ergab sich die Möglichkeit, reproduzierbare Signale ohne PAR-Artefakte zu messen. Mit den temporalen Ableitungen in dieser Studie war also mit hoher Wahrscheinlichkeit dasselbe Signal erfasst worden wie über die „klassische“ Ableitung. Dies wird durch die Ähnlichkeit der Spurverläufe in Abbildung 27 bestätigt.

Ob das MLAEP als Narkosetiefenparameter durch die Ableitungsvariationen zuverlässiger wird, müssen weitere Studien unter Verwendung der temporalen Ableitungen in Kombination mit moderner Signalprozessierung untersuchen.

4.3.2 Vermeidung von Filtern

Die möglichen Auswirkungen des Filterns auf die Form des MLAEPs wurden in den Ergebnissen deutlich. Der Einsatz von Filtern war also nach diesen Daten als kritisch

anzusehen und sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Unter Umständen wird es aber während der klinischen Anwendung nicht möglich sein, auf Filter zu verzichten aufgrund von Artefakten durch andere notwendige Geräte im klinischen Umfeld wie z. B. Elektrokauter. Die Auswirkungen eines eventuell notwendigen Filters wären aber dann wahrscheinlich durch die Vermeidung des PARs und der daraus resultierenden Reduktion von Distorsionen geringer. Bezüglich dieser Fragestellung sind in Zukunft weitere Studien mit dem Einsatz der temporalen Ableitungen im OP notwendig.

4.3.3 Signalakquirierungsdauer

In dieser Untersuchung wurde auf die Signalakquirierungsdauer nicht geachtet. Durch die niedrigere Artefaktanfälligkeit der temporalen Ableitung wäre theoretisch eine schnellere Erfassung einer aussagekräftigen MLAEP-Spur möglich. Dies darf nicht verwechselt werden mit der schnelleren Akquirierung eines stabilen Signals bei vorhandenem PAR. Durch das um ein Vielfaches größere Signal bei PAR könnte der Eindruck einer qualitativ besseren Ableitung entstehen. Würde der PAR konsequent vermieden, würde die Qualität der MLAEP-Messung, steigen, jedoch wäre ein längerer Zeitraum bis zur Bildung einer stabilen Mittelspur notwendig als bei vorhandenem PAR. Eine Kombination der temporalen Ableitungen mit dem ARX™-Algorithmus (Jensen et al., 1996) oder anderen automatisierten Verfahren (Kumar et al., 2006) könnte das MLAEP auch bezüglich der Schnelligkeit der Analyse mit den etablierten Verfahren der Narkosentiefenmessung konkurrenzfähig machen. Durch die Erhöhung der Signalqualität könnte die Aussagekraft der durch diese Verfahren ermittelten Indizes steigen.

4.3.4 Elektrodenvariationen

Hinsichtlich einer praktischen Anwendung sind weitere Evaluationen der Ableitorte sinnvoll. Mittels Nadelelektroden ließen sich die einzelnen Punkte des 10/20 Systems eventuell genauer messen. Ob eine weitere Eingrenzung des Vektors der Ableitungen zwecks Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch noch engere Auswahl der Ableitpunkte Erfolg versprechend ist, ließe sich auch mittels Nadelelektroden prüfen.

4.3.5 Stimulationslautstärke

Eine hohe Stimulationslautstärke von 70 dB kann zur Bildung eines Muskelreflexes führen, der das MLAEP-Signal aufgrund seiner Amplitudengröße stark verändert. Da dieser Postaurikularis Reflex (PAR) durch den Klickreiz ausgelöst wird, wird er während des Prozessierens des AEP-Signals durch Mittelung nicht supprimiert, sondern wie die AEP-Signale aus dem Roh-EEG extrahiert.

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit vorgestellten Daten legen eine Reduktion der Stimulationslautstärke nahe. Neben der Reduktion des PAR und der womöglich höheren Qualität der gemessenen Spuren könnte eine niedrigere Stimulationslautstärke die Messung der MLAEP für die Patienten angenehmer gestalten. Dies könnte wiederum zu einer höheren Akzeptanz der Methode führen.

4.3.6 OP-Bedingungen

Die hier dargestellten Ergebnisse wurden unter Laborbedingungen erzielt. Ob in einem OP ähnliche Ergebnisse zu erzielen sind, oder hier zum Beispiel die Stimulationslautstärke eher angehoben werden sollte, um Hintergrundrauschen besser zu überschatten, ist auch eine in Zukunft zu untersuchende Fragestellung.

4.3.7 Ausblick in die Zukunft

Nach der Optimierung der besprochenen Punkte wäre eine Reevaluation des MLAEP als Narkosetiefenmessung zu empfehlen. Während zunächst bei Erwachsenen vielversprechende Resultate mit dem MLAEP als Monitoring erzielt wurden, schien sich die Methode klinisch seitdem nicht weiter auszubreiten, Nachteile hatten sich gegenüber den etablierteren EEG-Verfahren zum Beispiel in der Kinderanästhesie gezeigt (Ironfield und Davidson, 2007). Durch die Optimierung der Messmethode könnte das MLAEP als Narkosetiefenmessung eine höhere Akzeptanz erlangen.

Ein weiterer wichtiger Bereich könnte die Verwendung der MLAEP in der Intensivmedizin sein. Hier sind die Nachteile der langsameren Signalakquirierung weniger relevant und auch der aufwendigere Messaufbau im Vergleich zum BIS™-Monitor spielt hier eine untergeordnete Rolle. Der methodische Vorteil des AEP gegenüber des BIS™, die Messung einer Reizantwort statt der Messung eines „Zustands“, kann hier stärker ausgespielt werden. Unter Umständen diskriminiert das

AEP besser zwischen Bewusstsein und Bewusstlosigkeit, hingegen kann das EEG-Monitoring besser die Tiefe der Bewusstlosigkeit messen (Fudickar et al., 2009).

5 Zusammenfassung

Noch nicht ausgeräumte Artefakte könnten Ursache dafür sein, dass akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) im klinischen Alltag trotz möglicher prinzipieller Vorteile gegenüber der Analyse des spontanen EEG nur sporadisch zum Narkosetiefenmonitoring eingesetzt werden. So kann das myogene Signal des postaurikulären Reflexes (PAR) das MLAEP um ein Vielfaches übersteigen. Filterartefakte können zu weiteren erheblichen Signalverzerrungen führen.

In dieser Studie wurden erstmals Modifikationen der Messkonfiguration an der Stimulationslautstärke, der Filtereinstellungen und der Ableitungen systematisch untersucht. Ziel war eine Reduktion der PAR- und der Filterartefakte bei verbesserter Reproduzierbarkeit des MLAEP-Signals. Es wurden neben der „klassischen“ Ableitung A1-Fpz drei weitere temporale Ableitungen mit Lokalisation über dem auditorischen Kortex (C3-T3, C3-T5, F7-T5) bei drei verschiedenen Lautstärken (70, 50 und 30 dB) und verschiedenen Filtereinstellungen (Notch- und/oder Bandpassfilter) untersucht.

Mittels der vorgeschlagenen Modifikationen der Messkonfigurationen konnte ein reproduzierbares MLAEP ohne PAR-Artefakt aufgezeichnet werden.

1. Bei vorhandenem PAR in der Ableitung A1-Fpz zeigten die 3 temporalen Ableitungen keine Beeinflussung durch das myogene Potential.
2. Durch Erniedrigung der Stimulationslautstärke konnte das Auftreten des PAR vermindert werden bei gleichzeitigerhaltener Reproduzierbarkeit des MLAEP-Signals.
3. Ohne Anwendung des Notch-Filters konnten Filterdistorsionen vermieden werden. Die Öffnung der Filterbandweite auf 0,2-1000 Hz verhinderte Signalartefakte und zeigte keine negativen Auswirkungen auf die Signalqualität.

Innerhalb der untersuchten Messkonfigurationen zeigte die C3-T5 Ableitung des MLAEP mit 30 dB Stimulationslautstärke, Bandpassfilter 0,2-1000 Hz und ausgeschaltetem Notch-Filter keine Beeinflussung mehr durch myogene Potentiale bei hoher Signalqualität und hohem Probandenkomfort.

Ob diese Messkonfiguration für klinische Messungen zweckmäßig ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

6 Anhang

	Filter	Ableitung	dB	V(X) ms	V(Y) μ V	N0(X) ms	N0(Y) μ V	P0(X) ms	P0(Y) μ V	Na(X) ms	Na(Y) μ V	Pa(X) ms	Pa(Y) μ V	Nb(X) ms	Nb(Y) μ V
Mittelwert	of	A1Fpz	70	7,0	0,8	10,3	-0,2	13,0	2,0	18,0	-1,7	36,8	1,3	50,8	-0,2
SD	of	A1Fpz	70	0,3	0,3	1,0	0,3	0,8	3,2	1,5	1,7	5,9	0,9	9,6	0,6
Mittelwert	on	A1Fpz	70	7,5	0,4	10,9	-0,1	14,2	3,4	18,8	-2,6	33,2	0,6	48,2	-0,9
SD	on	A1Fpz	70	0,4	0,1	0,9	0,2	0,8	6,5	1,7	3,5	9,3	0,6	18,7	1,7
Mittelwert	of	C3T3	70	7,2	0,3	11,6	-0,1	14,0	0,1	19,3	-0,5	32,8	1,1	48,0	-0,3
SD	of	C3T3	70	0,5	0,2	2,6	0,2	3,5	0,3	2,0	0,9	5,4	0,9	16,0	0,7
Mittelwert	on	C3T3	70	7,9	0,3	13,1	0,0	16,8	0,2	21,5	-0,1	34,3	0,8	57,8	-0,2
SD	on	C3T3	70	0,7	0,1	1,3	0,3	2,5	0,4	3,7	0,4	7,4	0,8	13,1	0,6
Mittelwert	of	C3T5	70	7,0	0,3	11,0	-0,1	13,8	0,1	18,5	-0,4	34,7	1,2	58,3	-0,3
SD	of	C3T5	70	0,3	0,1	1,5	0,1	2,7	0,2	2,5	0,4	7,6	0,7	13,8	0,3
Mittelwert	on	C3T5	70	7,5	0,2	11,8	-0,1	15,0	0,1	19,5	-0,3	38,2	1,0	58,6	0,1
SD	on	C3T5	70	0,4	0,1	1,0	0,2	1,3	0,2	2,8	0,4	4,2	0,8	9,2	0,4
Mittelwert	of	F7T5	70	6,4	0,0	10,8	-0,4	13,5	-0,1	18,0	-0,6	35,2	1,1	54,9	-0,2
SD	of	F7T5	70	0,9	0,1	1,7	0,1	2,5	0,2	2,5	0,6	9,1	0,6	14,3	0,5
Mittelwert	on	F7T5	70	6,9	0,0	11,7	-0,3	15,2	0,0	19,7	-0,6	38,4	0,8	56,1	0,0
SD	on	F7T5	70	0,9	0,1	1,0	0,2	1,4	0,3	1,5	0,5	5,8	0,4	11,6	0,5
Mittelwert	on	A1Fpz	50	8,4	0,2	12,5	-0,6	15,8	0,2	20,4	-0,6	37,2	0,5	54,5	-0,2
SD	on	A1Fpz	50	0,6	0,2	1,0	1,4	2,1	0,7	2,1	0,8	5,3	0,9	11,1	1,3
Mittelwert	on	C3T3	50	8,6	0,2	13,3	0,0	16,1	0,2	21,7	-0,1	37,6	0,6	56,6	-0,2
SD	on	C3T3	50	0,6	0,1	1,8	0,1	2,7	0,2	2,8	0,2	4,8	0,4	5,6	0,4
Mittelwert	on	C3T5	50	8,2	0,2	12,7	0,0	16,1	0,1	21,6	-0,2	39,2	0,8	60,8	-0,1
SD	on	C3T5	50	0,9	0,1	0,9	0,1	1,5	0,1	2,8	0,2	3,8	0,5	6,7	0,4
Mittelwert	on	F7T5	50	7,7	0,0	12,3	-0,2	15,4	-0,1	19,6	-0,3	39,8	0,6	62,4	-0,2
SD	on	F7T5	50	1,3	0,1	0,8	0,2	1,6	0,2	1,9	0,4	5,5	0,4	14,7	0,4
Mittelwert	on	A1Fpz	30	9,4	0,2	13,0	-0,2	15,7	0,0	21,3	-0,7	38,6	4,9	55,6	-0,5
SD	on	A1Fpz	30	0,6	0,1	1,0	0,3	0,9	0,5	2,0	0,5	3,6	13,5	6,4	0,7
Mittelwert	on	C3T3	30	9,4	0,1	12,6	0,0	15,6	0,0	20,9	-0,1	35,4	0,4	59,6	-0,3
SD	on	C3T3	30	0,5	0,1	1,2	0,1	1,9	0,2	2,7	0,2	6,5	0,3	12,2	0,2
Mittelwert	on	C3T5	30	9,4	0,1	13,4	-0,1	16,6	0,0	21,9	-0,2	38,4	0,6	58,6	-0,3
SD	on	C3T5	30	0,9	0,1	1,3	0,2	1,9	0,2	1,8	0,3	3,9	0,4	6,3	0,3
Mittelwert	on	F7T5	30	9,2	0,0	12,5	-0,1	16,0	0,0	21,6	-0,3	37,4	0,5	56,3	-0,2
SD	on	F7T5	30	1,0	0,1	1,3	0,2	1,5	0,3	2,1	0,4	6,0	0,4	6,7	0,4

Tabelle 4: Dargestellt sind die Mittelwerte der ermittelten Latenzen und Amplituden der Mittelspuren des AEPs. Eine Zeile entspricht dabei einer bestimmten Messmodifikation. Für A1-Fpz 70 dB existieren zwei Zeilen aufgrund der zusätzlichen Messungen mit Filtervariation. of= Filter 0,2-1000Hz; Notch-Filter aus, on= Filter 0,2-250Hz; Notch-Filter an.

7 Literatur

Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Jensen EW. Effect of sevoflurane on the mid-latency auditory evoked potentials measured by a new fast extracting monitor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 252-256

Bell SL, Smith DC, Allen R, Lutman ME. Recording the middle latency response of the auditory evoked potential as a measure of depth of anaesthesia. A technical note. *Br J Anaesth* 2004; 92: 442-445

Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiatr* 1929; 87: 527-570

Bonhomme V, Plourde G, Meuret P, Fiset P, Backman SB. Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. *Anesth Analg* 2000; 91: 1398-1403

Bowdle TA, Ward RJ. Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement. *Anesthesiology* 1989; 70: 26-30

Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth.* 2006; 97: 85-94

Buettner UW, Trost E. Acoustic evoked potentials of medium latency. EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 1985; 16: 145-147

Capitanio L, Jensen EW, Filligoi GC, Makovec B, Gagliardi M, Henneberg SW, Lindholm P, Cerutti S. On-line analysis of AEP and EEG for monitoring depth of anaesthesia. *Methods Inf Med* 1997; 36: 311-314

Chudler EH, 2009: Neuroscience For Kids, The 10-20 System of Electrode Placement. <http://faculty.washington.edu/chudler/1020.html> (Zugriffsdatum: 8.5.2009)

Despopoulos A, Silbernagel S. Central Nervous System and Senses. In: Silbernagel, S. and Despopoulos, A., HRSG. Atlas of Physiology. New York: Georg Thieme Verlag, 2003: 310- 371

Dobrunz UE, Jaeger K, Vetter G. Memory priming during light anaesthesia with desflurane and remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007; 98: 491-496

Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90: 1053-1061

Eger EI. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg* 2001; 93: 947-953

Evans JM. Clinical signs and autonomic responses. In: *Consciousness, Awareness, and Pain in General Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1987: 18- 34

Forrest FC, Tooley MA, Saunders PR, Prys-Roberts C. Propofol infusion and the suppression of consciousness: the EEG and dose requirements. *Br J Anaesth* 1994; 72: 35-41

Fudickar A, Kluzik A, Weiler N, Scholz J, Tonner PH, Bein B. A comparison of auditory evoked potentials derived from a monitor integrated module versus standard technique. *J Neurosurg Anesthesiol* 2009; 21: 120-126

Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009; 108: 527-535

Gibbs FA GELW. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med* 1937; 60: 154-166

Goff WR, Matsumiya Y, Allison T, Goff GD. Cross-modality comparisons of average evoked potentials. In: Donchin, E. and Lindsley, D. B., HRSG. *Average evoked potentials: methods, results, and evaluations*. Washington D.C.: NASA, 1969: 95- 141

Goldstein R, Rodman LB. Early components of averaged evoked responses to rapidly repeated auditory stimuli. *J Speech Hear Res* 1967; 10: 697-705

Heinke W, Koelsch S. The effects of anesthetics on brain activity and cognitive function. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 625-631

Hess U, Sabourin G, Kleck RE. Postauricular and eyeblink startle responses to facial expressions. *Psychophysiology* 2007; 44: 431-435

Howard MA, Volkov IO, Mirsky R, Garell PC, Noh MD, Granner M, Damasio H, Steinschneider M, Reale RA, Hind JE, Brugge JF. Auditory cortex on the human posterior superior temporal gyrus. *J Comp Neurol* 2000; 416: 79-92

Ironfield CM, Davidson AJ. AEP-monitor/2 derived, composite auditory evoked potential index (AAI-1.6) and bispectral index as predictors of sevoflurane concentration in children. *Paediatr Anaesth* 2007; 17: 452-459

Jensen EW, Lindholm P, Henneberg SW. Autoregressive modeling with exogenous input of middle-latency auditory-evoked potentials to measure rapid changes in depth of anesthesia. *Methods Inf Med* 1996; 35: 256-260

Jensen EW, Nygaard M, Henneberg SW. On-line analysis of middle latency auditory evoked potentials (MLAEP) for monitoring depth of anaesthesia in laboratory rats. *Med Eng Phys* 1998; 20: 722-728

Jones JG. Perception and memory during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 73: 31-37

Kochs E, Stockmanns G, Thornton C, Nahm W, Kalkman CJ. Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration. *Anesthesiology* 2001; 95: 1141-1150

Koelsch S, Heinke W, Sammler D, Olthoff D. Auditory processing during deep propofol sedation and recovery from unconsciousness. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1746-1759

Kumar A, Anand S, Yaddanapudi LN. Comparison of auditory evoked potential parameters for predicting clinically anaesthetized state. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1139-1144

Kurita T, Doi M, Katoh T, Sano H, Sato S, Mantzaridis H, Kenny GN. Auditory evoked potential index predicts the depth of sedation and movement in response to skin incision during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 364-370

Lindholm ML, Traff S, Granath F, Greenwald SD, Ekbohm A, Lennmarken C, Sandin RH. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009; 108: 508-512

Lingenfelter T, Buettner UW, Sommerwerck U, Renn W, Eggstein M, Jakober B. Neurophysiological impairments in IDDM patients during euglycemia and hypoglycemia. *Diabetes Care* 1993; 16: 1438-1445

Litvan H, Jensen EW, Galan J, Lund J, Rodriguez BE, Henneberg SW, Caminal P, Villar Landeira JM. Comparison of conventional averaged and rapid averaged, autoregressive-based extracted auditory evoked potentials for monitoring the hypnotic level during propofol induction. *Anesthesiology* 2002a; 97: 351-358

Litvan H, Jensen EW, Revuelta M, Henneberg SW, Paniagua P, Campos JM, Martinez P, Caminal P, Villar Landeira JM. Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002b; 46: 245-251

Mantzaridis H, Kenny GN. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 1030-1036

Mayer J, Boldt J, Schellhaass A, Hiller B, Suttner SW. Bispectral index-guided general anesthesia in combination with thoracic epidural analgesia reduces recovery time in fast-track colon surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1145-1149

Moerman N, Bonke B, Oosting J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-464

Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10

Morgan E, Mikhail M, Murray M. Geriatric Anesthesia. In: Morgan, E., Mikhail, M., and Murray, M., HRSG. *Clinical Anesthesiology*. New York: McGraw-Hill Companies, 2005: 875- 881

Newton DE, Thornton C, Konieczko KM, Jordan C, Webster NR, Luff NP, Frith CD, Dore CJ. Auditory evoked response and awareness: a study in volunteers at sub-MAC concentrations of isoflurane. *Br J Anaesth* 1992; 69: 122-129

Nowak A. Vergleich der subjektiven Einschätzung der Narkosetiefe mit objektiven EEG-Parametern. Inauguraldissertation. Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin, Berlin; 2008

O'Beirne GA, Patuzzi RB. Basic properties of the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR). *Hear Res* 1999; 138: 115-132

Paprotny S. Charakterisierung eines auf akustisch evozierten Potentialen basierenden Narkosetiefeindex an wachen Probanden. Inauguraldissertation. Medizinische Fakultät Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn; 2006

Patuzzi RB, O'Beirne GA. A correlation method for detecting the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR). *Hear Res* 1999a; 138: 147-162

Patuzzi RB, O'Beirne GA. Effects of eye rotation on the sound-evoked post-auricular muscle response (PAMR). *Hear Res* 1999b; 138: 133-146

Patuzzi RB, Thomson SM. Auditory evoked response test strategies to reduce cost and increase efficiency: the postauricular muscle response revisited. *Audiol Neurootol* 2000; 5: 322-332

Picton TW, Hillyard SA. Human auditory evoked potentials. II. Effects of attention. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1974; 36: 191-199

Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36: 179-190

Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003843

Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002

Recart A, Gasanova I, White PF, Thomas T, Ogunnaike B, Hamza M, Wang A. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesth Analg* 2003; 97: 1667-1674

Ruhm H, Walker E Jr, Flanigin H. Acoustically-evoked potentials in man: mediation of early components. *Laryngoscope* 1967; 77: 806-822

Rundshagen I, Schnabel K, Schulte am EJ. Impaired explicit memory after recovery from propofol/sufentanil anaesthesia is related to changes in the midlatency auditory evoked response. *Br J Anaesth* 2002; 89: 376-381

Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-711

Scherg M. Distortion of the middle latency auditory response produced by analog filtering. *Scand Audiol* 1982a; 11: 57-60

Scherg M. Simultaneous recording and separation of early and middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982b; 54: 339-341

Scherg M, Volk SA. Frequency specificity of simultaneously recorded early and middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56: 443-452

Schmidt GN, Muller J, Bischoff P. Measurement of the depth of anaesthesia. *Anaesthesist* 2008; 57: 6-9

Schneider G, Nahm W, Kochs EF, Bischoff P, Kalkman CJ, Kuppe H, Thornton C. Quality of perioperative AEP--variability of expert ratings. *Br J Anaesth* 2003; 91: 905-908

Schwender D, Dauderer M, Kunze-Kronawitter H, Klasing S, Poppel E, Peter K. Awareness during general anaesthesia--incidence, clinical relevance and monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 111: 313-314

Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Faber-Zullig E, Golling W, Poppel E, Peter K. Anaesthesia with flunitrazepam/fentanyl and isoflurane/fentanyl. Unconscious perception and mid-latency auditory evoked potentials. *Anaesthesist* 1994; 43: 289-297

Sebel PS, Heneghan CP, Ingram DA. Evoked responses--a neurophysiological indicator of depth of anaesthesia? *Br J Anaesth* 1985; 57: 841-842

Snow J. On the inhalation of vapour of ether in surgical operations. *Lancet* 1847; 49: 551-554

Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-816

Thornton AR. Distortion of averaged post-auricular muscle responses due to system bandwidth limits. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 39: 195-197

Thornton C. Evoked potentials in anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8: 89-107

Thornton C, Barrowcliffe MP, Konieczko KM, Ventham P, Dore CJ, Newton DE, Jones JG. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* 1989a; 63: 113-115

Thornton C, Heneghan CP, Navaratnarajah M, Bateman PE, Jones JG. Effect of etomidate on the auditory evoked response in man. *Br J Anaesth* 1985; 57: 554-561

Thornton C, Konieczko K, Jones JG, Jordan C, Dore CJ, Heneghan CP. Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1988; 60: 372-378

Thornton C, Konieczko KM, Knight AB, Kaul B, Jones JG, Dore CJ, White DC. Effect of propofol on the auditory evoked response and oesophageal contractility. *Br J Anaesth* 1989b; 63: 411-417

Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 771-781

Tooley MA, Stapleton CL, Greenslade GL, Prys-Roberts C. Mid-latency auditory evoked response during propofol and alfentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 92: 25-32

Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *Br Med J* 1977; 1: 1321-1322

Vaughan DJ, Shinner G, Thornton C, Brunner MD. Effect of tramadol on electroencephalographic and auditory-evoked response variables during light anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 85: 705-707

Wenningmann I, Paprotny S, Strassmann S, Ellerkmann RK, Rehberg B, Soehle M, Urban BW. Correlation of the A-Line ARX index with acoustically evoked potential amplitude. *Br J Anaesth* 2006; 97: 666-675

Wright DR, Thornton C, Hasan K, Vaughan DJ, Dore CJ, Brunner MD. The effect of remifentanil on the middle latency auditory evoked response and haemodynamic measurements with and without the stimulus of orotracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 509-516

Yvert B, Crouzeix A, Bertrand O, Seither-Preisler A, Pantev C. Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans. *Cereb Cortex* 2001; 11: 411-423

8 Danksagung

Ohne die Probanden wäre diese Studie nicht durchführbar gewesen. An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Teilnahme an den Versuchen diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Herrn Prof. Urban danke ich für die Bereitstellung des Themas, für seine Geduld, für die immer freundliche Unterstützung und konstruktive Beratung.

Herrn Dr. Wenningmann danke ich für die exzellente Betreuung und unermüdliche Hilfestellung meiner Arbeit.

Meinen Freunden danke ich für ihre Motivation.

Meiner Familie, und ganz besonders Frau Dipl. biol. Claudia Drabek, danke ich für die beständige Unterstützung und Geduld. Alle haben auf ihre Weise zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.