

**Generierung und Validierung der für das klinische Monitoring  
geeigneten Segmente Akustisch Evozierter Potentiale**

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

Karina Buchwald

aus Bonn

2014

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. B.W. Urban
2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Schade

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.10.2014

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr.med. Andreas Hoeft

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	8
1.1 Narkosetiefemonitoring .....	8
1.1.1 Unerwünschte intraoperative Wachheit.....	8
1.2 Methoden der intraoperativen Überwachung .....	10
1.2.1 Vegetative und klinische indirekte Zeichen .....	10
1.2.2 EEG und Bispektrale Analyse .....	12
1.3 Grundlagen der Akustisch Evozierten Potentiale .....	14
1.3.1 Neurophysiologische Grundlagen und Entstehung .....	16
1.3.2 Klassifizierung .....	18
1.3.3 Akustisch evozierte Potentiale und AEP-Monitor/2™ .....	22
1.4 Einflussgrößen der Erfassung und Auswertung .....	24
1.4.1 Spontane elektrische Aktivität des Gehirns .....	24
1.4.2 Reizintensität.....	25
1.4.3 Muskuläre Artefakte .....	25
1.4.4 Filtereinstellungen .....	27
1.4.5 Elektrodenpositionen.....	28
1.5 Fragestellungen .....	29
1.5.1 Einflussfaktoren.....	29
1.5.2 Charakterisierung des Grundmusters.....	30
2. Methoden .....	32
2.1 Probanden.....	32
2.2 Ableitungen und Elektroden .....	32
2.3 Messanordnung .....	34
2.3.1 Messort .....	34
2.3.2 Versuchsaufbau 1. Messreihe (Kollektiv „Nadelelektroden“ ).....	35
2.3.3 Versuchsaufbau 2. Messreihe (Kollektiv „Klebeelektroden“ ).....	35
2.3.4 Versuchsaufbau 3. Messreihe (Kollektiv „Monaurale Stimulation“ ) .....	35
2.3.5 Nullmessungen .....	36
2.3.6 Verarbeitung der gesammelten Daten.....	36
2.4 Definitionen .....	37

3.	Ergebnisse .....	38
3.1	Morphologie und Kurvenverlauf .....	38
3.1.1	Zuordnung der Bezeichnung zu den einzelnen Peaks .....	38
3.1.2	Ausprägung des MLAEP in verschiedenen Ableitungen .....	39
3.1.3	Mittelwerte der Latenzen .....	40
3.1.4	Auftreten des PAR.....	41
3.1.5	Zusammenfassung Kapitel 3.1 .....	42
3.2	Verhalten des Signals bei verschiedenen Reizintensitäten .....	43
3.2.1	Verkürzung der Latenzen .....	43
3.2.2	Verhalten des PAR bei unterschiedlichen Reizintensitäten .....	48
3.2.3	Zusammenfassung Kapitel 3.2 .....	50
3.3	Seitendifferenzen .....	51
3.3.1	Kurvenverläufe .....	51
3.3.2	Vergleich der Amplituden der verschiedenen Kopfseiten .....	52
3.3.3	Verhalten des PAR.....	53
3.3.4	Zusammenfassung Kapitel 3.3.....	55
3.4	Einfluss der Elektrodenart auf das Signal.....	55
3.4.1	Vergleich der Gesamtmittelwerte .....	55
3.4.2	Vergleich der Mittelwertkurven der Einzelprobanden .....	57
3.4.3	Verhalten des PAR.....	61
3.4.4	Zusammenfassung Kapitel 3.4.....	63
3.5	Einfluss der Stimulationsseite .....	64
3.5.1	Seitenunterschiede des MLAEP bei monauraler Stimulation .....	64
3.5.2	Unterschiede zwischen monauraler und binauraler Stimulation.....	69
3.5.3	Verhalten des PAR.....	72
3.5.4	Zusammenfassung Kapitel 3.5.....	73
3.6	Einfluss der Stimulationsrate auf das neurogene Signal .....	73
3.6.1	Vergleich der Mittelwerte .....	73
3.6.2	Vergleich der Einzelprobanden bei verschiedenen Stimulationsraten.....	74
3.6.3	Zusammenfassung Kapitel 3.6.....	75
3.7	Individuelle Muster des MLAEP .....	76
3.7.1	Individuelle Reproduzierbarkeit der MLAEP .....	79

3.7.2	Stabilität der einzelnen Abschnitte des MLAEP .....	85
3.7.3	Verhalten des PAR.....	89
3.7.4	Zusammenfassung Kapitel 3.7 .....	91
3.8	Einflussnahme durch die elektrische Grundaktivität des Gehirns.....	92
3.8.1	Messungen ohne Stimulation .....	92
3.8.2	Anteil der Kontamination am Signal .....	94
3.8.3	Zusammenfassung Kapitel 3.8.....	94
3.9	Verhalten der BAEP .....	95
3.9.1	Amplituden .....	95
3.9.2	Verkürzung der Latenzen .....	96
3.9.3	Verhalten bei monauraler Stimulation .....	97
3.9.4	Beziehung des BAEP zum MLAEP .....	98
3.9.5	Zusammenfassung Kapitel 3.9.....	99
4.	Diskussion.....	100
4.1	Konsistenz der Ergebnisse.....	100
4.1.1	Anzahl der Studienteilnehmer .....	100
4.1.2	Kontrollen .....	101
4.1.3	Morphologie und Kurvenverlauf .....	101
4.1.4	Ausprägung des MLAEP in den verschiedenen Ableitungen .....	103
4.1.5	Vergleich der Latenzen und Amplituden.....	106
4.1.6	Das BAEP als Kontrollfaktor des MLAEP .....	108
4.2	Einflussfaktoren.....	109
4.2.1	Stimulations- und Ableitparameter .....	109
4.2.2	Elektrischer Hintergrund .....	112
4.2.3	Muskuläre Artefakte .....	113
4.3	Das Grundmuster des MLAEP .....	117
4.3.1	Individualität der Muster .....	117
4.3.2	Konstanz und Reproduzierbarkeit der morphologischen Individualität.....	119
4.3.3	Untersuchung verschiedener Zeitabschnitte des MLAEP .....	123
4.3.4	Überprüfung der Ergebnisse unter Einbeziehung des Kollektives Ockelmann 126	
4.4	Bedeutung im Hinblick auf klinische Anwendbarkeit .....	129

4.4.1	Grundlagen für weitere Arbeiten .....	130
4.4.2	Praktische Hinweise für die Ableitung des MLAEP .....	130
4.4.3	Limitierungen der MLAEP-Signale .....	131
4.4.4	Bedeutung für die Bestimmung der cerebralen Generatoren .....	133
4.4.5	Die Ergebnisse dieser Arbeit im Hinblick auf perioperatives Monitoring .....	133
4.5	Ausblick.....	134
5.	Zusammenfassung.....	136
6.	Anhang.....	138
6.1	Graphen der Einzelmessungen von Ockelmann .....	138
6.2	MLAEP der Einzelprobanden bei verschiedenen Reizintensitäten.....	140
6.3	Einzelwerte der Korrelationsanalysen .....	142
7.	Literaturverzeichnis .....	145
8.	Danksagung .....	155

## Abkürzungsverzeichnis

BAEP	Hirnstamm-generiertes Akustisch Evoziertes Potential
BIS	Bispektraler Index
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyographie
ETAGC	Endtidale Narkosegaskonzentration
HSL	Hörschwellenlevel
K	Korrelationskoeffizient
LAEP	Akustisch evoziertes Potential langer Latenz
MLAEP	Akustisch evoziertes Potential mittlerer Latenz
ms	Milisekunden
nV	Nanovolt
PAR	Postaurikularis Reflex
PTSD	Posttraumatisches Belastungssyndrom
SEP	Sensibel Evoziertes Potential

## 1. Einleitung

### 1.1 Narkosetiefemonitoring

Seit vor mehr als 75 Jahren Arthur Ernest Guedel (1937) sein Schema zur Überwachung von Patienten in Narkose vorstellte, welches sich vor allem an klinischen Veränderungen orientierte, hat sich das Prinzip des Monitoring in der Anästhesie kaum verändert. Noch heute wird die Narkosetiefe zumeist anhand klinischer Parameter abgeschätzt, deren Kombination der Anästhesist nutzt, um sich ein Gesamtbild vom Zustand des Patienten zu machen. Zwar sind seit Guedel eine Reihe Faktoren wie der Blutdruck, das EKG oder die Relaxometrie als Surrogatparameter hinzu gekommen, doch die direkte messtechnische Erfassung des Wachheits- oder Bewusstseinsgrades eines Patienten anhand des Zielorganes Gehirn ist auch heute noch nicht zuverlässig möglich.

In den letzten Jahren sind verschiedene Systeme zum intraoperativen Monitoring der Narkosetiefe entwickelt worden, die jedoch alle bestimmte Mängel aufweisen. Ein vielversprechender Ansatz ist die Messung der Anästhesietiefe durch Akustisch Evozierte Potentiale (AEP). Diese scheinen gut geeignet, den Verlust des Bewusstseins und den Sedierungszustand anzuzeigen.

Doch trotz zahlreicher Studien zum Nachweis einer möglichen Beeinflussung der akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) durch Narkose ergeben sich noch viele ungeklärte Fragen. Die Abhängigkeit von verschiedenen Messparametern ist genauso unklar wie die Reproduzierbarkeit der Signale beim Individuum. Verschiedene Arbeiten zu dem Thema zeigen eine große Variabilität der Signalmuster, die bis jetzt die zuverlässige und breitflächige Anwendung der AEP-Monitore verhindert.

In der vorliegenden Arbeit wird daher versucht, Akustisch Evozierte Potentiale hinsichtlich ihres Grundmusters, ihrer individuellen Ausprägung und der Bedingungen ihrer Ableitung zu charakterisieren. So soll ein Beitrag zur genauen Erforschung der MLAEP geliefert werden, die die Basis für eine Studie an narkotisierten Patienten bezüglich der Entwicklung eines Monitors der Narkose- und Sedierungstiefe darstellt.

#### 1.1.1 Unerwünschte intraoperative Wachheit

Unerwünschte intraoperative Wachheit (*awareness*) ist eine nach wie vor im klinischen Alltag gefürchtete Komplikation. Sie stellt eine oft geäußerte Sorge der Patienten dar und ist mit sehr beängstigenden Vorstellungen behaftet. Tatsächlich kann intraope-

rative Wachheit schwerwiegende psychologische Folgen haben, die von Schlafstörungen bis zum Posttraumatischen Belastungssyndrom (PTSD) reichen.

Die Inzidenz der intraoperativen Wachheit wird mit 0,1-0,2 % (Ghoneim et al., 2007) für allgemeinchirurgische Operationen angegeben, sie liegt jedoch bei speziellen Patientengruppen wie in der Geburtshilfe mit 0,4 %, in der Herzchirurgie mit 1,5 % und der Traumatologie mit bis zu 10 % deutlich höher (Domino et al., 1999). Die Ursache dafür liegt vermutlich darin, dass aus Sorge vor fetaler Beeinträchtigung oder vor kardiozirkulatorischen Komplikationen Anästhetika zurückhaltender verwendet werden oder dass durch Volumenverschiebungen wie Blutverlusten oder Schock die benötigte Anästhetikamenge nur schwer einschätzbar ist. Die Inzidenz von explizit erinnerten Ereignissen mit Schmerzempfinden wird mit 0,03 % angegeben (Jones et al., 1994).

Trotz der geringen Inzidenz ist intraoperative Wachheit bei schätzungsweise 8 Millionen Anästhesien pro Jahr allein in Deutschland kein seltenes Phänomen, man muss ein Vorkommen von 8000-16.000 Fällen pro Jahr unterstellen (Bischoff und Rundshagen, 2011). Man kann aber annehmen, dass aufgrund der amnestischen Potenz der verwendeten Substanzen und der begleitenden Analgesie der Schaden für die Patienten begrenzt ist und eine Konsolidierung ins Langzeitgedächtnis verhindert wird. Unbekannt ist jedoch, ob auch implizit Erinnerung psychologische Traumata auslösen kann.

Ein besonderer Risikofaktor für das Vorkommen für Awareness aber auch für die Entwicklung einer Posttraumatischen Belastungsstörung scheint die Verwendung von Muskelrelaxanzien zu sein. Sandin et al. (2006) fanden ein höheres Risiko für intraoperative Wachheit bei Patienten, die aufgrund der Applizierung eines neuromuskulären Blocks nicht in der Lage waren, sich durch Bewegung bemerkbar zu machen. Außerdem stellte dies für die Patienten eine ungleich schlimmere Erfahrung dar: Hilflosigkeit, Angst und Panik bei Bewegungsunfähigkeit führten zu länger andauernden psychischen Störungen (Ghoneim, 2007).

Als weitere Risikofaktoren sind in der Literatur beschrieben: weibliches Geschlecht, jüngeres Alter und Verwendung von intravenösen Anästhetika anstelle von inhalativen Substanzen (Domino et al., 1999; Sandin et al., 2006).

Die Folgen intraoperativer Wachheit sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von keinerlei Beeinträchtigung über Unruhezuständen, Schlafstörungen und Alpträumen, Wiedererleben der auslösenden Situation und generelle Abstumpfung gegenüber äußeren Rei-

zen bis zum Posttraumatischen Belastungssyndrom (PTSD). Patienten mit Episoden intraoperativer Wachheit haben ein höheres Risiko hieran zu erkranken, wie Leslie et al. (2010) zeigten. Schlüsselsymptome einer PTSD sind Wiedererleben des Traumas (flashbacks), Vermeidungssymptome, emotionales Abstumpfen und Übererregbarkeit mit Schlafstörungen und Reizbarkeit (Bischoff und Rundshagen, 2011). Die Inzidenz von PTSD bei Awareness-Patienten wird mit bis zu 26 % angegeben (Ghoneim, 2007).

## **1.2 Methoden der intraoperativen Überwachung**

### **1.2.1 Vegetative und klinische indirekte Zeichen**

Die möglichen gravierenden Folgen intraoperativer Wachheit werfen die Frage nach einer verlässlichen intraoperativen Messung der Narkosetiefe auf. Wünschenswert wäre andererseits auch eine Vermeidung von zu tiefen Narkosen mit hämodynamischen Konsequenzen für den Patienten. Auch wirtschaftliche Überlegungen wie eine Verkürzung der Aufwachzeiten und damit eine Verkürzung der Überleitungszeiten zwischen Operationen sowie die Einsparung von Hypnotika spielen hier eine Rolle. Zudem gaben einige Studien einen Hinweis darauf, dass eine kumulative Zeit in tiefer Narkose die 1-Jahres Mortalität steigern kann, die Autoren stellten die Hypothese einer allgemeinen Schwächung des zellulären Immunsystems durch tiefe Narkoseführung auf (Lindholm et al., 2009; Monk et al., 2005).

Mit Einführung der ersten Äthernarkosen entwarf Guedel (1937) ein Schema zur Überwachung von Narkosen mit Diethyläther. Dabei wurde anhand klinischer Zeichen wie des Atemmusters und der Atembewegung, der Augenbewegung, der Pupillengröße und verschiedener Reflexe wie Lid-, Korneal-, und Konjunktivalreflex sowie der Lichtreagibilität des Auges zwischen verschiedenen Stadien unterschieden. Dieses Schema ist jedoch nur anzuwenden bei Monoinhalationsanästhesien. Sie werden sowohl bei Anfluten wie auch bei Abfluten der verwendeten Substanz durchlaufen, mit fließenden Übergängen. Auch bei den heute verwendeten Substanzen werden diese Stadien noch durchlaufen, dies allerdings so schnell, dass sie kaum mehr beobachtbar sind. Außerdem kann die Veränderung der Atemmechanik wegen der heute üblichen kontrollierten oder assistierten Beatmung nicht mehr beobachtet werden. Zudem verhindert die Kombination mehrerer Substanzen bei modernen Narkosen die eindeutige Bestimmung der klinischen Parameter, die ja ursprünglich zur Überwachung von Mononarkosen einge-

führt worden waren. Trotzdem ist es auch heute noch gängige Praxis, die Auswirkung von Narkose oder die unzureichende Tiefe derselben anhand klinischer vegetativer Zeichen zu beobachten. Allerdings werden dazu heute eher die Veränderungen von Herzfrequenz oder Blutdruck verwendet. Evans stellte als Weiterentwicklung davon den sogenannte PRST-Score vor (Evans et al., 1987). In diesen Score geht die Beobachtung von Blutdruck (Pressure), Herzfrequenz (Heart Rate), Schwitzen (Sweating) und Tränenfluss (Tear production) ein. Die Nutzung dieses Systems scheint jedoch bei den heute verwendeten Kombinationsanästhesien problematisch, da ein Rückschluss auf den intraoperativen Wachheitszustand dadurch erschwert wird, dass die Ausschaltung der verschiedenen Aspekte Bewusstsein, Schmerzempfinden, Muskelbewegungen und autonomer Reflexantworten einzeln, d.h. mit verschiedenen Substanzen vorgenommen werden, sodass ein bewusster Wachheitszustand auch gut ohne die oben genannten Reaktionen denkbar ist. Veränderungen von Blutdruck, Tränenfluss oder Herzfrequenz scheinen mehr die vegetative Reizantwort auf eine unzureichende Analgesie zu sein als auf einen intraoperativen Wachheitszustand hinzuweisen (Dauderer und Schwender, 2001). Außerdem werden diese klinischen Zeichen heute bei einer Großzahl der Patienten durch die medikamentöse Behandlung von Begleiterkrankungen beeinflusst, beispielsweise durch die Einnahme von Betablockern oder Antihypertensiva. Andererseits geschieht regelmäßig eine Beeinflussung durch den Anästhesisten selbst, etwa durch den intraoperativen Einsatz von Katecholaminen oder Parasympatholytika. Ebenso erschweren Komorbiditäten wie arterieller Hypertonus, Herzrhythmusstörungen oder endokrine Erkrankungen wie Erkrankungen der Schilddrüse oder Niere die Beurteilung von Blutdruck oder Herzfrequenz.

Insgesamt sind also vegetative Zeichen von eher orientierendem Wert, was die Überwachung des Bewusstseinszustandes angeht (Domino et al., 1999; Russell und Wang, 1995).

Tunstall führte die sogenannte isolierte Unterarmtechnik ein (Tunstall, 1977). Dabei wird eine Blutdruckmanschette am Oberarm auf übersystolische Werte aufgepumpt, die dann verhindert, dass Muskelrelaxanzien Bewegungen des Unterarmes blockieren. Mit dieser Methode konnte er zeigen, dass ein Großteil der untersuchten Frauen, die sich zur Durchführung einer Sectio cesarea in Allgemeinanästhesie befanden, in der Lage waren, auf Aufforderung ihren nichtrelaxierten Arm zu bewegen. Allerdings konnte sich

postoperativ keine der Frauen an einen intraoperativen Wachheitszustand erinnern, wahrscheinlich aufgrund der amnestischen Potenz der verwendeten Hypnotika. Obwohl diese Technik relativ gut intraoperative Wachheitszustände anzeigt, wenn man annimmt, dass die Ausführung von Kommandos an Bewusstsein geknüpft sein muss, verbietet sich eine längere intraoperative Anwendung aufgrund resultierender Druck- und Ischämie-schäden am Arm der Patienten.

Eine weitere Möglichkeit bietet die Messung der Endtidalen Narkosegaskonzentration (ETAGC), die einen Rückschluss auf die alveoläre Narkosegaskonzentration und damit auf die auf den Patienten einwirkende Konzentration erlaubt. Dann kann man anhand von Erfahrungswerten und durch Studien gesicherte MAC-Konzentrationen den Narkosegrad des Patienten abschätzen. Allerdings fanden Sandin et al. in einer großen Studie zur Inzidenz der Awareness, dass bei einem Großteil der Patienten, die über intraoperative Wachheit berichteten, eine intraoperative Messung der Endtidalen Narkosegaskonzentration stattgefunden hatte, sodass die Inzidenz für intraoperative Wachheit mit und ohne ETAGC-Messung annähernd gleich blieb (Sandin et al., 2000).

### **1.2.2 EEG und Bispektrale Analyse**

Den indirekten Anzeichen für Bewusstsein und Wachheit steht die direkte Überwachung des zentralen Nervensystems gegenüber. Da die kortikale und elektrische Aktivität der Neuronen in direktem Zusammenhang mit dem Bewusstseinszustand gebracht wird, erlaubt die Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms (EEG) einen Rückschluss auf denselben. Das EEG ist die Ableitung kortikaler und subkortikaler Potentialschwankungen, die durch synaptische Übertragungen elektrischer Aktivität der Nervenzellen entstehen.

Es ist seit längerem bekannt, dass alle zur Anästhesie eingesetzten Substanzen das EEG in für sie charakteristische Weise und zumeist dosisabhängig ändern (Bruhn et al., 2000). Dies ist vor allem sichtbar in einer Abnahme der Frequenzen und Zunahme der Amplituden. Zudem unterdrücken einige Hypnotika in hohen Dosierungen das EEG bis auf wenige hochfrequente Signalabschnitte komplett, dies ist das sog. Burst-Suppression Muster. Ausgenommen davon sind vor allem Ketamin und Lachgas. Ketamin sorgt für eine Zunahme der Frequenzen, also für ein paradoxes EEG-Muster. Lachgas dagegen

wirkt weniger auf kortikale Bereiche als auf Rückenmark und Hirnstamm, deswegen wird hier oft fälschlicherweise eine zu flache Narkose angezeigt.

Bei den meisten übrigen routinemäßig eingesetzten Anästhetika kommt es zunächst zu einer leichten Zunahme der Frequenzen bei geringen Mengen, zur Excitation. Anschließend nehmen die hohen Frequenzanteile am Signal ab, bis es schließlich wieder zu einer Zunahme kommt, der Burst Suppression. Schließlich beobachtet man eine Unterdrückung des EEGs, kenntlich an einer isoelektrischen Linie.

In den letzten Jahren sind einige Monitore entwickelt worden, die vor allem auf der Analyse der Frequenzen des EEG basieren. Ihnen allen ist gemein, dass sie das Roh-EEG mithilfe verschiedener Algorithmen in einen Index umwandeln, der dann dem Anästhesisten sichtbar gemacht wird, da die Auswertung und Interpretierung des Roh-EEGs viel Erfahrung benötigt und sehr zeitaufwendig ist.

Es stehen verschiedene Komponenten der EEG-Verarbeitung zur Verfügung. Die meiste Verwendung findet die Analyse der einzelnen Frequenzspektren des EEGs mit Hilfe der Fast Fourier Transformation, die schnell und online durchgeführt werden kann. Man erhält dadurch das sog. Leistungsspektrum des EEG. Anschließend können die spektralen Eckfrequenzen, also die Grenzfrequenzen unter- oder oberhalb derer sich ein Großteil der Gesamtenergie des Signals befindet (Dauderer und Schwender, 2001) bestimmt werden, ebenso wie die Medianfrequenz des Signals.

Die einzelnen Frequenzanteile verändern sich im Laufe der Narkose auf charakteristische Weise, allerdings für verschiedene Substanzen auf unterschiedliche Art. Nachteile sind besonders eine mangelnde Erkennung von Burst Suppression Mustern, die der Monitor als hohe EEG-Aktivität erkennt, sowie Spindelkomplexen und Muskelartefakten. Zudem scheiterten mehrere Studien daran, zu zeigen, dass hiermit eine Vorhersage von drohenden Wachzuständen möglich ist, also die Aktivierbarkeit des ZNS abgebildet ist. Meist scheint eher die Pharmakodynamik und -kinetik der eingesetzten Substanzen abgebildet zu werden (Dauderer und Schwender, 2004).

Der am weitesten Verwendung findende EEG-Monitor ist der sogenannte BIS-Monitor™, der von der Firma Covidien vertrieben wird und seit 1992 auf dem Markt ist, seitdem aber immer weiterentwickelt wurde. Hierbei wird eine Ein-Kanal-Elektrode an der Stirn des Patienten angebracht, der Index selbst besteht aus Zahlenwerten zwischen 0-100, wobei ein Wert von 100 anzeigt, dass der Patient bei vollem Bewusstsein

ist, wogegen 0 die Abwesenheit von Gehirnaktivität anzeigt, also eine EEG-Nulllinie. Angestrebt werden sollte laut Angaben des Herstellers ein Wert von unter 60 zur sicheren Ausschaltung des Bewusstseins. Der Name leitet sich ab von der sog. Bispektralen Analyse, die anders als die Fast Fourier Transformation auch eine Abbildung der Frequenzanteile in einem bestimmten Zeitraum abbilden und Zusammenhänge zwischen einzelnen Signalanteilen wiedergeben kann. Zudem gehen in den vom Gerät erstellten Index Elektromyographie (EMG) und Burst Suppression-Erkennung mit ein. Eine Artefakterkennung soll zwischen EEG-Anteilen und elektrischen Signalen durch Elektrokauterisierung oder muskulären Anteilen wie Augenbewegung unterscheiden. Das aufgezeichnete Signal wird mit einer Datenbank verglichen.

Zu diesem Gerät liegen die meisten Studien zu intraoperativer Wachheit vor. Einige Studien wiesen auf einen verminderten Verbrauch an Propofol und verkürzte Aufenthaltszeiten im Aufwachraum hin (Mayer et al., 2007), eine große Studie an Risikogruppen für intraoperative Wachheit zeigte außerdem eine Verminderung der Inzidenz der intraoperativen Wachheit (Myles et al., 2004.).

Avidan zeigte jedoch 2008, dass intraoperative Wachheit auch bei BIS-Werten unter 60 vorkommt, sowie dass eine BIS geführte Narkose einer Narkoseführung anhand Messung der endtidalen Atemgaskonzentrationen (ETAGC) nicht überlegen ist, sodass aus Sicht der Autoren ein Einsatz des Monitors aus Kosten-Nutzen-Überlegungen nicht angezeigt ist (Avidan et al., 2008). Weiterhin zeigten andere Studien, dass die Muskelartefakterkennung nicht ausreichend ist, in einer Studie fand sich ein Abfall des BIS-Index proportional zum faszialen EMG bei wachen Probanden (Messner et al., 2003). Außerdem scheint mit dem BIS-Gerät keine Vorhersage von Reaktionen auf schmerzhafte Reize möglich zu sein (Guignard et al., 2000). Weiterhin fanden Fudickar et al., dass die MLAEP bei Patienten mit unilateralen Hirnläsionen weniger verändert wurden als der BIS-Index (Fudickar et al, 2009).

### **1.3 Grundlagen der Akustisch Evozierten Potentiale**

Evozierte Potentiale sind ereigniskorrelierte EEG-Wellen, die durch Reizung eines Sinneskanals entstehen. Dementsprechend versteht man unter akustisch evozierten Potentialen das Signal, das als Antwort auf die Reizung des auditorischen Systems entsteht. Das durch kollektive Potentialschwankungen der Neuronen im Bereich des Kortex

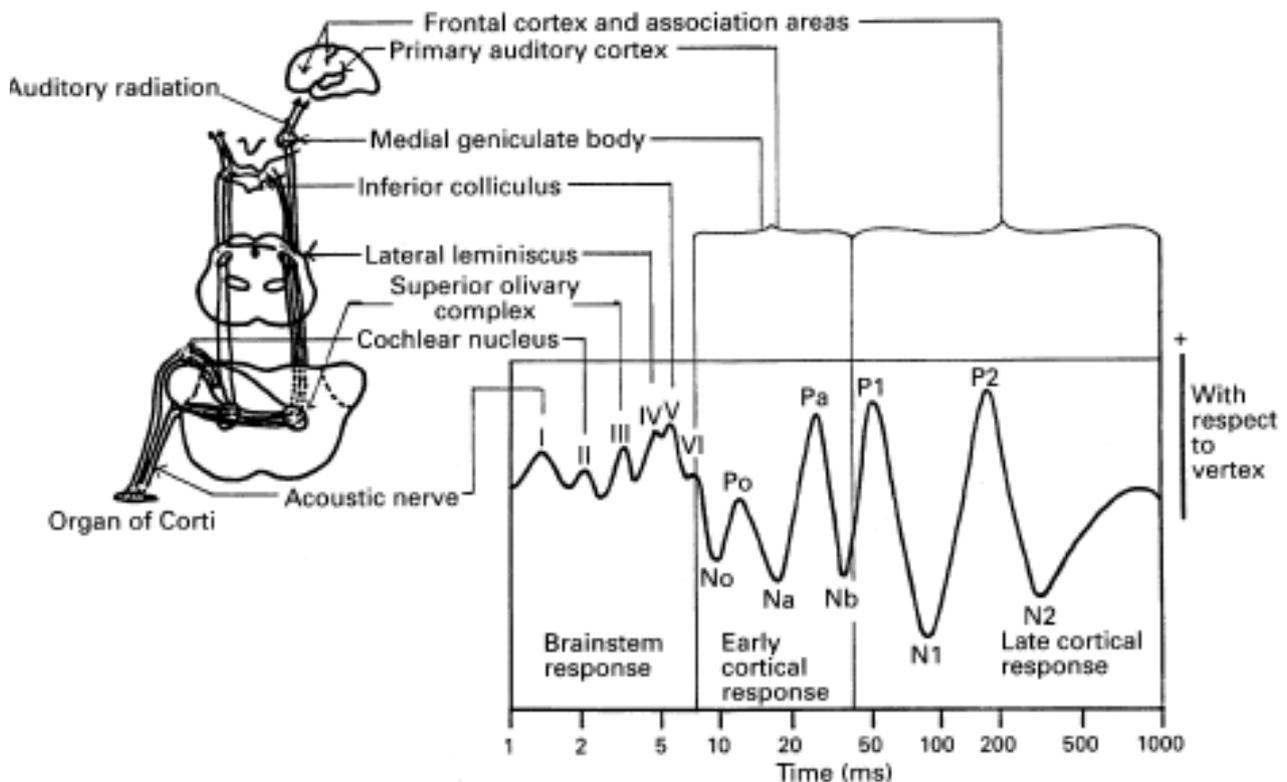
generierte Signal kann durch Oberflächenelektroden von der Kopfhaut abgeleitet werden. Die so entstehenden Potentiale sind abhängig von der Anzahl der aktivierten Neuronen, dem Maße ihrer Synchronisation und ihrer Architektur sowie der Leitfähigkeit des sie umgebenden Gewebes (Plourde, 2006). Da die gyralen Muster, also die Architektur und Anatomie des Kortex, eine erhebliche interindividuelle und interhemisphärische Variabilität aufweist, variieren auch die auditorischen Felder, deren Grenzen und Organisation erheblich (Howard et al. 2000).

Evozierte Potentiale haben eine im Vergleich zum spontanen EEG erheblich geringere Amplitude (ca. 10  $\mu\text{V}$ ). Zur Extraktion des Signals ist es notwendig, EEG-Abschnitte, die auf den Zeitpunkt des Reizes synchronisiert sind, wiederholt zu mitteln (*averaging*), sodass die spontanen EEG-Wellen, die sich in Beziehung zum Reiz zufällig verhalten, immer kleiner werden. Somit wird die Signalqualität mit der Anzahl der gemittelten Klick-Episoden (*sweeps*) immer besser.

Das evozierte Potential steht in strenger zeitlicher Beziehung zum Reiz, da es mit konstanter Latenz und Form auf den Reiz folgt, sofern der Reiz konstant bleibt. Es wird deswegen stets größer durch das *averaging*. Im Gegensatz dazu wird das Hintergrundrauschen (*noise*) durch das Spontan-EEG und andere Einflüsse immer kleiner.

In Abhängigkeit von Reizart und Stärke des applizierten Reizes hat das evozierte Potential charakteristische Latenzen, Morphologie und Amplituden.

Bereits in den 30er Jahren und somit wenige Jahre nach Entdeckung des EEGs durch Berger wurden erstmalig Potentiale von der Kopfhaut abgeleitet, die auf einen akustischen Reiz folgten (Davis, 1939; Kornmüller, 1933), diese wurden aber erst nach Einführung der Mittelungstechnik durch Dawson (1951) verwertbar. Heute finden sich zahlreiche klinische Anwendungen, vor allem bei der objektiven Audiometrie und der Diagnostik von Hirnstammerkrankungen. AEPs macht man sich zudem zu Nutze bei der Diagnose von demyelinisierenden Krankheiten. In den letzten 20 Jahren versucht man vermehrt AEPs auch zur Messung von Narkose und Sedierung während Operationen und in der Intensivmedizin einzusetzen.



**Abb. 1** Schema des AEP mit vermutetem Ursprung der einzelnen evozierten Potentiale nach Thornton (Thornton et al. 1989), logarithmische Darstellung. Die einzelnen Minima und Maxima (Peaks) sind beschriftet. Als Brainstem response sind hier die frühen Hirnstamm-Potentiale, die BAEP, bezeichnet, die in den ersten 10 ms nach dem Reiz auftreten. Dann folgen die MLAEP, die Potentiale mittlerer Latenz zwischen 10-50 bzw. 100 ms, hier bezeichnet als Early cortical response, und schließlich die LAEP, die akustisch evozierten Potentiale längerer Latenz (Late cortical response), deren Ursprung in den Assoziationsfeldern des Kortex vermutet wird. Die in dieser Arbeit im Fokus stehenden MLAEP werden dem primären auditorischen Kortex zugeordnet.

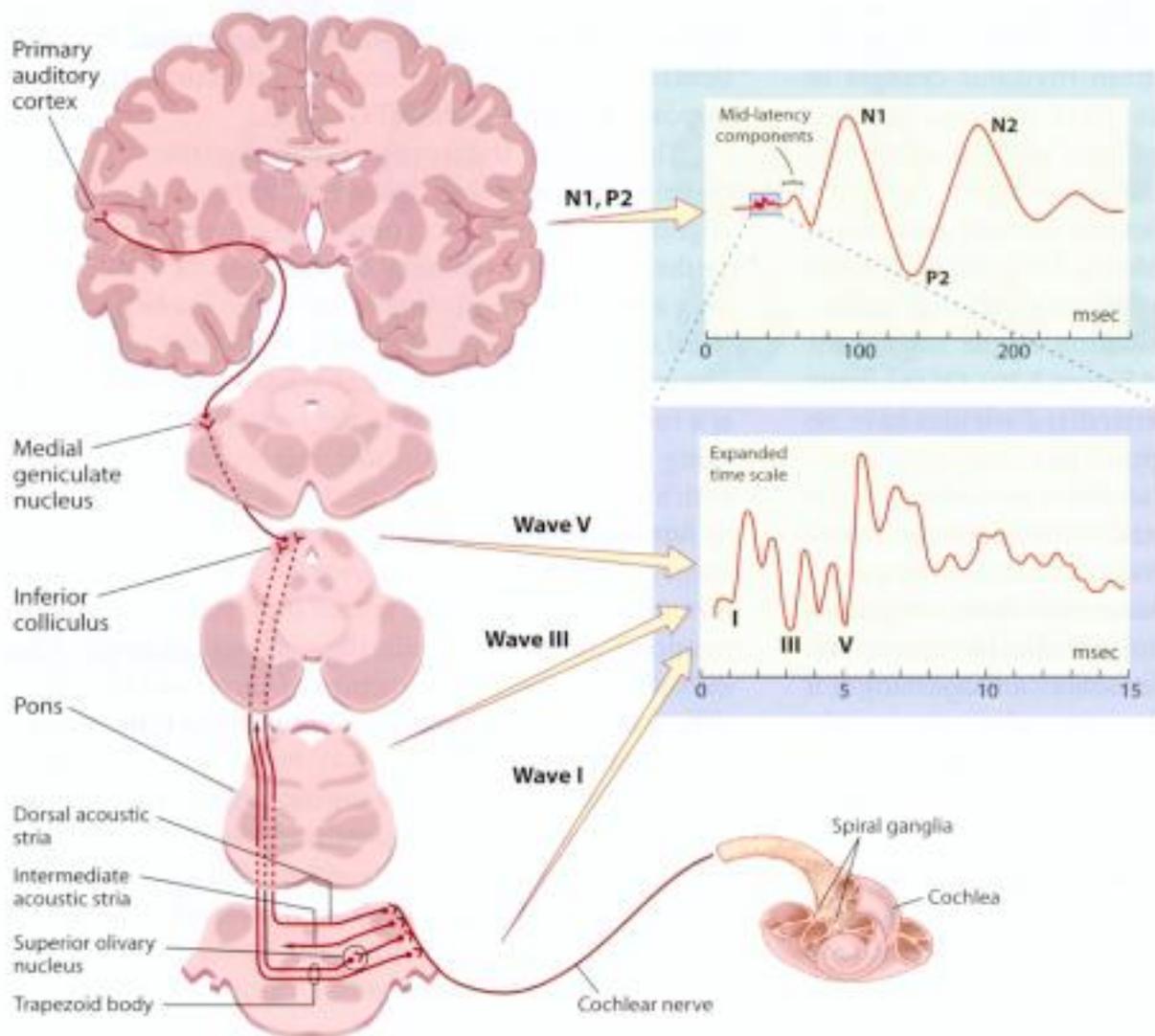
### 1.3.1 Neurophysiologische Grundlagen und Entstehung

Die Schallwellen eines akustischen Reizes werden in der Cochlea durch die inneren Haarzellen des Innenohres, die sekundäre Sinneszellen sind, d.h. keine neuritischen Fortsätze besitzen, in elektrische Summenaktionspotentiale umgewandelt. Diese werden von den primären auditorischen Neuronen innerviert, die jeweils das Signal nur einer Haarzelle weiterleiten, d.h. es wird das Prinzip der bereits bei der Basilarmembran wirkenden Tonotopie gewahrt. Diese Neurone bilden mit ihren Somata das Ganglion Spirale und mit ihren Axonen, die im Hirnstamm enden, den Nervus acusticus. Die Stimulusamplituden werden im Hörnerven durch die Aktionspotentialfrequenz abgebil-

det, wobei der große dynamische Bereich von ca. 120 dB durch zusätzliche Rekrutierung von Neuronen mit unterschiedlicher Reizschwelle erreicht wird.

Entlang der sehr komplexen Hörbahn werden die Signale der primären auditorischen Neurone divergent auf die Hirnstammkerne verschaltet, außerdem projizieren Neurone von den Hirnstammkernen in die kontralaterale Gehirnhälfte, um somit die Verrechnung der Signale beider Ohren zu ermöglichen, was wiederum der Schalllokalisation dient. Die erste Schaltstelle aller primären akustischen Neurone stellt der Nucleus cochlearis dar, auch hier wird in der Anordnung der Axone und Synapsen das Prinzip der Tonotopie gewahrt. Anschließend werden die Signale weiter zum oberen Olivenkern geleitet, der bereits einen binauralen Input erhält. Von hier aus laufen die Fasern zum größten Teil über den Lemniscus lateralis in den Colliculus inferior, in welchem alle Bahnen der auditorischen Hirnnervenkerne wieder konvergieren und der demnach Signale beider Ohren verarbeitet. Auch hier kreuzen wieder Fasern zum kontralateralen Colliculus inferior und zum Thalamus.

Über den Thalamus und die Radiatio acustica in der Capsula interna erreichen die Signale den primären auditorischen Kortex in der Heschl-Querwindung im dorsalen Bereich des Temporallappens, sowie den umliegenden sekundären auditorischen Kortex. Intrakranielle Untersuchungen haben einen weiteren Teil des auditorischen Kortex außerhalb der Heschl-Querwindung auf dem temporalen Gyrus, und zwar auf dem hinteren oberen Teil, lokalisiert (Howard et al., 2000).



**Abb. 2** Darstellung der Hörbahn von der Cochlea bis zum primären auditorischen Kortex im Temporallappen mit Zuordnung der einzelnen Peaks des BAEP zu den einzelnen Hirnstammkernen, in denen ihr Ursprung vermutet wird. Die positiven Peaks des BAEP werden jeweils mit römischen Ziffern in der Reihenfolge ihres Auftretens bezeichnet, die MLAEP werden je nach ihrer Polarität mit N (negativ) oder P (positiv) bezeichnet und erhalten den Zusatz 0, a und b, wohingegen die hier oben dargestellten LAEP den Zusatz 1 und 2 erhalten. (Abbildung nach Gazzaniga et al., 1998).

### 1.3.2 Klassifizierung

Anhand der Latenz, also der Zeit, die vom akustischen Reiz bis zum Auftreten eines elektrischen Phänomens verstreicht, werden die AEPs in verschiedene Komponenten unterteilt, nämlich in frühe (bis zu 10 ms), mittlere (10-50 ms) und späte AEPs (50-1000 ms).

### BAEPs:

Die frühe Komponente des AEPs wird im Hirnstamm generiert, deswegen werden sie unter anderem als Brainstem Acoustically Evoked Potentials (BAEP) bezeichnet. Sie folgen dem akustischen Reiz mit einer Latenz von 1-10 ms und bestehen aus 7 Peaks, die mit römischen Ziffern bezeichnet werden.

Über den Ursprung einiger dieser Peaks ist man sich heute einig. Man korrelierte Tieffenaufleitungen und Oberflächenpotentiale miteinander und verglich die Ergebnisse mit Resultaten an Tierexperimenten. So besteht Peak I aus dem Nervenaktionspotential des Ncl. Cochlearis, ebenso scheint der Gipfel II Teil des Nervenaktionspotentials zu sein und nach dem Austritt aus dem Porus acusticus internus zu entstehen. Der Peak III scheint in der Nähe des Ncl. Cochlearis ventralis generiert zu werden. Diese Potentiale entstehen anatomisch ipsilateral durch ungekreuzte Faserbündel. Wie schon weiter oben dargestellt kreuzen sich die Faserbahnen erst ab dem oberen Olivenkomplex, der seine elektrische Entsprechung im IV. Peak findet. Der V. Peak entsteht unterhalb des Colliculus inferior. Peak VI und VII sind in ihrer Entstehung noch ungeklärt (Stöhr et al., 2005). Da die Potentiale in Faserbündeln entstehen und weit entfernt vom eigentlichen Entstehungsort auf der Kopfoberfläche abgegriffen werden, ist eine genaue anatomische und sequenzielle Zuordnung jedoch problematisch, da verschiedene Strukturen zu einem Potential beitragen können. Insgesamt sind also die BAEPs das elektrophysiologische Korrelat der Reiztransduktion und Weiterleitung im Hirnstamm.

Die BAEPs werden deshalb vor allem in der Bestimmung der Hörschwelle bei Kindern und unkooperativen Personen genutzt (Hirnstammaudiometrie), sowie in der Unterscheidung von Innenohr- und retrochochleären Störungen. Außerdem nutzen Neurologen die BAEPs zur Bestimmung von Hirnstammerkrankungen und zum Monitoring während Operationen in der hinteren Schädelgrube.

Die im Hirnstamm generierten Potentiale sind sehr stabil auslösbar und werden unter Narkose nicht unterdrückt und ändern sich nur wenig in ihrer Latenz und Amplitude (Scheller et al., 2009), weswegen sie sich gut als Indikator der Reizübertragung eignen, etwa um zu unterscheiden, ob eine ausbleibende neurogene Antwort auf eine tiefe Narkose oder nur auf eine Dislokation der Kopfhörer zurückzuführen ist (Dauderer und Schwender, 2001).

### MLAEPs

Die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz (MLAEPs) treten mit einer Latenz von 8-50 ms nach einem akustischen Reiz auf. Sie stellen die elektrische Reizantwort kortikaler und subkortikaler Strukturen dar. Die einzelnen Gipfel und Täler (*peaks and valleys*) werden mit den Ziffern N0, P0, Na, Pa und Nb bezeichnet, wobei der Buchstabe N vertexnegative und das P vertexpositive Potentialschwankungen beschreibt, und sind anhand ihrer Polarität und der Reihenfolge ihres Auftretens definiert. Manchmal werden die Gipfel P1, N1, und P2, die mit einer Latenz zwischen 50 und 100 ms auftreten, auch noch dem MLAEP zugeordnet.

Die Generierung von Na und Pa ordnen die meisten Autoren dem primären und sekundären auditorischen Kortex des Temporallappens zu (Picton et al., 1974; Scherg, 1982 (a); Scherg und von Cramon, 1986). Intrakraniell ließ sich eine große Potentialschwankung über dem temporalen und frontalen Kortex mit einer Latenz von 25-30 ms ableiten, die mit Pa identisch sein könnte (Picton et al., 1999). Die Zuordnung von aufgezeichneten MLAEP Wellen zu simultan gemessenen MEG (Magnetenzephalographie) Signalen stützen hingegen die Annahme, dass Pa dem primären auditorischen Kortex entspringt, und zwar dem Heschl-Gyrus, wohingegen Nb und P1 im sekundären auditorischen Kortex generiert werden, nämlich im Supratemporalen Gyrus (Yvert et al., 2001). Allerdings scheinen sich die Generatoren auch zum Teil zu überlagern (Scherg und von Cramon, 1986). So konnten Yvert et al. zeigen, dass Nb und P1 zum Teil dem selben Generator entspringen (2001). Prinzipiell bereitet die Zuordnung zu anatomischen Strukturen einige Schwierigkeiten. Dies wird durch die Diskrepanz der Morphologie der ermittelten Signale zwischen extra- und intrakranieller Messung deutlich (Howard et al., 2000).

Die Potentiale mittlerer Latenz unterliegen einer starken Kontamination durch myogene Reflexantworten der Kopfhaut, die sich vorwiegend im Bereich von 12-15 ms nach dem Reiz in der Aufzeichnung des Potentials niederschlägt.

Die MLAEPs zeigen hinsichtlich ihrer Latenz und Amplitude Veränderungen unter Anästhesie (Aceto et al., 2007; Jones, 1994; Horn et al., 2009; Kuhnle et al., 2013; Newton et al., 1992; Tooley et al., 2004). Die genaue Form dieser Veränderungen ist jedoch umstritten und zum Teil sind die Ergebnisse widersprüchlich. Insgesamt scheint es unter

Narkose zu einer Verlängerung der Latenzen und Erniedrigung der Amplituden zu kommen.

Die Veränderungen werden sowohl unter volatilen Anästhetika als auch unter Propofol, Etomidate und Barbituraten beobachtet, wohingegen der Nachweis von Veränderungen unter Lachgas, Opioiden und Benzodiazepinen nicht gelingt. Letztere Substanzen scheinen prinzipiell eher eine anamnestische oder analgetische Wirkweise aufzuweisen und weniger eine bewusstseinsausschaltende. Bei diesen Substanzen wird eine besonders hohe Inzidenz der intraoperativen Wachheit beobachtet (Hilgenberg, 1981; Schwender et al., 1994). Dies könnte darauf hinweisen, dass mithilfe der MLAEPs tatsächlich auf den Wachheitsgrad zurückgeschlossen werden kann. Dies wird gestützt durch die Tatsache, dass die BAEPs auch unter Narkose weiterhin ableitbar sind, was auf eine ungestörte Reizaufnahme und -weiterleitung bis auf die kortikale Ebene schließen lässt (Dauderer und Schwender, 2001).

Auch bei Evozierten Potentialen anderer Sinnesmodalitäten wurde diese Veränderbarkeit beobachtet, allerdings stehen die AEPs im Vordergrund des Interesses, einerseits aufgrund der Weck- und Arousalfunktion des Gehörs und der damit verbundenen Bedeutung der Perzeption auditiver Reize während Episoden intraoperativer Wachheit und andererseits wegen der Praktikabilität der Sinnesreizung.

Newton et al. (1992) beschrieben eine Unterdrückung der Peaks unter Halothan und Enfluran, wobei sie besonders die Latenzverlängerung des Gipfels Nb und eine konsekutive Verlagerung von Pa während des Übergangs vom wachen Zustand zum anästhesierten Zustand beschrieben. Dadurch ergäbe sich ein Wechsel von einem doppelgipfligen Muster zu nur einem Gipfel.

Intrakranielle Messungen bestätigten eine Unterdrückung der mittleren Komponenten während tiefer Anästhesie, besonders derjenigen Anteile, die für eine bewusste Wahrnehmung des auditorischen Reizes notwendig sind (Howard et al., 2000). Auch zeigten die MLAEPs eine erneute Zunahme der Amplituden unter Narkose, wenn man den Patienten einen schmerzhaften Stimulus beibrachte, obwohl die Konzentration des Narkosegases konstant blieb (Jones, 1994). Auch dies spricht eher für eine Abbildung des Wachheitszustandes als der Hypnotikakonzentration.

Gestützt wird dies durch die Tatsache, dass implizite Erinnerungen unter Narkose vorkommen können, wenn die aufgezeichneten MLAEPs der im Wachzustand aufge-

zeichneten Spur ähneln und somit im Schnitt kürzere Latenzen und größere Amplituden aufweisen (Aceto et al., 2003).

Interessanterweise gelang es nicht, diese Veränderungen auch verlässlich am Individuum darzustellen. Notley, Bell und Smith (2010) konnten zwar anhand des Datenpools einer Gruppe eine signifikante Reduzierung der gemittelten Amplituden von Pa und Nb unter Narkose verglichen mit dem Wachzustand zeigen, dies auch konsistent an jedem einzelnen Individuum der Gruppe darzustellen, scheiterte jedoch. Auch Fudickar et al. (2009) zeigten eine große Streuung der Latenzen einzelner Individuen, obwohl die gemittelten Werte des Probandenkollektivs einen Trend zu verlängerten Latenzen unter Narkose zeigten.

#### LAEP (Late Acoustically Evoked Potentials)

Die späten akustisch evozierten Potentiale treten mit einer Latenz von 50/100-1000 ms auf und sind in ihrer Ausprägung sehr variabel. Sie werden ausgehend von P1 fortlaufend nummeriert, also P1, N1, P2, N2, P3 usw.

Sie werden dem Assoziations- und Projektionskortex im Frontallappen zugeordnet und sind somit Ausdruck der kognitiven Bewertung des akustischen Reizes (Picton et al., 1974; Stöhr et al., 1996). Aufgrund ihrer großen Variabilität in Latenz und Amplitude finden sie keine klinische Anwendung, mit Ausnahme von P1-P2, die zum Teil den MLAEPs zugeordnet werden. Auf die LAEPs wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

### **1.3.3 Akustisch evozierte Potentiale und AEP-Monitor/2™**

Die Perzeption auditorischer Signale scheint bei Erinnerungen an intraoperative Wachheit einen besonderen Stellenwert einzunehmen. Bis zu 100 % aller Betroffenen von intraoperativer Wachheit berichten von der Wahrnehmung von Geräuschen oder Gesprächen (Bischoff und Rundshagen, 2011). Zudem hat das auditorische System eine wichtige Funktion bei Alarm- und Arousal-Reaktionen. Als Antwort auf einen Reiz haben AEPs möglicherweise auch einen erhöhten prädiktiven Wert für Reaktionen auf schmerzhaftere Ereignisse unter einer Operation.

Da die Funktion des auditorischen Systems durch Anästhetika nur durch Ausschaltung der kortikalen Verarbeitung des akustischen Reizes gestört wird, nicht aber die

Wahrnehmung durch die Haarzellen und die Weiterleitung durch den Hirnstamm beeinflusst wird, könnte eine direkte Aussage über Bewusstsein und Wahrnehmung eines Individuums durch die Aufzeichnung des AEPs möglich sein.

Der AEP-Monitor/2<sup>TM</sup> versucht sich die Änderungen Akustisch Evozierter Potentiale unter Narkose zunutze zu machen. Er wurde 2001 von der Firma Danmeter in Deutschland eingeführt, zunächst unter dem Namen A-Line-AEP Monitor, dann, nach einigen Weiterentwicklungen, unter dem heutigen Namen AEP-Monitor/2<sup>TM</sup>. Aufgezeichnet werden die Signale mit zwei Elektroden, die an Mastoid und Stirn angebracht werden, während über Kopfhörer die 2 ms langen Klicks appliziert werden.

Die Monitore kalkulieren einen Indexwert, den AAI. Dieser wird erstellt unter Nutzung des sog. Autoregressiven Modells mit exogenem Input, das den Zeitverlust, der mit einer herkömmlichen Mittelung des kleinamplitudigen Signals zur Extraktion des Signals einhergeht, umgehen kann, um schnellstmöglich die Signale vom Hintergrundrauschen des EEGs zu trennen. Die neuere Version des Monitors, der AEP-Monitor/2<sup>TM</sup>, nutzt auch die Informationen des Spontan-EEGs, und zwar immer dann, wenn die Qualität des AEPs aufgrund Hintergrundrauschens zu schlecht wird, d.h. wenn vom Gerät keine Veränderung des EEGs durch einen akustischen Reiz zu erkennen ist. Außerdem wird das EMG (Elektromyographie) aufgezeichnet, der Hersteller gibt an, dass bei einer hohen EMG-Aktivität die AEP-Messung gestört sein kann (Schmidt et al., 2003).

Einige Studien zeigten eine gute Unterscheidung der Endpunkte Wachheit und tiefe Narkose durch den Monitor, gemessen an klinischen Zeichen und Ansprechbarkeit des Patienten (Ge et al., 2003), was allerdings wie oben besprochen keine gut geeigneten Parameter sind, um die Narkosetiefe zu messen. Kurita et al. (2001) demonstrierten sogar eine im Vergleich zum BIS-Monitor verbesserte Vorhersagbarkeit von Reaktionen auf einen Reiz. Die Wirkung des Anstiegs der Anästhetikakonzentration konnte das Gerät nicht anzeigen (Ironfield 2006; Kreuer et al., 2004), ebensowenig resultierte die Anwendung des Monitors in verringertem Verbrauch von Anästhetika oder verkürzten Aufwachraumzeiten (Bruhn et al. 2004, Bruhn et al. 2005). Außerdem konnte Kreuer nachweisen, dass die AAI-Werte einer starken interindividuellen Streuung unterliegen (Kreuer et al., 2003). Schließlich zeigte der A-Line-AEP-Monitor in einer Studie mit wachen Patienten in ca. 11 % fälschlicherweise eine tiefe Narkose an, was auf eine mangelhafte Artefakterkennung zurückgeführt wurde (Wenningmann et al., 2006.).

## **1.4 Einflussgrößen der Erfassung und Auswertung**

Die Ableitung eines stabilen AEPs und die Extraktion des Signals durch Mittelung werden erschwert durch eine Reihe von Störgrößen, welche die Qualität des Signals beeinflussen. Dadurch wird nicht nur die Zeit bis zum Erhalt eines stabilen Signals verlängert, es können auch wichtige Informationen verloren gehen. Das kleinamplitudige Signal ist besonders anfällig für elektromagnetische Störsignale, aber auch andere Einflüsse wie Temperaturschwankungen oder Medikation können Morphologie und Qualität der Signale verändern (Fudickar et al., 2009).

Im Folgenden wird auf die wichtigsten Faktoren eingegangen werden.

### **1.4.1 Spontane elektrische Aktivität des Gehirns**

Spontane elektrische Aktivität des Gehirns ist außer in tiefer Narkose bei gesunden Individuen ständig vorhanden. Spontan bezeichnet hier unabhängiges Verhalten zu einem auditorischen Reiz. Diese Aktivität kann als EEG abgeleitet werden und entsteht hauptsächlich durch die kollektiven Potentialänderungen an den Synapsen der Pyramidenzellendriten. Sie haben ihren Ursprung zum größten Teil im Kortex, teilweise auch Thalamus und im Hippokampus. Ihre Amplituden umfassen ca. 50  $\mu$ V-100  $\mu$ V.

Diese im zeitlichen Verlauf zufälligen Potentialschwankungen sollen durch das Mitteln minimiert werden. Da das Signal in der Zeit nach dem Reiz wiederholt gemittelt wird, werden sich zum Reiz zufällig verhaltende Schwankungen bei einer genügend großen Anzahl der Mittelungen minimieren, bis sie ganz verschwinden.

Die spontane elektrische Aktivität des Gehirns ist bedeutend größer als die Akustisch Evozierten Potentiale. Daher ist ihr Einfluss auch nach mehreren 100 gemittelten *sweeps* oft noch deutlich in den Signalen zu erkennen. Sie ist zudem abhängig von den Ableitbedingungen und dem Aktivitätsgrad der Versuchsperson, die einen direkten Einfluss auf die Qualität des ermittelten Signals haben (Messner et al., 2003). Die Anzahl der zu mittelnden Signale bis zum Erhalt eines stabilen AEPs kann also bei gleich bleibenden Ableitbedingungen bei der gleichen Person von Tag zu Tag stark variieren. Somit variiert auch der benötigte Zeitaufwand, um verwertbare und reproduzierbare Signale darzustellen.

### 1.4.2 Reizintensität

Die Reizintensität entspricht dem Schalldruckpegel, mit dem das Ohr stimuliert wird. Im folgenden wird von der Reizintensität in dB die Rede sein, was dem in der deutschsprachigen Literatur (Rundshagen, 2002; Schwender, 1991; Stöhr, 1996) verwendeten Terminus entspricht. Die Reizintensität hat einen deutlichen Einfluss auf die Latenz und Amplitude der AEPs. Mit abnehmender Reizintensität erfolgt auch eine Abnahme der Amplituden (Bell et al., 2004). Dies betrifft zwar in geringem Maße auch die BAEPs (Scheller et al., 2009), ist aber besonders auffällig für die MLAEPs. Gleichzeitig kann man bei abnehmenden Reizintensitäten eine Zunahme der Latenzen beobachten, was besonders charakteristisch für die BAEPs ist (Picton et al., 1974).

Mit abnehmender Amplitude ändert sich das Verhältnis des Signals zum Hintergrundrauschen, also die *signal-to-noise-ratio*, die Angaben über die Qualität des erzeugten AEPs macht. Die Qualität des Signals wird somit schlechter (Bell et al., 2004).

### 1.4.3 Muskuläre Artefakte

Dies ist einer der wichtigsten Faktoren, welche die Qualität des Signals verschlechtern. Da die Muskelartefakte als Reaktion auf die akustische Reizung auftreten und damit im festen zeitlichen Verlauf nach dem Reiz auftreten, werden sie durch kontinuierliche Mittelung nicht kleiner, im Gegensatz zu dem zufällig auftretenden Hintergrundgeräusch des EEGs. Somit ist das Mitteln von vielen einzelnen Reizantworten keine adäquate Maßnahme zur Vermeidung des muskulären Potentials.

Neben dem Temporalisreflex, der als Reizantwort in der Kiefermuskulatur entsteht, jedoch eine hohe Schwelle aufweist und deswegen nur bei Individuen auftritt, deren Kiefermuskulatur stark angespannt ist, steht vor allem der Postaurikularis-Reflex im Vordergrund. Dieser Reflex stellt einen Bestandteil des beim Menschen nicht mehr sichtbaren rudimentären Ohrstellreflexes dar, der im Tierreich für die Ausrichtung der Ohrmuschel in Richtung eines auftretenden Geräusches sorgt. Das menschliche Ohr ist zu steif und die Muskeln zu schwach, um eine sichtbare Bewegung hervorzurufen, die myoelektrische Aktivität des Muskels ist dennoch gut nachweisbar. Bei tauben Individuen ist er nicht nachzuweisen. Dies macht deutlich, dass das Rezeptororgan die Cochlea ist (Stöhr et al., 2005). Er ist am besten über dem gleichnamigen Muskel auf dem Mastoid ableitbar und variiert stark in seinem Auftreten und seinen Amplituden. Er ist nur

bei 2-7 % der Bevölkerung überhaupt nicht auslösbar (Patuzzi und Thomson, 2000). Seine Amplitude sinkt mit zunehmender Entfernung der Ableitelektrode zur Lokalisation des M. postauricularis hinter der Pinna. Empfohlen zur Vermeidung des PAR wurde eine Platzierung der Elektroden mit der Konfiguration Vertex-Inion, allerdings führt dies zu einer Reduktion der Amplituden und damit Verschlechterung der Qualität der BAEPs und der früheren Komponenten des MLAEP (Tooley et al., 2004). Vorgeschlagen wurde auch eine Platzierung der Elektroden an den temporalen Punkten C3-T5. Strassmann (2010) konnte hier bei einer Reihe von Probanden keine Kontamination durch den PAR erkennen, und das bei gut erhaltender Ausprägung der einzelnen Komponenten des MLAEP und sogar des BAEP.

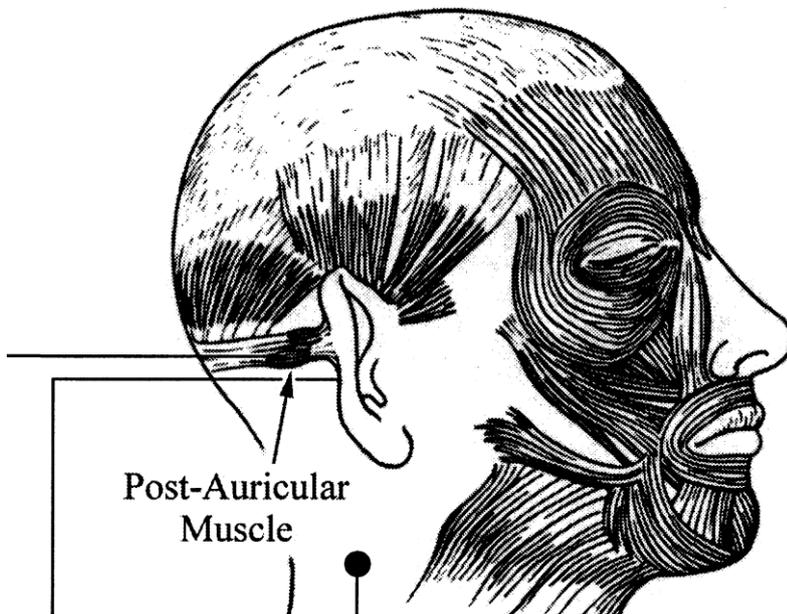
Der PAR ist sehr stark abhängig von der Entspannung der Nacken- und Kaumuskulatur. Man kann ihn durch Augenbewegungen, genauer durch die Bewegung der Augen in die ipsilaterale Richtung zum Ableiteort, potenzieren (Patuzzi, O'Beirne, 1999). Der Blickwinkel zur Seite beeinflusst auch die Latenzzeit des Reflexes. Beim Blick zur Seite tritt er früher auf. Außerdem beeinflusst auch die Reizintensität das Auftreten des Reflexes. Seine Latenz verkürzt sich und seine Amplitude wächst mit steigender Reizintensität, er ist aber auch schon 10 dB oberhalb der subjektiven Hörschwelle ableitbar (Thorn-ton, 1975; O'Beirne, Patuzzi, 1999).

Der typische Reflex tritt mit einer Latenz von 12-15 ms nach dem Reiz auf und besteht in einer mehrere Mikrovolt großen positiv-negativ Potentialschwankung. Damit ist seine Amplitude deutlich größer als die kortikalen Potentiale.

Der Muskelreflex wird efferent durch den N. facialis versorgt und lässt sich durch den Block des Nervs ausschalten (Jacobson et al., 1964; Trost, Wilking, Buettner, 1986). Der Reflexbogen ist polysynaptisch, es laufen Afferenzen von der Cochlea zum ipsi- und kontralateralen Olivenkernkomplex (Stöhr et al., 1996).

Eine klinische Nutzung wird zurzeit nicht vorgenommen, obwohl der Reflex als Methode zum Hörscreening von Neugeborenen vorgeschlagen wurde, da seine Detektion einfacher und weniger zeitaufwendig ist als die verlässliche Darstellung des BAEPs, das derzeit dazu verwendet wird (Patuzzi, Thomson, 2000).

Der PAR verzerrt das neurogene Signal beträchtlich, bei seiner Latenz von 12-15 ms sind besonders die Gipfel N0, P0 und Na betroffen, die in ihrer Latenz und Amplitude verändert werden.



**Abb. 3** Lage des M. postauricularis hinter der Ohrmuschel, oberhalb des Mastoids, und damit in unmittelbarer Nähe zur Ableitung A1 bzw. A2 (Abbildung nach O'Beirne und Patuzzi, 1999).

#### 1.4.4 Filtereinstellungen

Filter werden eingesetzt, um die Qualität des Signals zu verbessern. Jedoch geht der Gebrauch von Filtern oft selber mit einem Verlust von Informationen und somit einer Distorsion des Signals einher. So führt ein Bandpassfilter bei sehr niedrig eingestelltem Hochpass zu einer deutlichen Distorsion der Wellenform, die sogar im Verlust einzelner Gipfel resultieren kann (Thornton, 1975). Auch Scherg (1982 (b)) zeigte eine deutliche Verzerrung des Signals durch analoge Filter und empfahl daher eine äußerst zurückhaltenden Einsatz.

Strassmann (2010) konnte zeigen, dass ein Hochpassfilter von bereits 20 Hz und höher das Signal deutlich verzerrte, der Tiefpassfilter erst ab 100 Hz und niedriger. Der in vielen Studien eingesetzte Notch-Filter, der Frequenzen von genau 50 Hz herausfiltern soll, wurde von Strassmann als stark verzerrend eingestuft, besonders bei Vorhandensein eines PAR. Verschiedenen Filtereinstellungen könnten zu den zum Teil sehr unterschiedlichen Morphologien des MLAEPs, die in der Literatur beschrieben werden, beitragen.

### 1.4.5 Elektrodenpositionen

Die Position von Elektroden wird in der Regel über das 10-20-System ermittelt, das eine zur Schädelform und -größe relative Anordnung der Elektroden erlaubt und von H. Jasper (1958) entwickelt wurde. Bisherige Studien verwendeten zumeist Ableitungen, die eine auf dem Vertex oder frontal platzierte Elektrode und eine auf dem Ohrläppchen oder direkt auf dem Mastoid platzierte beinhalteten (Fpz bzw. Fz und A1 bzw. A2), mit der Begründung, dass in dieser Anordnung die Amplitude des MLAEP maximal sei (Plourde et al., 2006; Schneider et al., 2004). In dieser Platzierung der Elektroden kann das Signal allerdings im hohen Maße von dem myogenen Artefakt des Postaurikularisreflexes (PAR) beeinflusst werden, da sich die Elektrode in dieser Konfiguration direkt auf oder in unmittelbarer Nähe zum M. postauricularis befindet. Patuzzi und O'Beirne (1999) zeigten, dass die Amplitude des PAR direkt über dem Muskel maximal ist, während eine Verschiebung der Elektrodenposition um wenige Zentimeter etwa über das Ohr die Amplitude bereits stark verringert.

Tooley et al. (2004) fanden eine Verminderung der Amplitude des PAR bei Anordnung der Elektroden Vertex-Inion. Allerdings fanden sie auch eine im Vergleich zur Ableitung Mastoid-Vertex geringere Amplitude besonders des frühen MLAEP, außerdem war das BAEP nicht gut darstellbar bei der Inion-Konfiguration. Die Latenzen der Peaks wurden nicht verändert. Auch Bell et al. (2004) rieten aufgrund des PAR von einer Platzierung der Elektrode auf dem Mastoid ab. Sie empfahlen ebenfalls eine Positionierung auf dem Inion, beobachteten dann aber auch eine Verringerung der Amplituden der frühen Komponenten, außerdem wiesen sie auf die Schwierigkeit hin, die Elektrode bei einem auf dem Rücken liegenden Probanden anzubringen.

Strassmann (2010) testete verschiedene Elektrodenkonfigurationen, die er temporal um die vermutete anatomische Lage der Hörrinde anordnete, und verglich die Ableitungen C3-T3, C3-T5 und F7-T5. Er kam zu dem Schluss, dass besonders C3-T5 eine sehr gute Auflösung aller Komponenten des BAEP und MLAEP mit den größten Amplituden aller Gipfel bietet, wohingegen die Amplitude des PAR das Signal in dieser Ableitung nicht beeinflusst. Der Kurvenverlauf des neurogenen Signals war dem in den mastoidalen Ableitungen sehr ähnlich und reproduzierbar.

## 1.5 Fragestellungen

Es wurde in vorausgegangenen Arbeiten gezeigt, dass sich akustisch evozierte Potentiale mittlerer Latenz unter Narkose verändern, sowie, dass sie sich zur Einschätzung des Bewusstseinszustandes eignen (Aceto et al., 2007; Jones, 1994; Horn et al., 2009; Newton et al., 1992; Tooley et al., 2004). Es liegen bislang jedoch bezüglich der Eigenschaften der MLAEP im Vergleich zu beispielsweise den BAEP, die bereits in einem breiten Ausmaß zur Diagnostik bei neurologischen und otologischen Fragestellungen eingesetzt werden, relativ wenig Erkenntnisse vor.

### 1.5.1 Einflussfaktoren

Eine Reihe von Aussagen zu den Einflussfaktoren auf das MLAEP konnte bereits in den zu dieser Arbeit vorausgehenden Studien (Strassmann, 2010; B. Ockelmann, persönl. Mitteilung, Okt. 2012) gewonnen werden. Diese Ergebnisse sollten überprüft werden. Dazu diente die erste Versuchsreihe dieser Arbeit. Insgesamt können die getroffenen Aussagen nun anhand eines Kollektives von 25 Probanden überprüft werden.

Die Ergebnisse betreffen die Laustärkeabhängigkeit des MLAEP, die am besten geeignete Elektrodenposition zur Aufnahme des Signals, die Untersuchung von Seitendifferenzen und die Charakterisierung von Muskelartefakten. In weiteren Versuchsreihen wurde der Einfluss anderer Faktoren überprüft.

#### Elektrodenart

Da die bisher verwendeten Nadelelektroden eine Reihe von Nachteilen aufweisen, wie mangelnder Komfort und schnelle Dislozierbarkeit, wurde in der 2. Versuchsreihe auf die Verwendung von Goldhütchenelektroden (im Folgenden: Klebeelektroden) gewechselt. Damit konnte der Einfluss der Elektrodenart auf die Signale untersucht werden. Es ließ sich damit auch eine Aussage über die generelle Vergleichbarkeit von verschiedenen Messsystemen in diversen Studien machen, da sowohl invasive als auch Oberflächenklebelektroden auf ihre Eigenschaften untersucht wurden.

#### Binaurale und monaurale Stimulation

Wir untersuchten, ob es einen Unterschied zwischen den Signalen der monauralen und binauralen Stimulation gibt. So werden die MLAEP zumeist binaural stimuliert. Mo-

aurale Stimulation kann jedoch unbemerkt vorkommen, wenn beispielsweise einer der beiden Kopfhörer disloziert oder eine Schwerhörigkeit auf einem Ohr vorliegt.

### Elektrische Grundaktivität des Gehirns

Elektrisches Rauschen ist der Grund für die Notwendigkeit der Extrahierung des MLAEP aus dem EEG durch wiederholtes Mitteln des Signals. Die Kenntnis der Größe des EEG-Rauschens, das das MLAEP kontaminiert, ist Voraussetzung, um festzustellen, welche Potentiale des Signals ab welcher Mittelungsdauer als dem MLAEP zugehörig betrachtet werden können und welche man der elektrischen Kontamination zuschreiben muss. Sie ist zudem Grundlage für die Ermittlung der Anzahl zu mittelnder *sweeps* bis zum Erhalt eines stabilen Signals und damit der Zeitdauer, die vergeht, bis man mit Hilfe des MLAEP verlässliche Aussagen treffen kann.

### Stimulationsrate

Da in einer Vielzahl von verschiedenen Arbeiten mit einer ebenso großen Anzahl von verschiedenen Stimulationsmodalitäten gearbeitet worden ist, sollte zudem noch der Einfluss der Stimulationsrate auf das neurogene Signal untersucht werden. In einer Versuchsreihe werden daher die Unterschiede des Signals bei verschiedenen Stimulationsraten untersucht.

### Empfehlungen zur Messanordnung

Am Ende soll eine Synthese obiger Ergebnisse erfolgen, die praktische Hinweise zu den verschiedenen Faktoren der Messanordnung ermöglicht, also zur idealen Anordnung der Elektroden, zur Vermeidung von muskulären Artefakten, zur idealen Stimulationsintensität, -rate und -seite und zur Verwendung von Elektrodentypen.

## **1.5.2 Charakterisierung des Grundmusters**

Eine wichtige Fragestellung dieser Arbeit ist die Ermittlung des Grundmusters des MLAEP. Es sind in der Vergangenheit bereits verschiedene Signalverläufe vorgeschlagen worden. Daher wird hier untersucht, ob ein Grundmuster überhaupt existiert. Vielmehr zeichnete es sich in den vorangegangenen Arbeiten dieser Arbeitsgruppe ab, dass es individuell verschiedene Muster eines jeden Probanden gibt.

Da nun eine relativ große Anzahl an Daten von verschiedenen Probanden zur Verfügung steht, sollen die einzelnen Muster verglichen werden und Übereinstimmungen und Unterschiede untersucht werden. Außerdem soll die temporäre Konstanz dieser Muster bestimmt werden. Es soll festgestellt werden, ob es Anteile des MLAEP gibt, die bei allen Probanden gut übereinstimmen, und die deswegen Basis eines allgemein anwendbaren Algorithmus werden könnten. Außerdem sollen die Anteile ausgemacht werden, die hochindividuell und für jeden Probanden einzigartig sind.

Hier sollen folgende grundlegende Fragen zu den MLAEP untersucht werden, deren Beantwortung eine wichtige Voraussetzung zur Erstellung eines Systems zur Überwachung von Narkose und Sedierung mittels MLAEP ist:

- Welche Einflussfaktoren (Messparameter, Reizmodalitäten oder Störfaktoren) beeinträchtigen die Qualität des MLAEP in welcher Form?
- Lässt sich eine allgemein reproduzierbare Morphologie des Grundmusters des MLAEP bei wachen Personen charakterisieren?
- Welche individuellen Unterschiede der Signalform bestehen?

## 2. Methoden

### 2.1 Probanden

Das Probandenkollektiv setzte sich aus 15 Freiwilligen zusammen, von denen 9 weiblichen und 6 männlichen Geschlechts waren. Die Teilnehmer waren zwischen 22 und 60 Jahren alt, das mittlere Alter war 32 Jahre, der Median lag bei 24 Jahren. Bei keinem Probanden war eine verminderte Hörfähigkeit oder eine neurologische Erkrankung bekannt, keiner der Probanden stand unter einer zentral wirksamen Medikation. Jeder der Probanden war ohne weiteres in der Lage, die leiseste Reizintensität von 40 dB wahrzunehmen. Alle Probanden waren zu jeder Zeit der Messung ansprechbar und wach, sodass bei einer Messdauer von 10 min keine Störung der Signale durch Tiefschlaf zu erwarten ist.

An 10 der Probanden (Kollektiv „Nadelelektroden“) wurde die erste Messreihe aufgezeichnet, die mit Nadelelektroden durchgeführt wurden. Da sich Nadelelektroden zwar durch gute Impedanzen und leichte und schnelle Anbringung auszeichnen, aber nur einen geringen Komfort und praktische Nachteile wie eine eventuelle Dislokation bei wachen Probanden aufweisen, wurde nach dieser Messreihe auf Klebehütchenelektroden gewechselt. Um Unterschiede zwischen den Elektrodenarten zu zeigen, wurde eine zweite Messreihe mit 5 der Probanden (Kollektiv „Klebeelektroden“) aus der ersten Messreihe durchgeführt, mit der gleichen Messanordnung, innerhalb der darauf folgenden 6 Monate. Die dritte Messreihe erfolgte daraufhin mit Klebeelektroden und einer anderen Messanordnung an 4 Probanden der ersten Messgruppe und 5 weiteren Freiwilligen (Kollektiv „Monaurale Stimulation“).

An 9 der 15 Probanden wurden daher Messungen mit beiden Elektrodenarten aufgezeichnet.

### 2.2 Ableitungen und Elektroden

#### Ableitungen:

Die verwendeten Ableitlokalisierungen wurden nach dem 10-20-System ermittelt. Es wurde neben der üblichen Ableitung A1-Fpz am Mastoid und mediofrontal auch die temporalen Ableitungen C3-T3, C3-T5 und F7-T5 auf der linken Seite aufgezeichnet, sowie auf der rechten Seite simultan A2-Fpz, C4-T4, C4-T6 und F8-T6. Als Erdungselektroden

diente Fz. Mit dieser Anordnung wurde angestrebt, die Spannungsvektoren der darunter liegenden Hörrinde möglichst gut zu erfassen.

#### Elektroden:

Als Elektroden verwendeten wir in der ersten Messreihe Stahlnadelelektroden der Firma Nicolet™ (Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA). In der zweiten und dritten Messreihe wechselten wir auf Hütchenelektroden mit Goldbeschichtung der Firma Grass Technologies™ (Astro-Med, West Warwick, USA), die mit Kolloidkleber (SLE Ltd., South Croydon, UK) befestigt wurden. Eine gute Impedanz wurde mithilfe von Elektrodengel gewährleistet, mit dem die Hütchenelektroden anschließend befüllt wurden. Dabei wurde die Haut mit einer stumpfen Kanüle etwas aufgeraut. Auf diese Weise erhielten wir bei beiden Elektrodenarten Impedanzen, die alle unter 7 kOhm lagen, zumeist deutlich niedriger. Die am ersten Messtag ermittelten Ableitorte wurden mit wasserfestem Stift markiert, sodass gewährleistet wurde, dass die Elektroden an den darauf folgenden Messtagen stets an der gleichen Stelle platziert wurden.

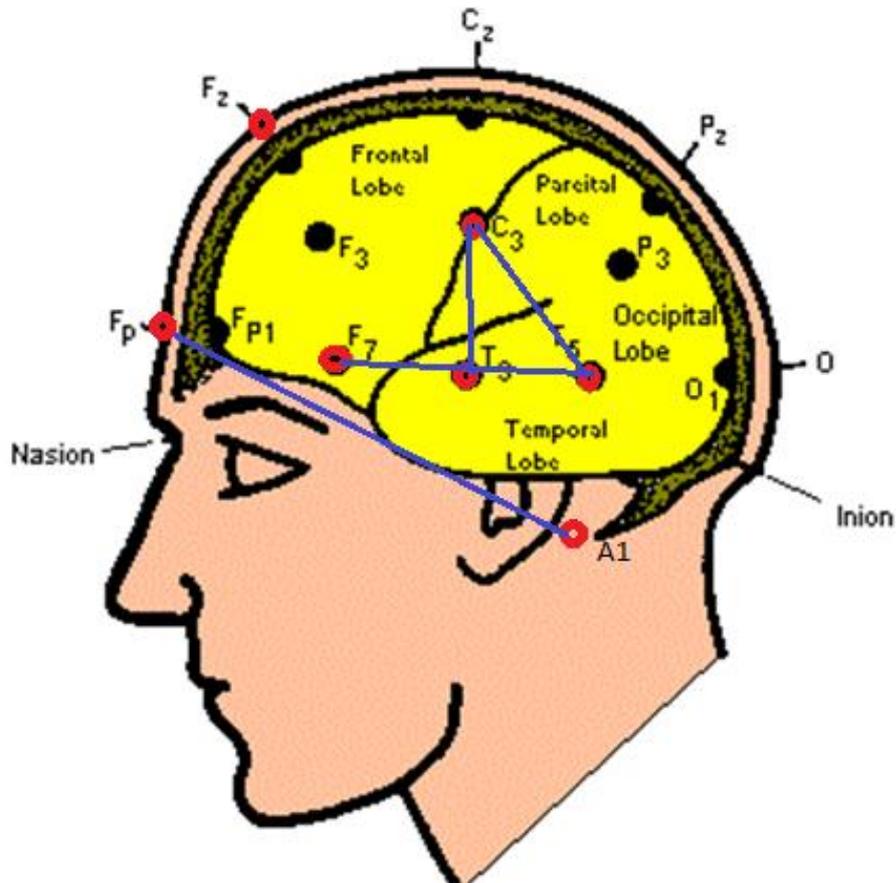
#### Gerät:

Die Aufzeichnung erfolgte mit einem Nicolet™ Endeavour CR (Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA) mit Baujahr 2005, das in der Klinik standardmäßig zur Ermittlung von evozierten Potentialen genutzt wird. Die Stimulation erfolgte binaural über TIP300® Ohrstöpsel über Schläuche mit Rarefaction-Klicks einer Dauer von 100 µs, und einer Frequenz von 10,1 oder 71 Hz, um Interferenzen durch das Wechselstromnetz von 50 Hz zu entgehen. Das Gerät besitzt einen voreingestellten Filter mit einer Bandbreite von 0,2-3000 Hz. Das Signal wurde mit dem Faktor 5000 verstärkt durch einen in das Gerät integrierten Verstärker.

Die ersten 100 ms nach Klick wurden mit einer Sampling-Rate von 8000 Hz aufgezeichnet. Zudem wurden die Triggerinformationen der akustischen Reizung in einem separaten Kanal gespeichert, um später zeitlich genau zugeordnet werden zu können.

Die AEPs wurden in den oben beschriebenen 8 Ableitungen aufgezeichnet und die Mittelspuren (*averages*), die jeweils aus 256 Einzelspuren erzeugt wurden, als Textfile gespeichert. Simultan wurde das EEG aller 8 Kanäle aufgezeichnet und gespeichert. Um eine simultane Überwachung der Signalqualität während der Aufzeichnung zu ge-

währleisten, wurden das Roh-EEG und die gemittelten Einzelspuren während der Aufzeichnung auf dem Monitor dargestellt.



**Abb. 4** Elektrodenplatzierung anhand des Internationalen 10/20-System über dem Temporallappen mit der primären Hörrinde. Die verschiedenen in der vorliegenden Arbeit genutzten Elektrodenlokalisationen sind rot gekennzeichnet, ebenso mit blauen Verbindungslinien diejenigen Ableitungen, die hier verwendet wurden (A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5). Die temporalen Elektroden wurden so platziert, dass ihr Hauptvektor möglichst direkt über dem Temporallappen und damit über der Hörrinde lag. Außerdem ist mit A1-Fpz die „klassische“ frontomastoidale Ableitung dargestellt (Abb. nach Chudler, 2009).

## 2.3 Messanordnung

### 2.3.1 Messort

Die Messungen erfolgten in einem ruhigen, abgedunkelten Zimmer, das keine besondere Abschirmung gegen elektromagnetische Störungen aufwies. Die Probanden legten sich auf eine gepolsterte Liege und wurden gebeten, die Augen zu schließen, sich zu

entspannen und nicht zu bewegen, um Interferenzen durch Muskelartfakte zu minimieren.

### **2.3.2 Versuchsaufbau 1. Messreihe (Kollektiv „Nadelelektroden“)**

An 10 Probanden, von denen 6 weiblich und 4 männlich waren, wurden in der ersten Messreihe an jeweils drei aufeinander folgenden Tagen folgende Messungen durchgeführt: Es wurde zuerst mit Klicks einer Reizintensität von 80 dB über der normalen Hörschwelle (HSL) bei einer Frequenz von 71 Hz 5 min lang stimuliert. Dies sollte zur Darstellung der BAEPs dienen. Anschließend wurde jeweils 10 min lang mit Klicks einer Reizintensität von 80, 40 und anschließend 60 dB HSL und einer Frequenz von 10,1 Hz stimuliert. Zwischen den einzelnen Messungen waren die Probanden ansprechbar und wach. Die Impedanzen wurden vor jeder Messung erneut überprüft.

An den darauffolgenden 2 Tagen wurden die Einzelmessungen in der gleichen Reihenfolge wiederholt. Dazu wurden die Einstichstellen mit wasserfestem Stift markiert, um zu gewährleisten, dass am nächsten Tag die gleichen Ableitungspunkte gewählt wurden.

Diese Messreihe erstreckte sich insgesamt über einen Zeitraum von 3 Monaten.

### **2.3.3 Versuchsaufbau 2. Messreihe (Kollektiv „Klebeelektroden“)**

In der zweiten Messreihe wurde die oben beschriebenen Messungen in der gleichen Versuchsanordnung wiederholt, allerdings an nur 5 Probanden (3 weiblich, 2 männlich) der ersten Messreihe und es wurden Goldhütchenelektroden (im Folgenden: Klebeelektroden) benutzt. Diese Reihe fand in den darauf folgenden 6 Monaten statt.

### **2.3.4 Versuchsaufbau 3. Messreihe (Kollektiv „Monaurale Stimulation“)**

Für die letzte Messreihe verwendeten wir ebenfalls Klebehütchenelektroden. Sie wurde an 9 Probanden (4 männlich, 5 weiblich) durchgeführt, 4 davon bereits Teilnehmer der ersten Messreihe. Das AEP wurde in folgender Weise aufgezeichnet: Zuerst wurde binaural 5 min lang mit 80 dB HSL stimuliert, mit einer Frequenz von 71 Hz. Dies diente wiederum zur Erfassung der BAEPs. Nun wurde zuerst das linke Ohr während einer Dauer von 10 min mit 80 dB HSL und einer Frequenz von 10,1 Hz stimuliert, daraufhin in einer neuen Messung das rechte Ohr in gleicher Weise. Anschließend wurde die Reizintensität auf 40 dB reduziert und 10 min lang mit einer Frequenz von 10,1 Hz zu-

nächst das linke und dann das rechte Ohr stimuliert. Das jeweils nicht stimulierte Ohr war durch den Verschluss durch den Ohrstöpsel gut gegen Umgebungsgeräusche ver-taubt. Vor und nach jeder Messung wurden die Impedanzen überprüft.

### **2.3.5 Nullmessungen**

Bei 2 Probanden wurde anschließend zur Überprüfung der aufgezeichneten Signale das EEG über eine Dauer von 2 mal 10 min gemessen, hierbei wurde nicht mit Klicks stimuliert. Anschließend wurde mit den Messungen genauso verfahren wie mit den AEP Messungen, d.h. es wurden Mittelungen erstellt, als ob mit einer Frequenz von 10,1 bzw. 7,1 Hz stimuliert worden wäre.

Zwischen den beiden Nullmessungen wurden 2 Messungen durchgeführt, bei denen jeweils mit 80 dB bei einer Frequenz von 10,1 Hz bzw. 7,1 Hz stimuliert wurde, um eventuelle Unterschiede durch einen direkten Vergleich mit den vorherigen Messungen auszuschließen. Die Frequenz von 7,1 Hz wurde gewählt, um durch die Vergrößerung des Messfensters zu ermöglichen, das Signal für einen längeren Zeitraum nach dem Klick zu beobachten. Außerdem sollten damit eventuell bestehende Änderungen des Signals durch verschiedene Stimulationsfrequenzen erfasst werden.

### **2.3.6 Verarbeitung der gesammelten Daten**

Offline wurden die gespeicherten Daten mit einem auf der Grundlage von Python(x,y) 2.6.5.3(2) extra für diese Aufgabe entwickelten Programms weiter verarbeitet, dass das Erstellen von Mittelwertspuren aus beliebig vielen Einzelspuren auf der Grundlage der 256 Sweeps erlaubt, die zuvor bereits online durch das Messgerät gemittelt wurden. Außerdem verfügt das Programm über eine Ausgabefunktion in Excel<sup>TM</sup>. Zudem erstellt es eine Graphik des verarbeiteten AEPs, weiterhin ist eine Visualisierung des simultan aufgezeichneten EEGs möglich. Das Programm erlaubt die Kombination und Mittelung von beliebig vielen Spuren von verschiedenen Probanden oder Messungen an verschiedenen Tagen sowie das Übereinanderlagern von einzelnen Spuren. Die Weiterverarbeitung der durch das Programm verarbeiteten und gemittelten Spuren erfolgte nach dem Export weiter mit Excel<sup>TM</sup> für Microsoft Office 2010 (Microsoft Corp., Redmont, USA) und GraphPadPrism<sup>TM</sup> (Version 5.02, GraphPad Software Inc., San Diego, USA), wobei letzteres zur Erstellung der Korrelationsanalysen verwendet wurde. Auch die an-

deren statistischen Auswertungen wurden hiermit vorgenommen. Die Spurenmittelwerte wurden sowohl mit dem Endeavour-Programm als auch mittels Excel aus den Einzelspuren gebildet. Die Ergebnisse waren bei beiden Methoden gleich, was somit zur Überprüfung des Programmes diente.

## 2.4 Definitionen

Die einzelnen Potentialschwankungen wurden nicht auf der Grundlage ihrer Latenz zugeordnet, sondern aufgrund der Reihenfolge ihres Auftretens. So wurden die Bezeichnungen anhand der Nomenklatur von Picton (Picton und Hillyard, 1974) festgelegt, die Gipfel mit einem P versieht, sowie Täler mit einem N. Dann werden sie anhand ihrer Reihenfolge mit dem Zusatz 0, a und b für die MLAEP früher Latenz sowie 1 und 2 für die MLAEP später Latenz bezeichnet (s. Kapitel 1.3.2).

Da das Muskelpotential des PAR an genau der gleichen Stelle auftritt wie das neurogene Potential N0 und P0, musste eine Definitionsgrenze festgelegt werden, ab welcher wir von einem PAR sprechen und ab wann wir davon ausgehen, dass die vorliegende Potentialschwankung zu großamplitudig ist für ein neurogenes Signal. Tooley (Tooley et al., 2004) schlug eine Grenze von mehr als 1  $\mu\text{V}$  vor. Alles was größer sei, müsse myogenen Ursprungs sein. Empirisch zeichnete sich jedoch ab, dass viele Spuren, die vom visuellen Aspekt her einen PAR enthielten, kleiner als 1  $\mu\text{V}$  waren. Es zeigte sich bei ihnen bereits deutlich eine Latenzverschiebung, wie sie charakteristisch für den PAR ist. Es wurde daraufhin die Definitionsgrenze auf 0,7  $\mu\text{V}$  verschoben. Dieser Wert wurde von uns gewählt, weil der Mittelwert der Amplitude der Peaks N0 und P0, die der PAR überlagert, in der Regel bei Abwesenheit eines PAR 0,3-0,4  $\mu\text{V}$  beträgt (

Tab. 1). Jede Potentialschwankung, die im Zeitfenster des Auftretens des PAR zwischen 12-15 ms nach dem Reiz liegt und eine größere Amplitude als 0,7  $\mu\text{V}$  besitzt, wird somit als myogen angesehen. Da in der Regel das neurogene Signal in diesem Bereich, also die Potentiale N0 und P0, eine bei Weitem geringere Amplitude besitzen, ist davon auszugehen, dass die Rate der fälschlicherweise als PAR gewerteten neurogenen Signale gering ist.

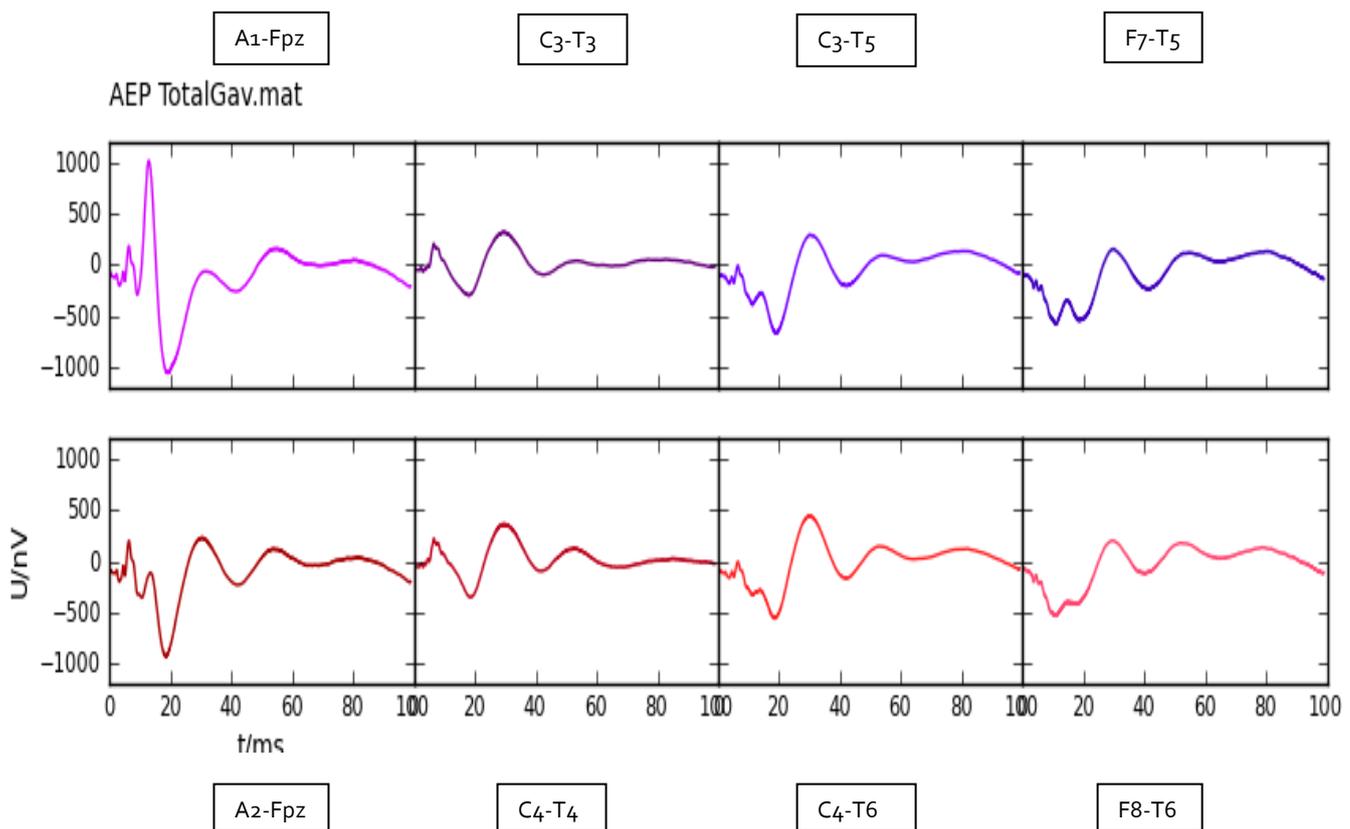
### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Morphologie und Kurvenverlauf

##### 3.1.1 Zuordnung der Bezeichnung zu den einzelnen Peaks

In dieser Arbeit wurde versucht die Grundstruktur des MLAEPs zu bestimmen. Dazu wurden zunächst der Mittelwert aller Messungen über alle Messmodalitäten übergreifend gebildet, um die Morphologie der Gesamtmittelwertkurve zu untersuchen.

Abb. 5 zeigt das Ergebnis. Dargestellt sind alle 8 aufgenommenen Kanäle. Die auf kontralateralen Kopfseiten, aber sonst sich entsprechenden Lokalisationen liegenden Ableitungen sind jeweils übereinander abgebildet, dabei sind die Elektroden der linken Kopfseite oben, die der rechten unten gezeigt. Diese Anordnung wird in den folgenden Abbildungen beibehalten werden.

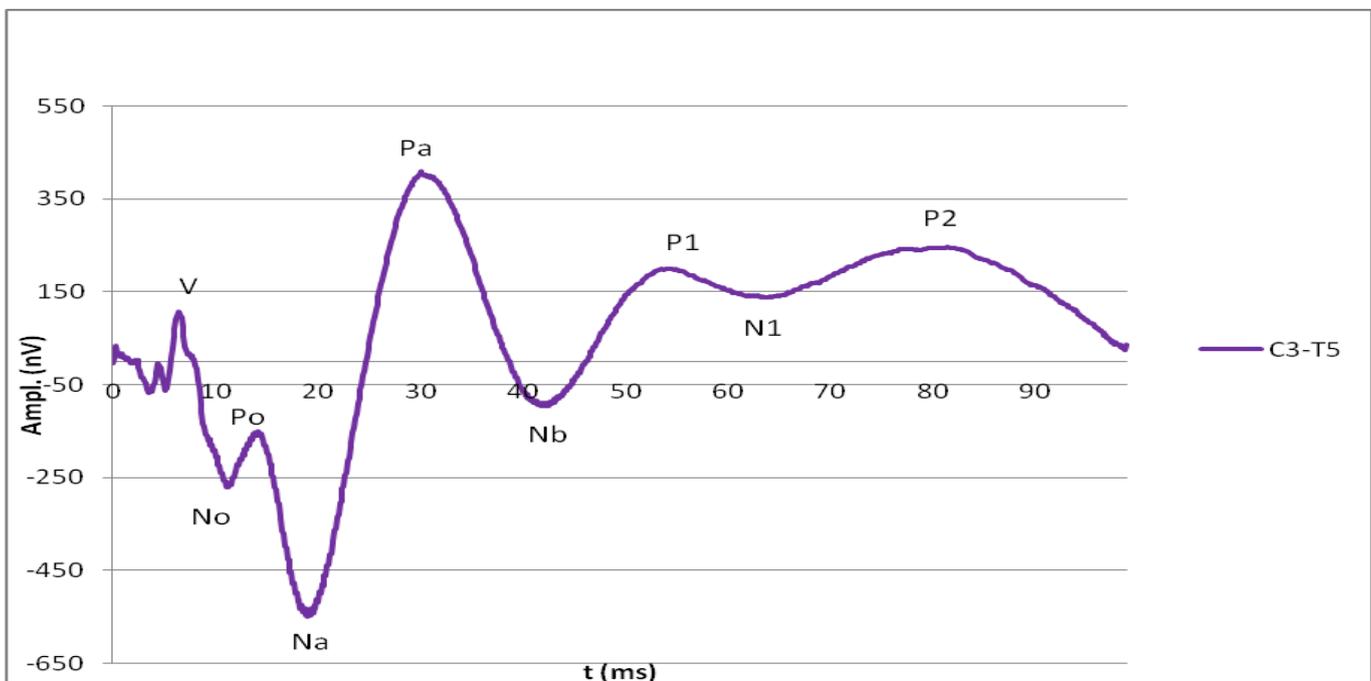


**Abb. 5** Gesamt-Mittelwertkurve. Dieser Mittelwert stellt eine Mittelung der Daten aller Probanden, aller Reizintensitäten, aller Tage und aller Elektrodentypen dar und umfasst somit die Messungen von 15 Probanden und insgesamt 2637 min Messzeit. Sich jeweils entsprechende Ableitungen der beiden Kopfseiten sind untereinander dargestellt, oben die Ableitungen der linken Kopfseite (ungerade Zahlen, lila Graphen) und unten die Ab-

leitungen der rechten Kopfseite (gerade Zahlen, rote Graphen). Die Einheit der Abszisse ist in nV, die Einheit der Ordinate ms.

Die Nomenklatur der Gipfel und Täler erfolgt analog zu dem von Picton (Picton et al., 1974) vorgeschlagenem System (s. Abb. 6), anhand dessen negative Gipfel mit einem N und positive Gipfel mit einem P versehen werden.

Man erkennt in den verschiedenen Ableitungen in Abb. 5 jeweils ein MLAEP, dessen Amplituden bis Nb deutlich ausgeprägt sind, danach werden die Amplituden der Minima und Maxima insgesamt flacher. In allen Ableitungen erkennt man im Zeitfenster bis 100 ms nach dem Klick als letztes Maximum den Gipfel P2.



**Abb. 6** Bezeichnungen der einzelnen Potentialschwankungen; vertexnegative Peaks werden mit N bezeichnet, vertexpositive Peaks mit P; anschließend erfolgt bei den MLAEP der Zusatz 0, a oder b, bei den späten MLAEP bzw. LAEP der Zusatz 1 und 2. Die Zuordnung der Bezeichnung erfolgt anhand der Reihenfolge des Auftretens der Peaks und nicht anhand ihrer Latenz. Dargestellt ist als Beispiel C3-T5 des Gesamtmittelwertes aller Kollektive, aller Probanden und aller Reizintensitäten (15 Probanden, 2637 min Messzeit).

### 3.1.2 Ausprägung des MLAEP in verschiedenen Ableitungen

Die verschiedenen Gipfel sind in den einzelnen Ableitungen unterschiedlich ausgeprägt (Abb. 5). Besonders in der Ableitung A1-Fpz wird das neurogene Signal vom Mus-

kelreflex des Musculus postauricularis überlagert, was sich hier in einer scharfen, großamplitudigen positiv-negativen Potentialschwankung ausdrückt. Damit ist besonders der Anfangsbereich des MLAEP überdeckt und die Latenzen und Maxima verschoben. Dasselbe zeigt sich in der kontralateralen Ableitung A2-Fpz, auch wenn hier die positive Komponente weniger stark ausgeprägt ist.

In den temporalen Ableitungen (C3-T3 bzw. C4-T4, C3-T5 bzw. C4-T6, bzw. F7-T5 bzw. F8-T6) ist in keinem Kanal ein PAR zu erkennen, trotzdem werden qualitative Unterschiede der einzelnen Spuren deutlich. So ist in C3-T3 und der kontralateralen Ableitung C4-T4 die Potentialschwankung N0-P0 nicht zu erkennen, die sich zwischen 10 und 15 ms befinden müsste. Vom Gipfel V, der deutlich ausgebildet ist, fällt die Amplitude direkt bis zum Minimum Na ab. In der temporalen Ableitungen F7-T5 bzw. F8-T6 ist der Gipfel V des BAEP kaum abgrenzbar, da seine Amplitude sehr klein ist.

Einzig in der Ableitung C3-T5 bzw. C4-T6 sind sämtliche Gipfel deutlich auszumachen und nicht durch Muskelartefakte kontaminiert. Die Amplituden sind im Vergleich höher als in den anderen temporalen Ableitungen, somit ist eine bessere *signal-to-noise-ratio* zu erwarten.

Im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit wird deshalb bevorzugt auf die Ableitung C3-T5 bzw. C4-T6 eingegangen werden, sowie auf die Ableitung A1-Fpz bzw. A2-Fpz zur Charakterisierung des PAR, da der PAR hier am deutlichsten ausgeprägt ist. Der Einfluss verschiedener Parameter auf das neurogene Signal wird im Folgenden nacheinander in C3-T5 und C4-T6 untersucht werden, wobei jeweils der Einfluss der untersuchten Modalität auf das muskuläre Signal in der Ableitung A1-Fpz und A2-Fpz am Ende des jeweiligen Kapitels beschrieben werden wird.

### 3.1.3 Mittelwerte der Latenzen

Die Mittelwerte der Latenzen und Amplituden der Gipfel aller Messungen aller Probanden sind in Tabelle 1 angegeben. Hier sind nur die Werte für die Ableitung C3-T5 und C4-T6 angegeben. Auffällig sind kleine Unterschiede zwischen rechter und linker Kopfhälfte, die später noch genauer untersucht werden sollen, sowie relativ kleine Amplituden der Gipfel ab Nb. Die Amplituden der einzelnen Gipfel sind jeweils als Strecke zum darauf folgenden Minimum oder Maximum definiert, d.h. zum Beispiel, die Amplitu-

de des Gipfel Na ist definiert als Abstand des Maximums Na bis zum Maximum Pa, etc. Da für den Peak P2 der Bezugspunkt fehlt, ist hier keine Amplitude angegeben.

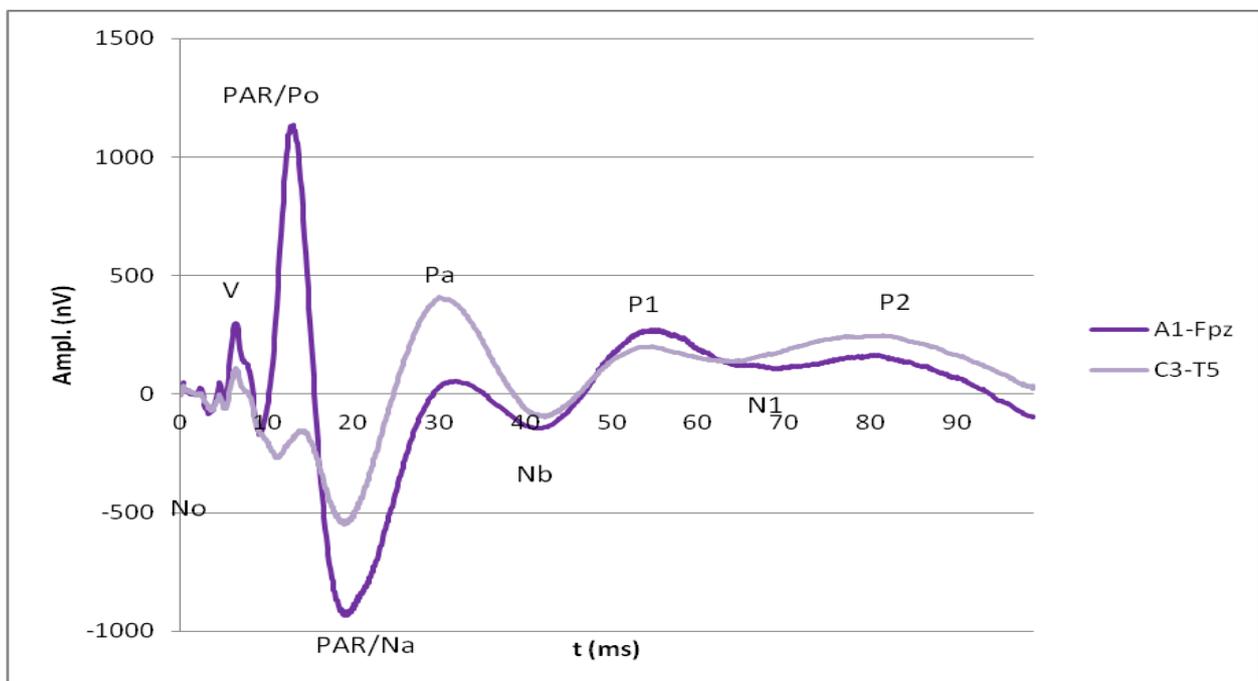
	Lat. (ms) C3-T5	Ampl. (nV) C3-T5	Lat. (ms) C4-T6	Ampl. (nV) C4-T6
V	6,4	380	6,4	324
N0	11,0	-120	11,3	-50
P0	14,1	399	13,6	277
Na	19,0	-959	18,8	-995
Pa	30,0	506	30,0	606
Nb	42,3	-297	42,0	-305
P1	54,6	63	52,5	125
N1	64,0	-110	63,9	-105
P2	81,5		81,8	

**Tab. 1** Latenzen und Amplituden des Gesamtmittelwertes. Die Mittelwerte sind durch Ermittlung der Minima und Maxima der Mittelwertkurve entstanden, nicht durch die Bildung des Mittelwertes aus den absoluten Mittelwerten der Einzelprobanden. Dadurch ergeben sich hier etwas niedrigere Amplituden durch den Prozess des Mittelns, die Latenzen stimmen bei beiden Verfahren gut überein. Die Amplitude eines Minimums bzw. Maximums ist als die Amplitudendifferenz zum darauffolgenden Minimum bzw. Maximum definiert.

### 3.1.4 Auftreten des PAR

Man erkennt in Abb. 7 ein deutliches Auftreten des Muskelreflexes in A1-Fpz bzw. A2-Fpz, das in einer scharfen positiv-negativen Potentialschwankung besteht. Diese ist in beiden Ableitungen größer als die von uns festgelegte Definitionsgrenze von 0,7  $\mu\text{V}$ . Diese Grenze wurde so gewählt, weil 0,7  $\mu\text{V}$  etwa doppelt so groß ist wie der Mittelwert der Amplitude der neurogenen Potentiale N0-P0, die an dieser Stelle vom PAR verdeckt werden. Die ansonsten übliche Definitionsgrenze von 1  $\mu\text{V}$  (Bell et al., 2004) wurde verlassen, weil wir beobachteten, dass es Messungen gab, in denen aufgrund der Form und der Verschiebung der Latenzen (s. unten) deutlich ein muskuläres Signal auszumachen war, das aber z. T. kleiner war als 1  $\mu\text{V}$ . Somit erschien es sinnvoll das definierte Grenzpotential nach unten zu korrigieren.

Sichtbar wird in Abb. 7 die Verschiebung der Latenzen durch das Muskelartefakt. Die positive Komponente des PAR ist auf der linken Kopfseite stärker ausgeprägt als auf der rechten (s. Kap. 3.3.3), dadurch sind die Veränderungen der Latenzen, die der PAR auslöst, links (d.h. in A1-Fpz) besser zu beobachten als rechts (d.h. in A2-Fpz) (Abb. 5). Deutlich ist ein verfrühtes Auftreten des Minimums No und des Maximums P0 in A1-Fpz zu erkennen, wohingegen Na etwas verspätet auftritt, was zudem noch einen Einfluss auf die Latenz und Amplitude des Gipfels Pa hat. Erst ab dem Minimum Nb stimmen beide Kurven wieder überein. Dieses Ergebnis zeigt, dass der PAR noch über das Zeitfenster seines Auftretens hinaus (12-15 ms nach Reiz) die Morphologie des MLAEP verändern kann.



**Abb. 7** Mittelwert aller Messmodalitäten, Probanden und Laustärken. Dargestellt sind A1-Fpz und C3-T5 und somit eine Ableitung, die stark vom PAR beeinflusst wird (A1-Fpz), und eine Ableitung, die keinen sichtbaren PAR aufweist (C3-T5). Die Latenzen des MLAEP in Ableitung A1-Fpz sind im Vergleich zu C3-T5 deutlich verschoben, vermutlich aufgrund des hier deutlich stärker ausgeprägten PAR. Besonders trifft dies auf die Peaks N0, P0 und Pa zu, wobei die letzteren beiden in der frontomastoidalen Ableitung stark vom PAR überlagert sind und somit nicht mehr erkennbar. Details wie Abb. 5.

### 3.1.5 Zusammenfassung Kapitel 3.1

1. Die Mittelwertkurve aller Messungen lässt ein in den jeweiligen Ableitungen unterschiedlich ausgeprägtes MLAEP erkennen.

2. Das Signal besitzt in allen 8 Ableitungen eine ähnliche Morphologie.
3. In C3-T3 bzw. C4-T4 fehlen die Gipfel P0 und N0, in den Ableitungen F7-T5 bzw. F8-T6 ist der Peak V nur gering ausgebildet.
4. Die beste Ausprägung aller Gipfel besteht in A1-Fpz bzw. A2-Fpz und in C3-T5 bzw. C4-T6, wobei die frontomastoidalen Ableitungen stark durch das Muskelartefakt des PAR beeinflusst werden.
5. Der PAR verändert die Latenzen und Amplituden des Signals bis einschließlich zum Gipfel P1.

### **3.2 Verhalten des Signals bei verschiedenen Reizintensitäten**

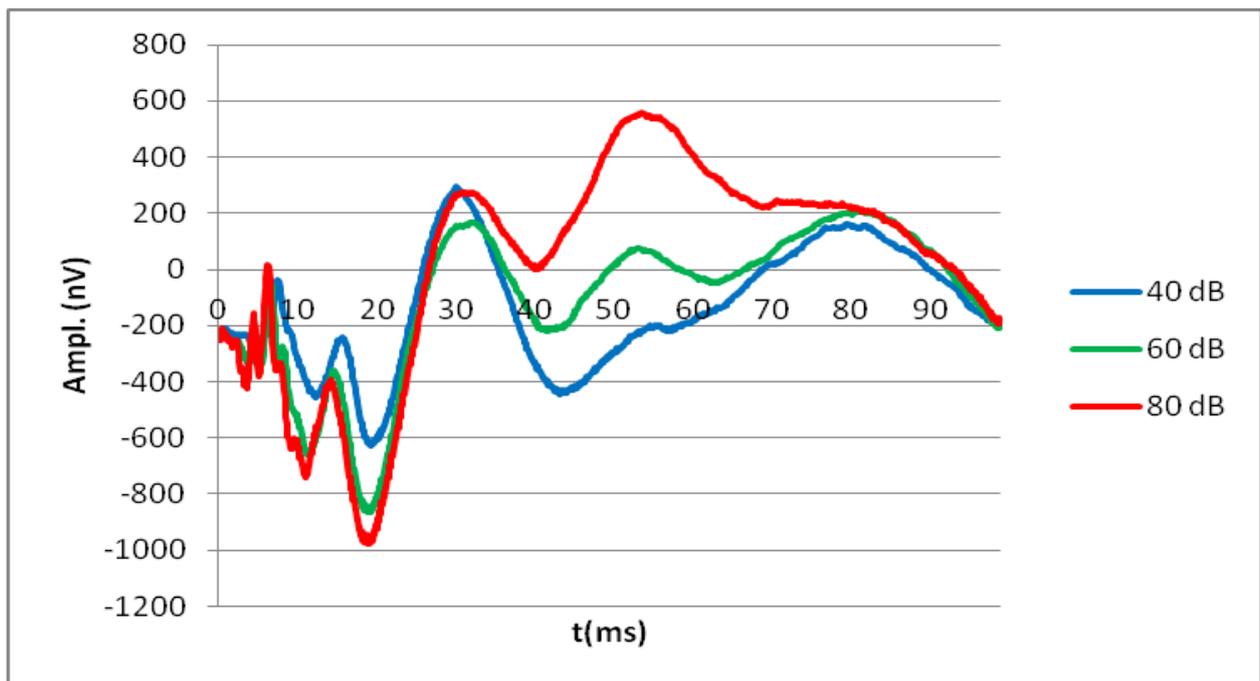
#### **3.2.1 Verkürzung der Latenzen**

Die Reizintensität, mit der stimuliert wird, beeinflusst die Latenzen des AEP. Mit steigender Intensität verkürzen sich diese. Dieses Verhalten ist für die Hirnstammpotentiale (BAEP) (s. Kap. 1.3.2) in der Literatur beschrieben. Es gibt Hinweise, dass das gleiche beim MLAEP geschieht (Strassmann, 2010). Außerdem erhöhen sich die Amplituden mit steigender Reizintensität. Um dies zu überprüfen und das Ausmaß dieser Veränderungen zu untersuchen, wurden die binaural stimulierten Messungen mit den Nadelelektroden bei jeweils 40, 60 und 80 dB gemittelt und das Ergebnis verglichen.

Die binaural stimulierten Aufnahmen mit den Hütchenelektroden wurden nicht betrachtet, um das Ergebnis nicht durch die doppelte Einbeziehung des gleichen Probanden zu wichten.

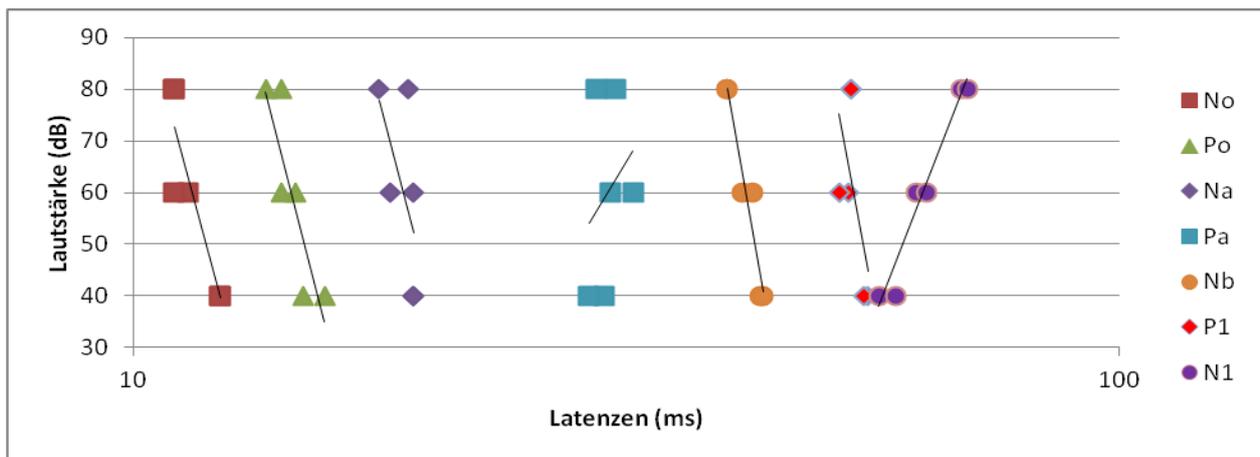
#### Verhalten des MLAEP

In der Abb. 8 sind die Mittelwertkurven des MLAEP der binauralen Stimulation bei den 3 unterschiedlichen Reizintensitäten der Ableitung C3-T5 dargestellt. Man erkennt eine diskrete Verkürzung der Latenzen mit steigender Intensität. Die Morphologie aller drei Graphen ist ähnlich, allerdings wird die Amplitude des neurogenen Signals bis Pa von 40 dB auf 60 dB höher, um sich im Vergleich von 60 zu 80 dB nur noch wenig zu verändern.



**Abb. 8** Änderung der Latenzen und Amplituden mit steigender Reizintensität, Mittelwertkurven aller Probanden des Kollektivs Nadelelektroden, dargestellt ist jeweils die Mittelwertkurve aller Probanden des Kollektivs in der Ableitung C3-T5 bei 3 verschiedenen Reizintensitäten (40, 60 und 80 dB), jeweils 10 Probanden, 330 min Messzeit. Besonders deutlich ändert sich die Kurvenmorphologie in den späteren Abschnitten des MLAEP.

Eine genauere Betrachtung der Latenzen zeigt eine Verkürzung der Latenzen bei steigender Reizintensität, Ausnahme ist Pa. Bezüglich N1 wird durch die Überlagerung der vor- und nach folgenden Peaks die korrekte Bestimmung des Tals erschwert (Abb. 9 und Abb. 8).



**Abb. 9** Mittelwerte der Latenzen der Peaks bei steigender Reizintensität, für jeden Peak und jede Reizintensität sind jeweils 2 Datenpunkte für rechts und links vorhanden, logarithmische Darstellung der x-Achse zur besseren Vergleichbarkeit. Man erkennt eine Verkürzung der Latenzen bei steigender Reizintensität für die Peaks N0, P0 und Na, die darauffolgenden Peaks zeigen keinen eindeutigen Trend. Daten der Probanden des Kollektives Nadelelektroden, Details wie in Abb. 8.

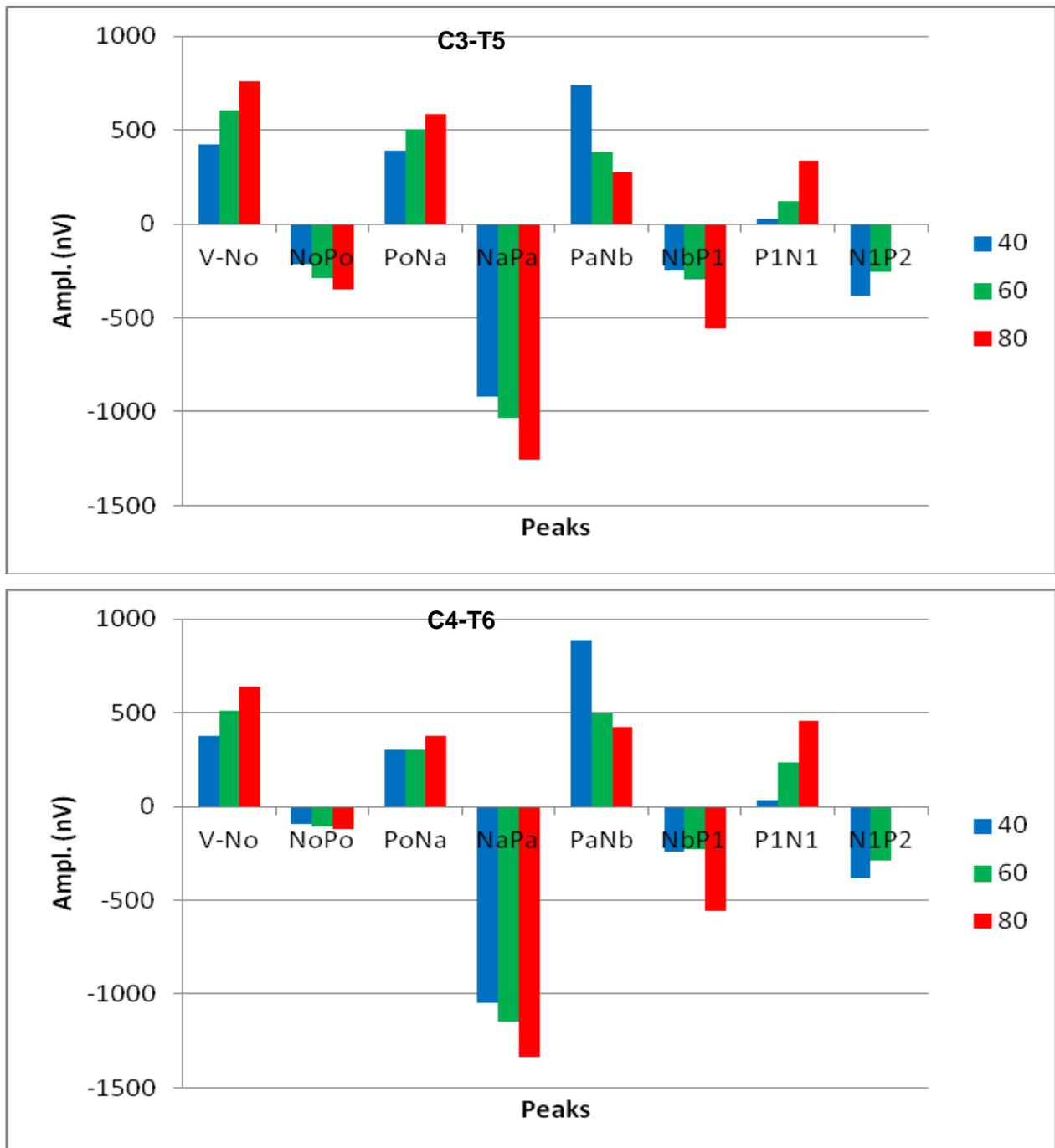
Die Veränderung der Latenzen ist auf beiden Kopfseiten vorhanden. Insgesamt ist die Verkürzung als gering einzustufen, bei den Peaks V-Na ändert sich die Latenz von 40 auf 60 dB im Mittel um 0,81 ms, von 60 auf 80 dB im Mittel um 0,38 ms (Tab. 2).

	dB	V	N0	P0	Na	Pa	Nb	P1
C3-T5	40	7,4	12,3	15,6	19,3	30,0	43,3	55,6
C4-T6	40	7,5	12,3	14,9	19,3	29,0	43,5	55,1
C3-T5	60	6,6	11,4	14,6	19,3	32,1	41,5	53,1
C4-T6	60	6,6	11,0	14,1	18,3	30,5	42,5	52,0
C3-T5	80	6,1	11,0	14,1	19,0	30,9	40,0	53,5
C4-T6	80	6,3	11,0	13,6	17,8	29,5	40,0	53,5

**Tab. 2** Mittelwerte der Latenzen (ms) aller Probanden der Peaks bis N1 bei verschiedenen Reizintensitäten (40, 60 und 80 dB). Die Gipfel zeigen eine Verkürzung ihrer Latenz bei steigender Reizintensität. Details s. Abb. 9.

Abb. 10 zeigt zudem auch eine Zunahme der Amplituden bei steigenden Lautstärken. Ausgenommen von diesem Verhalten ist das Tal Pa-Nb, dies ist am ehesten als Artefakt

aufzufassen, da die Kurven durch die starke Ausprägung von P1 bei 80 dB verändert werden. Insofern zeigt sich sowohl für die Latenzen als auch die Höhe der Amplituden ein Einfluss der Reizintensität.



**Abb. 10** Diagramm der Amplituden der Ableitung C3-T5 (oben) und C4-T6 (unten) bei unterschiedlicher Reizintensität (40, 60 und 80 dB), Mittelwerte der Probanden des Kollektives „Nadelelektroden“. Es zeigt sich ein Anstieg der Amplituden ausgenommen bei Pa, der am ehesten durch den darauffolgenden Peak verändert wird (Details s. Abb. 8)

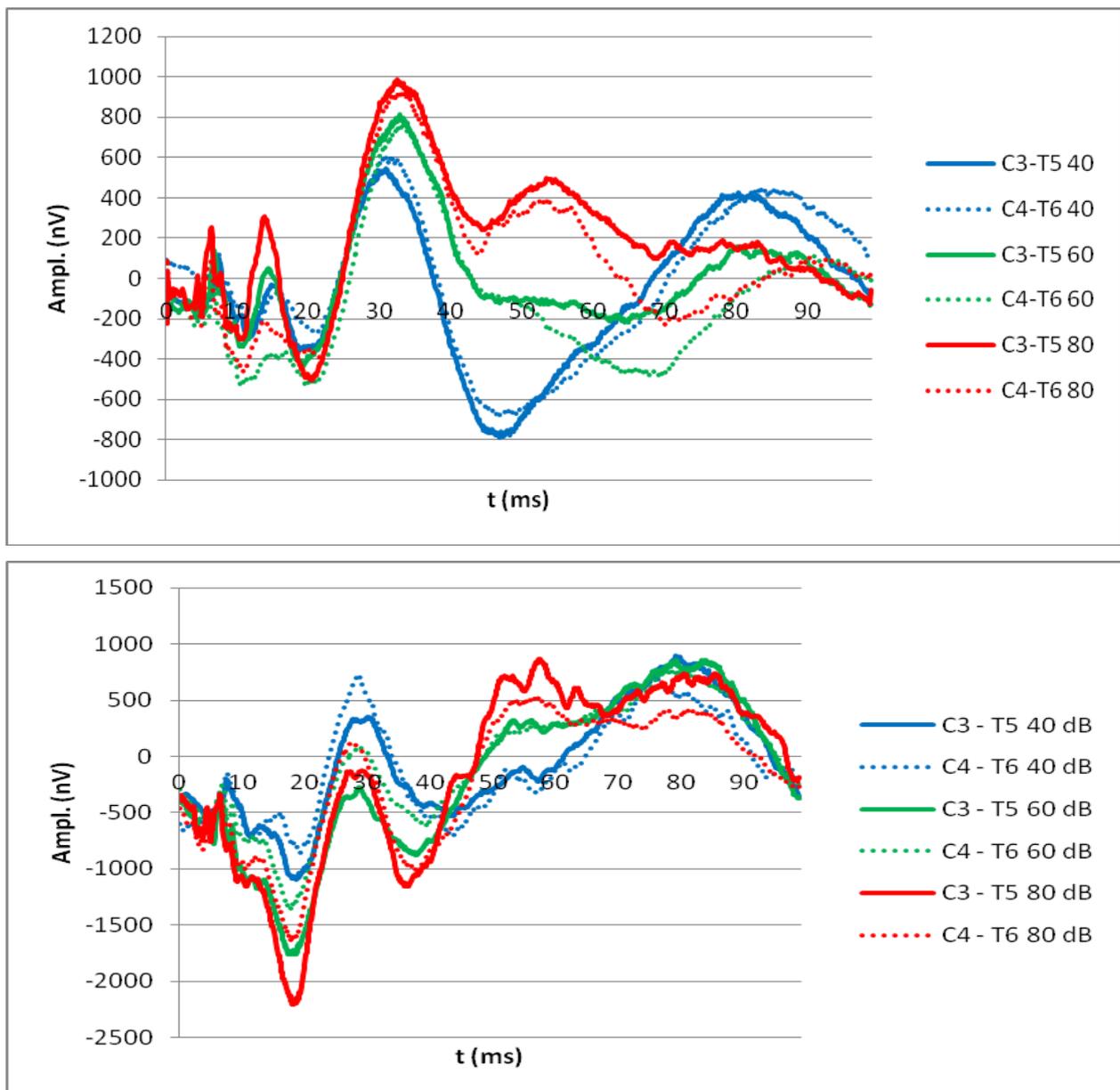
### Veränderung der Morphologie des MLAEP bei steigenden Reizintensitäten

Wie in den vorausgegangenen Abbildungen zu erkennen, ist die Abhängigkeit der Signalform von der Reizintensität der unterschiedlichen Anteile des MLAEP verschieden. So bleibt die Struktur bis zum Gipfel Pa bei allen untersuchten Reizintensitäten relativ gut erhalten, jedoch weist besonders der Gipfel P1 ein von den anderen Peaks abweichendes Verhalten auf. Auch er erhöht sich wie die meisten anderen Peaks mit zunehmender Reizintensität, jedoch in einem stärkeren Ausmaß als das übrige Signal. So ist P1 bei 40 dB kaum auszumachen, wohingegen er bei 80 dB der höchste Peak im späteren Anteil der Mittelwertkurve ist. P1-N1 erhöht sich von 40 auf 60 dB um 135 % und bei einer Steigerung von 60 auf 80 dB um 92 %, wohingegen die anderen Amplituden im Mittel nur um jeweils etwa 30 % ansteigen. Dies wird bereits bei den einzelnen Probanden sichtbar. So gibt es 2 Probanden, bei denen bei einer Stimulation mit 40 dB kein Peak P1 auszumachen ist, der jedoch bei 60 und 80 dB Reizintensität sichtbar wird.

Der Proband SS weist bei 40 dB eine ab Pa 2-gipflige Struktur auf, während er bei 60 und 80 dB eine dreigipflige Struktur aufweist (s. Abb. 11). Bei 40 dB zeigt sich an der Stelle des Peaks eine breit ausgezogene Schulter des folgenden Gipfels. Dieses Verhalten weist SS an allen drei Messtagen auf.

Das gleiche Verhalten zeigt der Proband JF, auch hier wird P1 erst bei einer Reizintensität ab 60 dB sichtbar, bei 40 dB ist der Gipfel nur angedeutet. Dieses Verhalten ist ebenfalls an allen drei Messtagen sichtbar und reproduzierbar gewesen (s. Abb. 35).

Dieses Verhalten des Gipfels P1 erkennt man mehr oder weniger deutlich ausgeprägt bei nahezu allen Probanden.



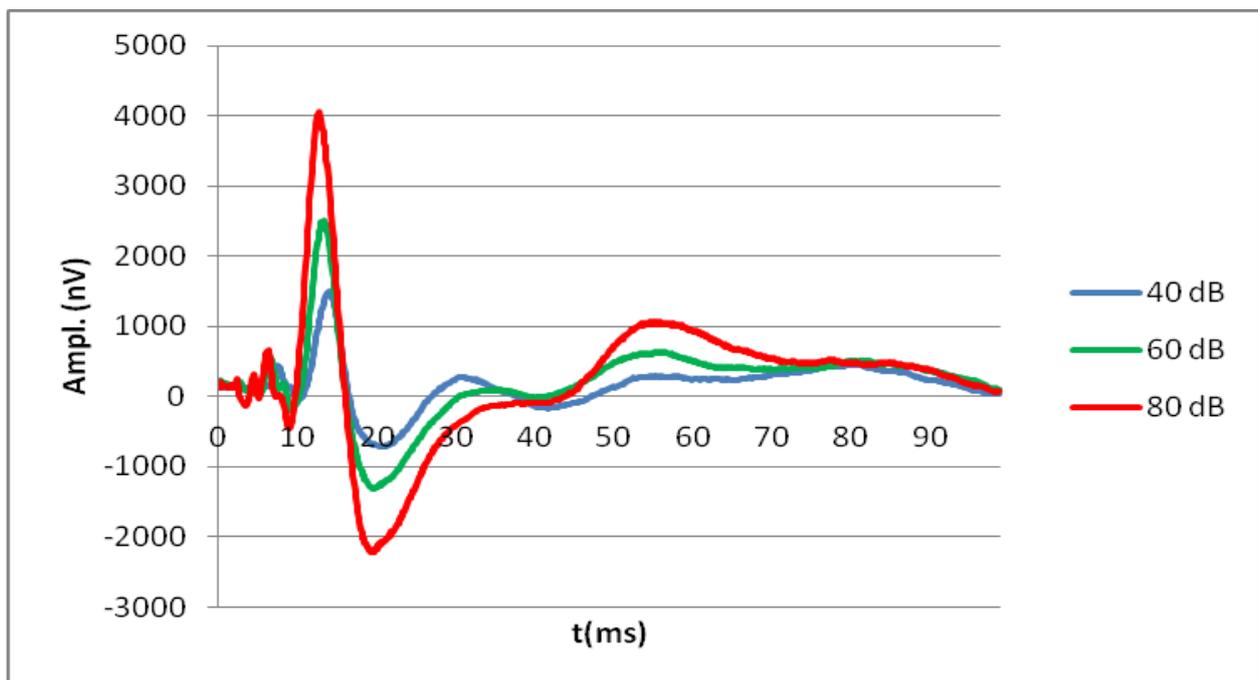
**Abb. 11** Probanden-Mittelwert der Probanden SS (oben) und JF (unten) bei verschiedenen Reizintensitäten zur Verdeutlichung der Abhängigkeit des Peaks P1 von der Reizintensität, dessen Amplitude in stärkerem Ausmaß als die der anderen Peaks beeinflusst wird. So tritt bei beiden Probanden P1 erst ab 60 dB (grün) auf, während die übrigen Peaks auch bei den anderen Reizintensitäten gut sichtbar sind (jeweils ca. 30 min Messzeit).

### 3.2.2 Verhalten des PAR bei unterschiedlichen Reizintensitäten

#### Zunahme der Amplitude des PAR unter steigender Reizintensität

Vom Postaurikularisreflex ist eine Zunahme der Amplitude bei steigender Reizintensität bekannt (s. Kapitel 1.4.3). In der Abb. 12, die den Mittelwert aller Probanden der

binauralen Stimulation bei A1-Fpz bei verschiedenen Reizintensitäten zeigt, kann man erkennen, wie sich die Amplitude des PAR verändert. Bei allen drei untersuchten Modalitäten entspricht die Amplitude der Mittelwerte zwischen 12 ms und 20 ms nach dem Reiz laut Definition einem PAR. Diese Amplitude nimmt mit jeder Steigerung der Reizintensität zu, sowohl die negative als auch die positive Potentialschwankung. Bei 40 dB beträgt die Amplitude des Mittelwertes des PAR noch ca. 2,2  $\mu\text{V}$ , bei 60 dB bereits 3,8  $\mu\text{V}$  und bei 80 dB 6,3  $\mu\text{V}$ .

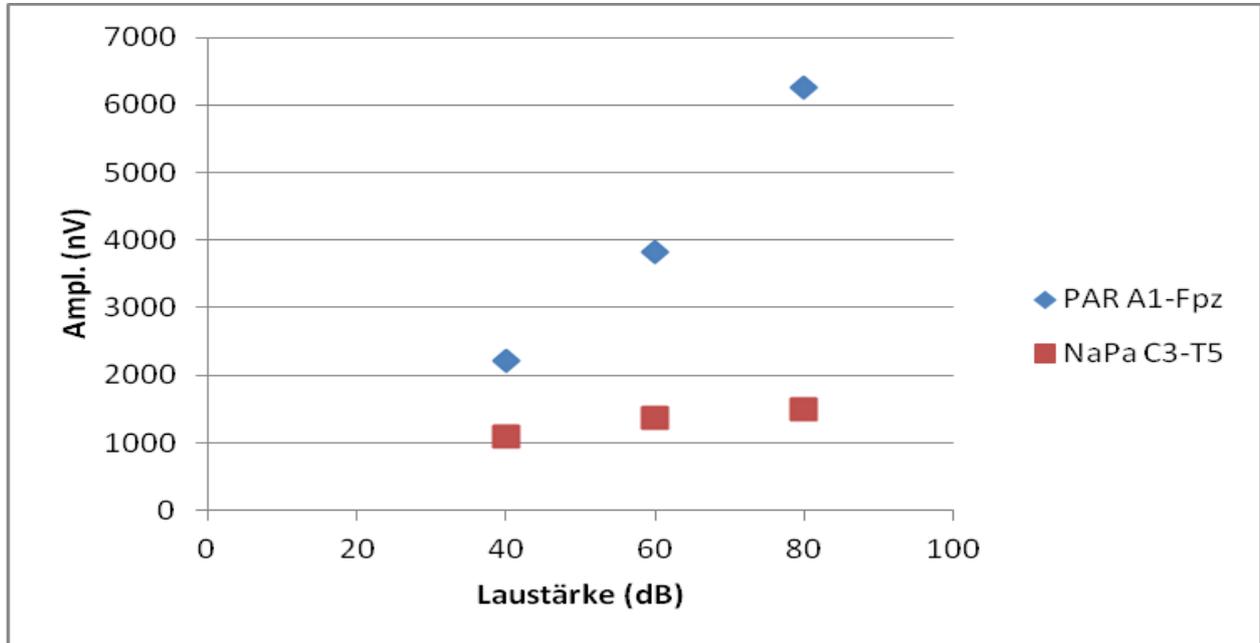


**Abb. 12** Ableitungen A1-Fpz, Mittelwertkurven der Probanden des Kollektives „Nadelelektroden“ bei verschiedenen Reizintensitäten (blau 40 dB, grün 60 dB, rot 80 dB), Zunahme der Amplitude des PAR bei zunehmender Reizintensität (10 Probanden, jeweils ca. 330 min Messzeit).

#### Vergleich der Amplitudenzunahme von PAR und neurogenem Signal

Da der PAR sehr variabel auftritt, ist es schwierig eine genaue Angabe über das Maß der Zunahme seiner Amplitude bei steigenden Lautstärken zu machen. Aus Abb. 13 geht jedoch hervor, dass zumindest in der Mittelwertkurve aller Probanden in A1-Fpz der PAR um ein vielfaches stärker als die Amplitude des MLAEP ansteigt. Stellvertretend für die Amplitude des neurogenen Signals wurde die Amplitude Na-Pa gewählt, weil diese beiden Gipfel in der Regel bei jeder Messung konstant reproduzierbar waren und zudem die größte Amplitude des neurogenen Signals aufweisen. Es wurde die Ableitung C3-T5

bzw. C4-T6 gewählt aufgrund der von Strassmann geäußerten Annahme, dass die Einflussnahme durch den PAR hier am geringsten ist (Strassmann 2010).



**Abb. 13** Anstieg der Amplitude des PAR (Abstand zwischen der maximalen und minimalen Potentialschwankung des PAR) bei steigender Reizintensität, gemessen in A1-Fpz, und zum Vergleich Anstieg der Amplitude Na-Pa des MLAEP, gemessen in C3-T5. Deutlich stärkere Steigerung der Amplitude des PAR in A1-Fpz als des MLAEP in C3-T5 durch die Steigerung der Reizintensität. Mittelwerte der Probanden des Kollektives Na-delektroden, binaurale Stimulation, Details wie Abb. 12.

### 3.2.3 Zusammenfassung Kapitel 3.2

1. Die Reizintensität hat einen deutlichen Einfluss auf das MLAEP, steigende Intensität verkürzt dessen Latenzen und erhöht die Amplituden des neurogenen Signals.
2. Eine besonders große Abhängigkeit von der Reizintensität zeigt der Peak P1. Seine Amplitude steigt im Vergleich zu den anderen Peaks bei einer Steigerung der Reizintensität überproportional stark an.
3. Bei der Steigerung der Reizintensität steigt auch die Amplitude des PAR an, was in einer stärkeren Verschiebung der Latenzen der einzelnen Peaks resultiert.
4. Das myogene Signal wird durch eine Steigerung der Reizintensität in höherem Maße vergrößert als die Amplituden des neurogenen Signals.

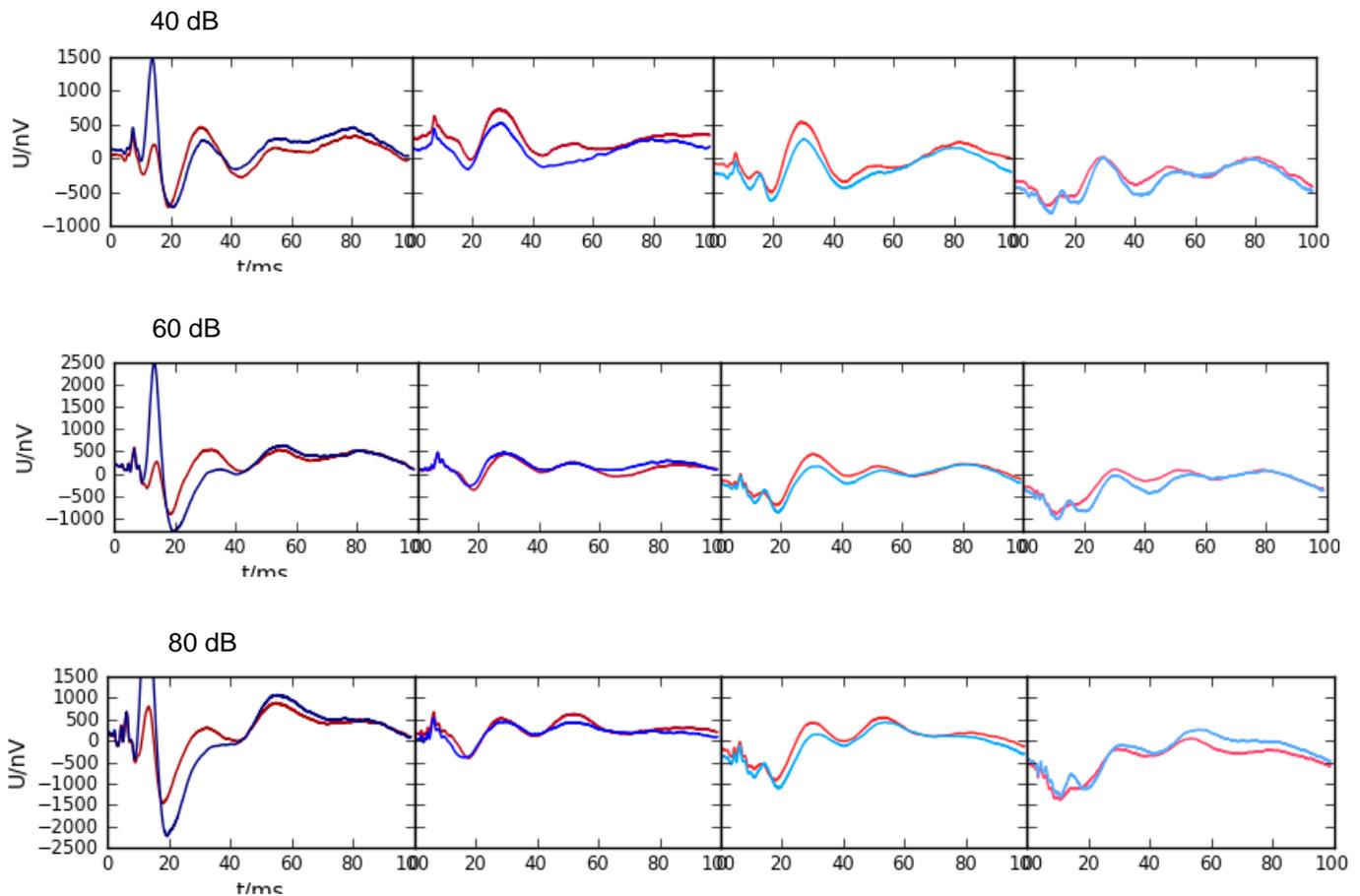
### 3.3 Seitendifferenzen

#### 3.3.1 Kurvenverläufe

Zum Vergleich von Differenzen, die zwischen den neurogenen Potentialen beider Kopfseiten bestehen, wurden ausschließlich die Ergebnisse der binaural stimulierten Versuchsreihe betrachtet, da hier die Messbedingungen für beide Seiten gleich waren. Beide Ohren wurden zeitgleich mit der gleichen Frequenz in drei aufeinanderfolgenden Messungen (40 dB, 60 dB, 80 dB) stimuliert und die AEP mit Nadelelektroden abgegriffen. Zunächst wurden die Mittelwerte aller Probanden nach Reizintensität getrennt gebildet und die kontralateralen, sich entsprechenden Kanäle der beiden Kopfseiten übereinandergelegt (Abb. 14). Man sieht in der Abbildung die Spuren der linken Seite überlagert von den Spuren der rechten Seite. Aufgetragen sind alle 8 gemessenen Kanäle bei jeweils 40, 60 und 80 dB.

Auffällig ist die Übereinstimmung der Kurvenverläufe bei kontralateralen Kanälen. In allen 8 Kanälen ist die gleiche Grundstruktur der Spuren zu erkennen, die Minima und Maxima treten zu gleichen Zeitpunkten auf, jedoch gibt es Unterschiede im Verhältnis der Amplituden. Es wird deutlich, dass der entsprechende kontralaterale Kanal einer bestimmten Spur mehr ähnelt als der benachbarte Kanal der gleichen Kopfseite. Man betrachte z. B. die Kanäle C3-T5 und F7-T5, gemessen bei 40 dB, und ihre Entsprechungen rechts, C4-T6 und F8-T5. Die Amplitude des neurogenen Signals ist in C3-T5 höher als in F7-T5, wobei in C3-T5 der Gipfel P1 nur andeutungsweise vorhanden ist, wohingegen er in F7-T5 deutlicher ausgeprägt ist. Ein weiteres Beispiel ist die Abwesenheit des Gipfels P0 in den Ableitungen C3-T3 und C4-T4, obwohl dieses Maximum in allen anderen Kanälen gut zu erkennen ist.

Eine Ausnahme bilden die Kanäle A1-Fpz und A2-Fpz, deren Kurvenverläufe sich im Zeitraum 10-35 ms nach der Stimulation unterscheiden. Grund hierfür ist vermutlich das Auftreten eines PAR, der zwar sowohl rechts als auch links auftritt, links allerdings mit einer höheren Amplitude, sodass hier die Latenzen der Gipfel auch deutlich stärker verändert werden. Dies verstärkt sich mit steigender Reizintensität, sodass die Latenzen bei 40 dB minimal verschoben sind, bei 60 dB stärker und bei 80 dB Pa auf der linken Kopfseite nicht mehr als Maximum erkennbar ist. Die temporalen Kanäle sind im Mittelwert offenbar frei von Muskelartefakten.



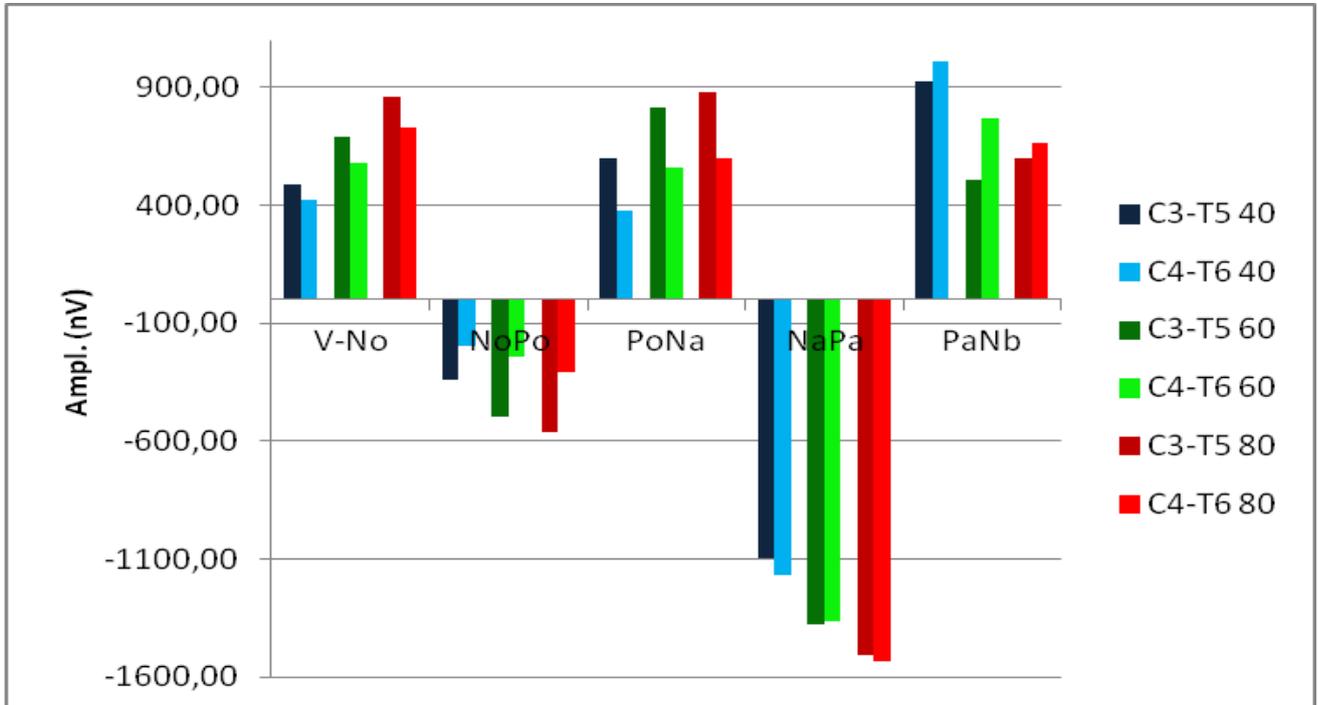
**Abb. 14** Mittelwertkurven der Nadelelektroden bei den 3 verschiedenen Reizintensitäten (von oben nach unten 40, 60 und 80 dB). Die Kurven kontralateraler Kanäle der rechten und linken Kopfseite (blau von links nach rechts A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5 und rot von links nach rechts A2-Fpz, C4-T4, C4-T6, F8-T6) sind im oberen Teil der Abbildungen überlagert (linke Kopfhälfte (blau), rechte Kopfhälfte (rot)). Die Amplituden des Kanals A1-Fpz sind zur besseren Abbildung der übrigen Kanäle nicht vollständig abgebildet, da die Amplitude aufgrund eines PAR die Skalierung überschreitet (10 Probanden, 330 min Messzeit). Erkennbar ist die Übereinstimmung sich entsprechender, kontralateraler Ableitungen, die hier zum Vergleich übereinandergelegt wurden (Abszisse: ms, Ordinate: nV).

### 3.3.2 Vergleich der Amplituden der verschiedenen Kopfseiten

Zur Untersuchung von Seitenunterschieden bei binauraler Stimulation sind in Abb. 15 die Amplituden beider Kopfseiten bis Pa bzw. der Ableitungen C3-T5 und C4-T6 der Probanden der ersten Messreihe, gemessen mit Nadelelektroden, dargestellt.

Es zeigt sich anhand der Mittelwertkurve, dass die Amplituden der frühen Peaks des MLAEP höhere Amplituden auf der linken Seite (C3-T5) als auf der rechten Seite (C4-

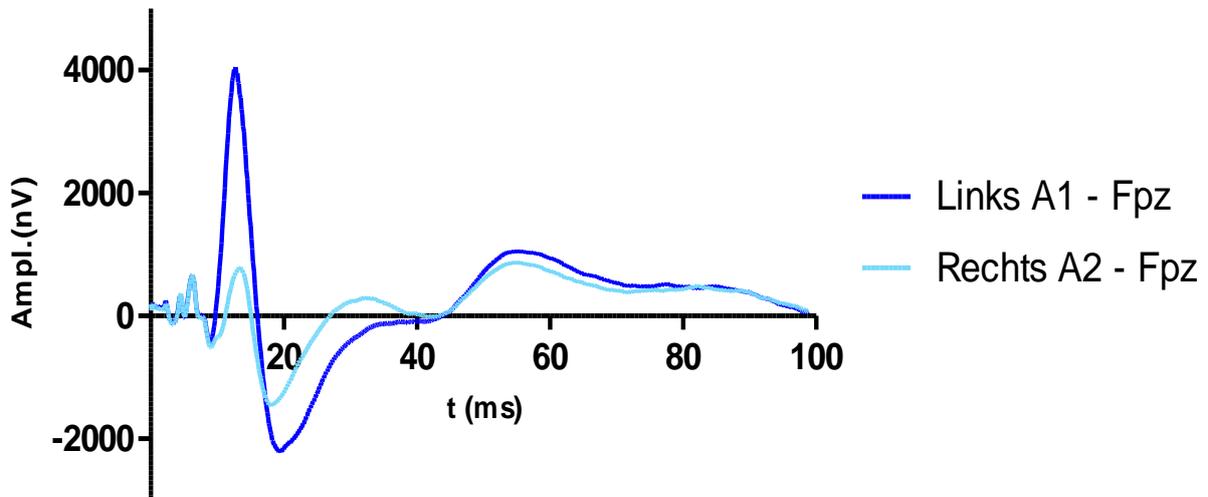
T6) aufweisen. Ab Na-Pa sind die Amplituden auf beiden Seiten etwa gleich hoch, Pa-Nb weist indessen rechts bei allen drei Laustärken die höheren Amplituden auf.



**Abb. 15** Mittelwerte der Amplituden in nV der Probanden des Kollektives „Nadelelektroden“ jeweils für die linke und rechte Kopfhälfte bei unterschiedlicher Reizintensität, 40 dB (blau), 60dB (grün) und 80dB (rot). Die Amplituden gemessen auf der linken Kopfhälfte sind bis Na höher als rechts (jeweils 10 Probanden, 330 min Messzeit).

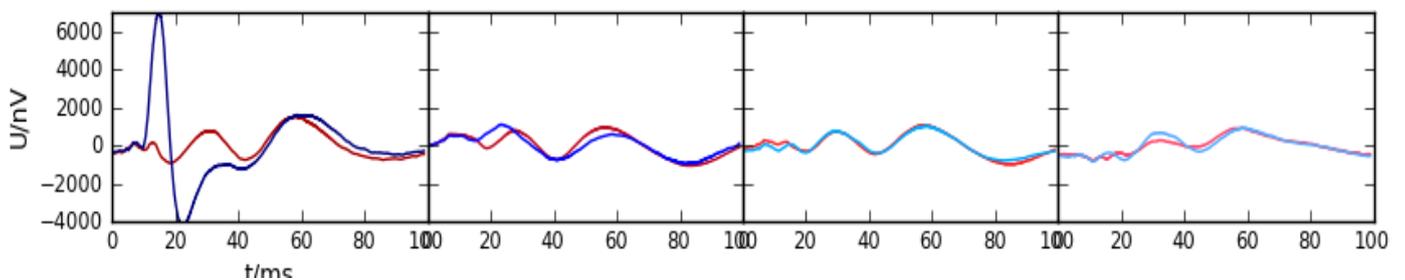
### 3.3.3 Verhalten des PAR

Das Verhalten des PAR zeigt ebenfalls Seitendifferenzen. Dies wurde bereits beim Mittelwert aller Probanden festgestellt und zeigt sich auch beim Mittelwert der binauralen Stimulation bei 80 dB. In Abb. 16 sind die Ableitungen A1-Fpz und A2-Fpz übereinandergelegt, um zu verdeutlichen, dass die Amplitude des PAR links größer ist als rechts. Man erkennt eine stärkere Verschiebung der Latenzen auf der linken Seite, besonders deutlich bei den Gipfeln P0 und Na, sowie eine Abflachung der Amplitude von Pa, ausgelöst durch das Muskelartefakt.



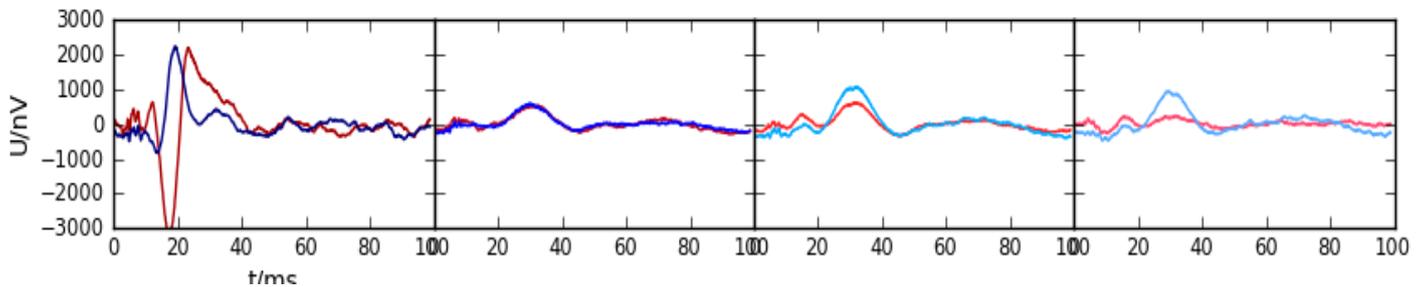
**Abb. 16** Mittelwertkurve aller Probanden des Kollektives Nadelelektroden bei 80 dB in den Ableitungen A1-Fpz (dunkelblau) und A2-Fpz (hellblau); der Mittelwert der Amplitude des PAR in den frontomastoidalen Ableitungen ist links deutlich größer als rechts (10 Probanden, Messzeit 330 min).

Dieses Verhalten zeigt sich dementsprechend beim größten Teil der Einzelmessungen. 11 Probanden von insgesamt 15 untersuchten Individuen wiesen zumindest zeitweise einen PAR auf. Davon zeigten 9 Probanden bei allen Messungen, in denen sie einen PAR aufwiesen, eine größere Amplitude auf der linken Seite (s. Abb. 17). Nur 3 Probanden wiesen zeitweise eine höhere Amplitude auf der rechten Seite auf. In den übrigen Messungen ist die Amplitude ihres PAR ebenfalls auf der linken Seite höher. Ein Proband wies nur bei monauraler Stimulation rechts eine höhere Amplitude auf der rechten Seite auf (s. Abb. 18), während in den übrigen Messungen die Amplituden auf der linken Seite höher waren.



**Abb. 17** Probanden-Mittelwert des Probanden KB, binaurale Stimulation, dargestellt sind alle Ableitungen (blau: A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5; rot : A2-Fpz, C4-T4, C4-T6,

F8-T6), die Ableitungen der rechten und linken Kopfhälfte sind überlagert; der PAR ist links größer als rechts (Rechts: rot, Links: blau), (90 min Messzeit).



**Abb. 18** AEP einer Einzelmessung des Probanden SS bei monauraler Stimulation rechts. Dargestellt sind alle Ableitungen (blau: A1-Fpz, C3-T3, C3-T5, F7-T5; rot : A2-Fpz, C4-T4, C4-T6, F8-T6), die Ableitungen der rechten und linken Kopfhälfte sind überlagert; bei monauraler Stimulation rechts mit 80 dB ist der PAR rechts höher als links (Rechts: rot, Links: blau), (ca. 10 min Messzeit).

### 3.3.4 Zusammenfassung Kapitel 3.3

1. Die Signale kontralateraler Ableitungen stimmen in Hinblick auf Latenzen und Amplituden der Peaks weitgehend überein und die Signalverläufe weisen eine hohe Übereinstimmung auf.
2. Die Amplituden des MLAEP der linken Kopfseite sind meist höher als auf der rechten.
3. Der PAR ist bei Vorhandensein im Mittel und bei den meisten Einzelprobanden auf der linken Kopfseite stärker ausgeprägt als auf der rechten Kopfseite.

## 3.4 Einfluss der Elektrodenart auf das Signal

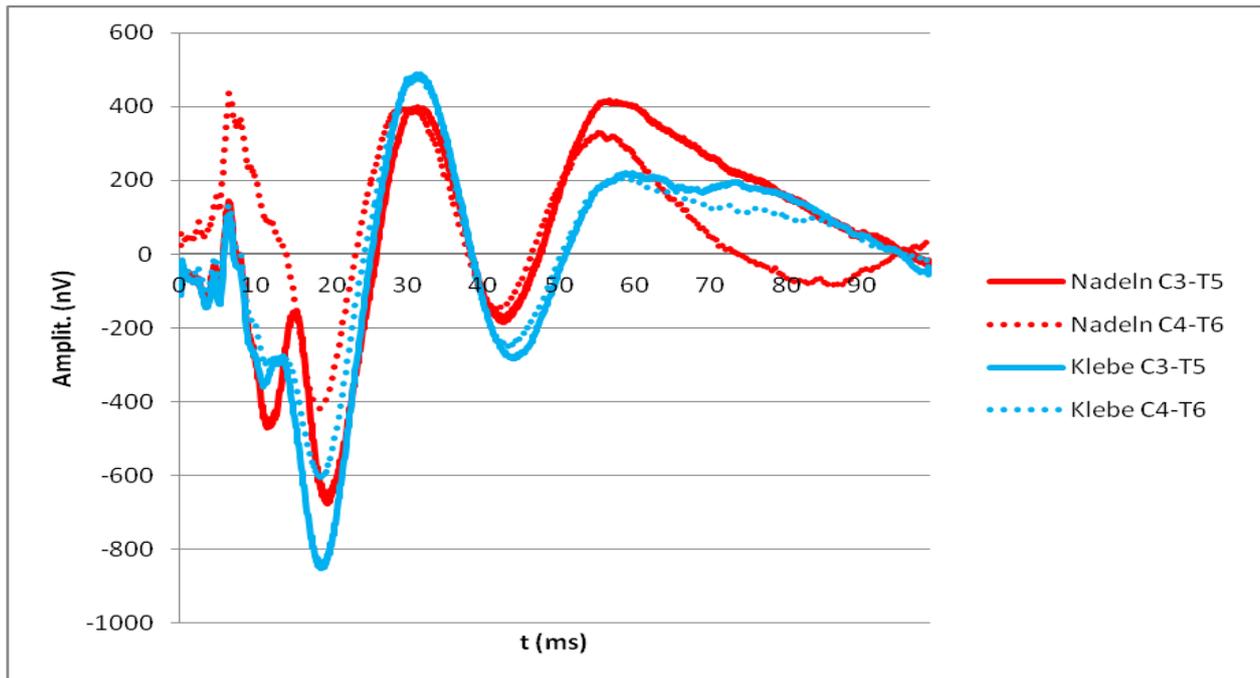
### 3.4.1 Vergleich der Gesamtmittelwerte

Die Versuche an den Probandenkollektiven „Klebeelektroden“ und „Monaurale Stimulation“ wurden anstatt mit Nadelelektroden mit Goldhütchenelektroden (im Weiteren „Klebeelektroden“) durchgeführt. Obwohl mit Nadelelektroden gute Impedanzen erreicht werden und sie zügig anzubringen sind, ist der Komfort für die Probanden eher gering. Zudem besteht besonders bei längeren Sitzungen die Möglichkeit der Dislokation der Nadeln. Diese Nachteile sollte die Nutzung von Klebeelektroden ausräumen. Um einen eventuellen Einfluss der Elektrodenart auf das Signal zu untersuchen, wurden an jeweils 5 Probanden der Messreihe Nadelelektroden die Messungen unter Nutzung von Klebeelektroden wiederholt und die Ergebnisse verglichen.

Zunächst wurde die Mittelwertspur aller Messungen der 5 Probanden sowohl der Nadelelektroden als auch der Klebeelektroden gebildet und anschließend die Ableitungen C3-T5 sowie C4-T6 verglichen (s. Abb. 19). Es zeigt sich, dass die Kurven eine hohe Ähnlichkeit aufweisen, sowohl was die Lage der Maxima und Minima angeht als auch die ungefähre Amplitude. Besonders im Anfangsbereich des Zeitfensters bis etwa 13 msec besteht eine hohe Übereinstimmung der BAEP bei beiden Messweisen. Dann fällt eine Verspätung der Peaks N0, P0 und Na der Ableitung C3-T5 mit den Nadelelektroden auf, auch ist hier der Peak P0 höher im Vergleich zu den anderen 3 Kurven. Dieselbe Ableitung stimmt, sobald mit Klebeelektroden gemessen, in der Latenz ihrer Peaks mit den anderen Kurven überein. Die Amplitude des Gipfels N0 ist jedoch größer. Obwohl die Amplituden der Gipfel P0 und Na im vorliegenden Mittelwert nicht ausreichen, um als PAR angesehen zu werden, muss bemerkt werden, dass die Gipfel N0, P0 und Na diejenigen sind, die durch den PAR im besonderen Maß beeinflusst werden, und zwar in durch einen Anstieg der Amplituden und eine Verspätung der Latenzen ebengenannter Peaks. Daher liegt die Vermutung nahe, dass diese Unterschiede der Graphen durch ein mehr oder weniger starkes Auftreten des PAR bei den einzelnen Probanden verursacht werden. Unterstützt wird diese Vermutung dadurch, dass, wie bereits festgestellt wurde, der PAR besonders oft und stark links auftritt und die beschriebenen Veränderungen der Graphen nur in den linken Ableitungen zu beobachten sind.

Auffällig sind zudem höhere Amplituden der Graphen der Nadelelektroden im Vergleich zu den Klebeelektroden.

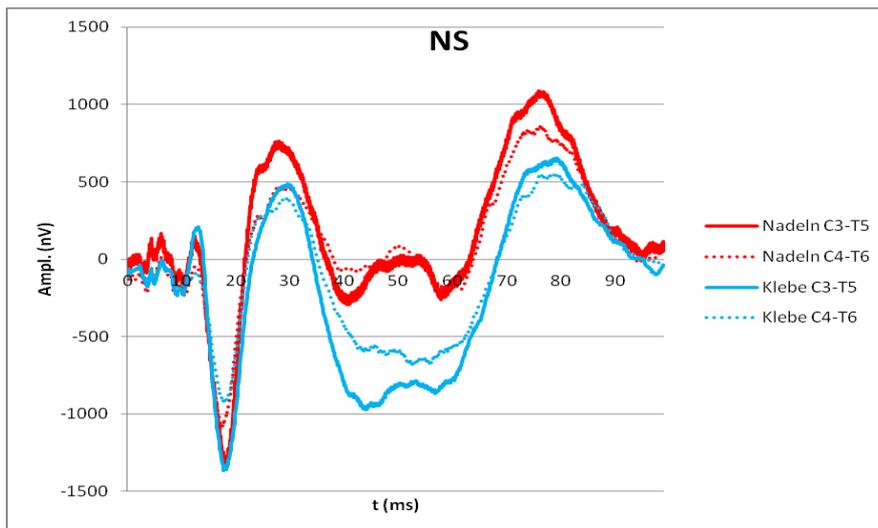
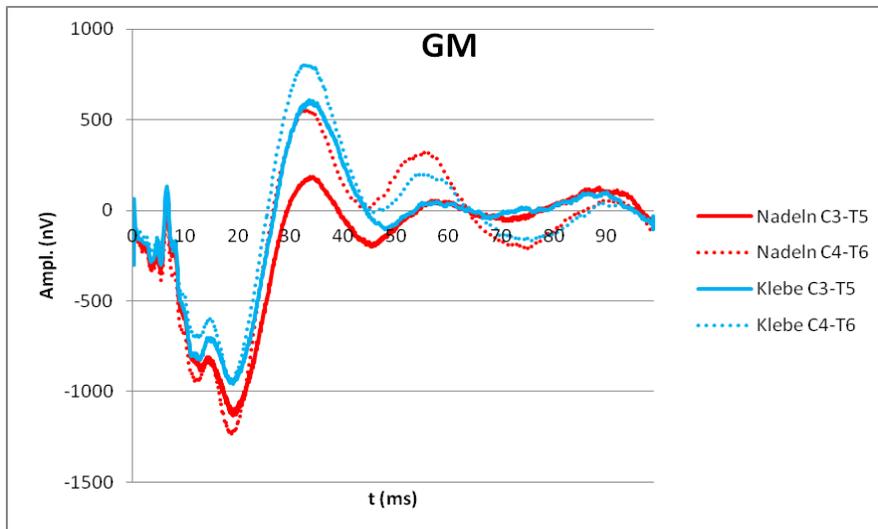
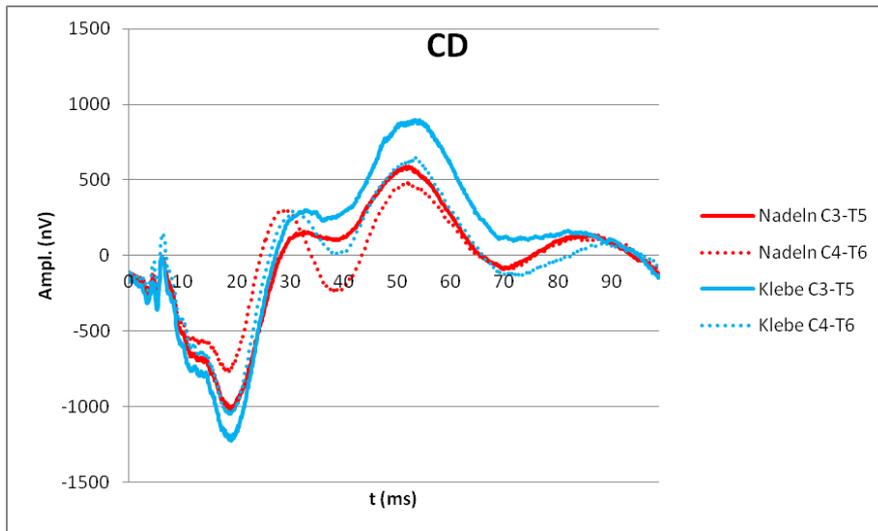
Diese Beobachtungen werden im Anschluss noch bei den Messungen der einzelnen Probanden überprüft.

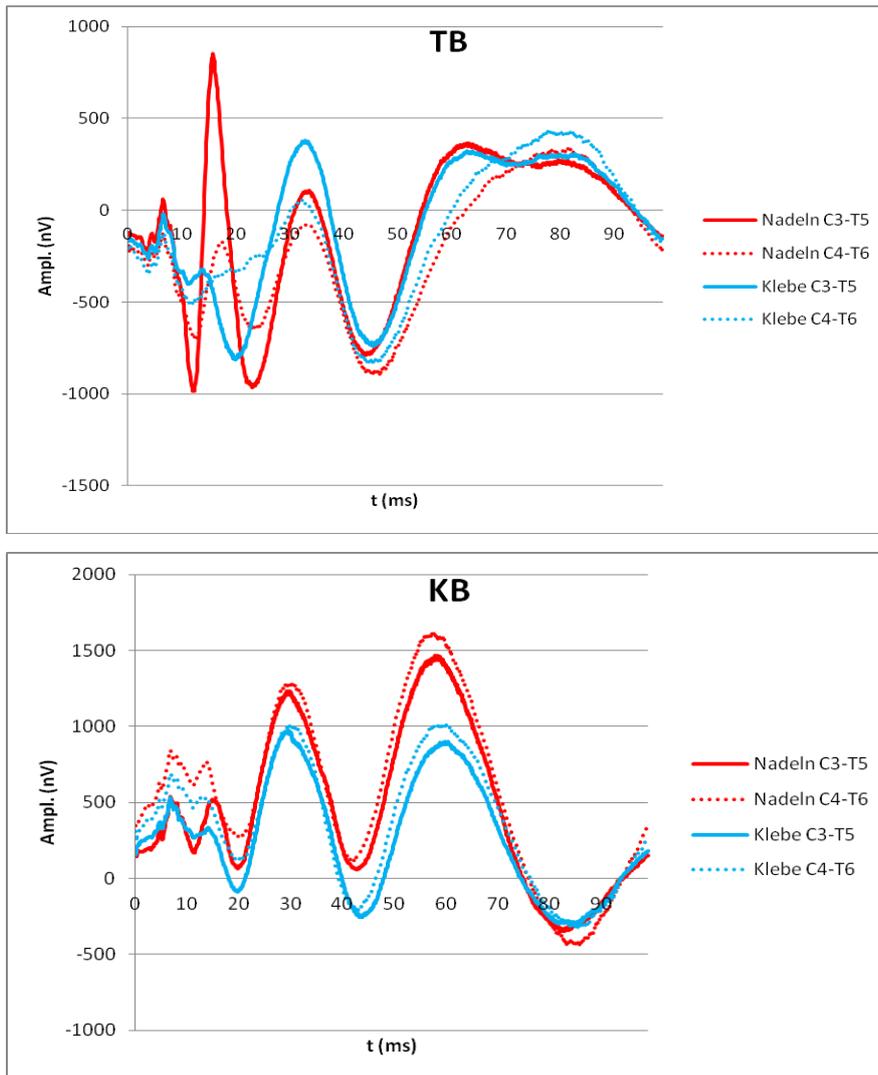


**Abb. 19** Gesamtmittelwertkurven in C3-T5 und C4-T6 der Vergleichsprobanden, die jeweils mit Nadel- und Klebeelektroden gemessen wurden, rot gemessen mit Nadel-elektroden („Nadel“), blau gemessen mit Klebeelektroden („Klebe“) (5 Probanden, jeweils ca. 450 min Messzeit).

### 3.4.2 Vergleich der Mittelwertkurven der Einzelprobanden

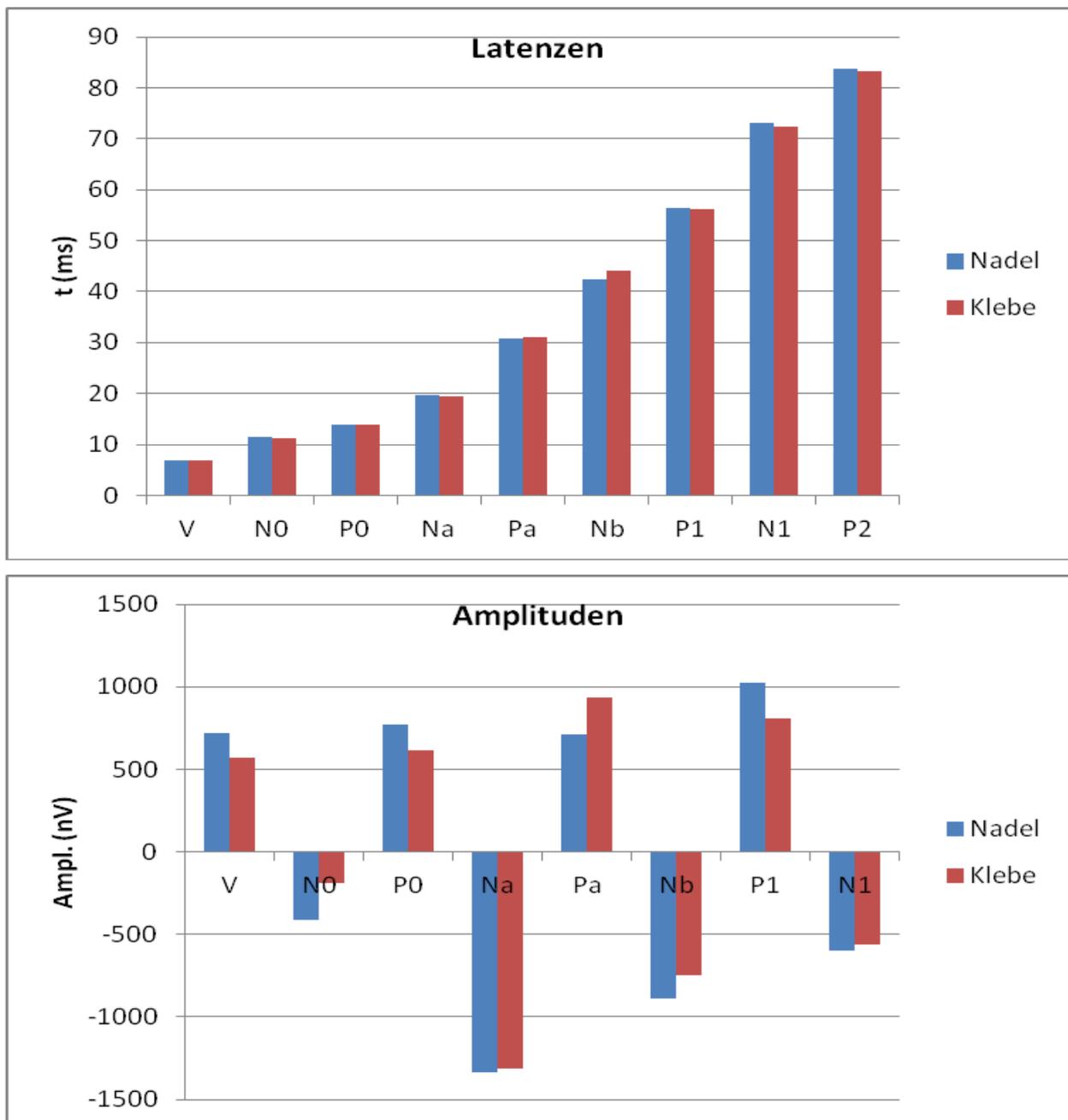
Die ermittelten Spuren der einzelnen 5 Probanden ähneln sich in der Ausprägung ihrer Amplituden und der Latenzen der Gipfel. Auf der nächsten Seite sind die 5 Mittelwertspuren der einzelnen Probanden der Messungen mit den Nadel- und Klebeelektroden dargestellt (Abb. 20). Details wie beispielsweise beim Probanden TB der Doppelgipfel in den Ableitungen C3-T5 bei jeweils 60 und 80 msec, der in der kontralateralen Ableitung nicht zu sehen ist, hat sich bei beiden Messweisen erhalten. Ein weiteres Beispiel ist das im Vergleich zur linken Seite tiefere Tal in der Ableitung C4-T6 bei 75 ms der Probandin GM. Auf die Unterschiede im frühen Kurvenverlauf des Probanden TB wird später eingegangen.





**Abb. 20** Probanden-Mittelwerte der 5 Probanden, die sowohl mit mit Nadel- und Klebeelektroden gemessen wurden (rot: Nadelelektroden, blau: Klebeelektroden); Graphen zur Übersichtlichkeit entlang der y-Achse verschoben und überlagert (CD, GM, NS, TB, KB), (jeweils 90 min Messzeit). Deutlich wird die Übereinstimmung der Signale, unabhängig von der verwendeten Elektrodenart.

Um Unterschiede bedingt durch die Elektrodenarten genauer zu untersuchen, wurden nun die Mittelwerte aus den Probanden-Mittelwerten für beide Messweisen gebildet und graphisch aufgetragen (Abb. 21). Es zeigen sich geringe Unterschiede der Latenzen der Gipfel beider Messweisen ohne erkennbaren Trend. Der Vergleich der Amplitudenmittelwerte zeigt außer bei Pa bei allen Gipfeln etwas höhere Amplituden der Messungen mit Nadelelektroden (im Mittel um 13,2 % höher).



**Abb. 21** Vergleich der Nadel- und Klebeelektroden: Mittelwerte der Probanden, Vergleich der Latenzen und Amplituden der Signale, aufgezeichnet mit Nadel- (blau) und Klebeelektroden (rot). Es besteht eine hohe Übereinstimmung der Latenzen, wohingegen die Amplituden der Signale gemessen mit den Klebeelektroden etwas niedriger sind als die der Signale gemessen mit Nadelelektroden.

Die Signalspuren, die bei den Vergleichsmessungen entstanden sind, wurden einer Korrelationsanalyse unterzogen, um sie auf ihre Ähnlichkeit hin zu untersuchen. Hierbei wurden jeweils die neurogenen Signale der temporalen Ableitungen der einzelnen Probanden verglichen, gemessen mit verschiedenen Elektrodenarten. Für die Korrelations-

analyse ergibt sich für die beiden Messweisen ein Mittelwert der Korrelationskoeffizienten von  $K=0,9$  für denselben Probanden. Der Mittelwert des Korrelationskoeffizienten aller übrigen Spuren, die nicht vom selben Probanden stammen, beträgt nur  $K=0,25$  (s.Tab. 3). Die Elektrodenart scheint also das gemessene Signal kaum zu beeinflussen.

		<b>Klebeel.</b>				
		<i>CD</i>	<i>GM</i>	<i>NS</i>	<i>TB</i>	<i>KB</i>
<b>Nadelel.</b>	<i>CD</i>	0,95	0,79	0,16	0,14	0,25
	<i>GM</i>	0,79	0,91	0,33	0,33	0,20
	<i>NS</i>	0,16	0,33	0,88	0,52	-0,21
	<i>TB</i>	0,14	0,33	0,52	0,82	-0,04
	<i>KB</i>	0,25	0,20	-0,21	-0,08	0,95

**Tab. 3** Werte für die Korrelationskoeffizienten aus der Analyse der Mittelwertkurven der Ableitungen C3-T5 bzw. C4-T6 der Einzelprobanden, jeweils gemessen mit Klebe- oder Nadelelektroden („Nadel“ und „Klebe“). Eingegangen in die Mittelwertkurven sind alle Messungen eines Probanden, die im Rahmen der Messkollektive Nadeln- bzw. Klebeelektroden erfasst worden sind, auch verschiedener Reizintensität (pro Mittelwertkurve 90 min Messzeit), wie dargestellt in Abb. 20. Die Werte für C3-T5 und C4-T6 sind zusammengefasst. Die Korrelationskoeffizienten der Eigenkorrelation (der Korrelation der Einzelmessungen ein und desselben Probanden) sind gelb unterlegt. Deutlich wird, dass die Werte der Eigenkorrelationen die höchsten Werte aufweisen und sich somit die Signale desselben Probanden, unabhängig von der Elektrodenart, am ähnlichsten sind.

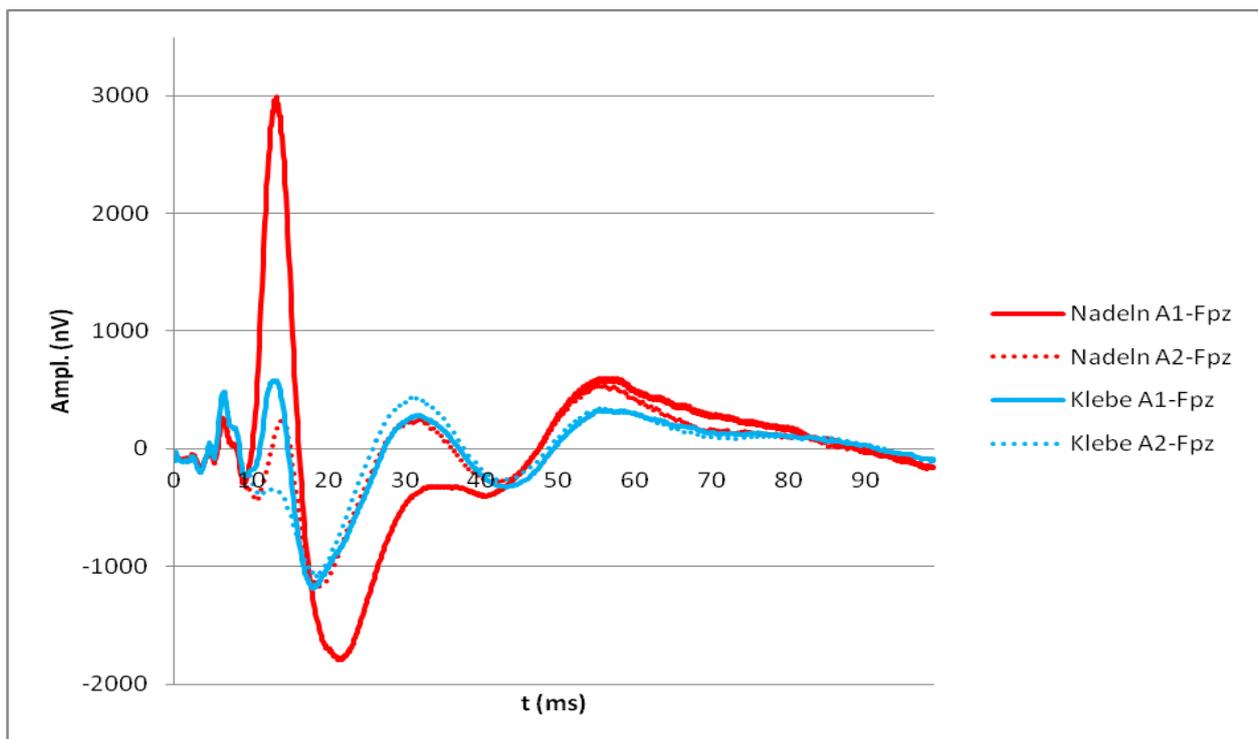
### 3.4.3 Verhalten des PAR

Es wird im folgenden das Auftreten des PAR bei Verwendung beider Elektrodenarten verglichen. Hierfür wurden die Ableitungen A1-Fpz bzw. A2-Fpz genauer betrachtet, da hier aufgrund der Lage der Elektroden direkt auf dem M. postauricularis am ehesten ein Auftreten des Muskelreflexes zu erwarten ist.

Der Mittelwert aus den Spuren der Messungen mit den unterschiedlichen Elektroden in den Ableitungen A1-Fpz bzw. A2-Fpz ist unten (Abb. 22) dargestellt. Die Kurven zeigen auch hier eine große Übereinstimmung, der einzige große Unterschied zeigt sich

im Bereich von 10-20 msec. Der PAR ist in den Messungen mit den Nadelelektroden deutlich größer. Die Amplitude des PAR der Spur A1-Fpz der Nadelelektroden beträgt  $4,79 \mu\text{V}$ , wohingegen der PAR gemessen mit den Klebeelektroden in A1-Fpz im Mittelwert  $1,77 \mu\text{V}$  beträgt, also um 63 % niedriger ist.

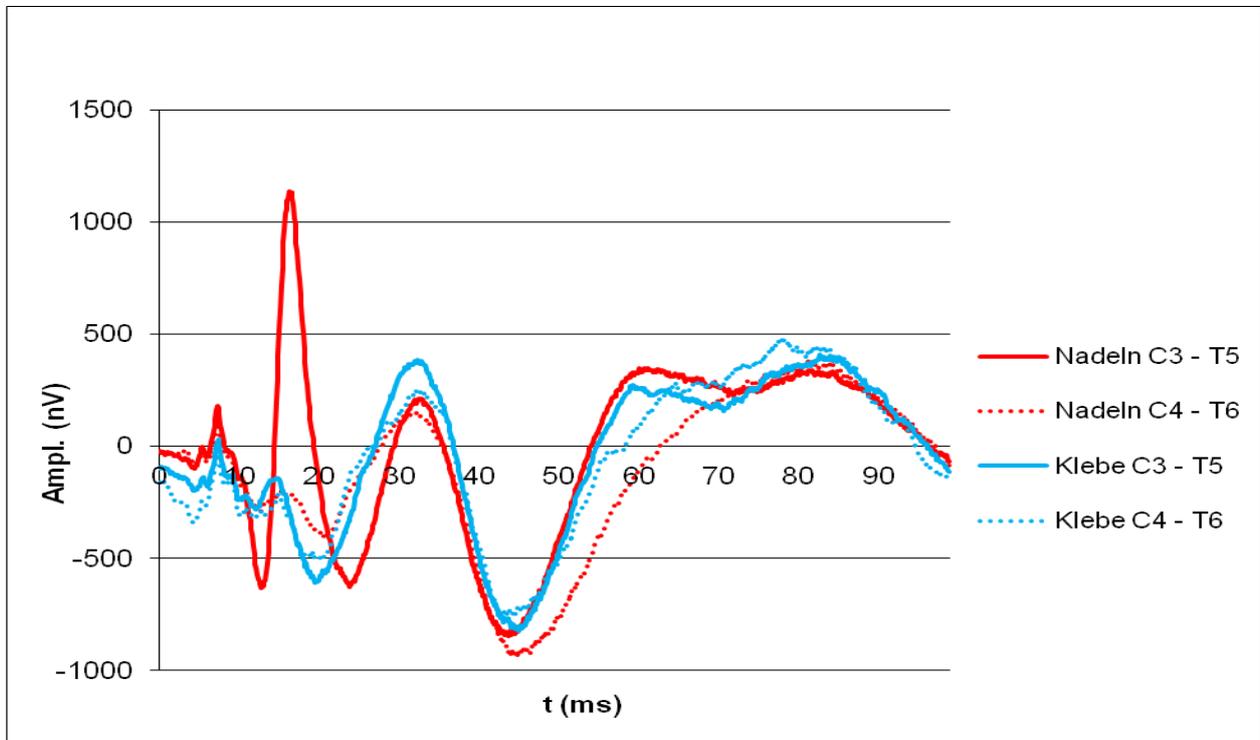
Auch hier zeigt sich wieder, dass dieser Muskelreflex besonders die Ableitungen der linken Kopfhälfte stark beeinflusst. Die Amplitude des PAR in A2-Fpz beträgt nur  $0,74 \mu\text{V}$ , und ist damit mehr als  $1 \mu\text{V}$  kleiner als in A1-Fpz.



**Abb. 22** Gesamtmittelwertkurven der Vergleichsprobanden, die sowohl mit Nadelelektroden (rot) als auch mit Klebeelektroden (blau) vermessen wurden, Kanal A1-Fpz. Der PAR ist bei Verwendung von Nadelelektroden deutlich größer als bei Verwendung von Klebeelektroden. Details s. Abb. 19 (5 Probanden, jeweils ca. 450 min Messzeit).

Wenn man die Einzelmessungen, aus denen der obige Mittelwert zusammengesetzt ist, betrachtet, erkennt man, dass der PAR bei den Messungen mit den Nadelelektroden bei allen der 5 Probanden größer ist als bei den Messungen mit den Klebeelektroden. Die Abb. 23 zeigt den Mittelwert bei 40 dB des Probanden TB in C3-T5, gemessen mit Klebeelektroden und mit Nadelelektroden. Es zeigt sich bei dieser Stimulation ein PAR ausschließlich auf der linken Kopfhälfte und bei der Messung mit Nadelelektroden, wohingegen sich in der Spur der entsprechenden Ableitung der Klebeelektroden kein

PAR findet. Insgesamt ist also bei den Klebeelektroden eine geringere Ausprägung des PAR als bei den Nadelelektroden zu erwarten.



**Abb. 23** Mittelwertkurve der mit 40 dB stimulierten Messungen des Probanden TB, Kanal C3-T5 bzw. C4-T6, sowohl mit Nadelelektroden (rot) als auch mit Klebeelektroden (blau). Der PAR tritt besonders unter der Verwendung von Nadelelektroden auf, ein PAR ist bei Verwendung von Klebeelektroden nicht zu beobachten (jeweils 30 min Mittelungszeit).

#### 3.4.4 Zusammenfassung Kapitel 3.4

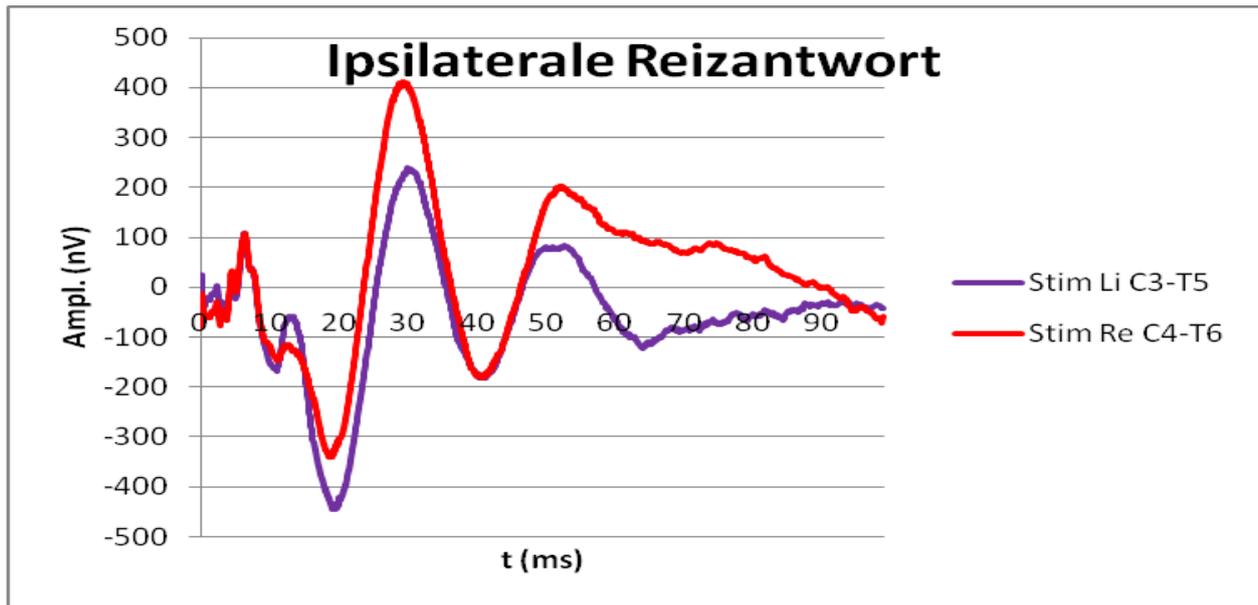
1. Es besteht eine deutliche Übereinstimmung in den Ergebnissen der Messungen sowohl mit Nadel- als auch mit Klebeelektroden. Die Elektrodenart beeinflusst nicht die Signalmorphologie.
2. Die Amplituden des neurogenen Signals sind bei den Messungen mit Nadelelektroden etwa um 13 % höher als bei den Messungen mit Klebeelektroden.
3. Der PAR weist bei den Messungen mit Nadelelektroden auf der linken Seite eine vielfach höhere Amplitude auf als bei den Messungen mit Klebeelektroden.

### **3.5 Einfluss der Stimulationsseite**

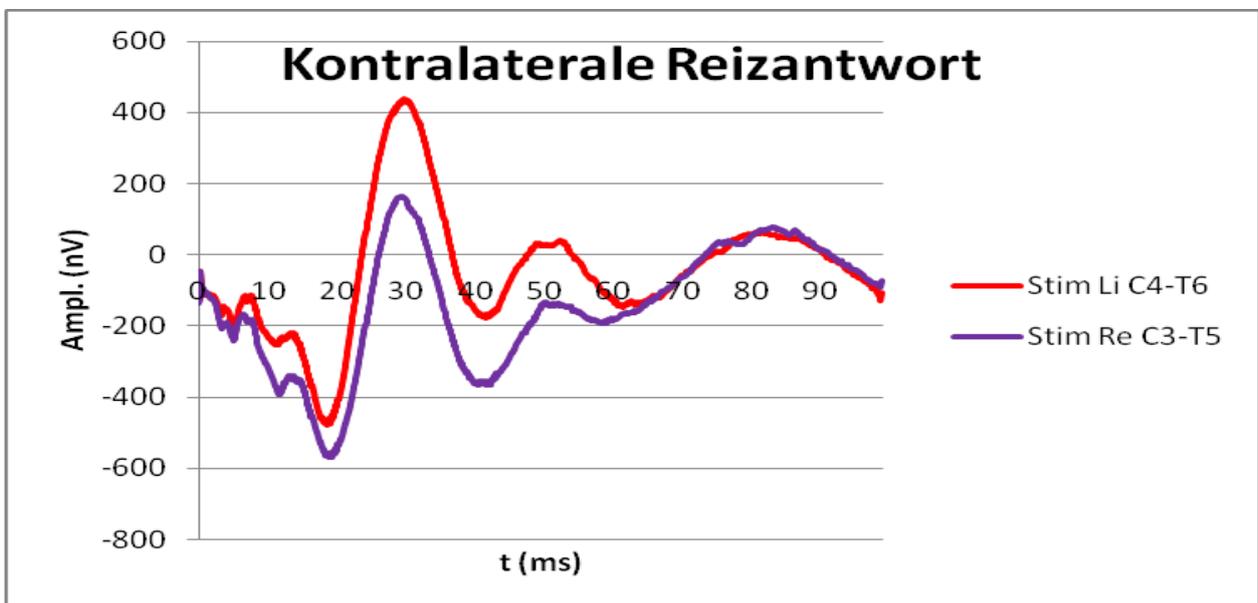
#### **3.5.1 Seitenunterschiede des MLAEP bei monauraler Stimulation**

Um festzustellen, wie monaurale Stimulation das Signal des MLAEP verändert und welchen Einfluss die Stimulationsseite hat, wurde zunächst der Mittelwert aller Messungen, bei denen auf der gleichen Seite der Reiz gesetzt wurde, gebildet. Dann wurden die Kurven für ipsilaterale und kontralaterale Stimulation übereinandergelegt, sodass nun C3-T5 bei linksseitiger Stimulation mit C4-T6 bei rechtsseitiger Stimulation verglichen werden konnte, sowie analog C3-T5 bei rechtsseitiger mit C4-T6 bei linksseitiger Stimulation (Abb. 24 und Abb. 25). Bei Betrachtung der einzelnen Spuren zeigen sich Unterschiede im späteren Verlauf des MLAEP, ab einem Zeitpunkt von etwa 50 ms nach dem Reiz. Bis zum Minimum Nb kann man von einem übereinstimmenden Kurvenverlauf sprechen, danach divergieren die Signale. Die ipsilaterale Antwort zeigt eine höhere Amplitude bei P1, der Gipfel P2 hingegen ist sowohl in C3-T5 als auch in C4-T6 nicht mehr auszumachen (Abb. 24). Bei der kontralateralen Antwort weist der Gipfel P2 dagegen eine höhere Amplitude auf, und das in beiden Ableitungen (Abb. 25).

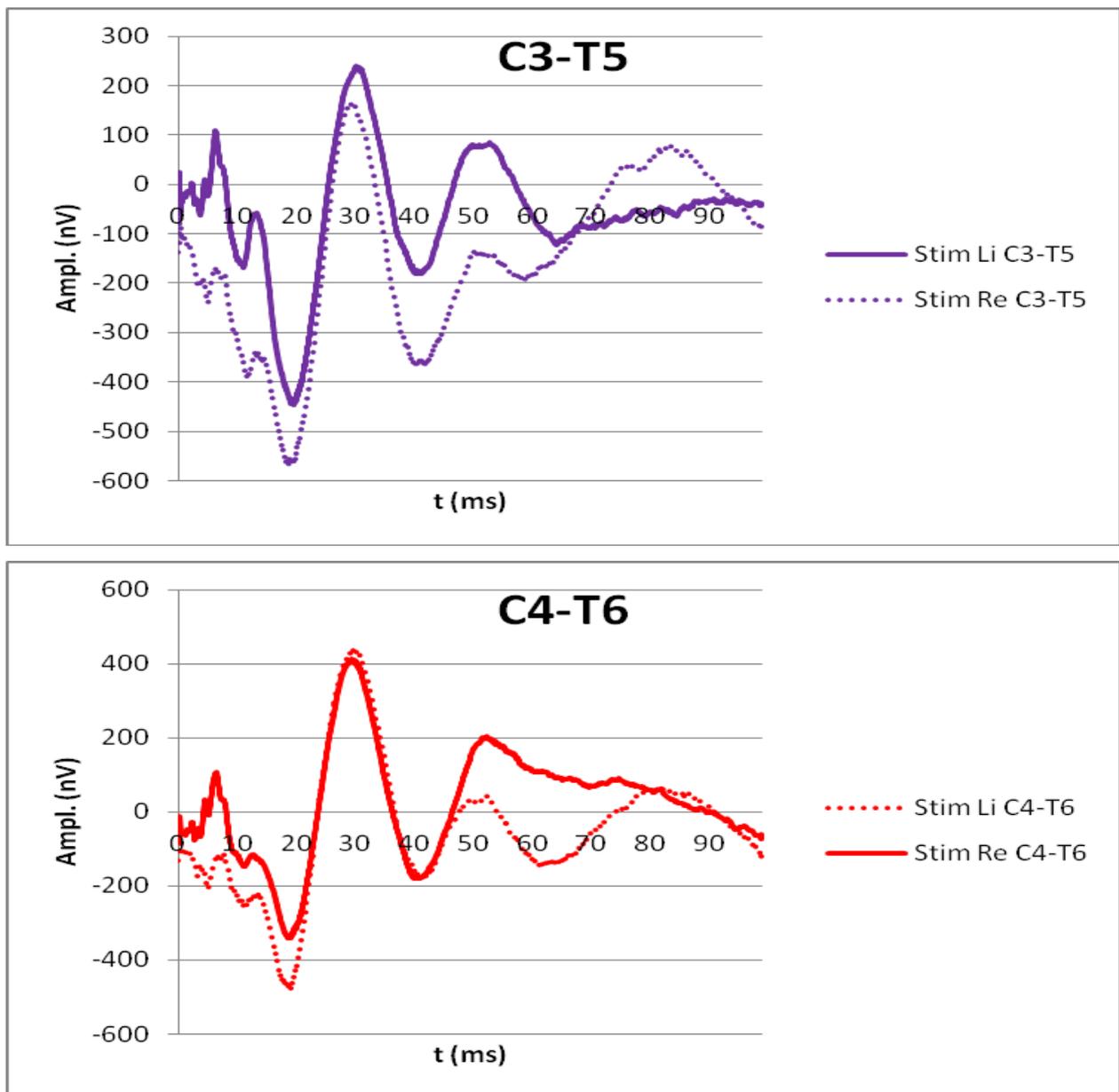
Der Vergleich derselben Ableitung bei unterschiedlicher Reizungsmodalität (ipsilateral bzw. kontralateral) zeigt, dass diese Unterschiede nicht in der Kopfseite begründet liegen, da sich die Graphen der gleichen Ableitung voneinander unterscheiden, wenn auf unterschiedlichen Seiten stimuliert wird (Abb. 26).



**Abb. 24:** Dargestellt sind die jeweiligen Reizantworten bei ipsilateraler Stimulation einer Seite, lila: C3-T5 bei linksseitiger Stimulation, rot C4-T6 bei rechtsseitiger Stimulation. Gesamtmittelwertkurve aller 9 Probanden des monaural stimulierten Kollektives, erfasst sind alle Messungen an allen Tage (insges. 540 min Messzeit). Man kann eine Übereinstimmung der Signale bis zum Gipfel Nb beobachten, danach divergieren die Kurven.



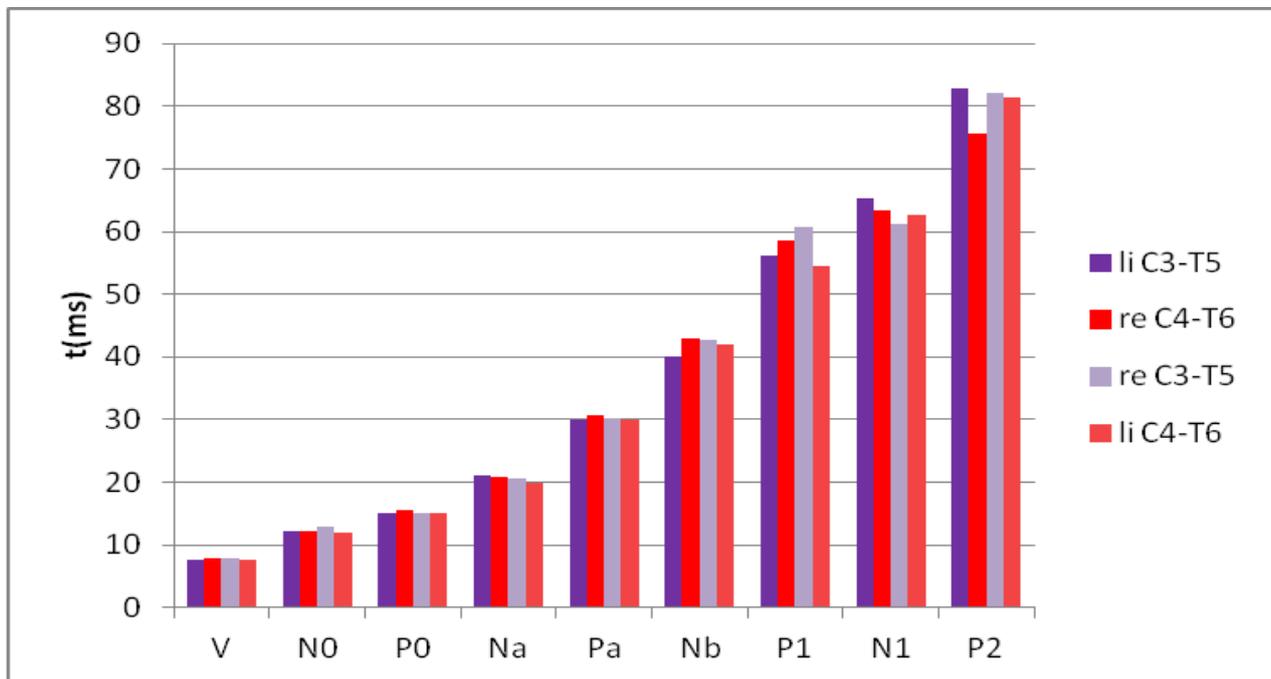
**Abb. 25:** Dargestellt sind die jeweiligen Reizantworten bei kontralaterale Stimulation einer Seite, lila: C3-T5 bei rechtsseitiger Stimulation, rot C4-T6 bei linksseitiger Stimulation. Gesamtmittelwertkurve aller 9 Probanden des monaural stimulierten Kollektives, erfasst sind alle Reizintensitäten an allen Tage (insges. 540 min Messzeit). Die Lage der Peaks der beiden Signalen zeigt eine deutliche Übereinstimmung.



**Abb. 26** Oben: Dargestellt ist C3-T5 bei sowohl jeweils rechtsseitiger (kontralateraler, gestrichelt) und linksseitiger (ipsilateraler, durchgezogen) Stimulation. Unten: Dargestellt ist C4-T6 bei sowohl jeweils rechtsseitiger (ipsilateraler, durchgezogen) und linksseitiger (kontralateraler, gestrichelt) Stimulation. Gesamtmittelwertkurve aller 9 Probanden des monaural stimulierten Kollektives, erfasst sind alle Reizintensitäten an allen Tage (insges. 540 min Messzeit). Erkennbar werden deutliche Unterschiede im Signalverlauf, obwohl die beiden Signale von jeweils der gleichen Ableitung registriert wurden.

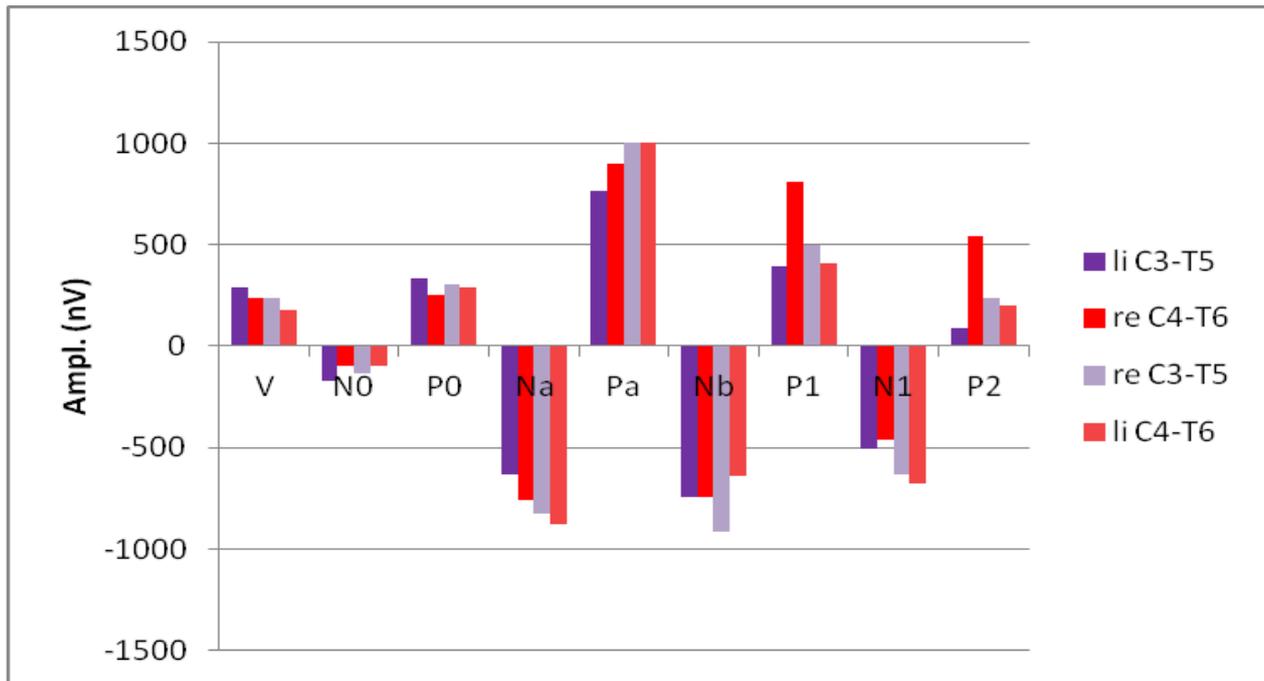
Die genauere Betrachtung der Latenzen (Abb. 27) bestätigt obige Aussagen. Es gibt wenig Unterschiede zwischen rechter und linker Stimulation bei den frühen Peaks, während sich die Latenzen der späteren Peaks deutlicher unterscheiden.

Zusammenfassend reagieren die Gipfel und Täler, deren Auftreten insgesamt variabler ist (ab Nb), empfindlicher auf Änderungen der Reizmodalität.

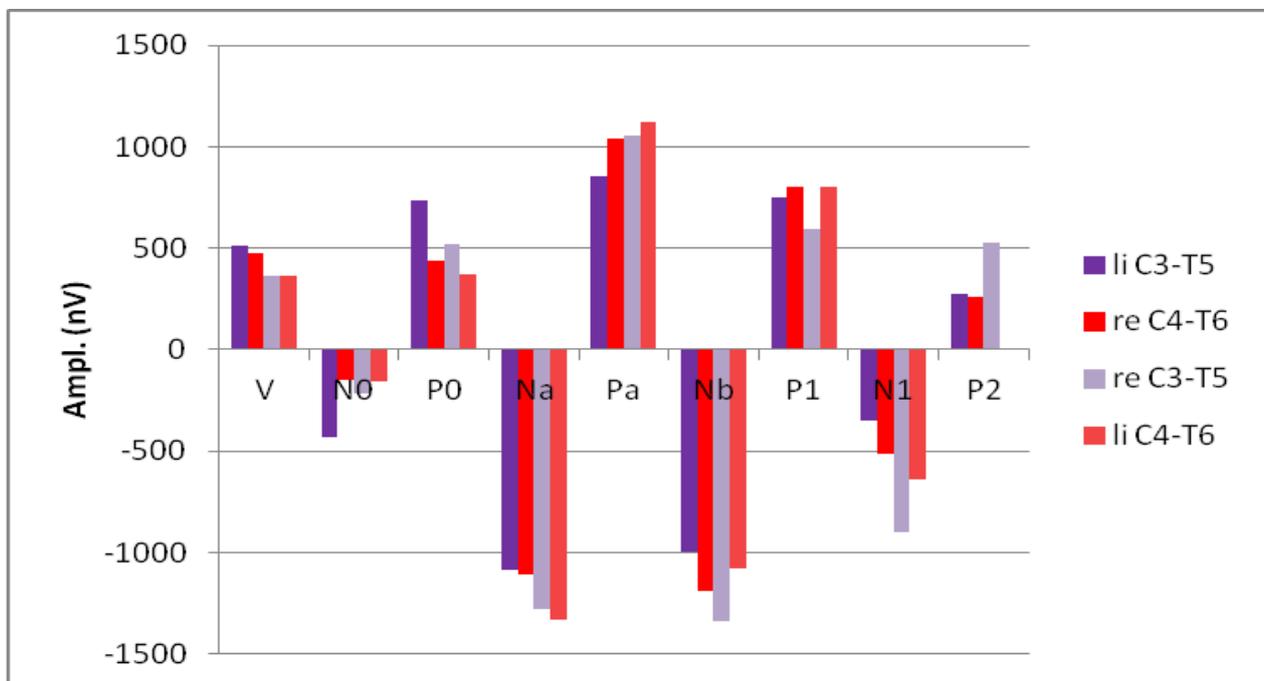


**Abb. 27:** Latenzen der Peaks (ms) bei jeweils monauraler Stimulation rechts bzw. links mit 40 dB (ipsilaterale Stimulation (C3-T5 links stimuliert bzw. C4-T6 rechts), kontralaterale Stimulation (C3-T5 rechts stimuliert bzw. C4-T6 links)). Gesamtmittelwertkurve aller 9 Probanden des monaural stimulierten Kollektives, erfasst sind alle Tage (insges. 270 min Messzeit).

Abb. 28 und Abb. 29 zeigen die Amplituden für jede Kopfseite bei monauraler Stimulation, jeweils für 40 dB und 80 dB. Die hohe Amplitude von N0 und P0 in C3-T5, stimuliert links mit 80 dB, ist auf einen PAR zurückzuführen, der auf der linken Seite höher ist als auf der rechten.



**Abb. 28** Amplituden (nV) der Peaks bei jeweils monauraler Stimulation rechts bzw. links mit 40 dB (ipsilaterale Stimulation (C3-T5 links bzw. C4-T6 rechts), kontralaterale Stimulation (C3-T5 rechts bzw. C4-T6 links)). Gesamtmittelwertkurve aller 9 Probanden des monaural stimulierten Kollektives, erfasst sind alle Reizintensitäten an allen Tage (insges. 270 min Messzeit).



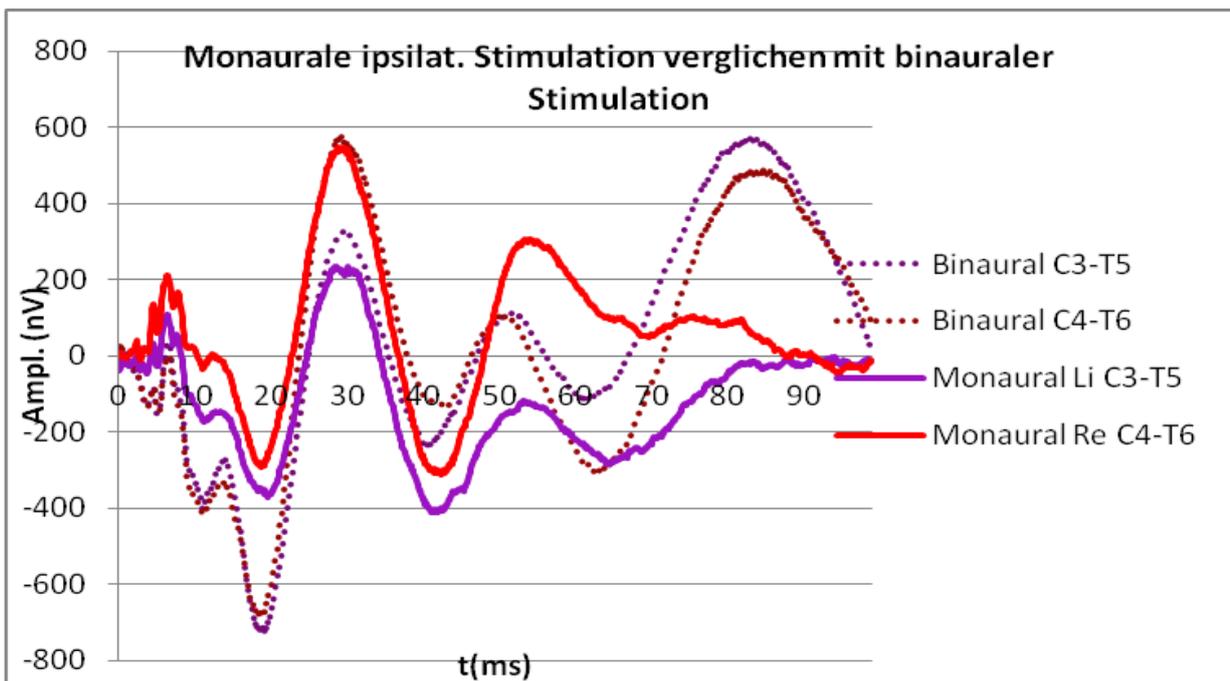
**Abb. 29** Amplituden (nV) der Peaks bei jeweils monauraler Stimulation rechts bzw. links mit 80 dB (ipsilaterale Stimulation (C3-T5 links bzw. C4-T6 rechts), kontralaterale Stimulation (C3-T5 rechts bzw. C4-T6 links)). Gesamtmittelwertkurve aller 9 Probanden des monaural stimulierten Kollektives, erfasst sind alle Reizintensitäten an allen Tage (insges. 270 min Messzeit).

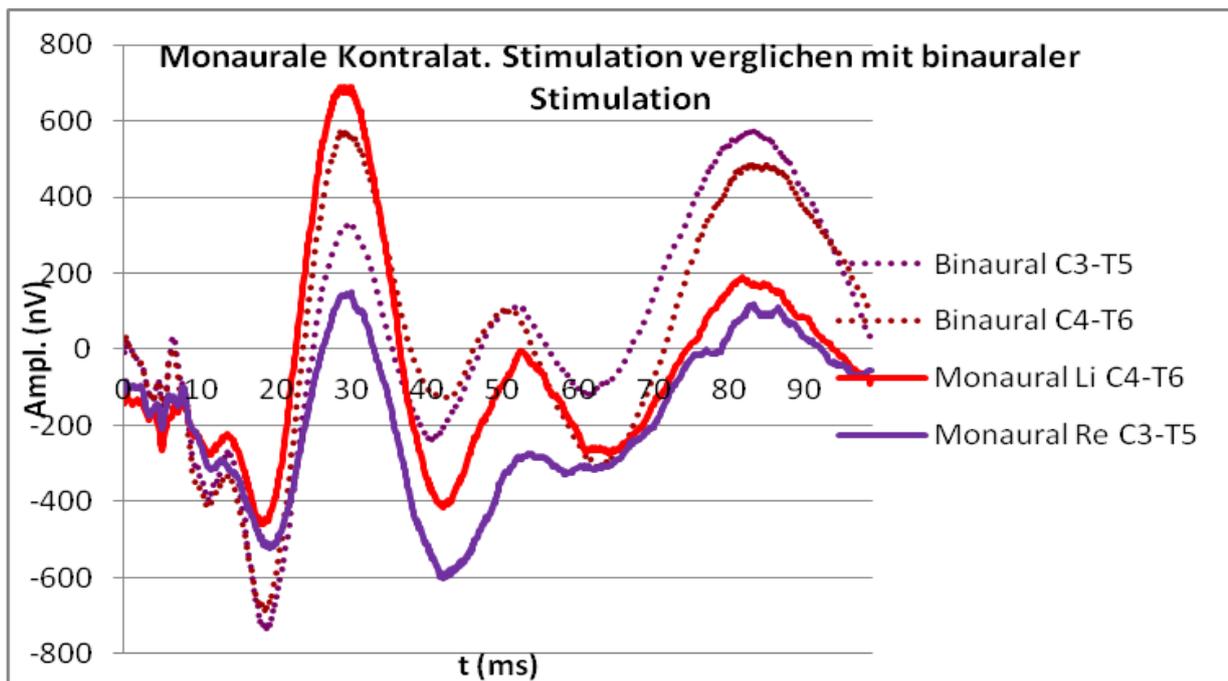
des monaural stimulierten Kollektives, erfasst sind alle Reizintensitäten an allen Tage (insges. 270 min Messzeit).

### 3.5.2 Unterschiede zwischen monauraler und binauraler Stimulation

#### Vergleich der Mittelwerte

Da vier Probanden sowohl unter mon- als auch binauraler Stimulation gemessen wurden, ergibt sich die Möglichkeit eines Vergleiches zwischen den beiden Modalitäten. Zunächst wurden die Mittelwerte der 4 Probanden verglichen. Dazu sind in die Mittelwertkurven für die ipsi- und kontralaterale Stimulationsseite getrennt aufgetragen und von den Mittelwerten der Spuren derselben 4 Probanden bei binauraler Stimulation überlagert worden (Abb. 30). Auch hier zeigt sich eine Übereinstimmung im Kurvenverlauf bis Nb, danach divergieren die Graphen.





**Abb. 30** Mittelwertkurve von 4 Probanden beidseits stimuliert, überlagert von den Mittelwertkurven der gleichen Probanden bei jeweils monauraler Stimulation, getrennt nach ipsilateraler und kontralateraler Stimulation. Erkennbar wird die Ähnlichkeit im frühen Bereich bis Pa und Nb. Danach divergieren die Signale.

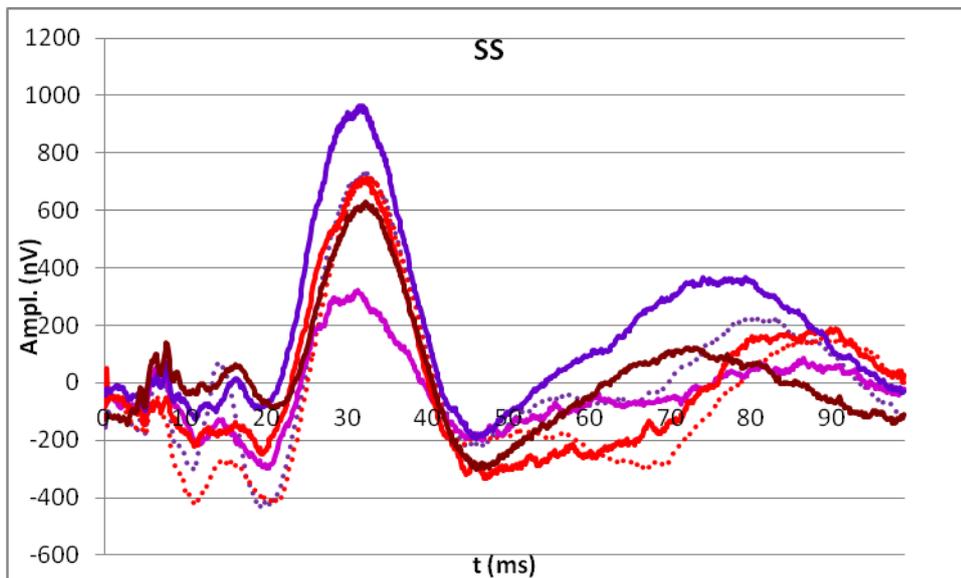
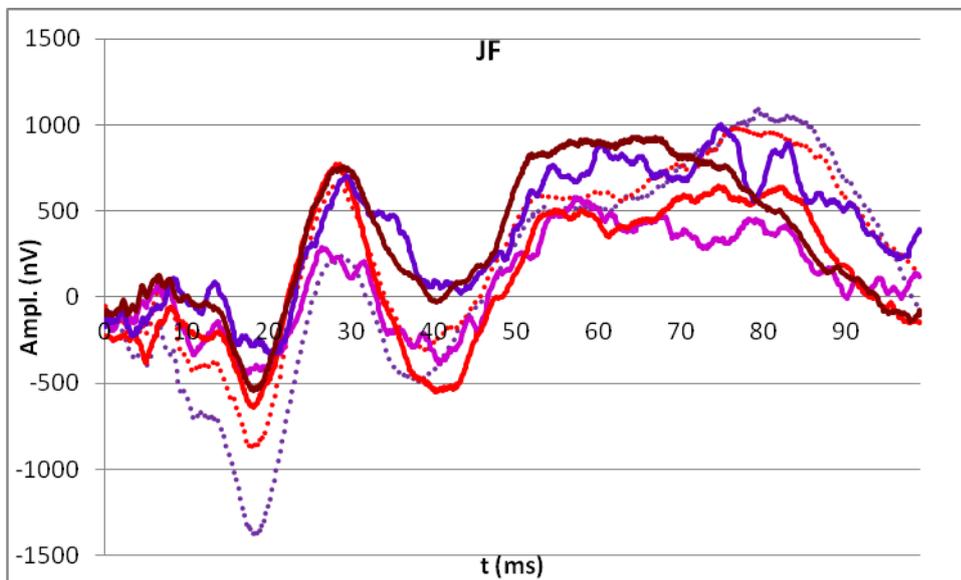
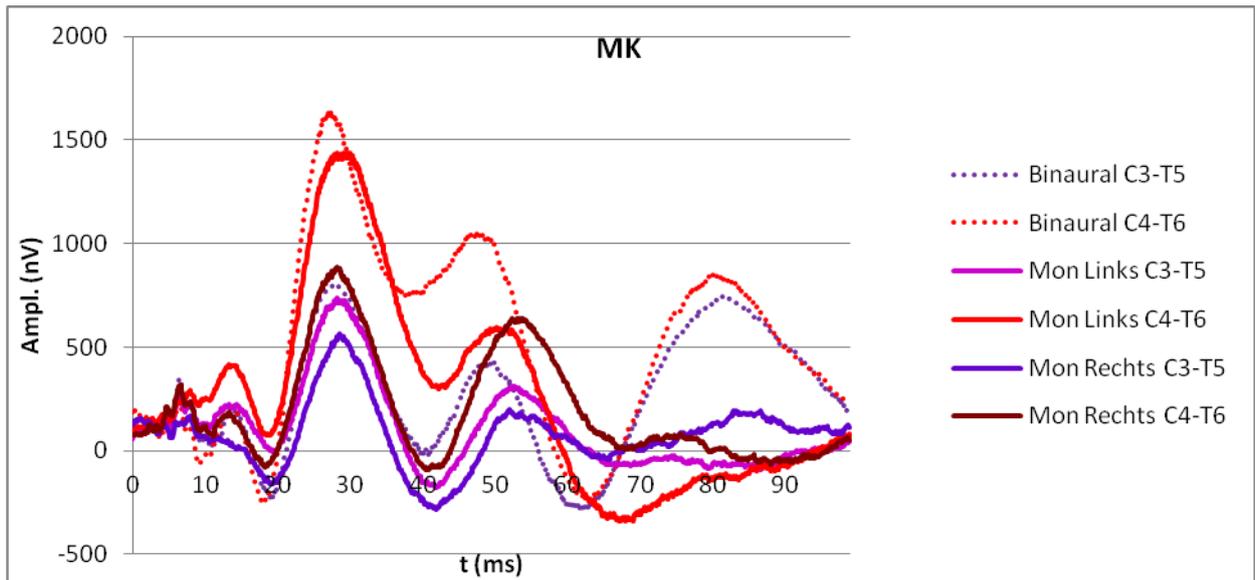
#### Unterschiede bei den einzelnen Probanden

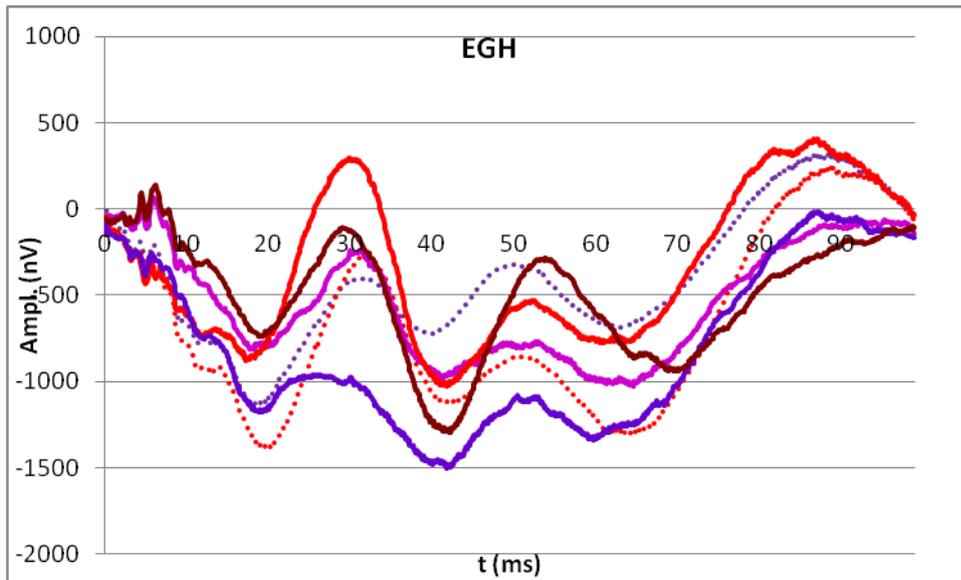
Um diese Unterschiede genauer erfassen zu können, wurden die Einzelspuren der Probanden bei monauraler Stimulation jeweils mit den Ergebnissen ihrer binauralen Messungen verglichen (Abb. 31) und anschließend korreliert.

Dabei ergab sich ein mittlerer Korrelationskoeffizienten der binauralen und monauralen Stimulation von  $K=0,76$  für alle Probanden verglichen mit sich selber.

Daher ist die Ähnlichkeit der Kurven für binaural und monaural relativ hoch. Dies ergibt sich besonders für den frühen Bereich, der Korrelationskoeffizient für den Bereich der ersten 50 ms beträgt für binaural und monaural  $K=0,81$ . Darin sind die Gipfel bis einschließlich Nb eingeschlossen. Die einzelnen Muster der Probanden sind bei beiden Stimulationsmodalitäten relativ gut zu erkennen und reproduzierbar (s. Abb. 31).

Offenbar ergibt sich demnach eine Unabhängigkeit der Signalmorphologie von der Stimulationsseite, d.h. die Unterschiede sind grade im frühen, wenig variablen Teil des MLAEP bis etwa 40-50 ms sehr gering. Der Bereich danach ist variabler, jedoch bleibt sowohl bei monauraler als auch bei binauraler Stimulation das Muster erkennbar und für jeden Probanden reproduzierbar.





**Abb. 31** Probanden-Mittelwerte der binauralen Stimulation überlagert mit den Mittelwerten derselben Probanden bei monauraler Stimulation. Mon: Monaurale Stimulation. Seitenangabe: Seite der Stimulation bei monauraler Stimulation. Legende der obersten Abbildungen gilt für alle Abbildungen. Auch hier zeigen sich die probandenspezifischen Muster bis zum Peak Nb, danach weniger gute Übereinstimmung zwischen bi- und monauraler Stimulation (Messzeit pro Kurve: Binaurale Stimulation 90 min, monaurale Stimulation 60 min.)

### 3.5.3 Verhalten des PAR

Im Auftreten des PAR bei linker und rechter monauraler Stimulation bestehen Unterschiede. Die

Tab. 4 zeigt das Auftreten des PAR bei unterschiedlicher Stimulationsseite. So tritt ein PAR besonders oft in C3-T5 bei linker und lauter Stimulation (80 dB) auf, dagegen weist kein Proband einen PAR bei 40 dB Stimulation auf der rechten Seite auf.

Stimulation	PAR nur in A1/A2-Fpz	PAR in A1-Fpz und C3-T5
40 dB, li	EGH, SH	
40 dB, re		
80 dB, li	EGH, SS, JF, LK	BU, IW
80 dB, re	LK, SS	

**Tab. 4** Absolute Häufigkeit des Auftretens des PAR der jeweiligen Probanden bei unterschiedlicher Stimulationsseite und Reizintensität. Kein Proband wies bei rechtsseitiger Stimulation mit 40 dB einen PAR auf, die meisten zeigten bei linksseitiger Stimulation mit 80 dB einen PAR .

### 3.5.4 Zusammenfassung Kapitel 3.5

1. Zwischen dem MLAEP bei monauraler ipsi- und kontralateraler Stimulation bestehen Unterschiede, die sich im späteren Teil des MLAEP ab 40-50 ms zeigen:
  - Unterschiedliche Ausprägung der Gipfel P1 und P2, sowohl links als auch rechts.
  - Bei monauraler Stimulation links ist ein höherer PAR zu erwarten als bei monauraler Stimulation rechts.
2. Es bestehen Unterschiede des Kurvenverlaufes zwischen monauraler und binauraler Stimulation, die sich ebenfalls in der Ausprägung der späteren Gipfel ab etwa 50 ms nach dem Reiz ausdrücken.
3. Das Segment zwischen 10 und 35 ms nach dem Reiz unterliegt nicht einem Einfluss der Stimulationsseite.

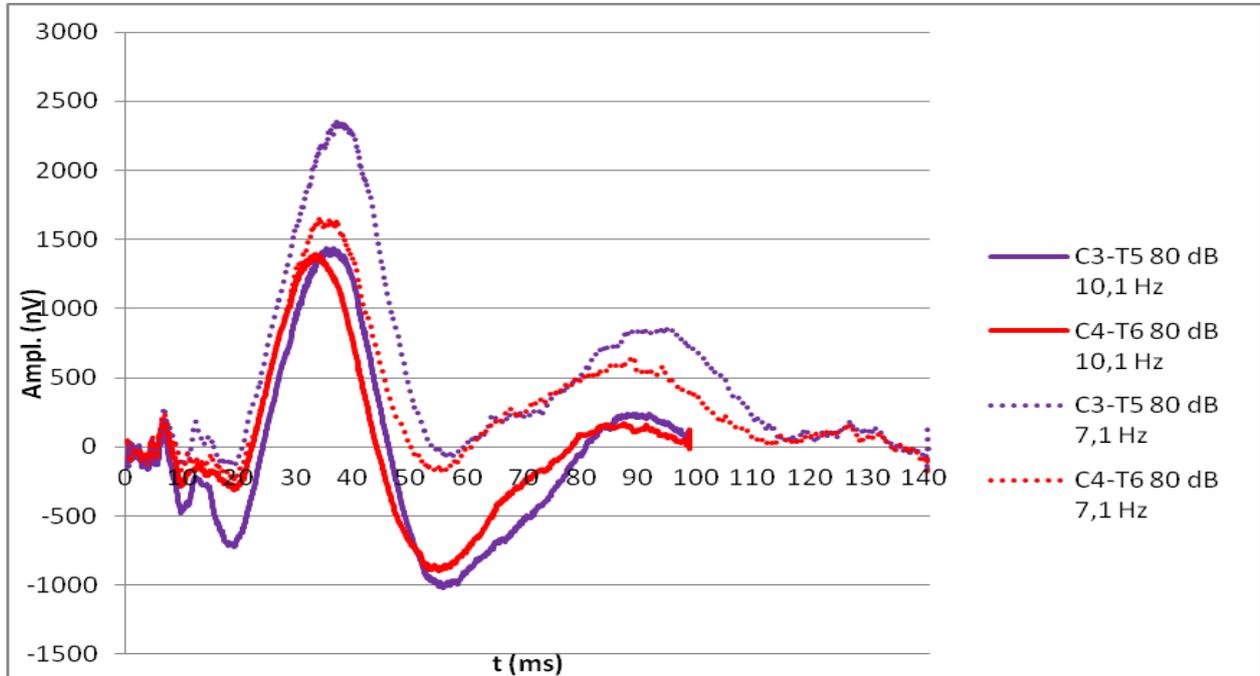
### 3.6 Einfluss der Stimulationsrate auf das neurogene Signal

In dieser Messreihe wurde untersucht, ob die Stimulationsrate, mit der die Klicks appliziert werden, das Signal beeinflusst. Es wurde sowohl mit einer Rate von 10,1 Hz als auch mit einer Rate von 7,1 Hz mit einer Reizintensität von jeweils 80 dB stimuliert. Trotz nur 2 zu diesem Zweck untersuchter Probanden, wurde insgesamt 20 min Messzeit für jede Stimulationsrate und damit eine Zahl von 12120 sweeps bzw. 8520 sweeps untersucht. Eine Antwort auf die Frage, ob die Stimulationsrate das Signal beeinflusst, ist besonders interessant im Hinblick auf Vergleiche mit vorausgegangenen Arbeiten, bei denen mit anderen Frequenzen stimuliert wurde.

#### 3.6.1 Vergleich der Mittelwerte

Zunächst wurde der Mittelwert beider Probanden gebildet, jeweils für die Messungen mit 10,1 Hz und für 7,1 Hz. Die Abb. 32 zeigt das Ergebnis für die Kanäle C3-T5 und C4-T6. Da bei 7,1 Hz das Intervall zwischen 2 Reizen größer ist, kann ein längeres Zeitfenster als bei 10,1 Hz abgebildet werden (140 ms anstatt 100 ms). Alle Messungen wurden am selben Tag nacheinander vorgenommen.

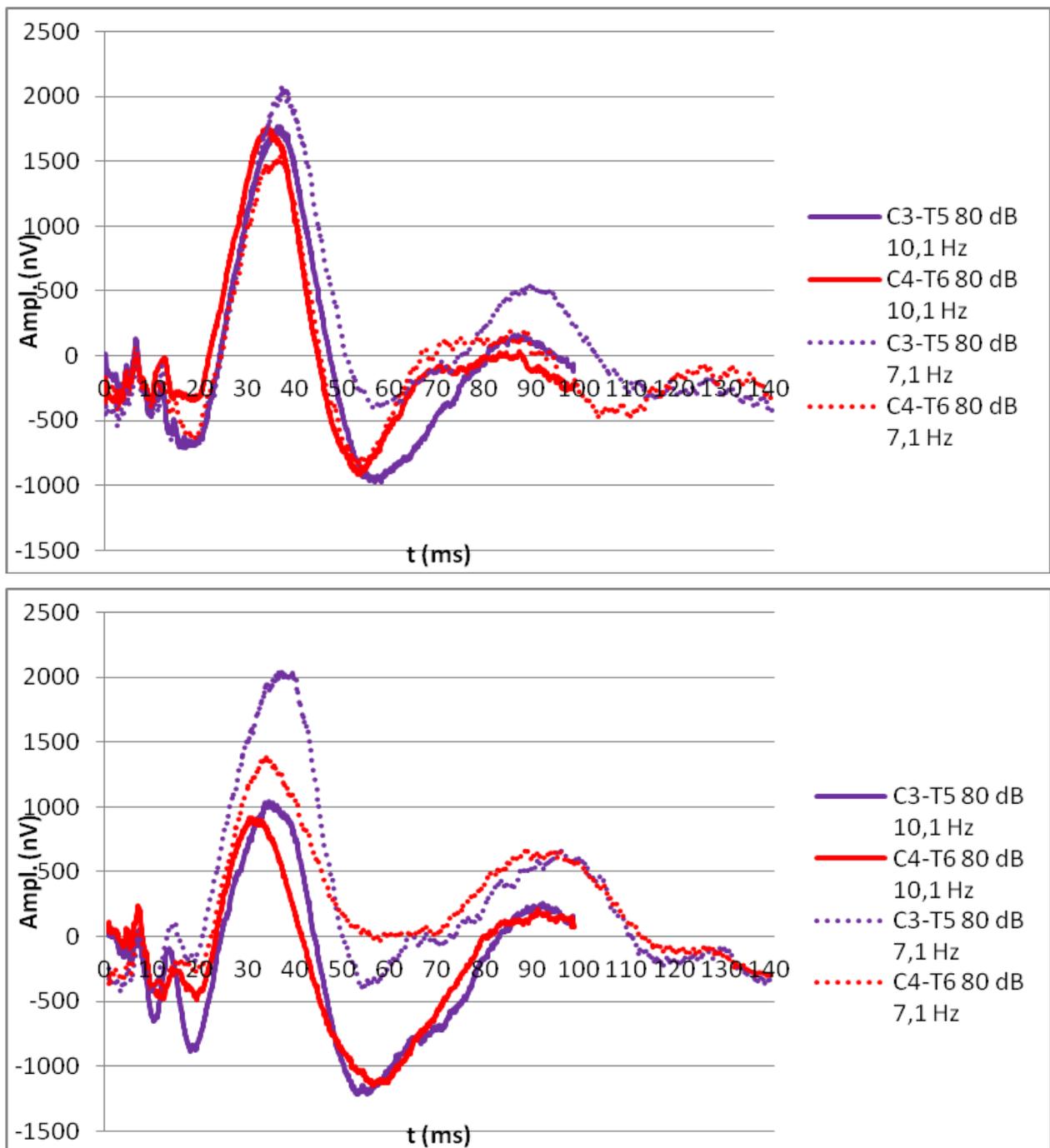
Die Morphologie der Kurven ist ähnlich, wobei der Gipfel Pa bei der Stimulation mit 7,1 Hz etwas später auftritt, ebenso wie das Tal Nb. Dies soll nun für die beiden untersuchten Probanden im Einzelnen untersucht werden.



**Abb. 32** Gesamtmittelwertkurven der Messungen, die jeweils mit einer Stimulationrate von 10 (durchgezogen) bzw. 7 Hz (gestrichelt) und 80 dB stimuliert wurden, rot C4-T6, lila C3-T5. Die niedrigere Frequenz bedingt eine längere Aufzeichnungsdauer von 140 ms (jeweils 20 min Messzeit pro Kurve, 2 vermessene Probanden).

### 3.6.2 Vergleich der Einzelprobanden bei verschiedenen Stimulationsraten

Bei den einzelnen Probanden zeigen sich einige wenige Unterschiede der Signale bei unterschiedlichen Stimulationsraten (Abb. 33). So treten Pa und Nb bei einer Rate von 7,1 Hz etwas später auf als bei einer Stimulationsrate von 10,1 Hz. Diese Veränderungen sind bei beiden Probanden vorhanden. Bei Betrachtung der neurogenen Signale fällt zudem auf, dass diese besonders im Anfangsbereich bis zum Gipfel Pa ähnlich verlaufen. Somit ergibt sich ein Unterschied bei verschiedenen Stimulationsraten, der jedoch innerhalb der Fehlergrenzen gering erscheint. Besonders die frühen Gipfel des MLAEP bleiben beim einzelnen Probanden konstant.



**Abb. 33** Einzelmessungen der Probanden IW (oben) und BU (unten) bei verschiedenen Stimulationsraten: gestrichelt 7 Hz, durchgezogen 10 Hz (jeweils 10 min Messzeit). Es besteht eine deutliche Übereinstimmung der individuellen Signale, auch wenn sie mit unterschiedlichen Stimulationsraten erzeugt wurden.

### 3.6.3 Zusammenfassung Kapitel 3.6

1. Die individuelle Signalform wird durch die Stimulationsrate innerhalb der Fehlergrenzen wenig verändert.

2. Unterschiede bestehen vor allem in der Ausprägung der Peaks ab Pa. Davor bestehen wenige Differenzen.

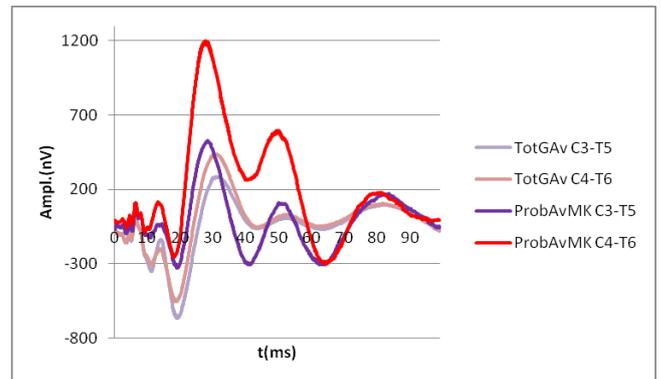
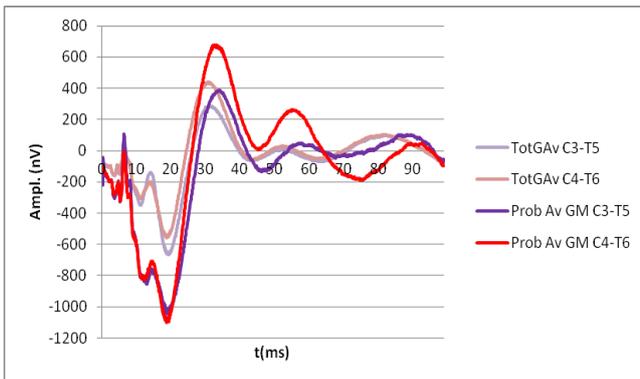
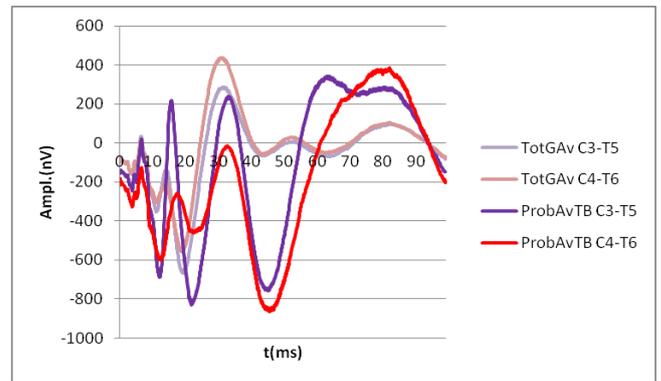
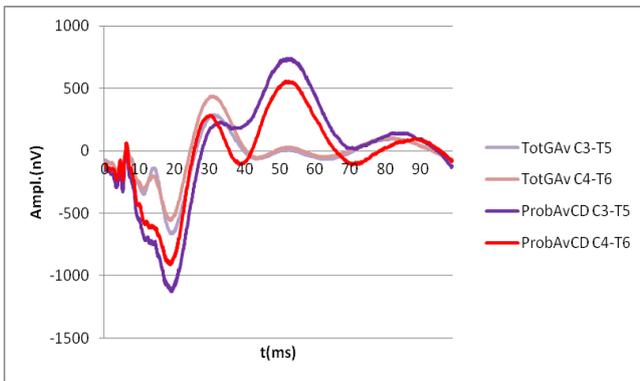
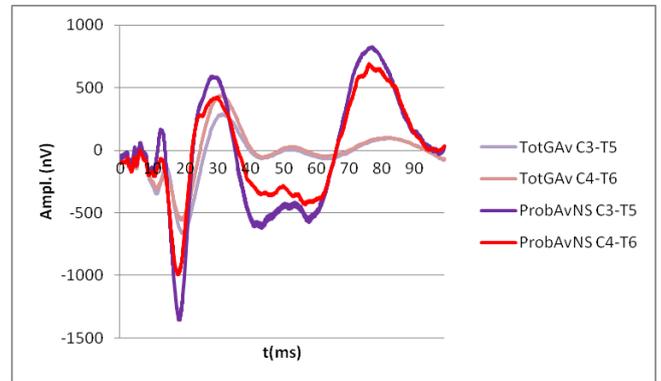
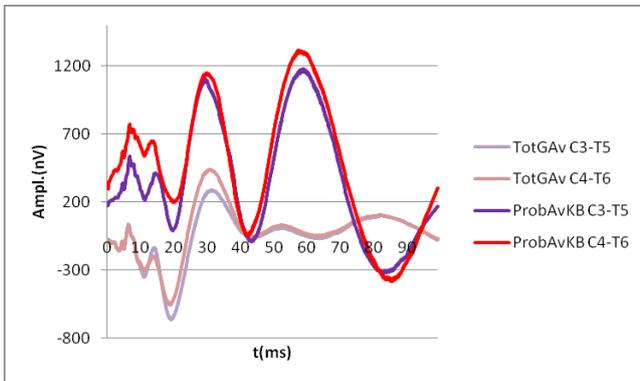
### **3.7 Individuelle Muster des MLAEP**

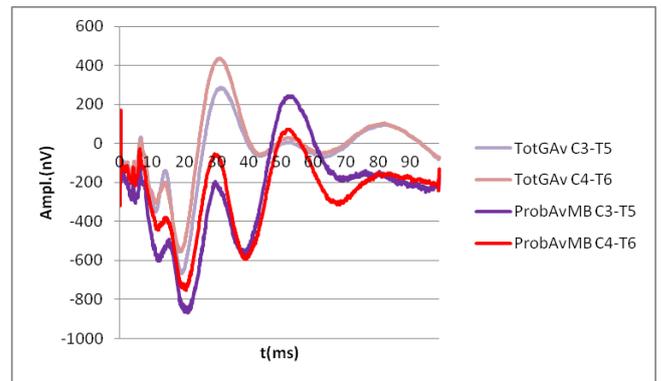
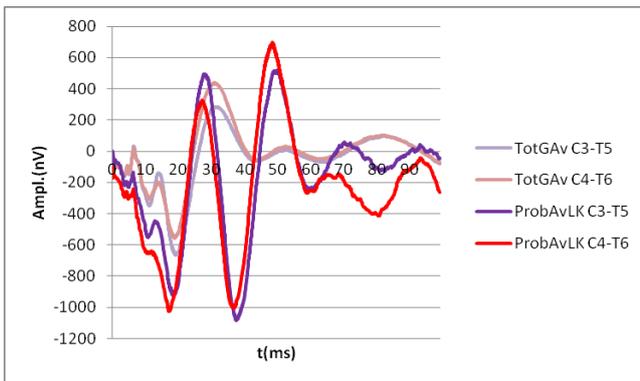
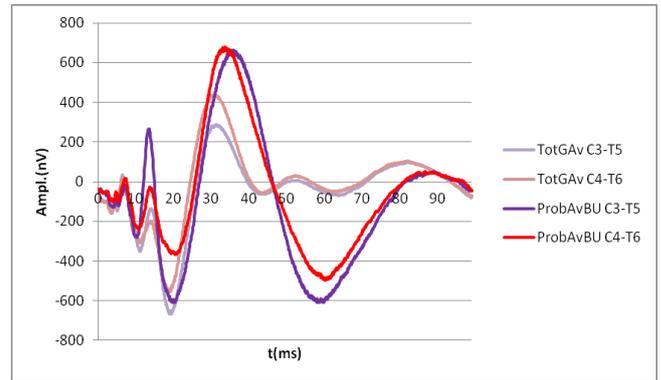
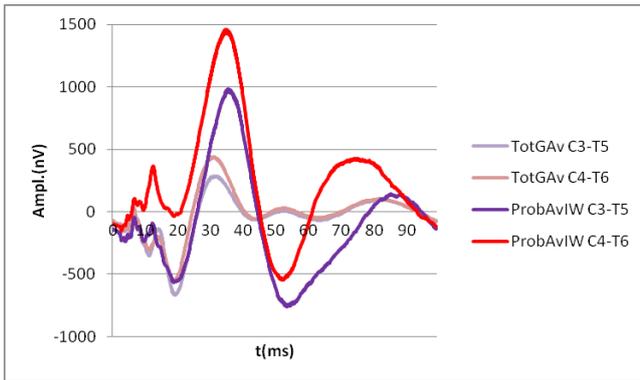
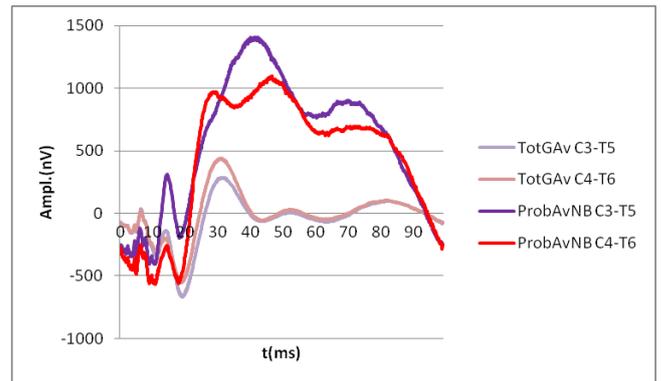
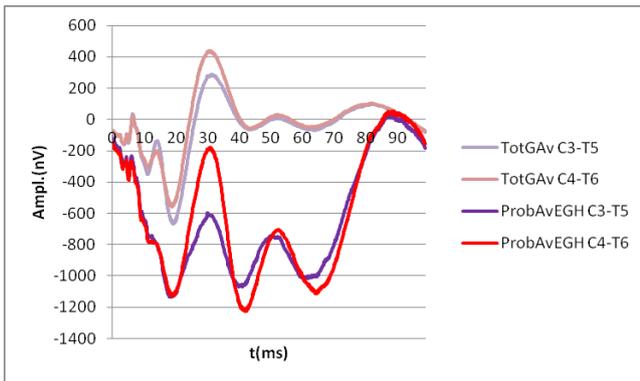
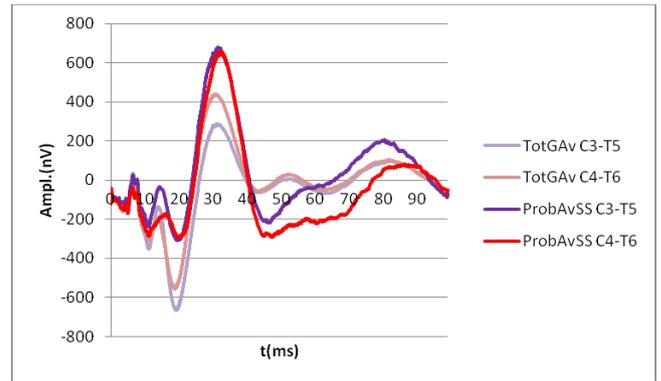
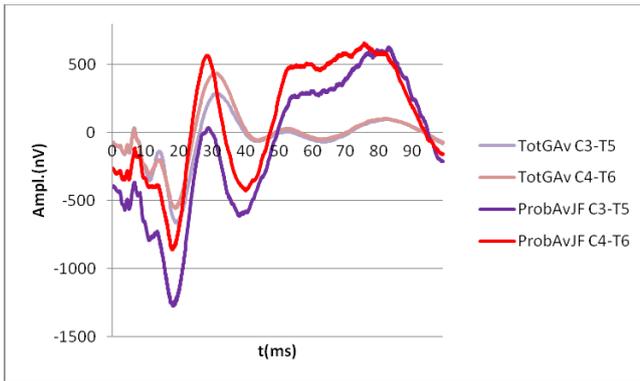
Da sich in den bisherigen Versuchen Unterschiede der Signalverläufe einzelner Individuen gezeigt haben, wurden die Mittelwerte der Probanden betrachtet und mit der Mittelwertkurve aller Probanden, Messungen und Modalitäten verglichen. Die totale Mittelwertkurve über alle Messungen hinweg hat insgesamt eine definierte Form mit deutlich ausgeprägten Latenzen und Amplituden bis Pa, danach werden die Minima und Maxima flacher (Abb. 5). Dies spricht für eine breitere Streuung der einzelnen Werte ab Pa.

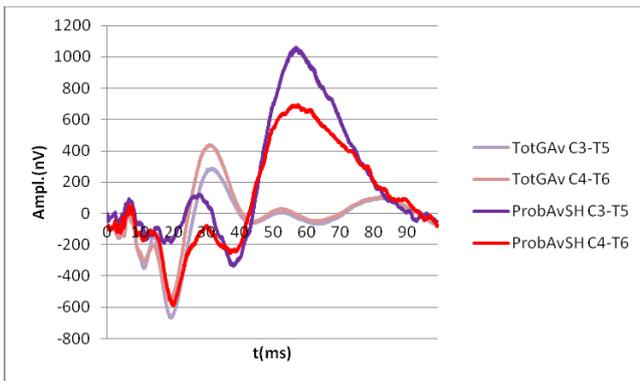
Die Mittelwertkurven aller Einzelprobanden sind in Abb. 34 einzeln dargestellt und mit der Gesamtmittelwertkurve aller Spuren unterlegt. Für jeden Probanden gingen alle Messungen, die im Rahmen dieser Arbeit von ihm gemacht wurden, in die Berechnung der Probandenmittelwertkurve mit ein, einschließlich jeder Reizintensität. Insgesamt wurde für jeden Probandenmittelwert eine Zahl von mindestens 9 bis 12 Einzelmessungen genutzt, abhängig vom Kollektiv, insgesamt also eine Messzeit von mindestens 90-120 min oder 54.540– 72.720 sweeps. Eine Verzerrung der Mittelwerte durch Artefakte ist dennoch möglich, jedoch ist davon auszugehen, dass sie durch die lange Mittelungszeit minimiert wurden.

Verschiedene Probanden können sehr individuelle, reproduzierbare Kurvenverläufe der MLAEP zeigen, die besonders in der Anzahl der Gipfel ab Nb variieren, und die sich nicht nur in ihren Amplituden, sondern auch in ihren Latenzen unterscheiden. Die Gipfel V bis Pa sind konstant bei allen Probanden vorhanden. Es lassen sich also bei allen Probanden die Gipfel V, N0, P0, Na und Pa ausmachen. Bei den Gipfeln Nb, P1, N1 und P2 dagegen besteht eine sehr große interindividuelle Variabilität. So gibt es Probanden, die nach dem Minimum Na nur noch eine große positiv-negative Potentialschwankung aufweisen (Proband BU), andere hingegen weisen noch bis zu 4 Maxima auf (Proband LK). Die Mehrzahl der Probanden besitzt 3 Maxima ab Pa, was sich auch im Mittelwert abbildet. Es zeigen sich nicht nur Unterschiede in der Anzahl der Gipfel sondern auch in ihrem Auftreten. Viele Probanden weisen 3 Maxima ab Pa auf, dies bedeutet aber nicht, dass sich bei diesen Probanden die Minima und Maxima an den gleichen Stellen befinden. Diese variieren um bis zu 6 ms.

Dagegen zeigen die beiden kontralateralen Ableitungen beim gleichen Individuum auf den unterschiedlichen Kopfseiten (C3-T5 bzw. C4-T6) einen fast identischen Kurvenverlauf.







**Abb. 34** Probandenmittelwertkurven (dunkel), überlagert von der Gesamtmittelwertkurve aller Probanden (hell), Ordinate: Amplitude in nV, Abszisse: Zeit in ms (Probandenmittelwertkurven, jeweils 90 min Messzeit). Bei dieser Darstellungsweise wird die Vielzahl individueller Muster, die wir bei den einzelnen Probanden gefunden haben, und ihr zum Teil erhebliches Abweichen vom Gesamtmittelwert deutlich.

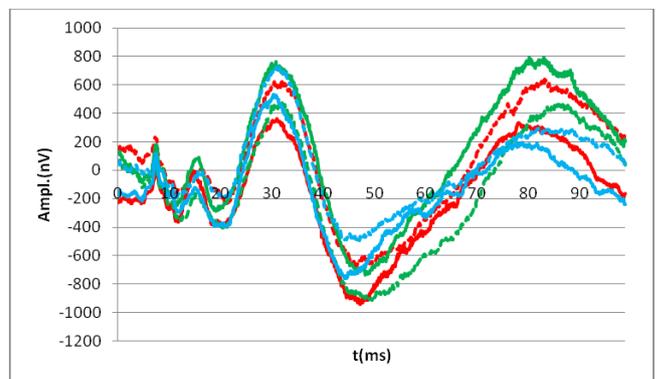
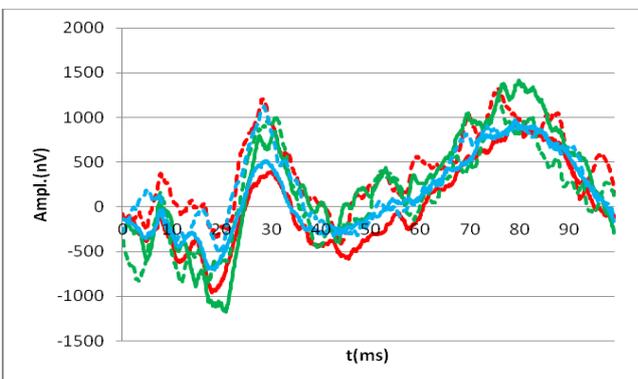
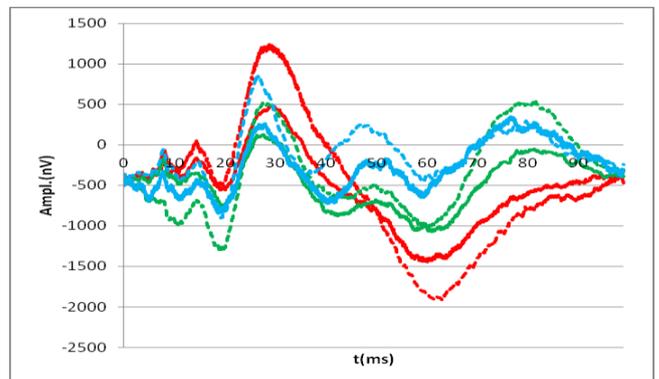
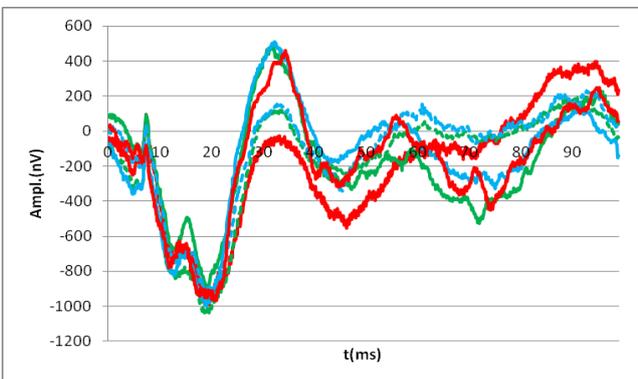
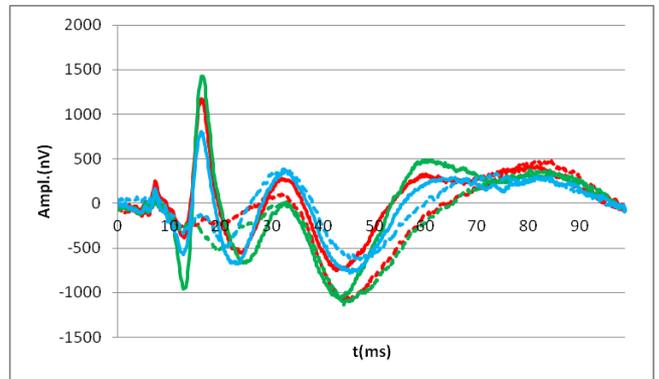
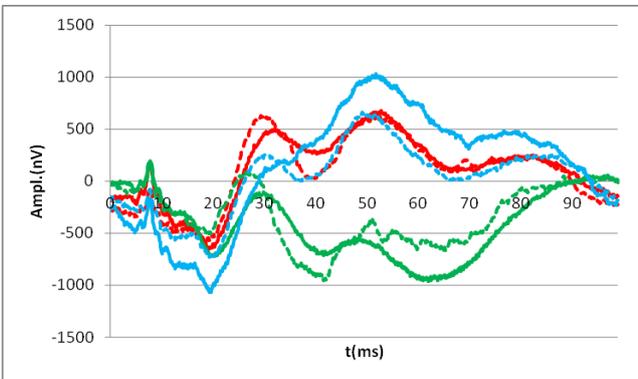
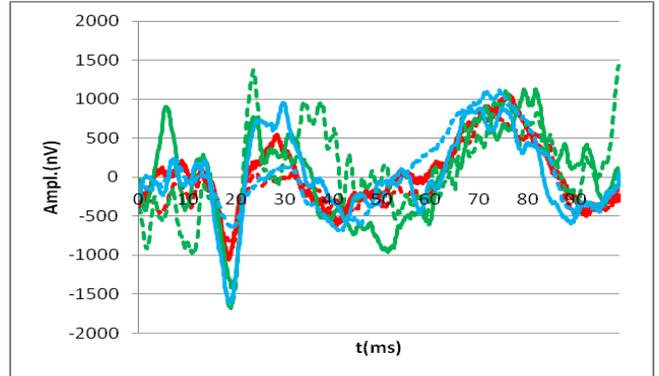
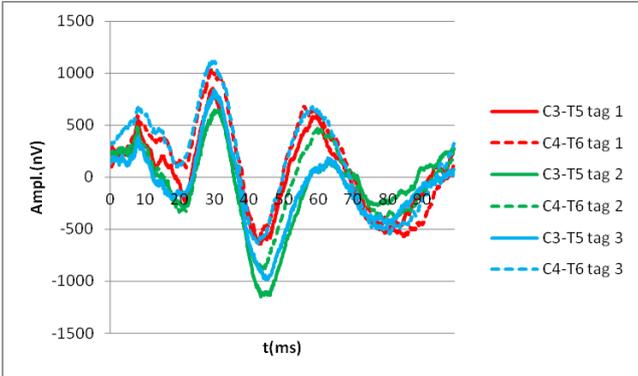
### 3.7.1 Individuelle Reproduzierbarkeit der MLAEP

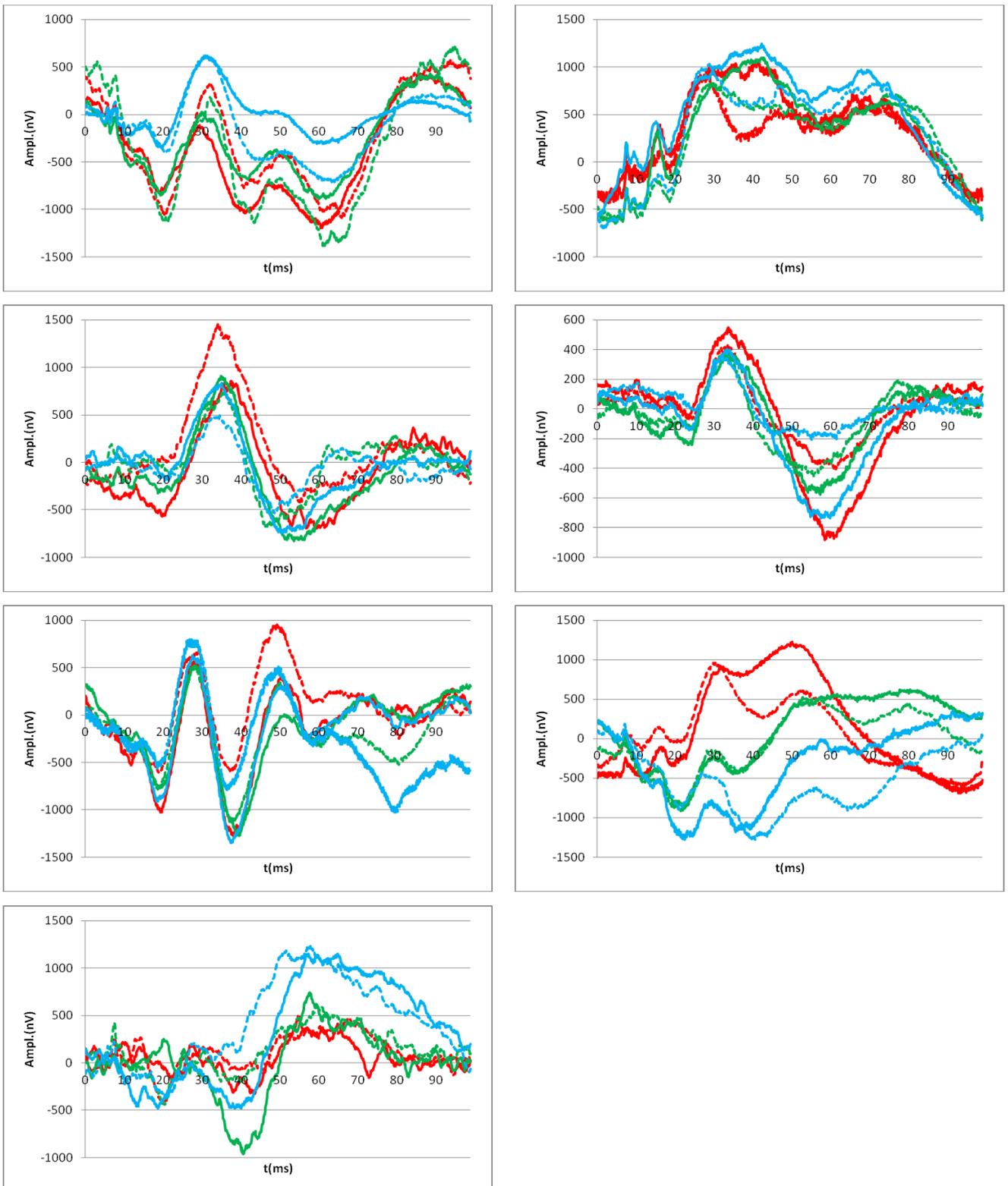
Die Reproduzierbarkeit der individuellen Muster bei verschiedenen Messanordnungen sowie im Verlauf der Zeit wurde anhand der Einzelmessungen überprüft.

#### Zeitliche Konstanz

Alle Probanden wurden an drei verschiedenen aufeinanderfolgenden Tagen vermessen. Zunächst wurde untersucht, ob an allen drei Tagen beim gleichen Probanden die individuellen Muster zu erkennen waren. Hierzu sind in Abb. 35 die Spuren der Einzelmessungen bei 40 dB von jedem einzelnen Probanden an jedem der drei verschiedenen Tage zum Vergleich übereinandergelegt. Somit ergeben sich für jeden Probanden 6 Mittelwertkurven, da jeweils die temporalen Ableitungen beider Kopfseiten (C3-T5 bzw. C4-T6) dargestellt sind. Bei den Probanden, bei denen nur monaural stimuliert wurde, sind nur die Messungen dargestellt, bei denen auf der rechten Seite mit 40 dB stimuliert wurde. Die Stimulation auf der rechten Seite wurde gewählt, da man hier von der geringsten Kontamination durch Muskelartefakte ausgehen kann. Da alle Mittelwerte nur jeweils 10 min Messzeit, also ca. 6000 sweeps umfassen, ist der Anteil des Rauschens und damit der Kontamination durch Artefakte in manchen Spuren höher als in den bisher gezeigten Mittelwerten. Es wird aus der Abb. 35 ersichtlich, dass die Muster, die man in Abb. 34 erkennen konnte, auch hier deutlich werden. Manche Spuren sind nach oben oder unten verschoben, dennoch ist die Struktur erkennbar.

Insgesamt war bei fast allen Probanden das für sie charakteristische MLAEP an allen drei Tagen der Messungen reproduzierbar.



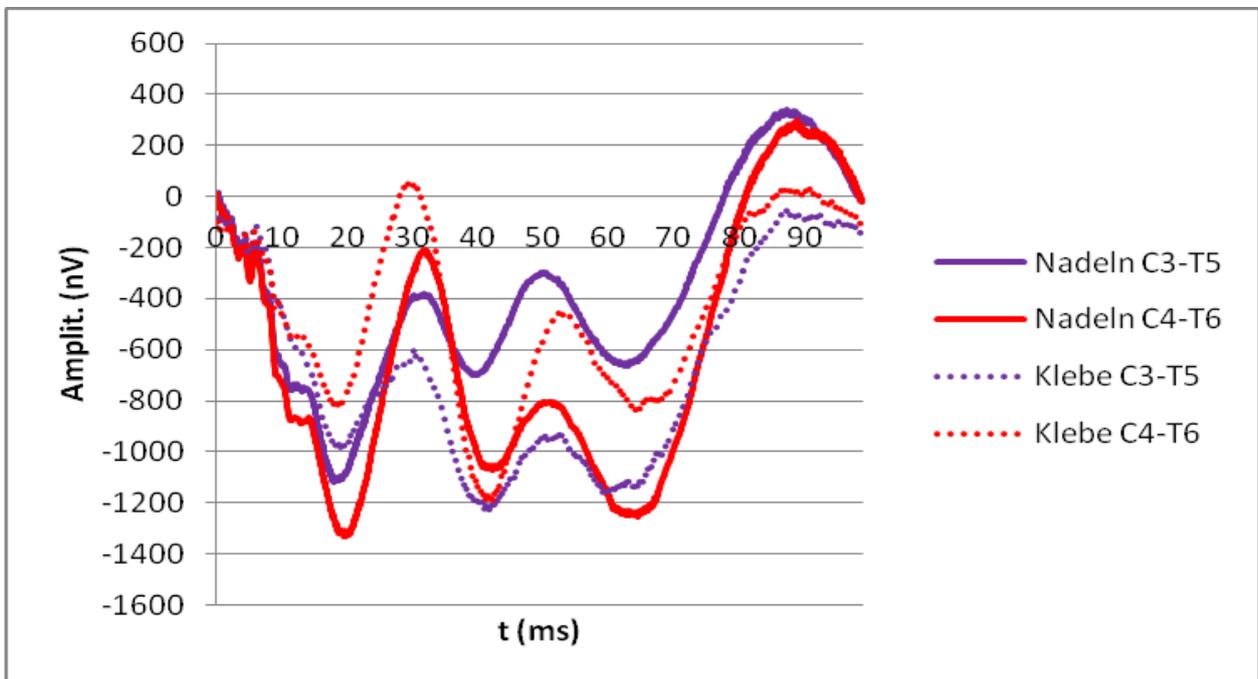


**Abb. 35** Signale der Messungen aller Probanden bei 40 dB in C3-T5 (durchgezogen) bzw. C4-T6 (gestrichelt), Tag 1-3, übereinander gelegt, 1. Messtag rot, 2. Messtag Grün, 3. Messtag blau. Die Graphen sind z. T. entlang der y-Achse verschoben, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, Abszisse Zeit in ms, Ordinate Amplitude in nV. Es sind jeweils in einer Graphik die Messdaten eines Probanden gezeigt (jeweils 10 min

Messzeit pro Kurve). An jedem Messtag ist das individuelle Muster jedes Probanden reproduzierbar. Reihenfolge der Probanden wie in Abb. 34.

Es wurde gezeigt, dass die individuellen Muster der Probanden an drei Tagen reproduzierbar sind. Als nächstes stellt sich die Frage, ob dies auch für längere Zeiträume gilt. Einige Probanden wurden im Rahmen dieser Arbeit sowohl mit Nadelelektroden als auch mit Klebeelektroden vermessen. Zwischen diesen beiden Messreihen betrug der längste Zeitabstand beim Probanden EGH 17 Monate. Da im Kapitel 3.4. ersichtlich wurde, dass zwischen beiden Elektrodenarten in Bezug auf das neurogene Signal keine wesentlichen Unterschiede bestehen und alle anderen Messmodalitäten gleich blieben, können Unterschiede des Signals auf den Zeitabstand zurückgeführt werden.

In Abb. 36 sind die Mittelwerte beider Messreihen des Probanden EGH der Ableitungen C3-T5 und C4-T6 übereinandergelegt. Auch hier zeigt sich eine Übereinstimmung im Verlauf der Graphen, die Latenzen und Amplituden stimmen mehr oder weniger überein.



**Abb. 36** Probandenmittelwerte des Probanden EGH, im Abstand von 17 Monaten gemessen, mit Klebeelektroden (gestrichelt) und mit Nadelelektroden (durchgezogen), dargestellt ist C3-T5 und C4-T6 (Messzeit jeweils 90 min). Das individuelle Muster des neurogenen Signals ist über den Zeitraum von 17 Monaten konstant reproduzierbar.

### Korrelationsanalysen

Um die Beobachtungen quantitativ zu erfassen, erfolgte eine Korrelationsanalyse der Einzelmessungen aller Probanden bei 40 dB für die Ableitungen C3-T5 und C4-T6. Es wurden jeweils die 3 Messungen gleicher Laustärke aller 3 Tage miteinander korreliert, sodass alle Probanden in jeder der 3 Korrelationsanalysen mit 3 über 10 min gemittelten Einzelspuren vertreten waren. Die Messungen bei unterschiedlichen Reizintensitäten wurden einzeln betrachtet, da diese einen Einfluss auf die Signale hat. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei den Messungen bei 40 dB gewidmet, da davon auszugehen ist, dass diese am wenigsten durch einen PAR beeinflusst wurden.

Es zeigte sich bei den Analysen, dass eine hohe Korrelation zwischen den neurogenen Signalen desselben Probanden besteht (s. Tab 5), wohingegen die Korrelation eines Individuums mit anderen Probanden um den Faktor 3,7 kleiner ist. Der Großteil der Probanden ähnelt sich selbst am meisten bezogen auf ihr MLAEP. Von den 15 Probanden gibt es 12 Individuen, deren Einzelspuren mit sich selber am besten korrelieren. Nur bei 3 Probanden ähneln die Spuren an einem der 3 Tage mehr den Spuren anderer Probanden (Einzelwerte s. Tab. 9 im Anhang).

Mittelwert aller Korrelationskoeffizienten (K)	K = 0,22
Mittelwert K mit sich selbst korreliert (Eigenkorrelation)	K = 0,71
Mittelwert K übrige Probanden (Fremdkorrelation)	K = 0,19

**Tab. 5** Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten nach Korrelation der Einzelspuren eines jeden Probanden gemessen bei 40 dB in den Ableitungen C3-T5 bzw. C4-T6. Korreliert wurde jeweils jede Messung mit den Messungen desselben Probanden (Eigenkorrelation) als auch mit den Messungen der anderen Probanden (Fremdkorrelation). Außerdem wurde der Mittelwert aller Korrelationskoeffizienten gebildet. Die Eigenkorrelation weist die höchsten Werte im Mittel auf.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen bei den Probanden CD, MK und MB werden deutlich, wenn man die Einzelspuren betrachtet (Abb. 35). Trotzdem fällt auf, dass sich die Maxima und Minima an den selben Stellen befinden. Allerdings ist das Signal zum Teil mit einem negativen oder positiven *offset* versehen. Ähnliche Verhältnisse fanden sich für alle drei Reizintensitäten, wobei die Messungen, die mit 80

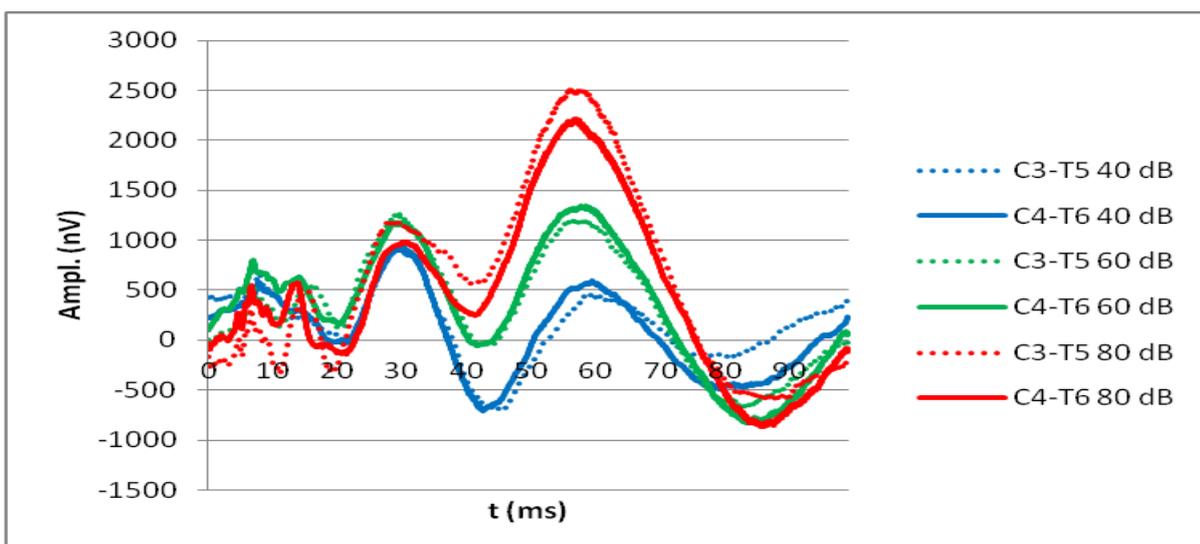
dB stimuliert wurden, etwas größere Abweichungen aufwiesen, vermutlich aufgrund des hier vermehrt auftretenden PAR (s. Tab. 10 und Tab. 11 im Anhang).

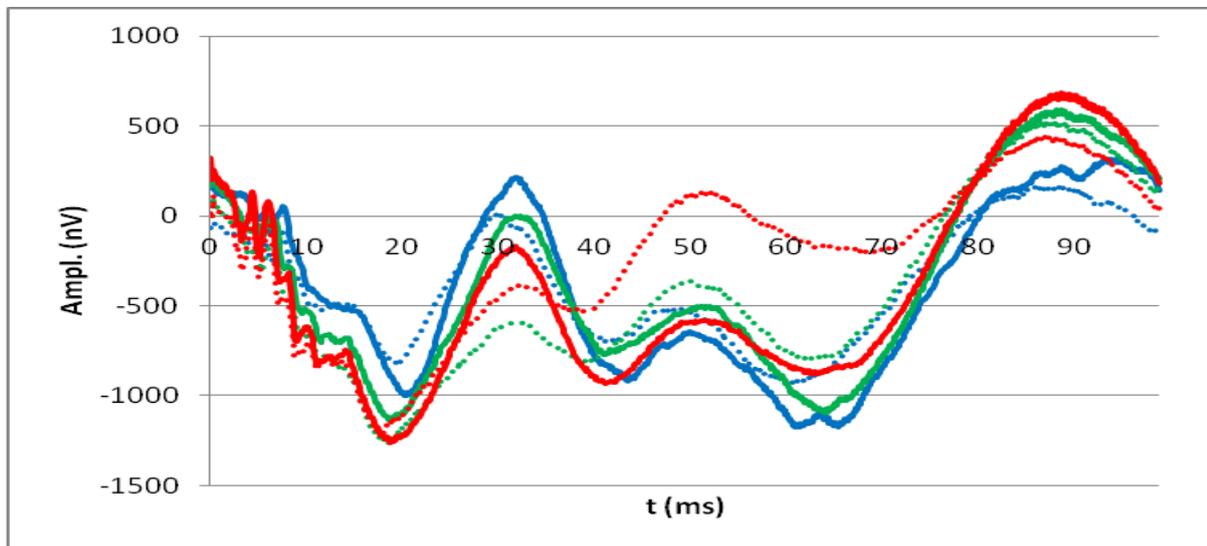
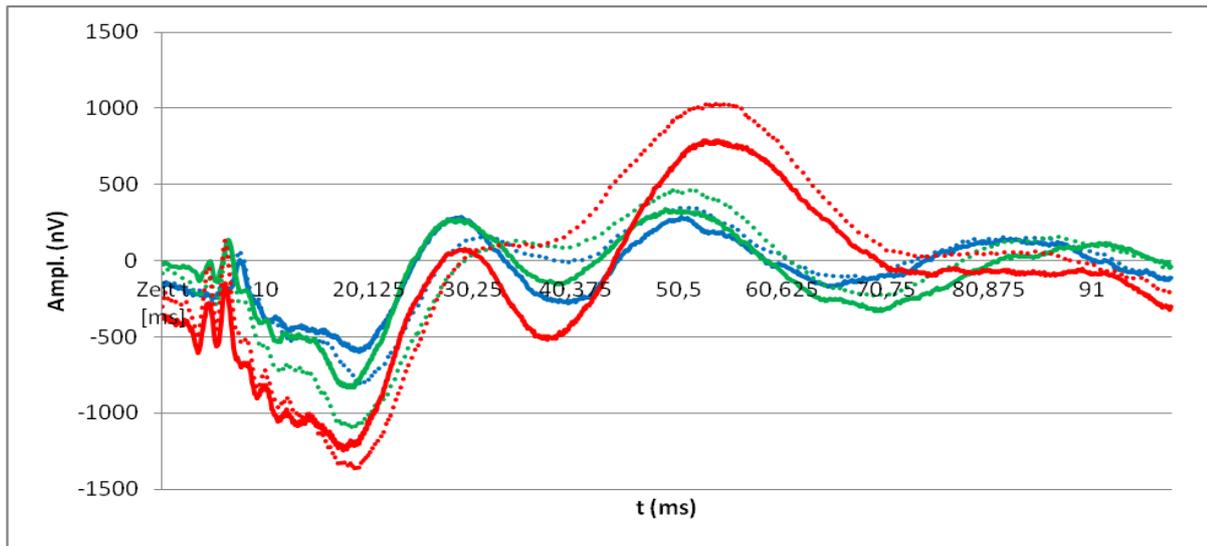
### Konstanz bei verschiedenen Elektrodenarten

Die Abb. 20 in Kapitel 3.4.2 zeigt die MLAEP von 5 Probanden, gemessen sowohl mit Nadel- als auch mit Klebeelektroden. Es zeigt sich bei allen Probanden eine hohe Übereinstimmung des neurogenen Signals bei beiden Messweisen.

### Verhalten bei unterschiedlicher Reizintensität

Im Folgenden wurde untersucht, ob die individuelle Morphologie bei demselben Probanden auch bei verschiedenen Laustärken konstant bleibt. Hierzu wurden nur die Messungen der binauralen Stimulation betrachtet (Kollektiv Nadelelektroden), um sicher zu gehen, dass Differenzen ausschließlich durch unterschiedliche Laustärken verursacht werden. Abb. 37 zeigt beispielhaft Kurvenverläufe von 3 einzelnen Probanden (Darstellung aller übrigen Probanden s. Anhang Abb. 67). Bei allen drei zeigt sich eine bei den untersuchten Laustärken reproduzierbare Morphologie der MLAEP. Nur die Veränderungen, die wie beschrieben mit steigenden Laustärken einhergehen, sind festzustellen, also Verkürzung der Latenzen und Vergrößerung der Amplituden, sowie eine besondere Abhängigkeit des Peaks P1, der auch hier bei allen 3 Beispielen im Vergleich zu den anderen Maxima stärker mit seiner Amplitude ansteigt.





**Abb. 37** Änderung der Latenzen und Amplituden der individuellen Signalmuster anhand des Beispiels von drei Einzelprobanden. Konstante Morphologie des AEP der Probanden KB, CD und EGH bei verschiedenen Reizintensitäten, Unterschiede bestehen im Rahmen der bereits beschriebenen Abhängigkeit des Signals von der Reizintensität, blau 40 dB, grün 60 dB, rot 80 dB (jeweils Probandenmittelwertkurven mit je 30 min Messzeit).

### 3.7.2 Stabilität der einzelnen Abschnitte des MLAEP

Es hat sich bisher gezeigt, dass das MLAEP eine individuelle Morphologie besitzt. Trotzdem gibt es einige Strukturen, die bei allen hier untersuchten Probanden gleichermaßen vorkommen. Mithilfe der Korrelationsanalyse sollte ermittelt werden, welche Abschnitte des MLAEP individuell sind und welche Bereiche andererseits auch mit anderen Probanden sehr gut korrelieren und daher für eine vergleichende Betrachtung geeignet sind. Dazu wurden einzelne Abschnitte des MLAEP der Berechnung der Korrelationsko-

effizienten unterzogen. Es wurde eine Anzahl verschiedener Abschnitte betrachtet, wobei sich die Unterteilung an morphologischen Merkmalen orientierte.

Da im Zeitraum unmittelbar nach dem Reiz die BAEP auftreten, die in Ursprung und Verhalten losgelöst von den MLAEP zu betrachten sind, wurden die ersten 10 ms nach dem Reiz gesondert betrachtet. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, da der Mittelwert von  $N_0$ , dem ersten Peak des MLAEP, beim vorliegenden Probandenkollektiv bei 11,0 ms (Standardabweichung 0,97) liegt, und dieser bei allen Probanden mehr als 10 ms nach dem Klick auftritt.

Außerdem wurden die Korrelationskoeffizienten der MLAEP im Abschnitt 10-35 ms sowie 35-100 ms nach dem Reiz bestimmt. Mit dieser Einteilung sollte gewährleistet werden, dass man die interindividuell relativ konstanten Gipfel einerseits und die relativ variablen Gipfel andererseits zusammenfasst. Der Zeitpunkt 35 ms wurde gewählt, weil sich der Mittelwert des Gipfels  $P_a$  bei 30 ms befindet. Somit kann man davon ausgehen, dass bei einer Grenze bei 35 ms der Gipfel mit eingeschlossen ist, wohingegen der Peak  $N_b$ , der sich im Mittel bei diesem Kollektiv bei 42 ms befindet, ausgeschlossen ist. Die Variabilität der späten Gipfel ab einschließlich  $N_b$  fällt bereits beim visuellen Vergleich der Signale ins Auge. Mit der Bestimmung der Korrelationskoeffizienten ist eine Möglichkeit der Quantifizierung dieser Unterschiede im Kurvenverlauf gegeben.

Die MLAEPs der einzelnen Probanden bei den verschiedenen Laustärken wurden für die definierten Zeiträume einer Korrelationsanalyse unterzogen. Betrachtet werden die MLAEP der Ableitungen C3-T5 und C4-T6, für jeden Probanden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Laustärken. Die Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten für die einzelnen Zeitabschnitte sind in der Tab. 6 dargestellt. Für jeden Probanden wurden die Ergebnisse der Messungen von 3 Tagen miteinander und mit den Messungen aller anderen Probanden korreliert. Hier sind nur die Mittelwerte bei 40 dB der Ableitungen C3-T5 bzw. C4-T6 wiedergegeben, da bei dieser Laustärke davon auszugehen ist, dass das MLAEP am wenigsten durch Muskelartefakte im Bereich von 10-15 ms beeinflusst wird.

Die Tabelle zeigt zudem die Mittelwerte der bereits oben gezeigten Ergebnisse im Bereich 0-100 ms, die veranschaulichen, dass die einzelnen Probanden am besten mit sich selber korrelieren. In den unterschiedlichen Zeitabschnitten bleibt dies bestehen, allerdings ändern sich die Verhältnisse der einzelnen Korrelationskoeffizienten zueinander.

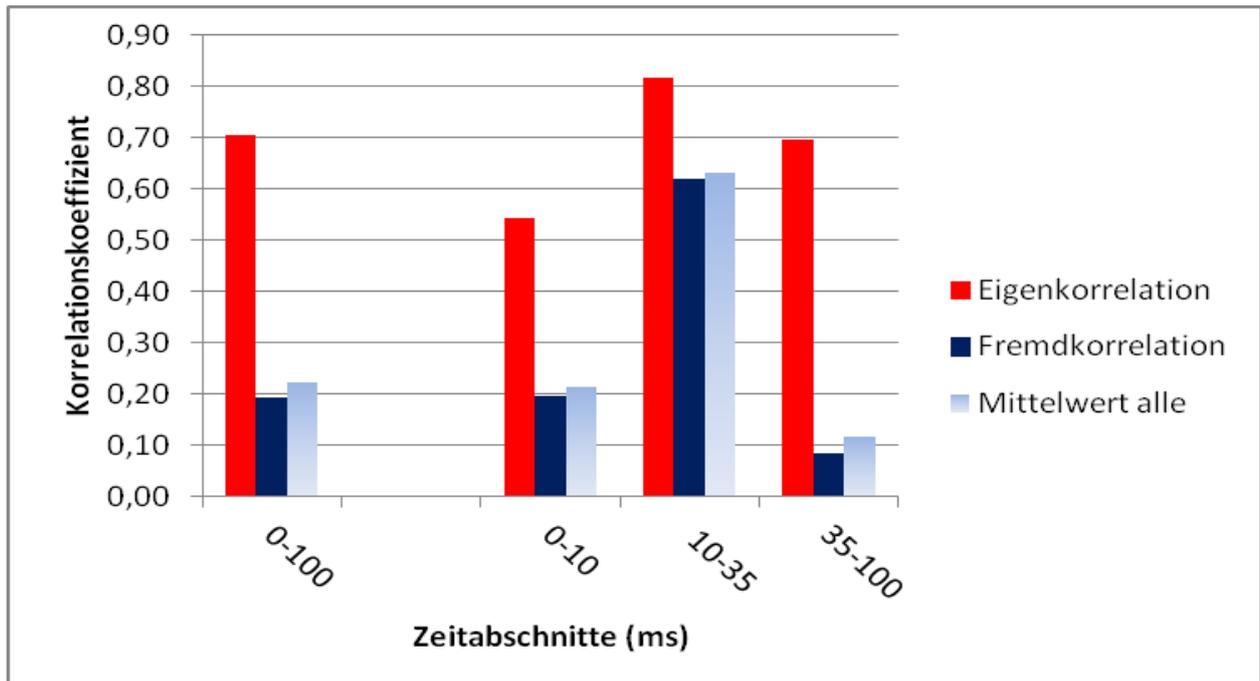
Zeitraum nach Reiz (ms)	0-100	0-9,875	10-34,875	35-100
Eigenkorrelation	0,71	0,54	0,82	0,7
Fremdkorrelation	0,19	0,19	0,62	0,08
Korrelation nicht am besten mit selbst (%):	5,2 %	18,1 %	18,1 %	4,8 %

**Tab. 6** Korrelationskoeffizienten der Einzelmessungen der Probanden bei 40 dB für die einzelnen Zeitabschnitte des MLAEP nach dem Reiz. Die niedrigsten Werte für die Fremdkorrelation mit gleichzeitig einem hohen Wert für die Eigenkorrelation ergeben sich für den Zeitraum zwischen 35 und 100 ms nach dem Klick, d.h. hier ist die Ausprägung der individuellen Muster am deutlichsten. Etwa 5 % der Signale korrelieren in diesem Zeitraum mit den Signalen anderer Probanden besser als mit den Messungen, die vom gleichen Probanden stammen.

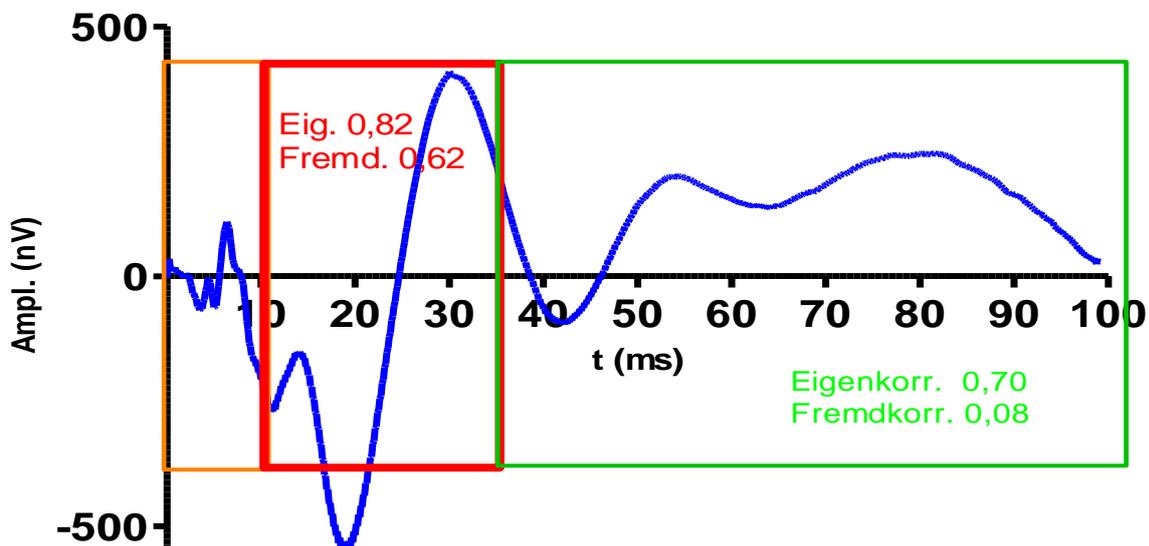
Dies zeigt sich auch in der Abb. 38, in der dargestellt ist, dass die Korrelationskoeffizienten der Eigenkorrelation in allen Zeitabschnitten am höchsten ist. Die Ähnlichkeit der Signale im Vergleich zwischen den einzelnen Probanden, also die Fremdkorrelation, variiert jedoch stark. So zeigt sich im Zeitraum zwischen 35 und 100 ms wenig Übereinstimmung zwischen einzelnen Probanden, d.h. der Korrelationskoeffizient für die Fremdkorrelation ist niedrig, wohingegen der Koeffizient für die Eigenkorrelation hoch ist. Zwischen 10 und 35 ms ist die Fremdkorrelation besser, das heißt, die Gipfel sind hier interindividuell weniger variabel als im übrigen Signal.

Es zeigt sich somit, dass es einen Abschnitt von 25 ms gibt, in dem die Muster von unterschiedlichen Probanden am meisten Übereinstimmungen aufweisen. Dies ist der Zeitraum von 10-35 ms. Der Rest des MLAEP weist eine individuelle, reproduzierbare Morphologie auf, ersichtlich an den hohen Werten der Eigenkorrelation. Einzig im Bereich des BAEPs bestand eine individuelle Variabilität, erkennbar am im Vergleich niedrigeren Wert der Eigenkorrelation für den Zeitraum 0-10 ms.

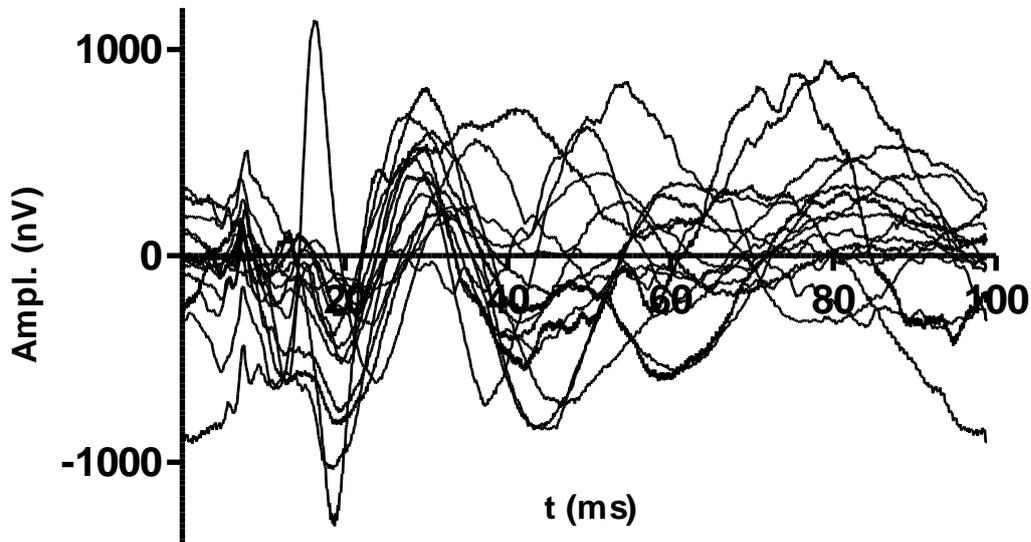
Die Abb. 39 verdeutlicht mithilfe eines Schemas, in welchem Bereich des MLAEP die Signale individuell verschieden sind und in welchem Bereich sie interindividuelle Übereinstimmungen aufweisen, was den Zeitraum zwischen 10-35 ms und somit die Gipfel N0, P0, Na und Pa umfasst und Nb als variablen Gipfel ausschließt.



**Abb. 38** Korrelationskoeffizienten der Einzelspuren aller Probanden bei 40 dB, Mittelwerte, für die verschiedenen Zeitabschnitte nach dem Reiz. Deutlich wird, dass besonders der Zeitraum zwischen 35-100 ms nach dem Reiz ein hochindividuelles Muster aufweist, was sich einem hohen Koeffizienten für die Eigen- und einem niedrigen für die Fremdkorrelation niederschlägt.



**Abb. 39** Schema des MLAEP mit den Mittelwerten der Korrelationskoeffizienten der jeweiligen Abschnitte für Eigen- und Fremdkorrelation zwischen allen Probanden. Rot umrandet ist der Bereich mit den höchsten Übereinstimmungen und somit höchsten Werten der Korrelationskoeffizienten für Fremdkorrelation zwischen allen Probanden.



**Abb. 40** Überlagert sind alle Spuren der einzelnen Probandenmittelwertkurven bei 40 dB in C3-T5. Es zeigt sich bei dieser Darstellung eine besonders hohe Übereinstimmung aller Signalspuren im Zeitraum von etwa 20-35 ms, was die Peaks Na und Pa umfasst. Zudem wird die starke Divergenz der Spuren ab dem Gipfel Pa deutlich.

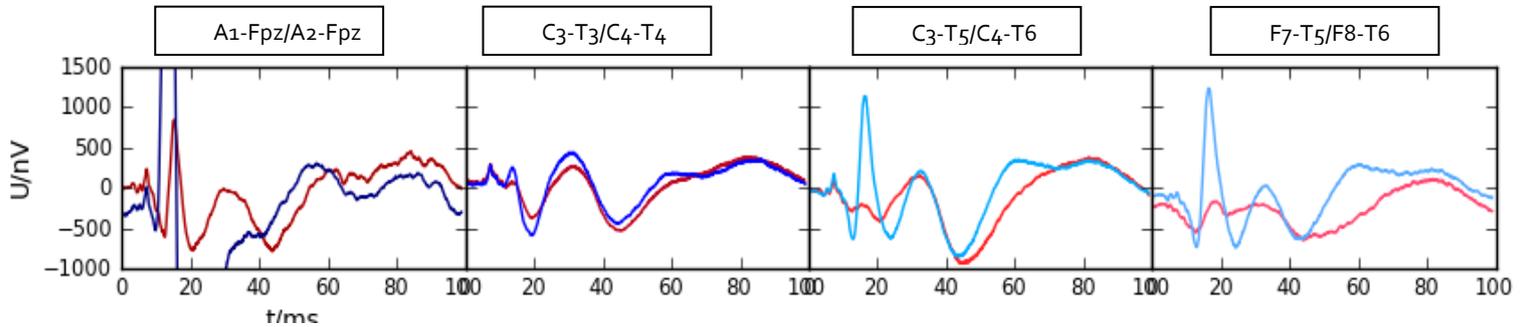
### 3.7.3 Verhalten des PAR

Das Auftreten des PAR ist nicht nur interindividuell verschieden, sondern auch intraindividuell. Mitunter änderte sich die Ausprägung des myogenen Signals im Verlauf einer Messung. Im Folgenden wird das Auftreten des Reflexes bei einzelnen Probanden untersucht.

#### Auftreten des PAR an verschiedenen Elektrodenpositionen

In der Arbeit von Strassmann wurde vermutet, dass sich die temporalen Ableitungen besser als andere wegen der hier beobachteten Abwesenheit des PAR zur Messung des MLAEP eignen. Bei Betrachtung der Einzelmessungen zeigte sich jedoch, dass auch in den temporalen Ableitungen bei verschiedenen Probanden vereinzelt ein PAR auftrat. Dies stand immer im Zusammenhang mit einem besonders großen PAR in A1-Fpz. Abb. 41 zeigt ein Beispiel hierfür. Im Einklang mit der Beobachtung, dass der PAR auf der linken Seite in der Regel größer ist, zeigt sich kein PAR in C4-T6. Insgesamt weisen von 15 Probanden 5 zeitweise einen PAR in C3-T5 auf, 3 davon ausschließlich

bei 80 dB Stimulationslautstärke. Ein PAR trat nie ausschließlich in C3-T5 oder in einer der anderen temporalen Ableitungen auf, es war immer auch A1-Fpz mit betroffen.

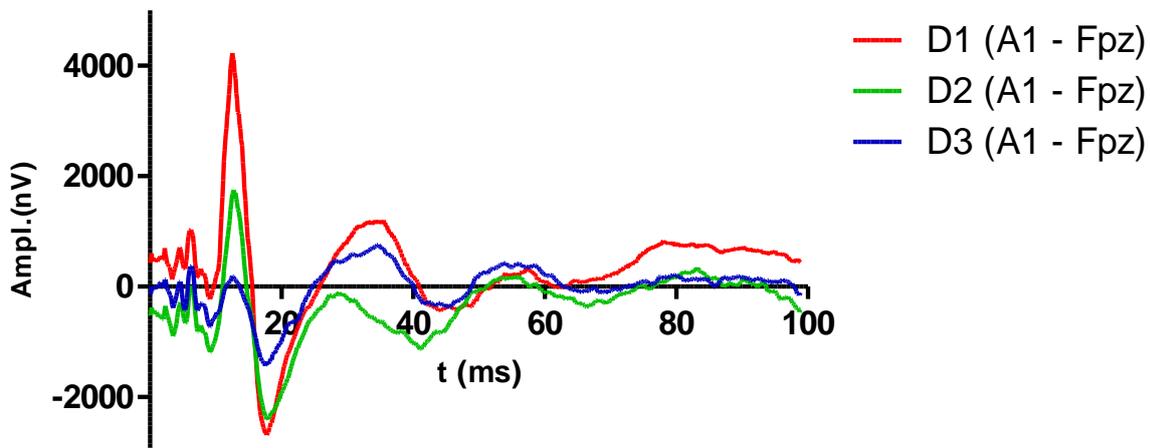


**Abb. 41** Beispiel für das Auftreten des PAR auch in den Kanälen C3-T5 und F7-T5 (Proband TB, Mittelwertkurve aller Messungen bei 40 dB, 30 min Messzeit). Es wird jedoch deutlich, dass der PAR in C3-T5 sehr viel kleiner ist als in A1-Fpz (rot: rechtsseitige Ableitungen, blau: linksseitige Ableitungen). Der PAR in A2-Fpz ist sehr viel kleiner, entsprechend besteht kein PAR in den übrigen rechtsseitigen Ableitungen.

#### Intraindividuelle Variabilität

Der PAR zeigte auch bei verschiedenen Messungen desselben Probanden eine hohe Variabilität. Auch bei konstanten Ableitebedingungen änderten sich die Amplitude und damit die Verzerrung des neurogenen Signals in unvorhersehbarer Weise. Selbst innerhalb einer Messung verändert sich der PAR häufig, oft wird er im Verlauf einer Sitzung, vermutlich aufgrund zunehmender Entspannung, kleiner. Unten aufgeführt ist

Abb. 42 als Beispiel für die unterschiedliche Ausprägung des PAR eines Probanden in A1-Fpz an 3 Messtagen trotz konstanter Messbedingungen.



**Abb. 42** Variables Auftreten des PAR an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bei der Probandin MK, Messungen mit 80 dB (Tag 1 rot, Tag 2 grün, Tag 3 blau). Dargestellt ist jeweils die Spur aus A1-Fpz, unterschiedliche Ausprägungen des PAR an den verschiedenen Tagen, bei dieser Probandin vom 1. bis zum 3. Tag abnehmend (jeweils 10 min Messzeit).

### 3.7.4 Zusammenfassung Kapitel 3.7

1. Alle Probanden zeigen individuelle Signalmuster des MLAEP, es besteht oft eine hohe interindividuelle Variabilität.
2. Die Individualität der Signale zeigt sich besonders in der Ausprägung der Gipfel ab Pa.
3. Die individuellen Muster sind reproduzierbar und über längere Zeiträume hinweg konstant. Sie werden nicht durch die Elektrodenart und nur minimal von der Reizintensität beeinflusst.
4. Der Zeitraum zwischen 10 und 35 ms nach dem Reiz ist der Bereich des MLAEP mit der höchsten Übereinstimmung zwischen den Signalmustern aller Probanden. Er umfasst die Gipfel N0, P0, Na, und Pa. Der Zeitraum zwischen 35 und 100 ms ist dagegen individuell ausgeprägt.
5. Der PAR zeigt eine hohe intraindividuelle Variabilität. Er ändert sich beim gleichen Probanden oft innerhalb einer Messung.
6. Die temporalen Ableitungen C3-T5 und C4-T6 zeigen im Vergleich zu den frontomastoidalen Ableitungen sehr viel seltener einen PAR, und nur dann, wenn auch die frontomastoidalen einen PAR aufweisen.

### **3.8 Einflussnahme durch die elektrische Grundaktivität des Gehirns**

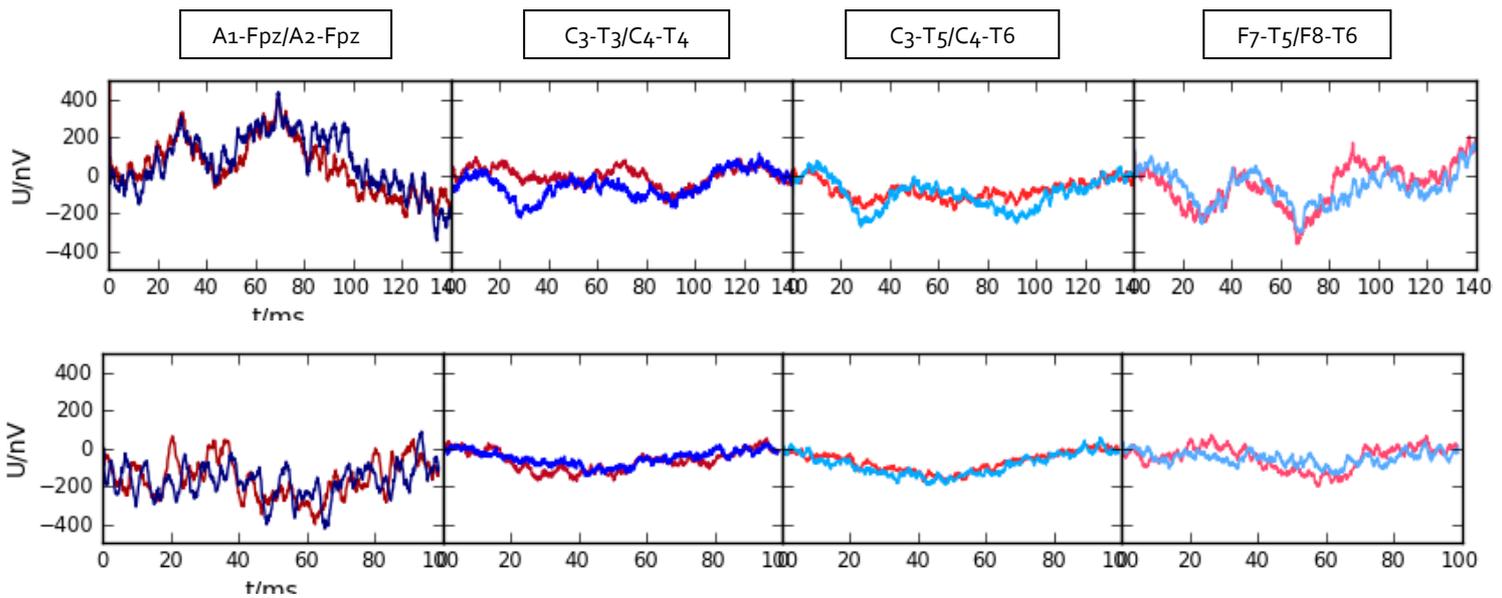
#### **3.8.1 Messungen ohne Stimulation**

Zur Abschätzung des Anteils der Kontamination des MLAEP, die durch spontane elektrische Potentiale des Gehirns entsteht und als EEG ableitbar ist, dienten Messungen, die ohne akustische Stimulation durchgeführt wurden.

Die spontanen elektrischen Potentialschwankungen werden durch das Mitteln der gemessenen Signale minimiert. Da das MLAEP kleinere Amplituden aufweist als das EEG (0,5  $\mu\text{V}$  bis 1,5  $\mu\text{V}$  im Vergleich zu bis zu 100  $\mu\text{V}$ ), benötigt man eine gewisse Anzahl von gemittelten Einzelspuren, um das AEP aus dem elektrischen Rauschen des Gehirns zu extrahieren. Durch wiederholtes Mitteln einzelner Sweeps wird somit die Amplitude des sich zufällig zum Reiz verhaltenden Rauschens immer kleiner, während das in fester zeitlicher Beziehung zum Reiz stehende AEP deutlicher hervortritt.

Die Messungen ohne Stimulation, die an 2 Probanden in 4 verschiedenen Messungen mit 10 min Messzeit durchgeführt wurden, sollten Aufschluss über den Anteil des Rauschens an der Amplitude des MLAEP erbringen. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass geprüft werden kann, ab welcher Amplitude bei welcher Anzahl von Mittelungen man eine bestimmte Struktur im AEP als zu dem Signal zugehörig betrachten kann.

Das gemessene Signal wurde betrachtet, als ob eine Stimulation stattgefunden hätte und mit einer Rate von 10,1 Hz bzw. 7,1 Hz gemittelt. Es zeigte sich, dass nach 21 min Messzeit bzw. 12.726 gemittelten Sweeps bei 10,1 Hz Mittelungsrate oder 8.946 Sweeps bei 7,1 Hz Amplitudenschwankungen von 600-800 nV bestehen (s. Abb. 43).

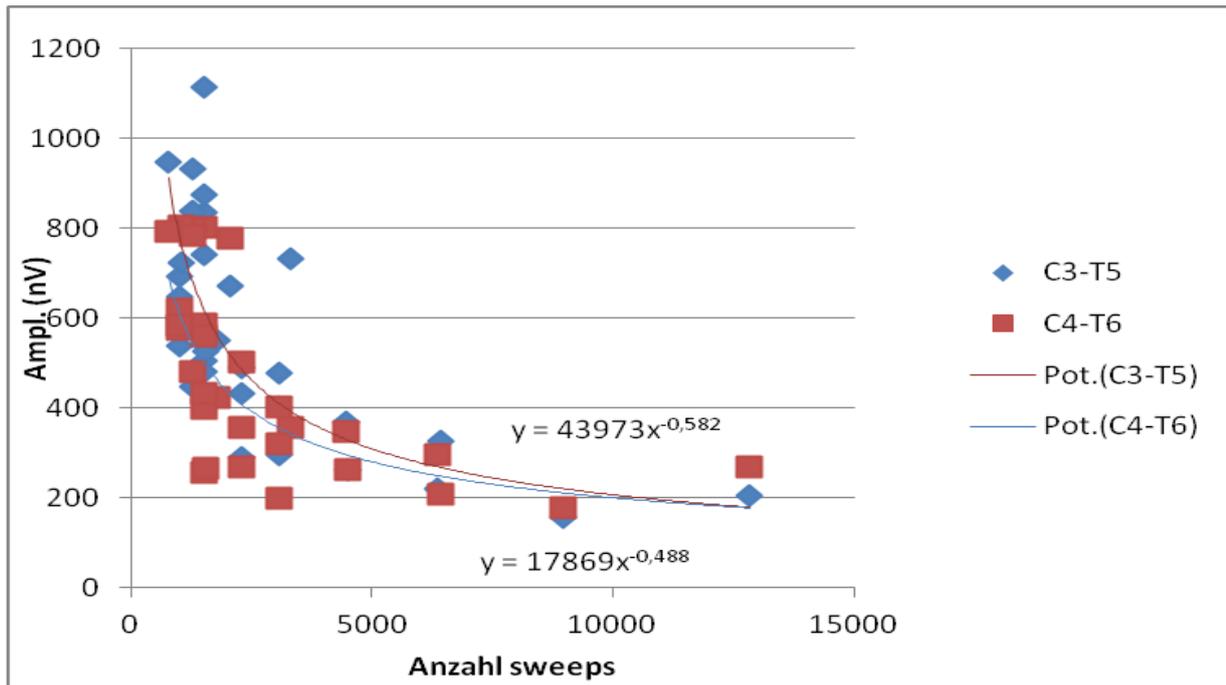


**Abb. 43** Oben: Nullmessung ohne Stimulation, Mittelungsrate 7,1 Hz (Mittelungszeit 21 min bzw. 8979 Sweeps); Unten: Nullmessung ohne Stimulation, Mittelungsrate 10,1 Hz (Mittelungszeit 21 min bzw. 12841 Sweeps). Die Abbildung zeigt die Mittelwertkurven der beiden Probanden, die ohne Stimulation vermessen wurden, was dazu dienen sollte, die Größe des elektrischen Rauschens abzuschätzen.

### Größe der Amplituden

Um die Zunahme der Amplituden der Nullmessung mit abnehmender Messdauer zu ermitteln, wurden die Messungen in immer kleinere Zeiteinheiten aufgeteilt und jeweils die Amplitude des Signals bestimmt. Hierbei wurden wie bisher nur die Kanäle C3-T5 bzw. C4-T6 betrachtet. Ein Peak wurde nur bei einer Dauer von mehr als 1 msec als Maximum bzw. Minimum gezählt. Der Abstand zwischen Maximum und Minimum einer Potentialschwankung wurde als Amplitude der Nullmessung bezeichnet. Es wurden die maximalen Amplituden bei einer Mittelungsdauer von 21 min, 10,5 min, 5,25 min und 2,5 min bestimmt und gegen die Anzahl der gemittelten Sweeps aufgetragen (s. Abb. 44). Da stets der gesamte Messzeitraum von 21 min betrachtet wurde, ergeben sich bei der Betrachtung der kürzeren Zeiträume entsprechend mehr Datenpunkte.

Hierbei zeigte sich eine kontinuierliche Abnahme der beiden Amplituden, die mit Potenzfunktionen beschrieben werden können (s. Abb. 44).



**Abb. 44** Abnahme der Amplituden der Nullmessungen mit Zunahme der Anzahl der gemittelten sweeps für die Kanäle C3-T5 bzw. C4-T6. Das Hintergrundrauschen des Gehirns zeigt eine Abnahme in Form einer Potenzfunktion mit der Dauer der Messung bzw. der Anzahl der gemittelten sweeps.

### 3.8.2 Anteil der Kontamination am Signal

Wenn man das Ergebnis von den beiden Probanden auch auf den Rest der Messungen übertragen würde, kann man nun mithilfe der Potenzfunktion aus Abb. 44 die Größe der Kontamination, d.h. den Anteil des Rauschens an der Amplitude des AEP, näherungsweise bestimmen. So zeigt sich bei einer Mittelung über 21 Minuten noch eine Amplitude der spontanen Aktivität von etwa 200 nV. Für den Gesamtmittelwert mit einer Messdauer von 3907 min Gesamtzeit bei 10,1 Hz oder 2.367.975 Sweeps bedeutet das laut Formel in der Legende der Abb. 44 einen Anteil der Kontamination am neurogenen Signal von ca. 0,008  $\mu\text{V}$  der linken Kopfhälfte bzw. 0,014  $\mu\text{V}$  der rechten Kopfhälfte. Damit wäre die Kontamination bei einer maximalen Amplitude des Gesamtmittelwertes von etwa 0,9  $\mu\text{V}$  als gering einzustufen. Der Anteil nicht zum Signal zugehöriger Potentialschwankungen beträgt 1,2 %.

### 3.8.3 Zusammenfassung Kapitel 3.8

1. Die Amplitude des Rauschens nimmt durch das Mitteln kontinuierlich ab.
2. Die Reduktion des Rauschens zeigt eine Abnahme in Form einer Potenzfunktion.

- Nach 20 min Mittelungszeit besteht immer noch eine Beeinflussung des MLAEP durch elektrisches Rauschen in der Größenordnung von +/- 100 nV.

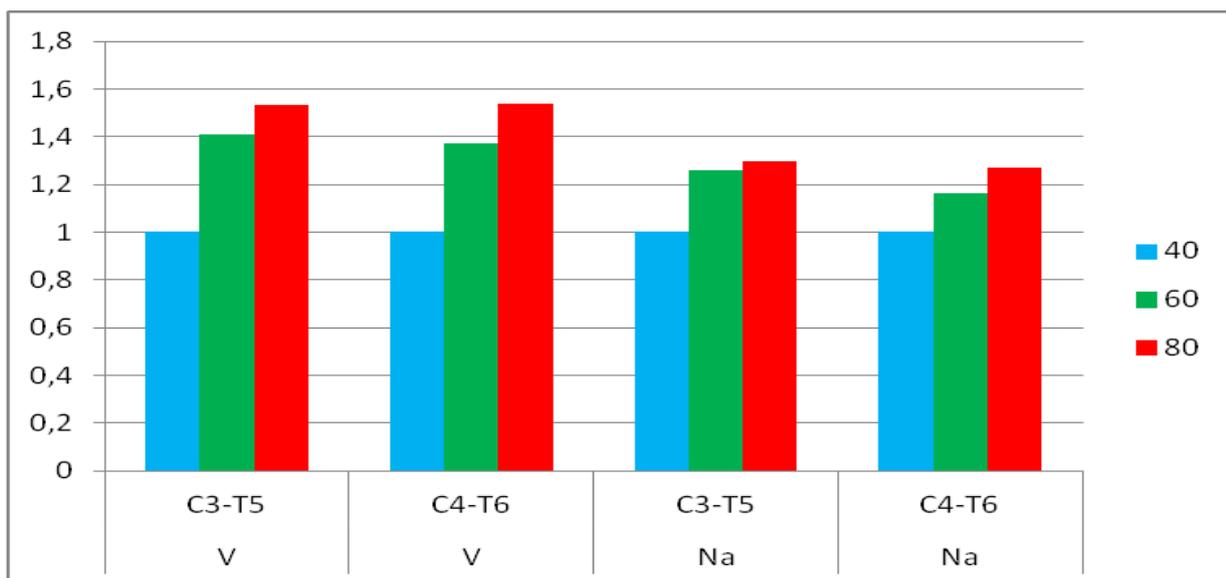
### 3.9 Verhalten der BAEP

Die BAEP als frühe Komponente des AEP sind aufgrund ihrer Generierung in Hörnerv und Hirnstamm relativ unabhängig von höheren kognitiven Prozessen, Vigilanz und medikamentösen Einflüssen (Scheller et al., 2009). Sie eignen sich daher als Kontrollfaktor für die Reiztransduktion des MLAEP.

Der Gipfel V ist das am deutlichsten erkennbare Maximum des BAEP. Er besitzt aufgrund dessen eine besondere Bedeutung für die Messung des MLAEP. Er wird hier stellvertretend für das BAEP genauer betrachtet werden. Es soll untersucht werden, in welchem Zusammenhang BAEP und MLAEP stehen, und ob es möglich ist, die Amplitude des Gipfels V des BAEP als Normierung für das MLAEP zu nutzen.

#### 3.9.1 Amplituden

Der Gipfel V zeigt ähnlich wie die frühen Peaks des MLAEP eine Abhängigkeit der Amplitude von der Reizintensität, mit der das Hörorgan gereizt wird. Diese ist annähernd linear. In Abb. 45 wird ersichtlich, dass der Peak V jedoch im stärkeren Maße zunimmt als die Amplitude Na-Pa. Es zeigt sich ein unterschiedliches Verhalten beider Gipfel.

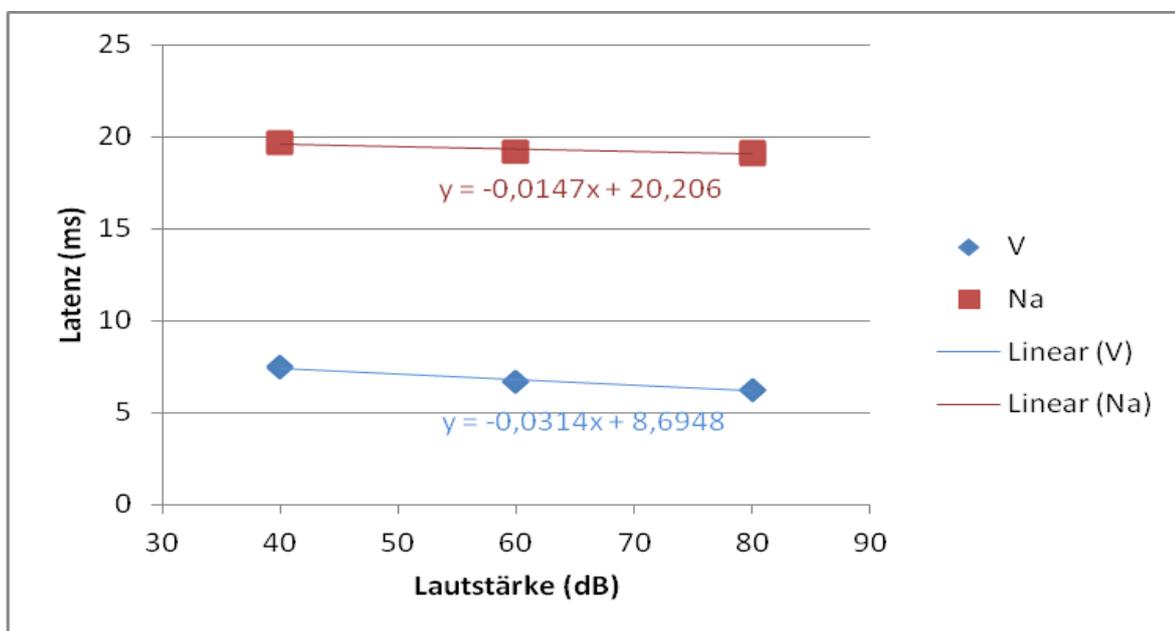


**Abb. 45** Prozentuale Zunahme der Amplituden der Gipfel V und Na bei steigenden Laustärken anhand der Ableitungen C3-T5 und C4-T6. Die Amplitude zeigt eine stärkere

prozentuale Zunahme bei zunehmender Reizintensität, das Verhalten beider Maxima in Bezug auf Änderungen des Reizes ist nicht übereinstimmend (Mittelwerte der Messungen mit binauraler Stimulation, 10 Probanden, 900 min Messzeit).

### 3.9.2 Verkürzung der Latenzen

Der Peak V des BAEP zeigt eine Verkürzung seiner Latenz bei steigender Reizintensität. Liegt der Mittelwert der Probanden der binauralen Stimulation mit 40 dB links (C3-T5) bei 7,34 ms und rechts (C4-T6) bei 7,5 ms, so verkürzt er sich bei 60 dB auf 6,63 ms rechts und links ebenfalls 6,63 ms. Bei einer weiteren Steigerung der Reizintensität um 20 dB auf 80 dB verkürzt sich die Latenz auf 6,13 ms links bzw. 6,25 ms rechts. Es zeigt sich, dass sich mit steigender Reizintensität nicht nur die Amplituden des BAEP und des MLAEP in verschiedenem Ausmaß ändern, sondern sich auch die Latenzen in unterschiedlichem Maße verkürzen. Aus der Steigung der Trendlinie in Abb. 46 geht hervor, dass sich die Latenz des Peaks V stärker verkürzt als die Latenz des Gipfels Na. Auch hier zeigen MLAEP und BAEP unterschiedliche Reaktionen auf Änderungen der Reizintensität.

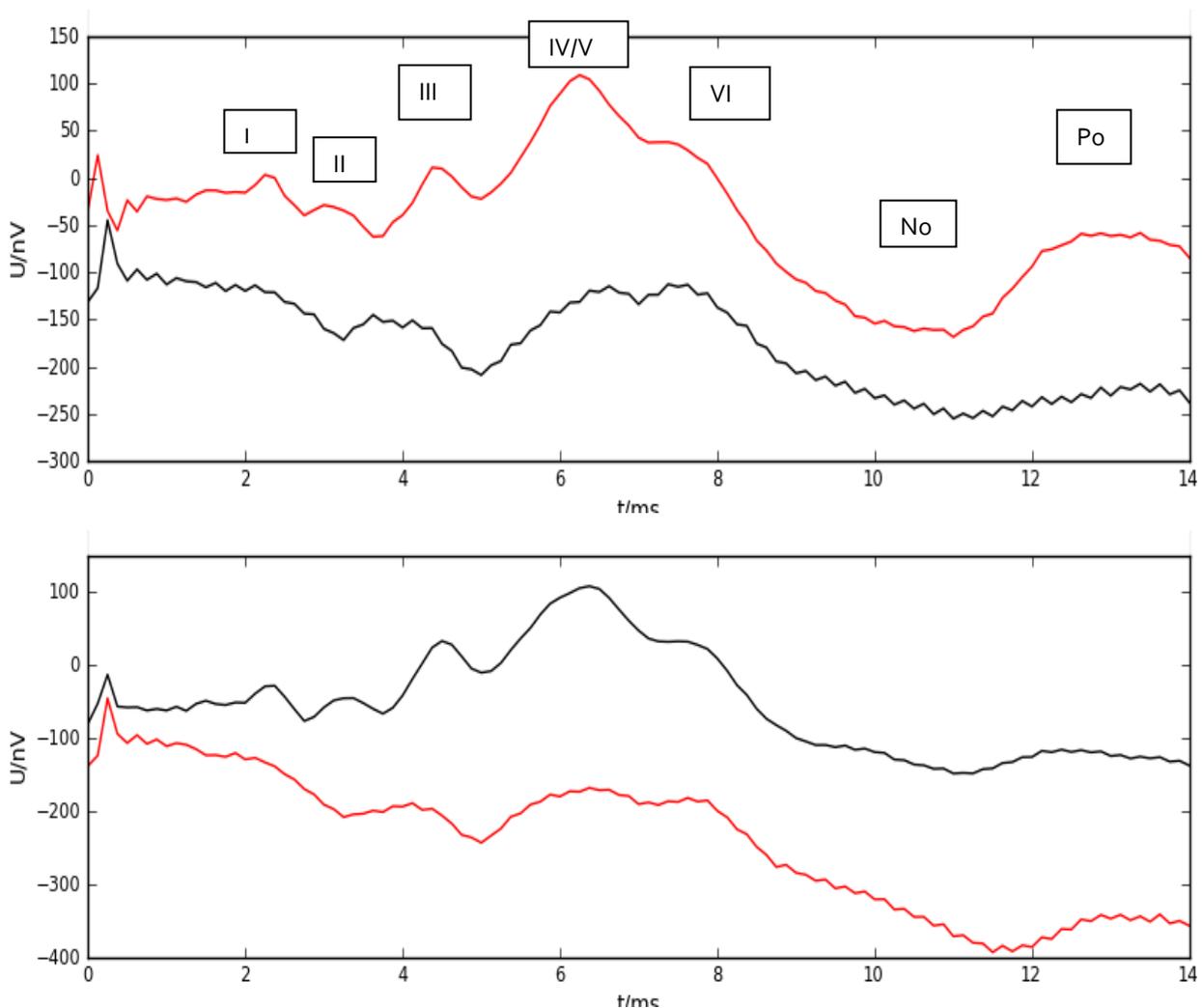


**Abb. 46** Verkürzung der Latenzen des Ver-Peaks und des Gipfels Na mit steigender Reizintensität, Mittelwerte der binauralen Stimulation (10 Probanden, 900 min Messzeit, Ableitung C3-T5). Anhand der Steigung der beiden Graphen wird eine voneinander abweichende Reaktion der Latenzen der beiden Gipfel deutlich.

### 3.9.3 Verhalten bei monauraler Stimulation

In Abb. 47 sind die BAEP in den ersten 14 ms nach dem Reiz dargestellt, sowohl bei Stimulation rechts als auch bei Stimulation links (C3-T5 und C4-T6). Deutlich wird in den zur Stimulation kontralateralen Ableitungen das Fehlen der ersten 3 Gipfel und die verminderte Amplitude des Peaks V durch das Fehlen des Gipfels IV, der mit dem Gipfel V in der Regel verschmilzt. Der Gipfel VI ist auf beiden Seiten gut zu sehen. Auffällig ist zudem der übereinstimmende Kurvenverlauf in C3-T5 und C4-T6 bei ipsilateraler Reizung.

Insgesamt zeigen die BAEP in unseren Versuchen bei monauraler Stimulation das Verhalten, was erwartet und bereits beschrieben wurde (Stöhr, 1996).

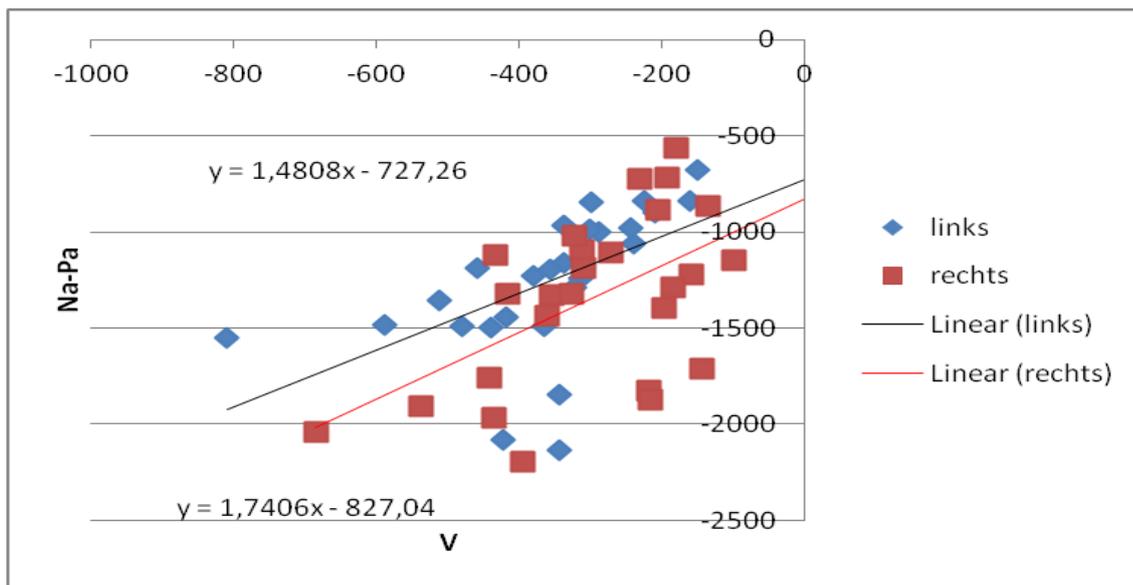


**Abb. 47** Mittelwertkurve des BAEP bei ausschließlich linker Stimulation (oben) bzw. rechter Stimulation (unten), dargestellt sind jeweils C3-T5 (Rot) und C4-T6 (Schwarz)

(12 Probanden, 960 min Messzeit). Zu erkennen ist das Fehlen der Peaks I-III, evtl. auch IV, auf der zur Stimulation kontralateralen Seite. Dies ist beidseits zu beobachten.

#### **3.9.4 Beziehung des BAEP zum MLAEP**

Der Peak V des BAEP ist ein markanter und stabiler Gipfel des AEP, der zuverlässig anzeigt, ob ein akustischer Reiz aufgenommen wurde. Er war bei allen Probanden dieser Studie zuverlässig darstellbar und ist durch die Höhe seiner Amplitude gut detektierbar. Es wurde daher versucht, den Gipfel V als Normierung der Amplituden des MLAEP zu nutzen, da er aufgrund seines Ursprungs im Hirnstamm einen unabhängigen Fixpunkt bildet. Damit eine Normierung der Amplituden möglich ist, sollte das Verhältnis der Amplitude des Peaks V mit der Strecke Na-Pa konstant sein, d. h. die Korrelation der Amplituden beider Gipfel aller Probanden sollte durch den Nullpunkt gehen, um ein proportionales Verhalten anzuzeigen. Somit hätte man einen innerhalb des AEPs bestehenden Faktor, um die Amplituden der Gipfel des MLAEP besser vergleichen zu können. Die Korrelation beider Gipfel zeigt jedoch kein solches Verhalten (Abb. 48). Es wurde die Höhe der Amplituden beider Gipfel, die in der gleichen Messung gemessen wurden, gegeneinander aufgetragen und die Trendlinie hinzugefügt. Weder bei C3-T5 noch bei der Ableitung C4-T6 ging diese durch den Nullpunkt, ein konkordantes Verhalten beider Peaks ist nicht zu erkennen. Die Trendlinie ist flach und die Datenpunkte streuen zum Teil erheblich. Somit eignet sich der Peak V des BAEP nicht zur Normierung der Amplituden des MLAEP.



**Abb. 48** Korrelation der Amplitude des Gipfels V mit der Amplitude Na, Mittelwerte aller Probanden. Die Auftragungen der Amplitude des Gipfels Na gegen den Gipfel V, jeweils für beide Kopfseiten getrennt (C3-T5 bzw. C4-T6), zeigt kein proportionales Verhältnis zueinander.

### 3.9.5 Zusammenfassung Kapitel 3.9

1. Das BAEP zeigt in Bezug auf Änderungen der Latenzen und Amplituden bei Änderungen der Reizintensität kein mit dem MLAEP konkordantes Verhalten.
2. Bei monauraler Stimulation zeigen die BAEP ein spezifisches Verhalten in Form vom Ausbleiben einzelner Peaks auf der zum Reiz kontralateralen Seite im Vergleich zur ipsilateralen Seite.

## 4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde das Verhalten des MLAEP bei verschiedenen Messparametern und Individuen untersucht. Es wurden weiterhin die Morphologie und individuelle Unterschiede des MLAEP bestimmt. Die Konstanz und Reproduzierbarkeit einzelner Signalabschnitte und ihre Vergleichbarkeit wurden in Hinblick auf spätere Untersuchungen in Narkose charakterisiert. Diese Untersuchungen sind die Voraussetzung für eine weitere Untersuchung der MLAEP unter Einfluss von Hypnotika.

### 4.1 Konsistenz der Ergebnisse

#### 4.1.1 Anzahl der Studienteilnehmer

Die Anzahl der Probanden ( $n=15$ ) war mit denen anderer Arbeiten vergleichbar. Insgesamt ergibt sich beim Zusammenlegen mit den anderen Kollektiven dieser Arbeitsgruppe von Strassmann (2010) und Ockelmann ein Gesamtkollektiv von 25 Individuen, die auf ähnliche Art und Weise vermessen wurden. Insbesondere gilt dies für das Kollektiv Nadelelektroden, da der hier verwendete Versuchsaufbau der Messweise von Ockelmann entspricht.

Die übrigen Messungen, die nur ein kleines Probandenkollektiv umfassen, betreffen das neurogene Hintergrundrauschen ( $n=2$ ), die Stimulationsrate ( $n=2$ ) sowie den Elektrodenvergleich ( $n=5$ ) und dienen der Beantwortung von Fragen, die während der Versuchsreihen aufgekomen waren. Sie sollen und können nicht als repräsentativ angesehen werden, sondern lediglich Hinweise geben, wie bestimmte Ergebnisse zu werten sind.

Kollektiv	Nadel- elektroden	Klebe- elektr., binaurale Stimulation	Klebe- elektr., mon- aurale Sti- mulation	Null- messungen, ohne Stimu- lation	Stimulati- ons- frequenz sowohl mit 10,1 und 7,1 Hz
Anzahl Probanden	10	5	9	2	2

**Tab. 7** Übersicht über die Anzahl untersuchter Probanden pro Messreihe und Versuchsanordnung dieser Arbeit.

### 4.1.2 Kontrollen

Der Messzeitraum umfasste bei jeder Messung mindestens 10 min, um den Einfluss von Störfaktoren wie elektromagnetischer Felder oder myogener oder kardialer Artefakte zu reduzieren. Außerdem dienten die simultane Aufzeichnung des BAEP und der Vergleich unserer Ergebnisse mit der äußerst umfangreichen Literatur zu diesem Teil des AEPs einer Kontrolle der MLAEP-Signale. Es ist weniger wahrscheinlich, dass bei einer Entsprechung der Signalform unserer BAEP mit den in der Literatur beschriebenen Signalen ausschließlich eine Verzerrung der zeitlich sofort daran anschließenden MLAEP erfolgt ist.

Schließlich zeigte die während der Messung mitlaufende Übertragung und Überwachung des EEGs in Echtzeit sowie der direkten und simultanen MLAEP-Mittelung über 256 *sweeps* Störungen oder Artefakte wie eine Dislokation der Elektroden, Schlafphasen der Probanden oder Störungen durch elektrische Geräte an. Somit war ein sofortiges Eingreifen und Beheben dieser Fehlerquellen möglich, ebenso wie ein Abbruch und unmittelbare Wiederholung der Messung bei größeren Ereignissen.

### 4.1.3 Morphologie und Kurvenverlauf

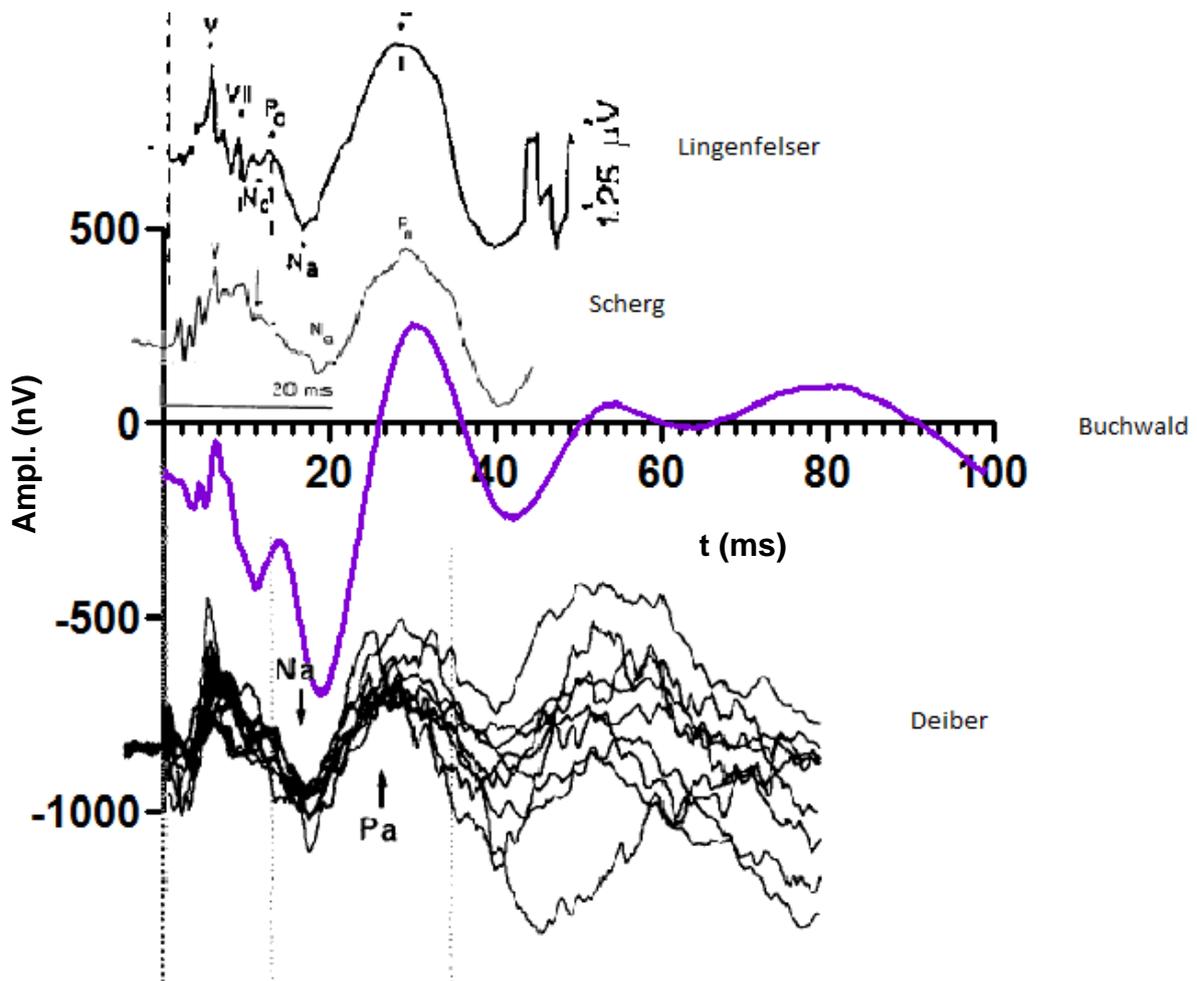
In der Literatur existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Morphologien des MLAEP. Die meisten Autoren folgen der Nomenklatur von Picton (Picton et al., 1974) und bezeichnen die einzelnen Peaks wie angegeben (s. Abb. 6). Allerdings stimmt in den einzelnen Publikationen oft nur die Reihenfolge überein, die Peaks selber treten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Dies liegt nur zum Teil an abweichenden Ableitparametern und Filterungen, die beträchtlichen Einfluss haben können auf die Signalform (Scherg, 1982 (b); Strassmann, 2010). Vielmehr scheint es eine große Variabilität zwischen Individuen zu geben, die bereits von einzelnen Autoren beobachtet und beschrieben wurde (Deiber et al., 1987; Versino et al., 1991).

Trotz diesen Unterschieden basiert eine Vielzahl der bisher vorgeschlagenen Messverfahren auf der Analyse von Amplituden- oder Latenzverschiebungen, auf deren Grundlage ein Algorithmus erstellt wird, der dann auf alle Individuen in gleichem Maße angewandt werden soll (Thornton et al., 1989). Damit dies jedoch überhaupt möglich ist, sollte zuvor festgestellt werden, welche Bereiche des MLAEP interindividuell konstant sind und welche eine individuelle Variabilität aufweisen.

Bei allen unseren Probanden war als Zeichen der sicheren Reizaufnahme stets der Peak V des BAEP auszumachen. Auch die Peaks des MLAEP waren bei einer ausreichenden Anzahl von Mittelungen sicher zu identifizieren. Dies zeigt sich auch in der Mittelwertkurve (Abb. 5), die in den Ableitungen C3-T5 und C4-T6 alle in der Literatur beschriebenen Peaks aufweist. Insgesamt ist jedoch aufgrund der individuellen Signalverläufe die Mittelung der MLAEP verschiedener Individuen mit Vorbehalt vorzunehmen, da auf diese Weise ein Teil der Informationen verloren geht. Dies zeigt sich an einer deutlichen Abflachung der späten Peaks des MLAEP in unserer Gesamtmittelwertkurve (Abb. 5), die auf eine starke Streuung des individuellen Auftretens dieser Peaks hinweist.

Die sich entsprechenden Ableitungen auf beiden Kopfseiten boten eine Kontrollmöglichkeit der kontralateralen Kanäle. Die hohe Übereinstimmung der Kurvenverläufe bei kontralateralen, ansonsten in ihrer Lokalisation übereinstimmenden Elektroden zeigt, dass eine externe Beeinflussung, die auf einen Kanal beschränkt war, nur in geringem Maß stattgefunden haben kann.

Bei Vergleichen mit Abbildungen anderer Autoren finden sich bei unseren Signalmustern viele Übereinstimmungen, was die frühen kortikalen Potentiale bis zum Gipfel Pa angeht. Danach differieren die Kurvenverläufe, was auch für die Signalverläufe der meisten anderen Autoren im Vergleich miteinander gilt. Besonders bei Autoren, die vergleichbare Filtereinstellungen genutzt haben (Scherg et al., 1982 (b); Lingenfelser et al., 1993; Deiber et al., 1988), stimmt die Signalmorphologie der frühen Peaks des MLAEP mit unseren Ergebnissen gut überein (Abb. 49).



**Abb. 49** Mittelwertkurve aller Messungen (Lila, „Buchwald“), verglichen mit den Ergebnissen anderer Autoren (Scherg et al., 1982 (b); Lingenfelder et al., 1993; Deiber et al., 1988). Dargestellt sind Kurven einzelner Probanden verglichen mit der Gesamtmittelwertkurve aller Probanden der vorliegenden Arbeit (Lila). Es zeigt sich eine deutliche Übereinstimmung in der Ausprägung besonders der Peaks Na und Pa. Die Zeitachse ist bei allen Abbildungen übereinstimmend, es können sich jedoch wegen zum Teil fehlender Amplitudenangaben Unterschiede in der Höhe der dargestellten Amplituden ergeben.

#### 4.1.4 Ausprägung des MLAEP in den verschiedenen Ableitungen

Bei unseren Versuchen fanden sich bei Betrachtung der verschiedenen Elektrodenlokalisationen Unterschiede in der Ausprägung der Amplituden des MLAEP. So zeigte sich die deutlichste Diskriminierbarkeit der einzelnen Peaks in den Ableitungen A1-Fpz bzw. A2-Fpz und C3-T5 bzw. C4-T6. Dies wird sowohl in der Mittelwertkurve als auch bei den Einzelmessungen der Probanden erkenntlich.

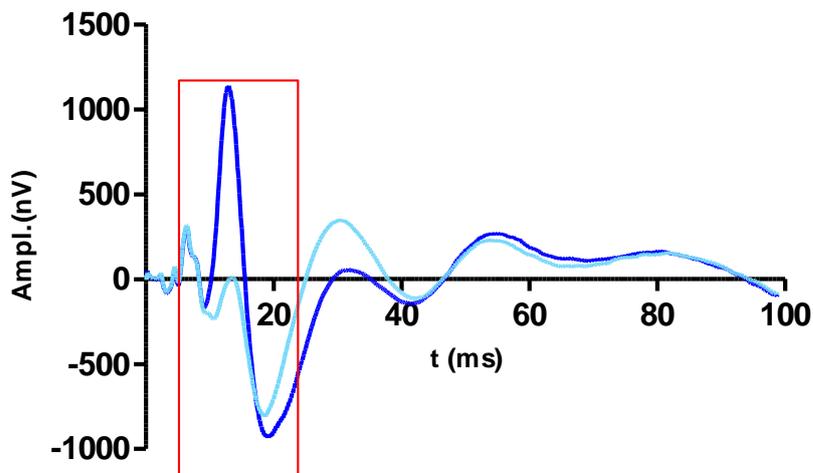
In C3-T3 bzw. C4-T4 waren die Peaks N0 und P0 oft nicht nachweisbar (Abb. 51). Das MLAEP ist somit nicht in seiner Gesamtheit abgebildet.

In F7-T5 bzw. F8-T6 dagegen war bei den meisten Probanden der Peak V des BAEP nur sehr undeutlich oder gar nicht abgebildet (Abb. 53). Da der Peak V aber ein wichtiger Orientierungspunkt bei der Aufzeichnung des MLAEP ist, wurde auch diese Ableitung nicht weiter untersucht.

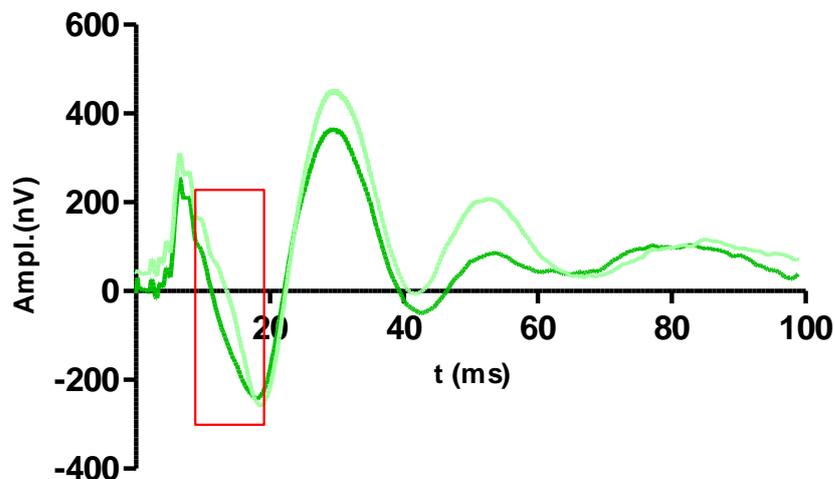
So bleiben die „klassischen“ frontomastoidalen Ableitungen und die temporalen Ableitungen C3-T5 bzw. C4-T6. Da jedoch A1-Fpz bzw. A2-Fpz durch seine mastoide Lage besonders von der Kontamination durch Muskelartefakte wie den PAR betroffen ist (Abb. 50), entschieden wir uns für die Nutzung von C3-T5 bzw. C4-T6 (Abb. 52). Dieses Ergebnis ist eine Bestätigung vorausgegangener Versuche von unserer Arbeitsgruppe (B. Ockelmann, persönl. Mitteilung, Oktober 2012) und Strassmann (2010). Auch diese fanden in den temporalen Ableitungen C3-T5 bzw. C4-T6 bei wachen Probanden eine deutliche Ausprägung aller Potentiale bei Abwesenheit von Muskelartefakten.

Bei anderen Autoren finden sich Hinweise sowohl auf die besonderen Vorteile der temporalen Ableitungen, als auch auf die Nachteile der „Standardableitung“ A1-Fpz. Allerdings ist bis jetzt die Ableitung C3-T5 außer durch Strassmann noch nicht vorgeschlagen worden. Es wurde zur Vermeidung des PAR die Positionierung der Elektroden am Inion empfohlen. Hierbei ergeben sich jedoch die Nachteile der schlechten Platzierbarkeit am Hinterkopf und der schwächer ausgeprägten Amplituden der späten Potentiale bei guter Abbildung des BAEP und der frühen kortikalen Signale (Bell et al., 2004; Thornton et al., 1998).

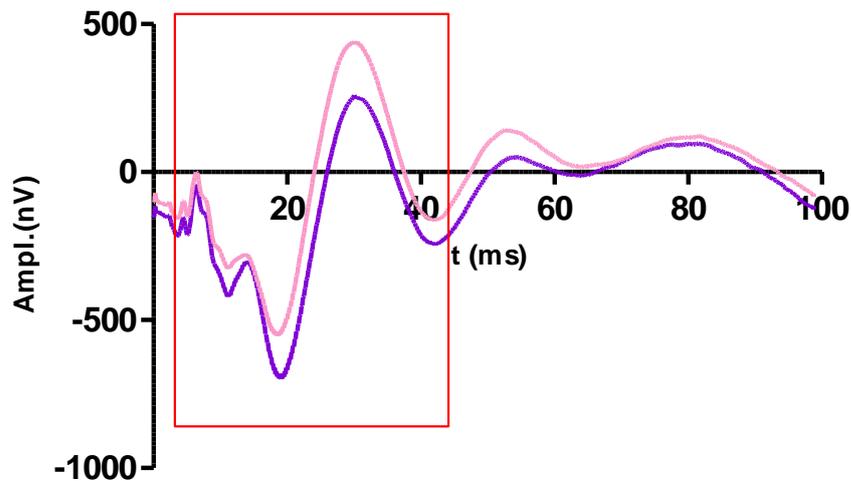
Die Kanäle C3-T5 bzw. C4-T6 ermöglichen die Ableitung eines MLAEP, das sowohl vollständig alle Peaks mit ausreichend hoher Amplitude abbildet, als auch relativ wenig von nicht-neurogenen Potentialen beeinflusst wird.



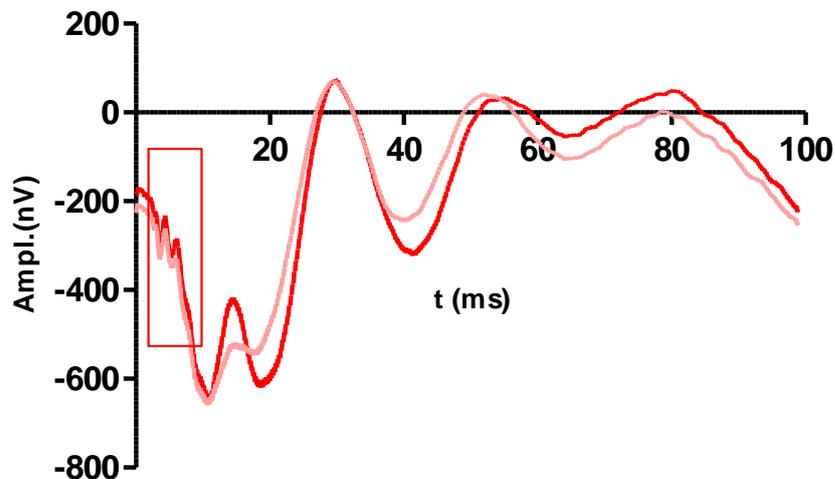
**Abb. 50** Gesamtmittelwertkurve aller Probanden, aller Elektroden und aller Messtage, Ableitungen A1-Fpz (dunkel) und A2-Fpz (hell). Besonders in der Ableitung auf der linken Kopfseite (A1-Fpz) ist ein großer PAR zu erkennen (roter Kasten). Das neurogene Signal wird dadurch deutlich verzerrt. Damit eignet sich diese Ableitung weniger für die Aufzeichnung der MLAEP.



**Abb. 51** Gesamtmittelwertkurve aller Probanden und aller Messtage, Ableitungen C3-T3 (dunkel) und C4-T4(hell). Die Gipfel N0-P0, die sich innerhalb des roten Kastens als negative und anschließend positive Potentialschwankung zeigen müssten, sind auf keiner Seite erkennbar. Damit wird durch diese Ableitung das MLAEP nicht zur Gänze abgebildet. Diese Ableitung ist somit ebenfalls nicht gut geeignet zur Aufzeichnung des MLAEP.



**Abb. 52** Gesamtmittelwertkurve, Ableitungen C3-T5 (dunkel) und C4-T6 (hell), sämtliche Gipfel sind auf beiden Seiten deutlich ausgeprägt, das MLAEP sowie das BAEP sind gut erkennbar. Es zeigt sich kein myogenes Potential. Sämtliche Minima und Maxima weisen eine ausreichend hohe Amplitude auf. Diese Ableitung erwies sich als geeignetste Ableitung zur Aufzeichnung des MLAEP.



**Abb. 53** Gesamtmittelwertkurve, Ableitungen F7-T5 (dunkel) und F8-T6 (hell). Der Gipfel V des BAEP ist nur gering ausgeprägt. Damit fehlt der wichtigste Orientierungspunkt innerhalb des BAEP, der auch für die Ableitung des MLAEP Bedeutung besitzt (s. unten). Somit erweist sich diese Ableitung als weniger geeignet.

#### 4.1.5 Vergleich der Latenzen und Amplituden

Beim Vergleich der Latenzen und Amplituden mit anderen Studien gelten die gleichen Einschränkungen wie für den Vergleich der Signalmorphologie. Auch hier können nur

die Arbeiten herangezogen werden, bei denen die gleichen Filtereinstellungen genutzt wurden wie in der vorliegenden Arbeit. In

Tab. 8 sind die Latenzen der verschiedenen Studien dieser Arbeitsgruppe (B. Ockelmann, persönl. Mitteilung, Oktober 2012; Strassmann, 2010; diese Studie) abgebildet, geordnet nach Reizintensität. Anhand dieser Tabelle werden die Übereinstimmungen der Latenzen der frühen Peaks deutlich, wobei kleinere Abweichungen mit Unterschieden der Stimulationsmodi, insbesondere der Stimulationsrate und der Reizintensität, erklärbar sind. Ein weiterer Einflussfaktor sind muskuläre Artefakte, die die Latenzen der frühen Peaks verschieben können. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass ausschließlich diese Einflüsse für die besonders breite Streuung der Latenzwerte des Tals Nb verantwortlich sind. Hier variieren die Ergebnisse zum Teil um bis zu 12 ms. Es ist eher anzunehmen, dass durch die individuelle Ausprägung des MLAEP der Einzelprobanden und damit durch unterschiedliche Kollektive diese Latenzwerte so stark variieren.

Dies unterstreicht die Beobachtung, dass nur die Gipfel und Täler bis einschließlich Pa konstant und damit bei allen Probanden reproduzierbar sind. Die darauf folgenden Gipfel ab Nb dagegen sind derart variabel, dass sie für einen allgemein anzuwendenden Algorithmus zur Messung der Narkosetiefe nicht geeignet sind.

	V	N0	P0	Na	Pa	Nb
<b>Buchwald</b>						
<b>40 dB</b>	7,5	11,6	14,4	19,6	31,3	45,7
<b>60 dB</b>	6,6	11,0	13,6	19,0	31,0	45,7
<b>80 dB</b>	6,4	10,3	12,6	19,1	31,8	45,2
<b>Ockelmann</b>						
<b>40 dB</b>	7,3	12,1	15,0	19,9	33,0	56,8
<b>60 dB</b>	6,6	11,3	14,3	19,0	36,5	63,1
<b>80 dB</b>	6,4	10,9	13,8	19,5	37,3	66,9
<b>Strassmann</b>						
<b>30 dB</b>	9,4	13,4	16,6	21,9	38,4	58,6
<b>50 dB</b>	8,2	12,7	16,1	21,6	39,2	60,8
<b>70 dB</b>	7,5	11,8	15	19,5	38,2	58,6

**Tab. 8** Mittelwerte der Latenzen (in ms) für die einzelnen Gipfel des MLAEP der Messungen von Ockelmann, Strassmann und Buchwald, dargestellt für die verschiedenen

untersuchten Reizintensitäten. Es wird eine breite Streuung der Ergebnisse für die Gipfel Pa und Nb deutlich, was mit der Beobachtung übereinstimmt, dass die Gipfel ab Pa eine individuell unterschiedlich ausgeprägte Variabilität in ihrem Latenzverhalten aufweisen. Die hier gezeigten Unterschiede kommen durch die unterschiedlich zusammengesetzten Stichproben zustande. Für die übrigen Gipfel zeigt sich eine bessere Übereinstimmung der Mittelwerte.

#### **4.1.6 Das BAEP als Kontrollfaktor des MLAEP**

Das BAEP wurde bei den Messungen des MLAEP kontinuierlich und simultan aufgezeichnet. Daher kann angenommen werden, dass Einflüsse, die auf das MLAEP eingewirkt haben, auch das BAEP verändert haben.

Das BAEP ist ein in der klinischen Anwendung häufig genutzter und gut untersuchter Parameter. Zudem konnte gezeigt werden, dass es unter Narkose relativ konstant ist und auch zu dem Zeitpunkt noch nachweisbar, an dem das MLAEP bereits unterdrückt ist (Scheller et al., 2009). Daher liegt es nahe, die Hirnstammpotentiale als Kontrolle zu nutzen, um zum einen sicher die Reiztransduktion anzuzeigen, andererseits um schwerwiegende Einflüsse von außen kenntlich zu machen. Ein Ausbleiben oder eine einseitige Amplitudenreduktion des BAEP könnte auf eine beid- oder einseitige Hypakusis hinweisen, sodass bei diesen Patienten das MLAEP nur eingeschränkt nutzbar ist.

Bei jedem Probanden war der Gipfel V in den temporalen Ableitungen sichtbar. Daher kann bei allen Messungen von einem sicher aufgenommenen Reiz ausgegangen werden. Das Verhalten des Gipfels V ist bereits in früheren Arbeiten untersucht worden und in dieser Arbeit konstant reproduzierbar gewesen. So zeigte er eine Verkürzung der Latenzen und eine Erhöhung der Amplituden bei steigender Reizintensität.

Die BAEP zeigen spezifische Veränderungen ihrer Form bei monauraler Stimulation verglichen mit binauraler Stimulation. Dies liegt daran, dass die Nervenfasern der Hörbahn, die die Potentiale erzeugen, erst ab dem Generator der Gipfel IV und V auf die Gegenseite kreuzen und die vorherigen Gipfel durch Potentiale im Hörnerven bzw. in den Kernen vor der Kreuzung auf die Gegenseite entstehen. Somit sind die Gipfel I-III bzw. IV auf der zur Stimulation kontralateralen Seite nicht vorhanden, sofern eine erfolgreiche Vertaubung des Ohres gewährleistet ist. Dagegen sind auf der kontralateralen Seite Potentialschwankungen ableitbar, die Ausdruck der Potentialschwankungen der ipsilateralen Seite sind (Stöhr et al., 2004). Dieses Verhalten der BAEP konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (s. Kap. 3.9).

Der Versuch, mit dem Gipfel V einen innerhalb des AEP, aber außerhalb des MLAEP liegenden Fixpunkt zur Verfügung zu haben, der sich analog und konstant zum MLAEP verhält und daher als eine Art Normierung genutzt werden kann, ist nicht erfolgreich gewesen. Es hat sich gezeigt, dass sich MLAEP und Gipfel V nicht in gleichsinniger Art und Weise verhalten, sondern voneinander abweichend von Faktoren wie beispielsweise der Reizintensität beeinflusst werden und auch nicht bei allen Probanden in gleichem Verhältnis zueinander stehen. Daher kann das BAEP zwar als Kontrolle der Reiztransduktion, nicht aber zur Normierung der MLAEP genutzt werden. Dieses Ergebnis wird bestätigt von ähnlichen Ergebnissen von Scherg et al., die ebenfalls auf ein voneinander unabhängiges Verhalten der Hirnstampfpotentiale und der kortikalen Signalen hindeuten. Nicht nur fanden sie kein übereinstimmendes Verhalten des Gipfels V mit dem MLAEP im Bezug auf die Amplituden bei Änderung der Reizintensität, auch die Interpeaklatenz von Na und dem Gipfel V war variabel (Scherg et al., 1982 (a)).

## **4.2 Einflussfaktoren**

### **4.2.1 Stimulations- und Ableitparameter**

#### Reizintensität

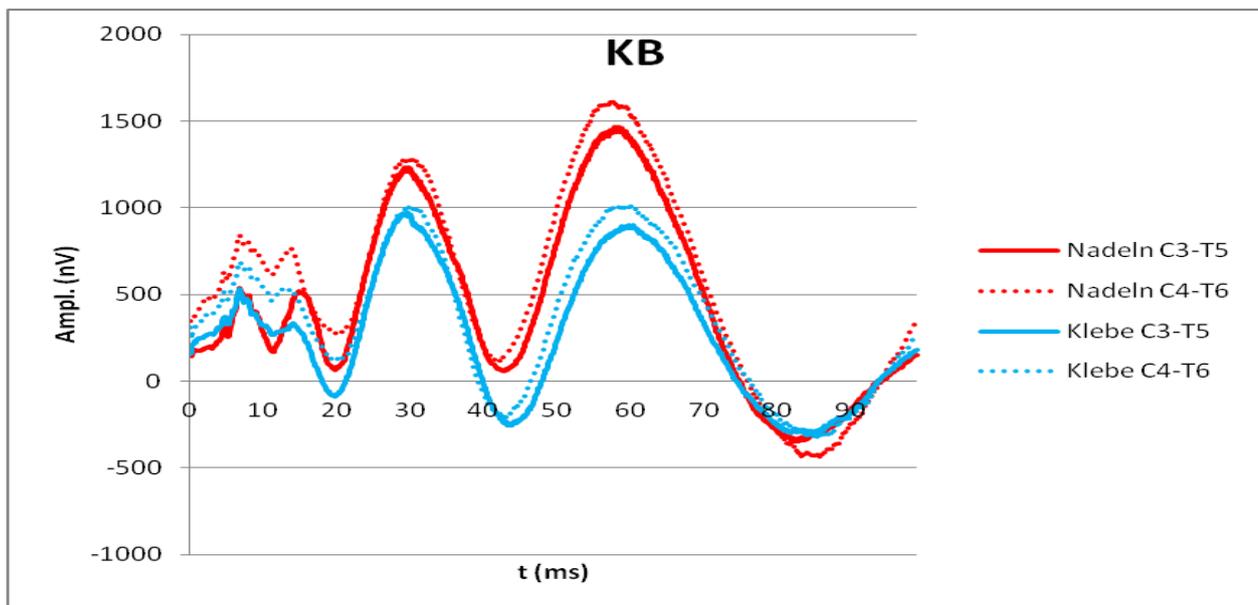
Die Reizintensität hat einen eindeutigen Einfluss auf das neurogene Signal. Eine Steigerung der Reizintensität bewirkt eine Erhöhung der Amplituden und eine Verkürzung der Latenzen (Picton et al., 1974). Zudem tritt ein PAR bei höheren Stimulationsreizen öfter und verstärkt auf. Somit verbessert sich einerseits das Signal-Rauschverhältnis durch Stimulation mit höheren Intensitäten. Wie in Kap. 3.2.2 ersichtlich wird, steigt dann jedoch die Amplitude der Muskelartefakte überproportional an, viel stärker als die Amplitude des neurogenen Signals. Stimuliert man nun mit einer hohen Reizintensität, erhält man also ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis, jedoch um den Preis, dass die Kontamination des Signals mit Muskelartefakten um ein Vielfaches zunimmt.

Somit erscheint es vorteilhafter mit niedriger Reizintensität zu stimulieren, da ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis nicht die Nachteile einer Provozierung oder Steigerung eines PAR überwiegen.

### Elektrodenart

Die Elektrodenart hat keinen oder nur einen geringfügigen Einfluss auf die Morphologie des Signals, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. So war die Amplitude des MLAEP zwar bei den Klebeelektroden etwas niedriger als bei den Nadelelektroden, dieser verhältnismäßige Nachteil wurde jedoch durch den Vorteil wieder ausgeglichen, dass auch die Amplitude der Muskelartefakte durch den Gebrauch von Klebeelektroden reduziert werden konnte. Der erhöhte Komfort für die Probanden und die seltenere Dislokation sind ein weiterer Vorteil der Klebeelektroden.

Illustriert wird die Übereinstimmung beider Messweisen anhand des Beispiels des Probanden KB, dessen Spuren, sowohl gemessen mit Nadel- als auch Klebeelektroden, in der Abb. 54 dargestellt sind.



**Abb. 54** Neurogene Signale des Probanden KB, jeweils gemessen mit Nadel- und Klebeelektroden, Probanden-Mittelwertkurve aller Aufnahmen des Probanden (Messzeit jeweils 90 min). Anhand dieses Beispiels zeigt sich die Übereinstimmung des Kurvenverlaufes bei Verwendung verschiedener Elektrodenarten.

### Seitendifferenzen und monaurale Stimulation

Während der Versuchsreihen wurden die MLAEP stets beidseits abgeleitet. Dies diente nicht nur der Kontrolle, sondern sollte auch einen Hinweis auf die kortikalen Signalgeneratoren liefern. Es zeigte sich, dass sich die Signale der kontralateralen Ablei-

tungen untereinander sehr ähnlich sind. Der einzige größere Unterschied bestand in einer etwas höheren Ausprägung der Amplituden der Signale auf der linken Seite.

Die Übereinstimmung kontralateraler Ableitungen könnte ein Hinweis auf eine seitengleiche Lokalisation kortikaler Generatoren sein. Sobald sich eine Ableitung in einem anderen Vektor zum Spannungsfeld der Potentiale befindet, differiert die Ausprägung der einzelnen Gipfel des MLAEP. Befinden sich jedoch die gleichen Generatoren beidseits und die kontralateralen Ableitungen im gleichen lokalen Bezug zu diesen, ist zu erwarten, dass die abgeleiteten Potentiale sich ähneln. Diese Ergebnisse könnten dazu beitragen, den genauen Ort der Potentialgenerierung durch intrakranielle Messungen zu ermitteln. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Stimulationsseite keinen entscheidenden Einfluss auf die Signalmorphologie innerhalb des Zeitraums von 10-35 ms nach dem Reiz hat. Es zeigen sich zwar Unterschiede zwischen der mono- und der binauralen Stimulation, diese betreffen aber besonders die BAEP und die späten Gipfel des MLAEP, also die Gipfel ab P1. Da diese Gipfel bereits zu den individuell stark variablen Gipfeln zählen, sind sie für die Nutzung des MLAEP zur Narkosetiefemessung weniger interessant. Gerade im Zeitraum zwischen 10 und 35 ms weist das MLAEP zwischen bi- und monauraler Stimulation relativ geringe Unterschiede auf.

Auch Seitenunterschiede sind besonders im Bereich ab 40-50 ms nach der Stimulation zu erkennen. Somit ist festzuhalten, dass die binaurale Stimulation zu empfehlen ist, dass aber andererseits bei einer unbemerkten Dislokation der Kopfhörer auf einer Seite eine Verfälschung der Signale im entscheidenden Messbereich zwischen 10 und 35 ms nicht zu erwarten ist.

#### Stimulationsrate

Auch die Stimulationsrate scheint die Morphologie des frühen Signals relativ wenig zu beeinflussen. Hinweise darauf liefert die Übereinstimmung des neurogenen Signals einzelner Probanden, generiert mit unterschiedlichen Stimulationsraten. Es zeigten sich in der entsprechenden Messreihe, die an 2 Probanden durchgeführt wurde, größere Unterschiede erst ab dem Gipfel Pa. Dies könnte von Bedeutung im Hinblick auf die Vergleichbarkeit einzelner Studien sein, die zum Teil erheblich abweichende Stimulationsparameter genutzt haben, muss aber an höheren Fallzahlen überprüft werden. Die Gip-

fel, die von uns als besonders variabel identifiziert wurden, also ab 35-40 ms nach dem Reiz, wiesen somit auch in diesem Punkt eine größere Variabilität auf.

Dieses Ergebnis sollte in einer größeren Stichprobe erneut überprüft werden, da die hier erhobenen Ergebnisse zufällig bei den beiden untersuchten Probanden vorliegen könnten.

#### **4.2.2 Elektrischer Hintergrund**

Akustisch evozierte Potentiale sind nicht direkt erkennbar, sondern müssen durch wiederholtes Mitteln aus den viel größeren Signalen des EEG extrahiert werden. Die Messungen ohne Stimulation zeigten die Abnahme des neurogenen Hintergrundrauschens durch Mittelung. Diese Ergebnisse können dazu dienen, kleinere Potentialschwankungen besser einzuordnen, ob sie als Teil des AEPs anzusehen sind oder eher Ausdruck einer Kontamination des Signals sind.

Diese Messungen wurden an nur 2 Probanden durchgeführt. Es können aufgrund dessen allenfalls Hinweise auf ein Verhalten des Rauschens bei Mittelung geliefert werden. Es ist nicht klar, ob diese Werte auch auf andere Probanden übertragbar sind.

Es zeichnet sich ab, dass die Extraktion des AEP aus dem EEG ein längerer Prozess ist, der möglicherweise nicht geeignet ist, schnelle Änderungen des Ist-Zustandes während einer Narkose anzuzeigen. Allerdings sind unter Anästhesie der Aktivitätszustand des Gehirns und damit auch die spontanen Potentialschwankungen deutlich herabgesetzt, sodass hier eventuell eine weniger lange Mittelungszeit vonnöten ist. Andererseits könnte ein Monitor basierend auf einer MLAEP-Analyse bei längeren Sedierungszuständen beispielsweise auch auf der Intensivstation eingesetzt werden, um hier Änderungen der Sedierungstiefe anzuzeigen (Rundshagen et al., 2004). Hierbei fiel der Nachteil der längeren Extraktionszeit des MLAEP weg.

Der elektrische Hintergrundlärm des Gehirns stellt einen bedeutenden Störfaktor des MLAEP dar, der auch nach langer Mittelungsdauer noch deutlich nachzuweisen ist. Insgesamt ist es notwendig, weitere Messungen des neurogenen Hintergrundes an einer größeren Probandenzahl sowie unter Narkose durchzuführen, um genauere Aussagen treffen zu können.

### 4.2.3 Muskuläre Artefakte

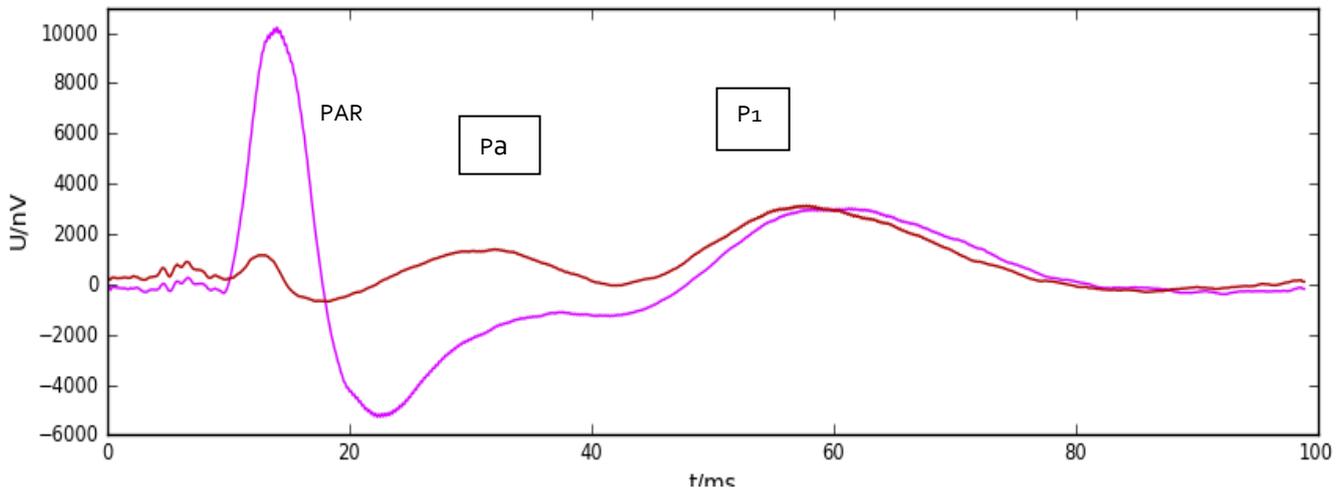
Das Muskelartefakt des *M. postauricularis* (PAR) kontaminiert das MLAEP erheblich. Besonders die Gipfel N0 und P0 werden von ihm überlagert (Deiber et al. 1987).

Der PAR ist in höchstem Maß variabel, nicht nur interindividuell sondern auch intra-individuell, kann aber durch laute Reize, höheren Muskeltonus und bestimmte Blickwinkel potenziert werden (Picton et al., 1974; Patuzzi und O'Beirne, 1999). Ockelmann (persönl. Mitteilung, Oktober 2012) und Strassmann (2010) konnten zeigen, dass der PAR sich im Laufe einer Messung verändern kann. Strassmann führte dies auf unterschiedliche Entspannungsgrade während einer Sitzung zurück.

Patuzzi und O'Beirne untersuchten die Höhe des PAR an verschiedenen Lokalisationen im Bereich der Pinna und fanden die höchste Amplitude (bis zu etwa 40  $\mu$ V) an der Stelle direkt auf dem *M. postauricularis*, d.h. direkt hinter der Pinna auf dem Mastoid. Dieses Ergebnis wurde bis jetzt von mehreren Autoren bestätigt (Bell et al., 2004; Strassmann, 2010). Auch in dieser Arbeit wies der PAR die höchste Amplitude in der klassischen fronto-mastoidalen Ableitung (A1-Fpz bzw. A2-Fpz) auf. Dagegen waren die temporalen Ableitungen in der Regel bis auf wenige Ausnahmen (s. Kap. 3.1.4) artefaktfrei. Dies konnte auch Strassmann zeigen (Strassmann, 2010). Ansonsten stimmten die temporalen Ableitungen sehr gut mit den fronto-mastoidalen Kanälen überein, was die Ausprägung und Latenz der einzelnen Gipfel und Täler betrifft.

Es ist daher nicht verständlich, wieso die fronto-mastoidale Elektrodenposition für die Ableitung des MLAEP weiterhin genutzt wird. So werden in mehreren Veröffentlichungen Abbildungen präsentiert, in denen ein eindeutig sichtbarer PAR das MLAEP verzerrt (Abb. 56, Abb. 57, Abb. 58). Da die muskuläre Kontamination noch bis zum Auftreten des Gipfels Pa zu erkennen ist, werden auch die als besonders konstant identifizierten Potentiale Na und Pa von diesem Muskelartefakt beeinflusst. So beschrieb Paprotny eine anhaltende Repolarisation durch den PAR deutlich über 20 ms nach dem Reiz hinaus (Paprotny, 2006). Als Beispiel dient Abb. 55. Es wird sichtbar, dass im Vergleich zu A2-Fpz der große PAR in A1-Fpz den Gipfel Pa verzerrt. Die neurogenen Potentiale, die zeitlich vor Pa liegen, sind nicht auszumachen. Erst der Gipfel P1 stimmt mit dem neurogenen Signal der rechten Seite überein, obwohl seine Latenz um einige ms nach rechts verschoben ist. Da sich die neurogenen Signale beider Kopfseiten, wenn sie an den kontralateralen Lokalisationen abgeleitet werden, stark ähneln, ist davon auszuge-

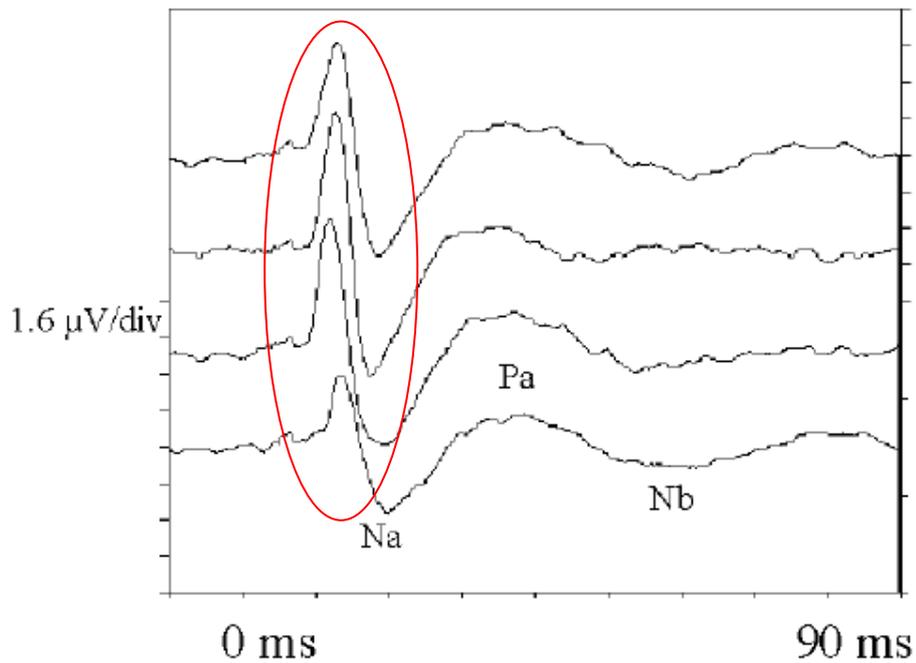
hen, dass die hier gezeigten Unterschiede durch den großen PAR in A1-Fpz verursacht werden.



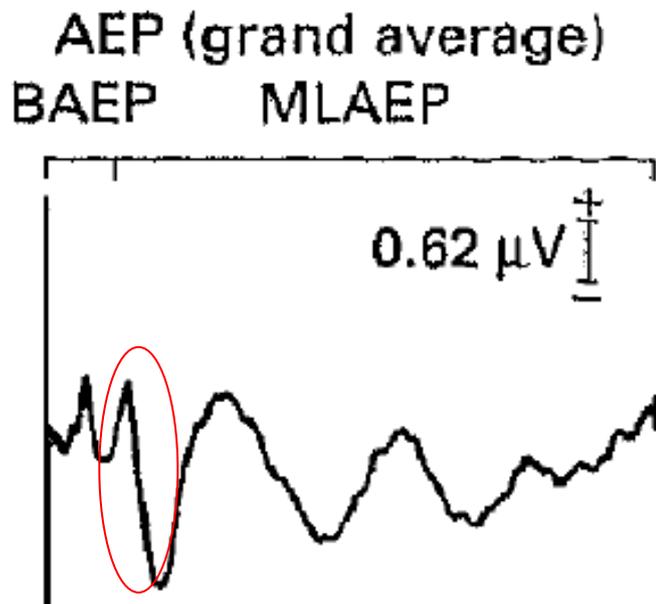
**Abb. 55** Anhand des Beispiels des Probandenaverage bei 80 dB des Probanden KB wird deutlich, dass der PAR in A1-Fpz (lila) im Vergleich zum neurogenen Signal in A2-Fpz (rot) das Signal bis zum Gipfel P1 deutlich verzerrt. Darunter leidet besonders die Ausprägung des Gipfels Pa. In A2-Fpz zeigt sich keine oder nur eine geringe Ausprägung des PAR (Mittelungszeit 90 min).

Dies macht deutlich, dass fast das gesamte MLAEP durch den PAR beeinflusst werden kann. Das neurogene Signal, das durch einen PAR kontaminiert wird, ist nicht vergleichbar mit anderen MLAEP und unbrauchbar für eine weitere Verwendung. Dies zu vermeiden gelingt, wie hier dargelegt, am besten über die alternative Verwendung der temporalen Ableitungen, besonders C3-T5 bzw. C4-T6, und durch eine Reduktion der Reizintensität. Diese beeinflusst das myogene Signal in überproportionalem Ausmaß. Zwar werden durch eine Steigerung der Reizintensität sämtliche Amplituden des Signals verstärkt, die myogene Komponente jedoch weitaus stärker als die neurogenen Anteile. Wir empfehlen eine Reizintensität von 40 dB bei hörgesunden Patienten, da hier alle neurogenen Anteile sichtbar sind, der PAR jedoch nur bei einem kleinen Anteil der Probanden (2 von 15) vorhanden war. Außerdem zeigte sich bei einer Verwendung von Klebeelektroden eine Verringerung des Anteils der Probanden, die einen PAR aufwiesen, im Vergleich zur Verwendung von Nadelelektroden. Der PAR ist insgesamt sehr variabel und ändert das neurogene Signal in unvorhersehbarem Aus-

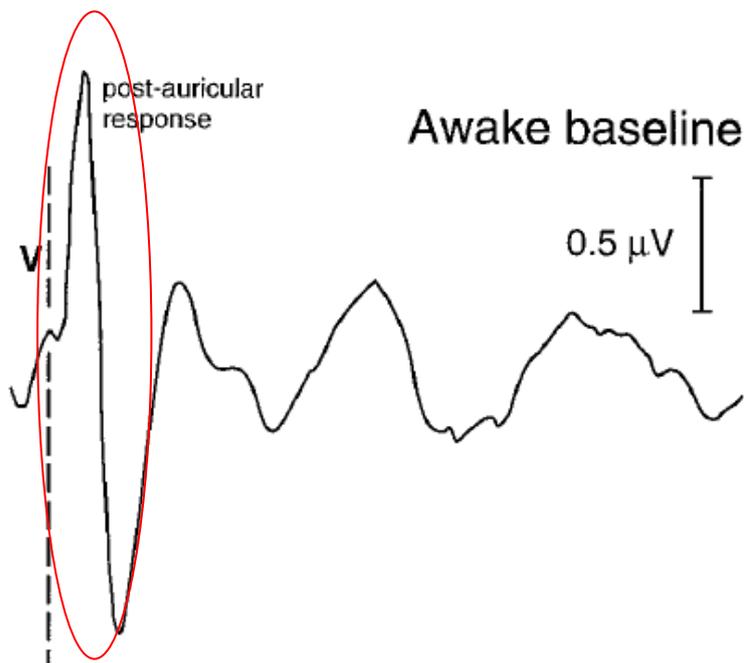
maß. Daher besitzt die Vermeidung dieses Muskelartefaktes bei der Aufnahme des MLAEP eine hohe Priorität.



**Abb. 56** Rundshagen (2000), Ableitung Mastoid-Cz, deutlicher Postaurikularisreflex PAR (rot markiert), Mittelwertkurven derselben sedierten Probandin auf einer Intensivstation bei unterschiedlicher Manipulation (Absaugen, Lagern). Ein PAR ist in jeder Mittelwertkurve deutlich zu erkennen.



**Abb. 57** Schwender et al. (1993), Ableitung A1-Fpz, Mittelwertkurve mehrerer Probanden. Ein deutlicher PAR ist als scharfe positiv-negative Potentialschwankung erkennbar (rot markiert).



**Abb. 58** Kochs et al. (1999), Ableitung Mastoid-Stirn, Mittelwertkurve mehrerer Messungen eines einzelnen wachen Probanden. Der sehr große PAR war bereits in der Originalabbildung beschriftet, hier rot markiert.

### 4.3 Das Grundmuster des MLAEP

Vorausgehende Arbeiten dieser Arbeitsgruppe gelangten zum Teil zu voneinander abweichenden Ergebnissen bezüglich des Grundmusters des MLAEP. Auch die MLAEP, die in anderen Arbeiten gezeigt werden, zeigen mitunter so große Unterschiede, dass diese nicht allein mit unterschiedlichen Messmodalitäten, wie Stimulationslautstärke, Elektrodenposition oder Filtereinstellungen, erklärt werden können. Besonders der Kurvenverlauf ab dem Gipfel Pa differiert sehr stark. Diese Differenzen sind auf die individuellen Kurvenverläufe des MLAEP zurückzuführen und unterschiedliche Morphologien somit auf unterschiedliche Stichproben.

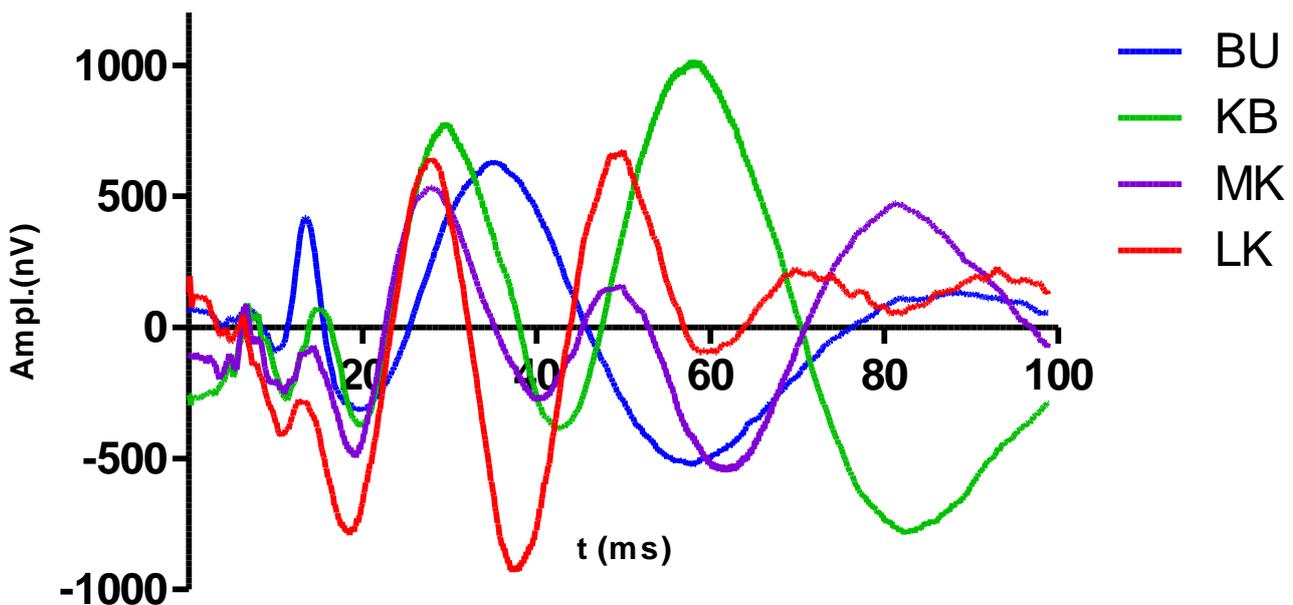
Alle Probanden dieser Arbeit wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen gemessen, um sicherzustellen, dass die beobachteten individuellen neurogenen Muster nicht die Folge zufälliger Einflüsse, sondern über mehrere Tage konstant und reproduzierbar waren. Außerdem wurde nach interindividuell konstanten Bereichen innerhalb der Signale gesucht.

#### 4.3.1 Individualität der Muster

Wie wir zeigen konnten, existieren für unterschiedliche Individuen unterschiedliche Signalformen des MLAEP. Die individuelle Morphologie ist über den beiden Großhirnhemisphären eines Individuums gleichermaßen reproduzierbar abzuleiten und betrifft nicht nur die Latenzen einzelner Minima und Maxima, sondern auch die Amplituden, speziell die der späteren Potentiale des MLAEP (Nb, P1, N1, P2), die interindividuell als besonders variabel identifiziert wurden. Intraindividuell besitzen auch sie eine hohe Konstanz und Reproduzierbarkeit. Die einzelnen Probanden weisen ihr MLAEP wie einen unverwechselbaren Fingerabdruck auf, der von beiden Hemisphären übereinstimmend abgeleitet werden kann. Ergaben sich größere Unterschiede zwischen rechts und links, konnten diese stets auf die Verzerrung des neurogenen Signals durch ein myogenes Potential zurückgeführt werden, das auf der einen Seite stärker als auf der anderen Seite ausgeprägt war.

Die Signalmuster einiger Probanden ähneln sich auf den ersten Blick. So weisen die meisten für diese Arbeit untersuchten Individuen eine „dreigipflige“ Struktur auf, d.h. Pa, P1 und P2 sind deutlich ausgebildet (die Anzahl der Gipfel beschreibt hier das Auftreten von positiven Potentialen ab einschließlich Pa). Die Gesamtmittelwertkurve wird deutlich

durch das Überwiegen dieser Probanden geprägt (Abb. 5). Auch hier zeigen sich jedoch Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden, nicht nur in der Ausprägung der Amplituden. Bei genauerem Hinsehen differieren auch die Latenzen deutlich (um bis zu 5-6 ms). Es wurden weiterhin zwei-, drei-, und ein 4-gipfliges Muster beobachtet (Abb. 59).



**Abb. 59** Beispiele verschiedener individueller Signalformen einzelner Probanden, gemessen in der Ableitung C3-T5 (BU, KB, MK, LK), sichtbar sind 4 verschiedene Muster des MLAEP, dargestellt sind die Probandenmittelwerte. Bis zum Gipfel Pa zeigt sich ein weitgehendes Übereinstimmen der neurogenen Signale (jeweils 90 min Messzeit).

Durch diese Beobachtungen werden die breiten Streuungen der Werte erklärbar, die von anderen Autoren beschrieben werden (Kreuer et al., 2004; Wenningmann et al., 2006). Es wird deutlich, dass Algorithmen zur Narkosetiefmessung, die auf der Grundlage der absoluten Verschiebung der Latenz eines Gipfels hinter einen Schwellenwert beruhen, nicht zielführend sein können, besonders wenn sie sich auf einen der variablen Maxima ab Pa beziehen (Thornton et al., 1989). Wir fanden eine Streuung der Latenz besonders des von Thornton genutzten Minimums Nb von mehr als 20 ms. Auch der von ihr beobachtete Wechsel eines dreigipfligen Signalmusters zu einem zweigipfligen Muster (Thornton, 1991) ist nicht allgemein anwendbar, wenn man bedenkt, dass einige unserer wachen, ansprechbaren Probanden ein MLAEP aufweisen, das per se nur 2 Maxima zeigt. Diese differierenden Ergebnisse könnten eine Folge verschiedener Filter-

einstellungen sein oder auf der unterschiedlichen Zusammensetzung der untersuchten Stichproben beruhen.

Unsere Ergebnisse werden durch Untersuchungen von Deiber gestützt, der ebenfalls eine große Variabilität der Ausprägung des MLAEP ab Pa beschrieb. Zum Teil konnte er Nb und Pb/P1 bei einzelnen Probanden gar nicht ausmachen und beschrieb ihr Auftreten als hochindividuell (Deiber et al., 1987). Bei einer Stichprobengröße, die der unseren entspricht (10 Probanden), fand sich auch bei ihm eine deutliche Variabilität der Signalmuster der untersuchten Individuen. Auch Scherg konnte nur Na und Pa als einzigen konstanten Gipfel des MLAEP ausmachen. Er empfahl P0 aufgrund seiner schlechten Detektabilität nicht in die Auswertung mit einzubeziehen (Scherg et al., 1982 (a)).

Paprotny konnte in einer Studie zum A-Line™ Monitor (2006) zeigen, dass sich die MLAEPs desselben Probanden stärker ähnelten als denen anderer Probanden.

#### **4.3.2 Konstanz und Reproduzierbarkeit der morphologischen Individualität**

Die Signalform des MLAEP ist individuell konstant und auch über längere Zeiträume hinweg reproduzierbar. Wir konnten an allen drei Messtagen bei allen Probanden den individuellen Signalverlauf reproduzieren (s. Abb. 35). Der längste Zeitraum, innerhalb dessen ein Proband auf die Reproduzierbarkeit seines MLAEP untersucht werden konnte, umfasste innerhalb dieser Studie 17 Monate.

Ob diese Individualität auf anatomischen Unterschieden entweder der kortikalen Strukturen oder des sie umgebenden Gewebes (Schädel, Liquor, Bindegewebe, Haut etc.) und entsprechend unterschiedlichen Leitungseigenschaften beruhen oder es dafür noch andere Erklärungen gibt, kann hier nicht geklärt werden. Die Reproduzierbarkeit ist bei verschiedenen Messparametern wie Reizintensität oder Elektrodenart gegeben. Zwar scheint bei allen Probanden eine im Vergleich zu den anderen Maxima überproportionale Abhängigkeit von der Reizintensität des Gipfels P1 vorhanden zu sein, diese beeinflusst die Morphologie jedoch eher unwesentlich.

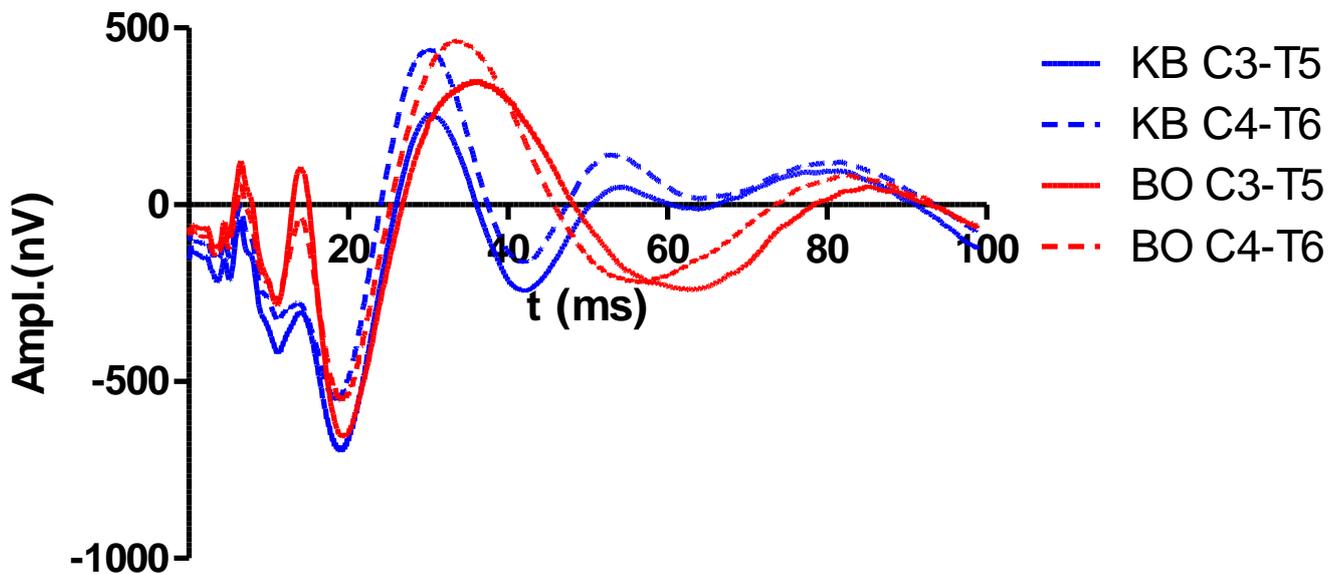
Die Korrelationsanalyse bestätigte auch quantitativ, dass der Signalverlauf eines Probanden am besten mit sich selber übereinstimmt, nicht nur an allen drei Tagen, sondern auch bei verschiedenen Reizintensitäten (Tab. 5, Abb. 38).

### Vergleich der Ergebnisse mit Ockelmann

Da der erste Teil der Versuchsreihe (Kollektiv „Nadelelektroden“) mit dem Versuchsaufbau der Studie von Ockelmann (n=12) aus unserer Arbeitsgruppe übereinstimmt, waren wir in der Lage, zwei unter gleichen Messbedingungen untersuchte Kollektive zusammenzufassen. Damit erhöhte sich der Stichprobenumfang der auf die gleiche Weise untersuchten Probanden auf 22.

Zunächst wurden die Mittelwertkurven beider Kollektive einzeln verglichen, um einen Überblick über eventuell vorhandene Unterschiede zu erhalten (Abb. 60). Deutlich werden der übereinstimmende Kurvenverlauf der ersten 35 ms und die starke Diskrepanz der darauffolgenden Peaks. Beim Kollektiv Ockelmann ergibt sich eine zweigipflige Mittelwertkurve, die der vorliegenden Arbeit weist drei Maxima auf. Dagegen besitzen die Gipfel V, N0, P0 und Na ähnliche Latenzen bei beiden Kollektiven, nur die Amplituden zeigen Differenzen.

Da die Struktur des Mittelwertes des Nadelelektrodenkollektives durch ein relatives Überwiegen der Probanden mit 3-gipfliger Struktur zustande kam, müssen die Einzelmessungen des Kollektives Ockelmann, aus dem das Grand Average zusammengesetzt ist, genauer betrachtet werden (s. Anhang Abb. 66). Hierbei wird nun deutlich, dass die Probanden, die ein 2-Gipfel-Muster aufweisen, besonders stark vertreten sind (n=8). Dagegen weisen nur relativ wenige Probanden eine dreigipflige Morphologie auf (n=2). Zudem fällt auf, dass viele Probanden einen sehr stark ausgeprägten PAR aufweisen, was zu den hohen Amplituden von P0 führt, die bei Ockelmann zu beobachten sind. Das starke Überwiegen von zweigipfligen Mustern und somit die Zusammensetzung der Stichprobe Ockelmanns hat zu einer anderen Struktur der Mittelwertkurve geführt. Dies hält vor Augen, in welchem Ausmaß einzelne Probanden eine Mittelwertkurve beeinflussen können. Dieses Ergebnis macht weiterhin deutlich, dass das Zusammenfassen unterschiedlicher Individuen zu einem Gesamtmittelwert und besonders das Treffen von Aussagen auf dieser Grundlage nur mit Vorbehalt durchführbar sind. Vielmehr sollten bei zukünftigen Studien verstärkt die Änderungen der neurogenen Signale bei Einzelprobanden betrachtet werden, um zu aussagekräftigen Resultaten zu gelangen.



**Abb. 60** Vergleich der Gesamtmittelwertkurve aller Messungen der 1. Versuchsreihe (KB, blau) mit der Gesamtmittelwertkurve aller Messungen der Versuchsreihe von Ockelmann (BO, rot). Aufgetragen sind die Ableitungen C3-T5 bzw. C4-T6. Es zeigt sich bezüglich der Lage der Peaks eine deutliche Übereinstimmung bis zum Tal Na. Danach divergieren die Kurvenverläufe.

#### Zeitliche Reproduzierbarkeit des MLAEP

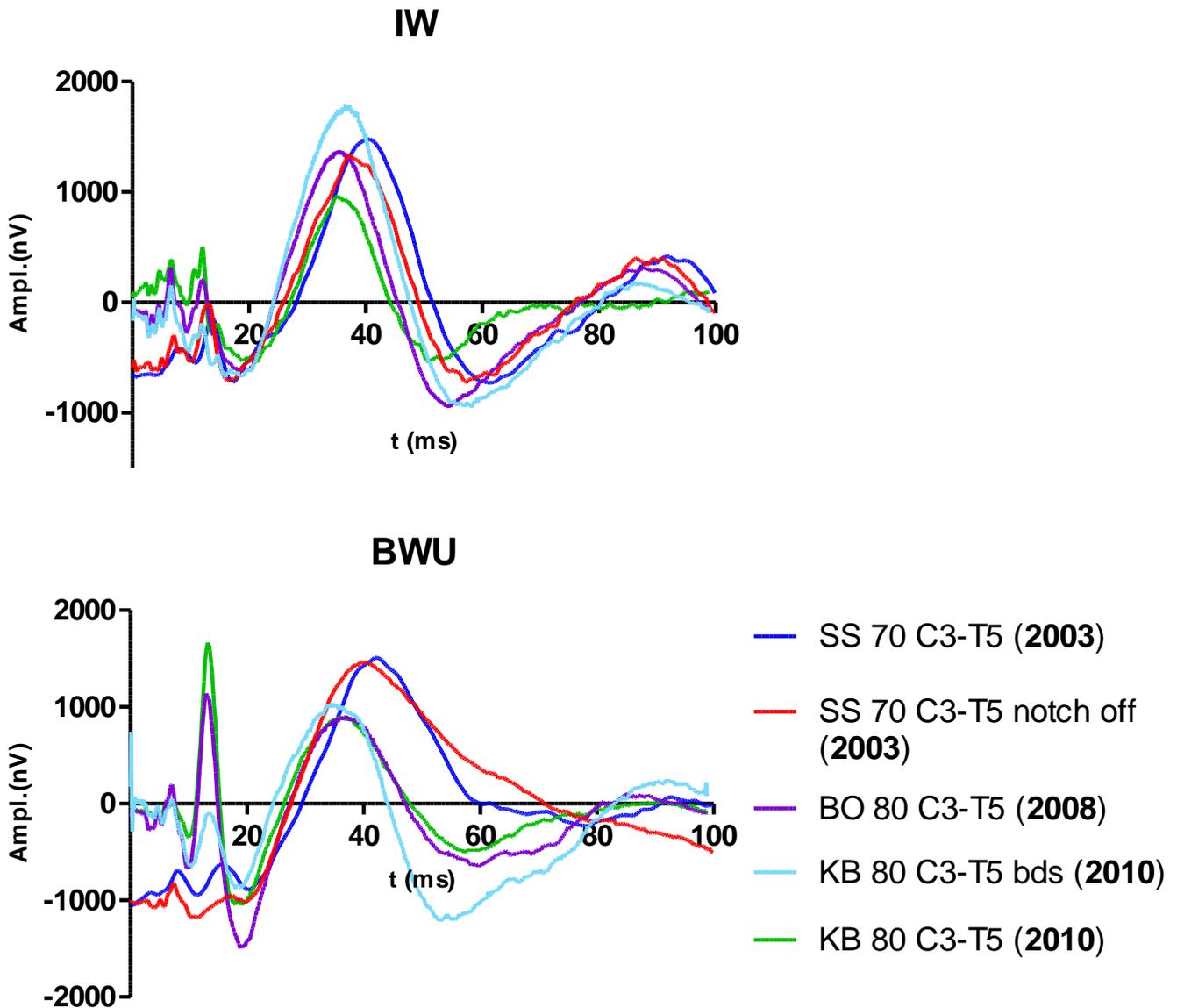
Da das MLAEP von zwei der Probanden, die im Rahmen dieser Studie untersucht wurden, auch in der Studie von Ockelmann und Strassmann aufgezeichnet wurde, war es möglich, ihre neurogenen Signale im Verlauf der Zeit zu untersuchen. Beide Probanden wurden erstmals 2003 (Strassmann) untersucht, dann 2008 (Ockelmann) und schließlich erneut 2010 (Buchwald). Somit ergibt sich eine Zeitspanne von 8 Jahren.

In der Abb. 61 sind die MLAEP, die im Rahmen der verschiedenen Studien ermittelt wurden, dargestellt. Gezeigt sind die Mittelwertkurven von C3-T5 bei jeweils der stärksten Stimulation, da bei dieser Reizintensität die meisten Messungen der beiden Probanden vorlagen (Strassmann: jeweils 30 min Mittelungszeit mit aktiviertem Notch-Filter bei 50 Hz mit 70 dB binaural stimuliert, 30 min Mittelungszeit ohne Notch-Filter mit 70 dB binaural stimuliert; Ockelmann: 90 min Mittelungszeit binaurale Stimulation bei 80 dB; Buchwald: 90 min Mittelungszeit bei monauraler Stimulation 80 dB rechts, 20 min Mittelungszeit bei binauraler Stimulation mit 80 dB).

Da Unterschiede in der Messanordnung bestehen, sind die MLAEP nur eingeschränkt vergleichbar. Trotzdem erkennt man ähnliche Kurvenverläufe bei allen Messungen. Besonders beim Probanden IW (Abb. 61) zeigt sich eine ähnliche Morphologie in allen drei Versuchsreihen. Es bestehen allenfalls Veränderungen der Latenz des Gipfels Pa, die eventuell auf die verschiedenen Messparameter zurückzuführen sind. Das MLAEP des Probanden IW ist somit über Jahre hinweg konstant reproduzierbar gewesen.

Beim MLAEP des Probanden BU (Abb. 61) ergeben sich bei Strassmann im Vergleich zur vorliegenden Studie und zu Ockelmann stärkere Unterschiede. Diese bestehen nicht nur im fehlenden PAR bei Strassmann, sondern auch in Differenzen der Amplitude und Latenz des Gipfels Pa. Die MLAEP aus den Studien von Ockelmann und der vorliegenden Arbeit wiesen eine bessere Übereinstimmung auf. Ein Grund dafür könnte der PAR sein, der nur bei den Messungen Ockelmann und Buchwald auftrat, bei Strassmann jedoch nicht. Allerdings haben wir gesehen, dass der PAR die Latenz von Pa wenn überhaupt verzögert, nicht aber verkürzt, wie es hier der Fall ist. Außerdem sind die Latenzen aller Potentiale bei Strassmann verzögert, nicht nur der von Pa, sondern auch der Latenz des Peaks V. Damit scheint hier ein Einfluss vorzuliegen, der auf das ganze MLAEP einwirkt, und das deswegen nicht durch den PAR verschuldet sein kann. Eventuell liegt hier ein apparativer Einfluss vor, der bei Strassmann für eine Verzögerung der Latenzen verantwortlich ist. Andererseits ist es möglich, dass die Unterschiede im Versuchsaufbau (andere Stimulationsrate, Filtereinstellungen, Reizintensität) diese Differenzen begründen. Dies ist zum Teil in dieser Arbeit untersucht worden und es ist mit Ausnahme der Filtereinstellungen kein deutlicher Einfluss auf die Signalmorphologie gefunden worden. Außerdem spricht dagegen, dass die Potentiale von IW nahezu unverändert geblieben sind. Es besteht außerdem die Möglichkeit, dass es sich bei den Veränderungen um eine Beeinflussung durch Altern oder Presbyakusis handelt.

Dies konnte hier nicht abschließend geklärt werden. Um den Grund für die Verschiebungen der Gipfel zu finden, müsste eine Studie mit höherer Stichprobenanzahl durchgeführt werden.



**Abb. 61** Beispiele für zeitliche Konstanz der Muster über mehrere Jahre: Messungen der Probanden BU und IW mit zeitlichen Abstand, rote und blaue Kurve (SS): Aufnahme 2003, lila Kurve: Aufnahme 2008, grüne und hellblaue Kurve (BU): Aufnahme 2010. (Strassmann: jeweils 30 min Mittelungszeit mit aktiviertem notch Filter bei 50 Hz mit 70 dB binaural stimuliert, 30 min Mittelungszeit ohne notch Filter mit 70 dB binaural stimuliert; Ockelmann: 90 min Mittelungszeit binaurale Stimulation bei 80 dB; Buchwald: 90 min Mittelungszeit bei monauraler Stimulation 80 dB rechts, 20 min Mittelungszeit bei binauraler Stimulation mit 80 dB).

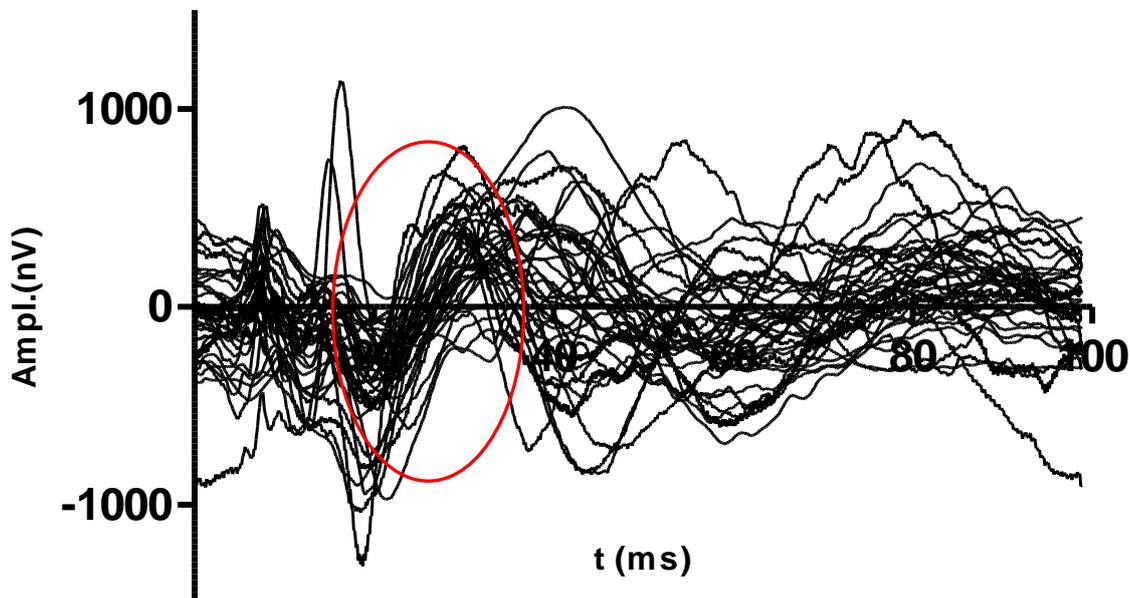
#### 4.3.3 Untersuchung verschiedener Zeitabschnitte des MLAEP

Wir konnten zeigen, dass es Zeitabschnitte des MLAEP gibt, deren Kurvenverlauf individuell ist und wiederum andere Abschnitte, bei denen eine hohe Übereinstimmung

zwischen allen Probanden besteht. Die bereits visuell festgestellte hohe Variabilität der Gipfel ab Nb bestätigte sich in der Korrelationsanalyse der Mittelwertkurven der einzelnen Probanden: Der Zeitabschnitt zwischen 35 ms und 100 ms wies die höchste interindividuelle Variabilität und Individualität auf und damit den kleinsten Korrelationskoeffizienten (Tab. 6). Dagegen zeigten die Gipfel Na und Pa (Zeitraum 10-35 ms) die höchste interindividuelle Konstanz und wiesen damit den höchsten Korrelationskoeffizienten der MLAEP aller Probanden auf. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ermöglicht eine quantitative Feststellung dieser Verhältnisse. Je mehr sich der Koeffizient der 1 nähert, desto ähnlicher sind sich 2 Graphen. Bei 1 besteht völlige Übereinstimmung.

Der Zweck dieser Untersuchung war festzustellen, ob es interindividuell konstante Bereiche des MLAEP gibt, die Grundlage für einen allgemeinen Algorithmus zur Narkosetiefemessung sein können. Letztendlich zeigte sich nur der Bereich zwischen 10 und 35 ms als praktikabel, um bei verschiedenen Probanden reproduzierbare und vergleichbare Veränderungen des MLAEP unter Narkose darzustellen. Weitere Studien, die diese Veränderungen unter Narkose untersuchen sollen, sollten sich auf diesen Bereich beschränken, um zu allgemein verwertbaren Aussagen zu gelangen.

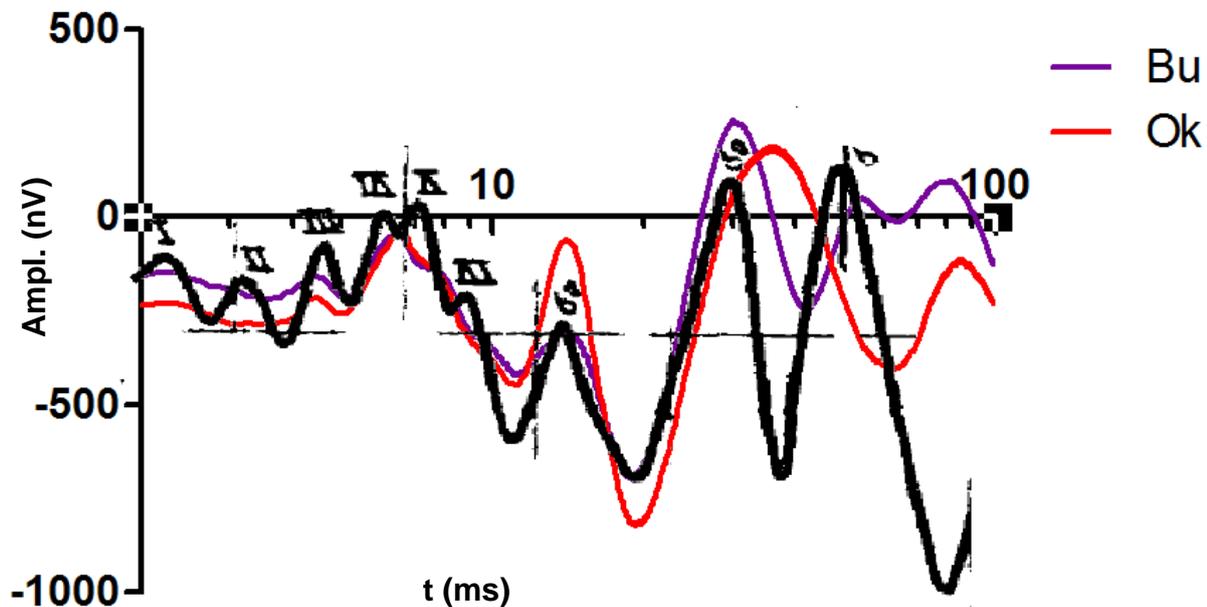
In der Abb. 62 sind die Probandenmittelwertkurven bei den jeweils niedrigsten Reizintensitäten aller Probanden der Studien Strassmann, Ockelmann und der vorliegenden Arbeit überlagert (insgesamt 37 Probanden). Damit liegt die größte Stichprobe vor, die in dieser Arbeit untersucht wurde. Probanden, die in mehreren dieser Studien untersucht wurden, sind nur einmal dargestellt. Die vorliegende Studie und die Ockelmann-Studie können nicht vorbehaltlos mit der Strassmann-Studie verglichen werden bezüglich Reizintensität, -rate, technische Geräte etc.. Trotzdem verdeutlicht diese Darstellungsform, dass sich insgesamt eine große Variabilität zeigt, die durch die Gipfel Na und Pa durchbrochen wird. Nur hier verlaufen alle Potentiale der Probanden gleichartig.



**Abb. 62** Alle Probandenmittelwerte (37 Individuen) bei 40 dB bzw. 30 dB von Buchwald, Strassmann und Ockelmann sind überlagert (jeweils C3-T5). Es besteht eine deutliche Übereinstimmung zwischen allen Probanden in der Region von 15 bis 35 ms bzw. zwischen Na und Pa (roter Kreis). Die übrigen Regionen sind sehr variabel. Pro Messung 30 min Messzeit.

Die Abb. 63 zeigt eine andere Form der Darstellung. Hier ist die „Grundmuster“-Kurve von Picton (1974) gezeigt, die auch vielfach in anderen Arbeiten zitiert wird. Da sich heute die Darstellungsweise der Potentiale im Vergleich zu damals verändert hat, ist die Kurve invertiert, um mit unseren Graphen vergleichbar zu sein. Außerdem hat Picton damals eine logarithmische Darstellung gewählt. Diese wurde übernommen.

Dargestellt sind der Graph Pictons, jeweils überlagert durch die Mittelwertkurve Ockelmanns und der vorliegenden Arbeit. Es zeigt sich die höchste Übereinstimmung zwischen allen drei Kurven im Bereich der Gipfel Na und Pa, danach variieren alle drei Graphen.



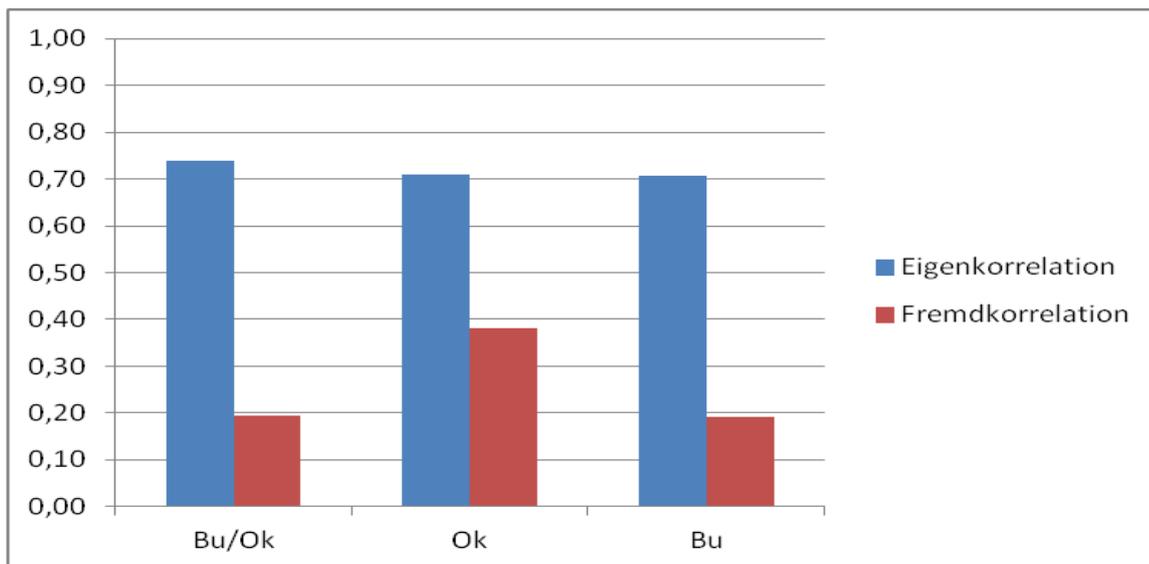
**Abb. 63** Mittelwertkurve von Picton (1974), invertiert, logarithmische Darstellung, (schwarz), überlagert durch die Gesamt-Mittelwertkurven von Ockelmann (rot) und Buchwald (lila). Die Invertierung folgt der damals üblichen Darstellungsweise von neurogenen Signalen. Hohe Übereinstimmung der Gipfel Na und Pa, Variabilität der Gipfel ab Nb. Das Verhältnis der Amplituden kann aufgrund fehlender Angaben nicht übereinstimmen, man erkennt jedoch die zeitliche Übereinstimmung der Peaks im Bereich 10-35 ms nach dem Reiz.

#### 4.3.4 Überprüfung der Ergebnisse unter Einbeziehung des Kollektives Ockelmann

Da mit der Zusammenlegung des vorliegenden Probandenkollektives mit dem Kollektiv der Studie Ockelmann ein Stichprobenumfang von 22 Individuen betrachtet werden konnte, die alle auf die gleiche Weise untersucht wurden, konnte anhand dieser Gruppe die oben getroffenen Aussagen überprüft werden. Auch Ockelmann kam in ihrer Studie zu ähnlichen Ergebnissen, wie die Korrelationsanalyse der MLAEP ihrer Probanden bei 40 dB zeigt: Wie in Abb. 64 ersichtlich, korrelieren die MLAEP ihrer Probanden am besten mit sich selber ( $K=0,71$ ), der Mittelwert der Fremdkorrelation dagegen ist viel niedriger ( $K=0,38$ ). Das ist im Vergleich zu dieser Studie ein etwas höherer Wert für die Fremdkorrelation, dies könnte daran liegen, dass die Probanden der Studie Ockelmann insgesamt eine homogenere Stichprobe sind in Bezug auf ihre Signalmorphologie als

die hier untersuchte Probandengruppe (s. Anhang Abb. 66). Der Korrelationskoeffizient für die Eigenkorrelation wies jedoch in beiden Studien den gleichen Wert auf (Abb. 64).

Die Ergebnisse von Strassmann konnte nicht hinzugezogen werden, weil die Probanden in jener Studie nur in einer einzigen Sitzung vermessen wurden und es so nicht möglich war, einen Wert für die Eigenkorrelation aus drei verschiedenen Messungen mit dem gleichen Versuchsaufbau zu ermitteln.



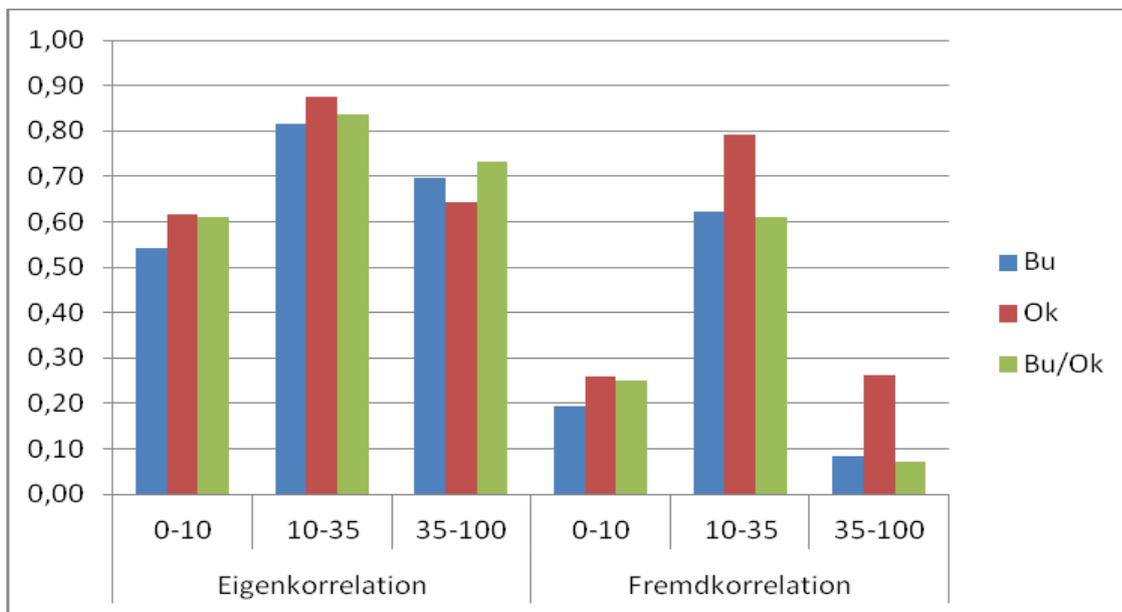
**Abb. 64** Vergleich der mittleren Korrelationskoeffizienten der vorliegenden Studie (Bu) mit den Mittelwerten der Korrelationskoeffizienten für Eigen- und Fremdkorrelation sowie für den Mittelwert mit der Studie Ockelmann (Ok), sowie mit den zusammengelegten Kollektiven Ockelmann/Buchwald (Bu/Ok). Korreliert sind die Graphen der Einzelmessungen bei jeweils 40 dB (10 min Mittelungszeit) jeweils mit den Messungen des gleichen Probanden (Eigenkorrelation) und mit den Messungen der übrigen Probanden (Fremdkorrelation). Allen drei Korrelationsanalysen sind die hohen Werte für die Eigenkorrelation gemeinsam, die anzeigen, dass die neurogenen Signale eines Probanden die höchste Übereinstimmung mit sich selber aufweisen.

Die Betrachtung der verschiedenen Abschnitte des MLAEP bei Ockelmann (s. Abb. 65) bestätigt die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse. Es wird deutlich, dass auch bei Ockelmann die höchste Korrelation und damit Übereinstimmung mit dem MLAEP anderer Probanden im Zeitabschnitt von 10 - 35 ms besteht, also die Peaks Na und Pa betrifft. Andererseits besteht eine hohe Variabilität der Gipfel ab Nb (35-100 ms), was sich in dem niedrigen Korrelationskoeffizienten der Fremdkorrelation niederschlägt ( $K=0,26$ ). Bei Ockelmann weisen die Korrelationskoeffizienten der Fremdkorrelation für

0-10 ms und für 35-100 ms den gleichen Wert auf, wohingegen die vorliegende Arbeit zu dem Schluss kommt, dass die Fremdkorrelation, also die Übereinstimmung mit anderen Probanden, beim BAEP, also den ersten 10 ms, höher ist als beim späten MLAEP. Dies könnte ebenfalls auf die insgesamt homogenere Stichprobe (d.h. homogen in Bezug auf die Morphologie des MLAEP) von Ockelmann zurückzuführen sein. Bei der näheren Betrachtung der MLAEP der Einzelprobanden (s. Anhang Abb. 66) fällt auf, dass viele der Probanden ein zweigipfliges Muster aufweisen. Dies ist auch der Grund dafür, dass die Fremdkorrelation im Zeitabschnitt 35-100 ms bei Ockelmann ( $K=0,26$ ) höher ist als bei dem hier untersuchten Kollektiv ( $K=0,08$ ). Die Probanden weisen bei Ockelmann in diesem variablen und individuellen Teil des MLAEP sehr viel mehr Gemeinsamkeiten auf, als das im oben untersuchten Kollektiv der Fall ist.

Sämtliche Korrelationsanalysen wurden nun auch für das zusammengelegte Kollektiv Ockelmann/Buchwald durchgeführt. Wiederum wurden die MLAEP der Einzelmessungen bei 40 dB nicht nur mit den MLAEP desselben Probanden, sondern auch mit den MLAEP aller anderen Probanden korreliert. Insgesamt wurden also 66 MLAEP miteinander verglichen (10 Probanden von Buchwald mit 12 Probanden von Ockelmann). Das Ergebnis ist in Tab. 9, Tab. 10 und Tab. 11 (s. Anhang) sichtbar. Betrachtet werden nur die Ergebnisse für C3-T5. Da in den vorherigen Berechnungen jeweils auch die Ableitungen der anderen Seite, also C4-T6, einbezogen wurden, um mehr Daten zu erhalten, können die vorliegenden Werte nun etwas von den Mittelwerten aus obigen Werten der beiden getrennten Kollektive abweichen. So ist der Wert der Eigenkorrelation mit  $K=0,74$  etwas höher als der Wert der Eigenkorrelation bei Betrachtung der temporalen Elektrodenpaare beider Seiten (C3-T5 und C4-T6). Insgesamt erhält man auch bei der direkten Korrelation beider Stichproben miteinander Ergebnisse, die bereits bei den beiden Kollektiven im Einzelnen festgestellt wurden. So beobachten wir den höchsten Wert der Fremdkorrelation für den Zeitabschnitt 10-35 ms nach dem Reiz. Hier besteht die höchste Übereinstimmung zwischen den MLAEP aller Probanden ( $K=0,61$ ). Dieser Wert ist mehr als 8 mal so hoch wie der Fremdkorrelationskoeffizient für 35-100 ms, also für den variabelsten Teil des MLAEP ( $K=0,073$ ): Hier zeigt sich nun die Inhomogenität beider zusammengelegter Stichproben, die einen niedrigen Wert der Korrelationskoeffizienten im späten MLAEP aufweisen, d.h. hier interindividuell sehr verschieden sind.

Insgesamt zeigt sich auch bei dem zusammengelegten Kollektiv: Es existiert nur ein kleiner Bereich zwischen 10 und 35 ms, der konstant bei allen Probanden ähnlich ausgeprägt und in derselben Form reproduzierbar ist. Der größte Teil des MLAEP (35-100 ms) zeigt sich individuell variabel.



**Abb. 65** Vergleich der Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten für die verschiedenen Kollektive Buchwald (Bu), Ockelmann (Ok) und des zusammengelegten Kollektivs (Bu/Ok) für die MLAEP der Einzelmessungen in der Ableitung C3-T5. Analyse der einzelnen Zeitabschnitte (0-10 ms, 10-35 ms und 35-100 ms) und Vergleich der Korrelationskoeffizienten für Eigen- und Fremdkorrelation. Es wird deutlich, dass die Eigenkorrelation für alle Abschnitte des MLAEP hoch ist, die Fremdkorrelation jedoch nur für den Bereich zwischen 10 und 35 ms nach dem Klick.

#### 4.4 Bedeutung im Hinblick auf klinische Anwendbarkeit

Die Untersuchungen zum MLAEP zeigten in der Vergangenheit zunächst vielversprechende Ergebnisse bezüglich des perioperativen Monitoring, es setzte sich aber in der klinischen Anwendung bisher nicht durch. Dies könnte zu einem überwiegenden Teil an der relativ aufwendigen Extrahierung und an der starken Artefaktbelastung der neurogenen Signale liegen.

Durch eine Optimierung der Messweise und eine Beschränkung der Betrachtung auf die konstanten Anteile des MLAEP könnte man zu reproduzierbaren Ergebnissen gelangen, die zu einer breiteren Anwendung der MLAEP in der Klinik führen könnten.

#### 4.4.1 Grundlagen für weitere Arbeiten

Diese Arbeit war notwendig, um die Voraussetzung für Studien über das MLAEP in Narkose zu schaffen. Insbesondere bezüglich der Individualität der neurogenen Signale und deren Reproduzierbarkeit bestand Bedarf an genaueren Untersuchungen, als bisher durchgeführt wurden.

In dieser Arbeit waren wir in der Lage, die Ergebnisse von drei Studien zu verbinden und zusammenzufassen. Damit ist es nun möglich, ein detailliertes Bild der MLAEP zu zeichnen und praktische Hinweise für weitere Messungen zu geben.

#### 4.4.2 Praktische Hinweise für die Ableitung des MLAEP

Es gibt eine Vielzahl verschiedener Parameter, die die Signalform des MLAEP beeinflussen und verzerren. Ein Großteil davon sind in dieser Studie oder in der von Strassmann (2010) und Ockelmann (2012) untersucht worden.

Es ergeben sich aus den Ergebnissen für die praktische Anwendung folgende Empfehlungen:

- Die Reizintensität sollte zur Vermeidung von muskulären Artefakten möglichst niedrig gewählt werden. In der vorliegenden Arbeit traten bei 40 dB bei gut sichtbarem Signal kaum muskuläre Artefakte auf.
- Zur Ableitung sollte die Elektrodenplatzierung C3-T5 bzw. C4-T6 gewählt werden, um einerseits muskuläre Artefakte zu vermeiden und andererseits die größtmöglichen Amplituden des neurogenen Signals bei guter Ausprägung aller Gipfel zu erhalten.
- Es sollte beidseits stimuliert und abgeleitet werden, um die kontralaterale Elektrode als Kontrolle der ipsilateralen zu nutzen. Da die kontralateralen Ableitungen einen übereinstimmenden Signalverlauf haben, könnte man zur Verkürzung der Mittelungszeit beide Signale in die Berechnung des MLAEP mit einbeziehen.
- Es sollte, wenn möglich, binaural stimuliert werden, um vergleichbare Signale auf beiden Seiten zu erhalten.
- Der Bereich zwischen 10-35 ms nach dem Reiz bzw. besonders die Gipfel Na und Pa sind konstant bei allen Probanden vorhanden und reproduzierbar. Sie

eignen sich daher am besten zur Erstellung eines allgemein anwendbaren Algorithmus.

- Mittelwertkurven, die aus den MLAEP mehrerer Probanden zusammengesetzt sind, sollten aufgrund der Individualität der MLAEP-Signale nur unter Vorbehalt genutzt werden.
- Die BAEP sollten zur Kontrolle der Signaltransduktion mit aufgezeichnet und überwacht werden. Als Normierung der Amplituden des MLAEP eignen sie sich jedoch nicht.
- Klebeelektroden zeigen eine Reduktion der Muskelartefakte im Vergleich zu Nadelelektroden und sind komfortabler für Probanden. Außerdem dislozieren sie seltener.
- Da der PAR höchst variabel und sein Auftreten offenbar nicht vorhersagbar ist, jedoch bei Vorhandensein das neurogene Signal stark verzerrt, ist er möglichst zu vermeiden.
- Sämtliche Filter sollten, um einer Verzerrung des neurogenen Signals vorzubeugen, möglichst weit offen sein (Strassmann, 2010).

#### **4.4.3 Limitierungen der MLAEP-Signale**

Die Nutzung der MLAEP ist Limitierungen unterworfen, die vor allem mit ihrer kleinen Amplitude und langwierigen Extraktion aus dem höheramplitudigen EEG zusammenhängen. Erst durch den Prozess des „Mittelns“ werden die MLAEP sichtbar. Dieser Prozess kann je nach Größe des elektrischen Rauschens des Gehirns länger oder kürzer ausfallen. Daher eignen sich die MLAEP weniger, um schnelle Änderungen der Narkosetiefe festzustellen. Dies könnte durch schnellere Mittelungstechniken wie dem gleitenden Mittelwert, bei dem jeweils das neueste Signal zur Mittelung hinzugefügt wird, während das älteste MLAEP weggelassen wird, oder durch Hinzuziehung der Signale der kontralateralen Ableitung verbessert werden. Trotzdem ist das MLAEP ein kleines Signal, das leicht durch elektrischen „Lärm“ von elektronischen Geräten oder durch Muskelpotentiale überdeckt oder kontaminiert werden kann. Da auch unserer Versuchsanordnung nicht abgeschirmt war von elektromagnetischen Wellen und da Computer und andere elektrische Geräte im Raum liefen, ist es möglich, dass es in unserer Studie zu Verunreinigung der Daten durch elektromagnetische Strahlung gekommen ist. Anderer-

seits ist es durch eine Vielzahl an Kontrollen, wie z. B. die kontralaterale Simultanaufzeichnung und die Messung an drei unterschiedlichen Tagen, relativ unwahrscheinlich, dass bedeutende Störungen vorliegen.

Ein weiterer Nachteil ist die alleinige Anwendbarkeit bei Personen, deren Hörfähigkeit intakt ist. Bei tauben oder schwer hörbehinderten Menschen ist die Nutzung der MLAEP nicht möglich. Hier ist bereits die Nutzung von SEP vorgeschlagen worden (Rundshagen, 2002), was aber bis heute keine klinische Anwendung gefunden hat. In dieser Studie hat nur eine grobe Einschätzung des Hörvermögens stattgefunden, auf eine genaue Feststellung der individuellen Hörschwelle wurde verzichtet. Für die durchgeführten Untersuchungen schien diese Frage zweitrangig, da bei den Einzelprobanden mehrere Reizintensitäten und jeweils die Änderungen der Signale bei den Einzelprobanden untersucht wurden. Zudem waren alle Probanden gut in der Lage, die leiseste Reizintensität von 40 dB zu hören. Es ist trotzdem denkbar, dass eine nicht entdeckte Schwerhörigkeit eines unserer Probanden zu veränderten Ergebnissen geführt hat.

Sowohl Schlaf als auch Narkose wirken sich auf die Latenz und die Amplituden der MLAEP aus (Aceto et al., 2003; Jones, 1994; Horn et al., 2009; Newton et al., 1992; Tooley et al., 2003). Unsere Probanden wurden gebeten, sich während der Messung für 10 min nicht zu bewegen, sich zu entspannen und die Augen zu schließen. Alle Probanden waren nach der Messung wach und ansprechbar, keiner gab an, zu irgendeinem Zeitpunkt geschlafen zu haben. Trotzdem ist es denkbar, dass es während der Messung zu Schlafphasen gekommen ist, die das MLAEP in irgendeiner Art und Weise verändert haben. Außerdem befanden sich einige Probanden im Zustand nach Nachtdienst, die Mehrzahl der Probanden wurde nachmittags nach ihrer Arbeit vermessen. Deswegen ist es wahrscheinlich zu wechselnden Vigilanzzuständen und Entspannungszuständen der Probanden während der Messung gekommen, die nicht nur die Höhe des PAR beeinflusst haben könnten (O'Beirne und Patuzzi, 1999).

Wir arbeiteten in der Phase der Hypothesengenerierung zum Teil mit sehr kleinen Stichprobenanzahlen. Eine Vielzahl der hier getroffenen Aussagen können deswegen nur als aus diesen Beobachtungen abgeleitete Hypothesen gewertet werden, die in einer größeren Stichprobe überprüft und statistisch ausgewertet werden müssen.

#### **4.4.4 Bedeutung für die Bestimmung der cerebralen Generatoren**

Die genaue Lokalisation der intrazerebralen Generatoren ist zum größten Teil noch unbekannt. Es gab Versuche, diese zu bestimmen, einige an Tiermodellen, andere mittels intrazerebralen Elektroden im Rahmen der Epilepsiechirurgie.

Deiber et al. (1987) konzentrierte sich besonders auf die von ihm ebenfalls als konstant erkannten Potentiale Na und Pa. Dabei lokalisierte er mittels Oberflächenelektroden und sequentieller Vermessung den Generator vom Tal Na in mes- bis diencephaläre Strukturen, wohingegen er den Ursprung von Pa in kortikale, oberflächlichere Strukturen des Temporallappens, genauer gesagt in der supratemporalen Hörrinde vermutete. Dies wird dadurch gestützt, dass bei Patienten mit Läsionen des Temporallappens und der Hörrinde Na oft erhalten ist, wohingegen Pa abgeschwächt oder ausgelöscht ist (Kileny et al., 1987).

Liegois-Chauvel et al. (1994) versuchten mittels intrazerebraler Elektroden und anschließender vergleichender Messung mit Oberflächenelektroden bei einigen ausgewählten Patienten eine Korrelation zwischen Oberflächen- und Tiefenpotentialen herzustellen. Dabei ordneten sie Na im Gegensatz zu Deiber dem Primären Auditorischen Kortex zu, ebenso wie Pa, dessen Ursprung allerdings weiter medial lokalisiert wurde. P1 dagegen werde bereits außerhalb des Heschl Gyrus generiert. Dass die Generatoren von Na und Pa nahe beieinander liegen, wurde auch von Seki et al. (1993) vermutet, der mittels Oberflächenelektroden versuchte, die anatomischen Ursprünge der MLAEP zu ermitteln.

Die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse könnten helfen, vergleichende Studien zu intra- versus extrazerebraler Aufzeichnung der MLAEP zu erstellen. Da wir zeigen konnten, dass bei binauraler Stimulation die Potentiale beider Kopfhälften gut übereinstimmen, ergibt sich dadurch die Möglichkeit, bei simultaner extra- und intrazerebraler Messung beider Hemisphären die entstehende Potentiale direkt im zeitlich-räumlichen Ablauf zu vergleichen und zu korrelieren. Damit wäre es möglich, intrazerebrale Potentialschwankungen direkt den extrazerebralen MLAEP zuzuordnen.

#### **4.4.5 Die Ergebnisse dieser Arbeit im Hinblick auf perioperatives Monitoring**

Die Verwendung von Monitoren zur Überwachung der Narkose, seien sie EEG oder AEP basiert, resultieren in signifikant kürzeren Zeiten bis zur Extubation eines Patienten

sowie kürzeren postoperativen Verweildauern auf der Intensivstation (Recart et al., 2003). Dies scheint bereits ihren Einsatz zu rechtfertigen. Allerdings konnten besonders den AEP-basierten Verfahren viele Mängel nachgewiesen werden, was die Zuverlässigkeit der Anzeige betrifft (Wenningmann et al., 2006) oder die im Vergleich mit dem BIS™ unzuverlässigere Anzeige der Narkosetiefe im Bereich der Kinderanästhesie (Ironfield et al., 2007). Diese Mängel sind vermutlich ein Grund dafür, dass die Monitorüberwachung mittels AEP noch keine breitere Anwendung in der klinischen Praxis findet. Für eine Reihe von Problemen konnten in dieser Arbeit Lösungsansätze präsentiert werden. Dadurch könnte die Messmethode optimiert werden.

Weiterhin konnte gezeigt werden, warum die Nutzung der Latenz des Tals Nb als Parameter für Narkosetiefe, insbesondere die Verschiebung einer Latenz durch Narkose hinter einen absoluten Zeitpunkt, (Thornton et al., 1989; Rundshagen et al., 2004; Loveman et al., 2001) nicht praktikabel sein kann, wenn man bedenkt, dass Nb zu den individuell hochvariablen Potentialen gehört. Eine weitere Nutzung dieses Tals, dessen Veränderung durch Narkose in vielen Publikationen belegt wurde (Schwender et al., 1993; Thornton et al., 1989; Tooley et al., 1992), wäre allenfalls unter Verwendung des Wach-MLAEP des Patienten als eigene Referenz möglich.

Wir empfehlen aufgrund der oben beschriebenen Beobachtungen eine Fokussierung auf die Potentiale Na und Pa und deren Veränderungen in Narkose, da sie durch ihre interindividuelle Konstanz besonders geeignet für einen allgemein anwendbaren Algorithmus erscheinen.

#### **4.5 Ausblick**

Die hier erhobenen Ergebnisse verstehen sich als Voraussetzung für weitere Studien der MLAEP an narkotisierten Patienten. Da durch diese Arbeit viele Eigenschaften der MLAEP in Reaktion auf verschiedene Stimulationsparameter bei wachen Probanden untersucht sind, ermöglicht dies die vergleichende Messung der MLAEP in Narkose. Eine diesbezügliche Studie sollte auf die oben angeführten praktischen Hinweise zur Messung eingehen, um muskuläre Artefakte zu vermeiden und die bestmögliche Qualität der MLAEP zu erreichen.

Die Größe des elektrischen Hintergrundrauschens des Gehirns sollte als wichtiger Einflussparameter Thema weiterer Studien werden. Es wäre beispielsweise denkbar,

jeweils im wachen und anästhesierten Zustand die Amplitude des Rauschens einzeln zu bestimmen, um individuell den Grad der Kontamination des Signals abschätzen zu können.

Da sich die Potentiale  $N_a$  und  $P_a$  als die interindividuell konstanten Anteile des MLAEPs erwiesen haben, bzw. der Bereich von 10-35 ms sich als der einzige Abschnitt gezeigt hat, der kaum individueller Variabilität unterliegt, ist er auch der wesentliche Bereich des Signals, der sich zu vergleichenden Studien über Veränderungen in Narkose eignet. Ihm sollte das Hauptaugenmerk gelten.

Da die Extraktion der MLAEP aus dem EEG relativ lange dauert, könnte man Patienten auf der Intensivstation untersuchen, die aufgrund längerer Zeiträume in Sedierung (Tage bis Wochen) besonders geeignet sind, um Änderungen des Sedierungszustandes abzubilden. Eine Möglichkeit zur Verkürzung der Mittelungszeit wäre, beide Hemisphären mit einzubeziehen, also mit der Mittelung des Signals einer Ableitung die Signale der kontralateralen Ableitung zu verrechnen.

Insgesamt hat diese Arbeit die Schwierigkeiten aufgezeigt, die bis jetzt eine umfassende Anwendung der MLAEP verhindert haben könnten, und andererseits Möglichkeiten geschaffen, diese Probleme zu reduzieren oder ganz auszuschalten. Damit ist die Möglichkeit geschaffen für eine umfassendere Anwendung dieser neurogenen Signale, die eine Reaktion des Organismus auf einen Reiz darstellt. Damit kann es eventuell besser zwischen Bewusstsein und Bewusstlosigkeit diskriminieren, als die bisherigen EEG-basierten Verfahren und Monitore, die eher den Ist-Zustand des Bewusstseins abbilden (Kuritane et al., 2001).

## 5. Zusammenfassung

Die genaue Charakterisierung der Akustisch Evozierten Potentiale mittlerer Latenz (MLAEP) ist eine unumgängliche Voraussetzung für ihre breite Nutzung zur Bestimmung der Narkosetiefe. Die MLAEP scheinen gegenüber der Bestimmung mittels EEG prinzipielle Vorteile aufzuweisen, da sie die Antwort auf einen Reiz abbilden und nicht nur den Ist-Zustand. In dieser Studie wurde der Einfluss unterschiedlicher Messparameter systematisch untersucht. Weiterhin wurde die Morphologie des MLAEP sowie seine individuellen Unterschiede und Gemeinsamkeiten analysiert, um die Voraussetzungen für eine Studie an narkotisierten Patienten zu schaffen, sowie praktische Hinweise für die Anwendung zu geben.

Es zeigte sich eine weitgehende Unabhängigkeit der Signalmorphologie von der Elektrodenart. Die Ergebnisse der Messungen mit Nadelelektroden waren denen mit Klebehütchen-Elektroden äußerst ähnlich. Trotzdem empfehlen wir die Nutzung von Klebeelektroden, die komfortabler für den Patienten sind, seltener dislozieren und weniger Muskelartefakte aufweisen. Weiterhin zeigte sich eine Abhängigkeit der Amplituden und Latenzen von der Reizintensität. Außerdem nahmen bei steigender Reizintensität die myogenen Anteile überproportional zu. Wir empfehlen daher eine Reizintensität von 40 dB, da hier alle Anteile des MLAEP sichtbar sind, bei minimaler myogener Kontamination. Diese lässt sich auch durch die Wahl des Ableitungsortes beeinflussen. Die temporalen Ableitungen C3-T5 und C4-T6 wiesen die beste Ausprägung der Amplituden bei minimaler Kontamination durch den Postaurikularisreflex auf.

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung in den Kurvenverläufen sich entsprechender kontralateraler Ableitungen, die beidseits als interne Kontrolle aufgezeichnet wurden und die eine Rolle bei der Bestimmung der zerebralen Generatoren spielen könnten.

Die Seite der Stimulation bei monauraler Reizung wirkte sich erst ab dem Gipfel Pa auf das MLAEP aus, davor beeinflusste sie die neurogenen Signale nicht nennenswert. Wir empfehlen die beidseitige Stimulation, zur Kontrolle der Gegenseite und um die Datenmenge zu erhöhen. Auch die Stimulationsrate beeinflusste nur den späten Anteil des MLAEP ab Gipfel Pa.

In dieser Arbeit wiesen sämtliche Probanden individuelle Signalmuster auf, die auch über längere Zeiträume hinweg reproduzierbar und von äußeren Einflüssen weitgehend unabhängig waren. Eine besonders ausgeprägte Individualität der Muster zeigte sich in

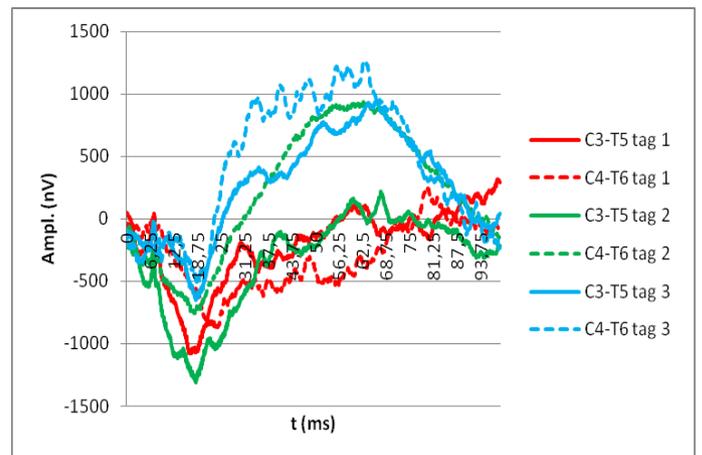
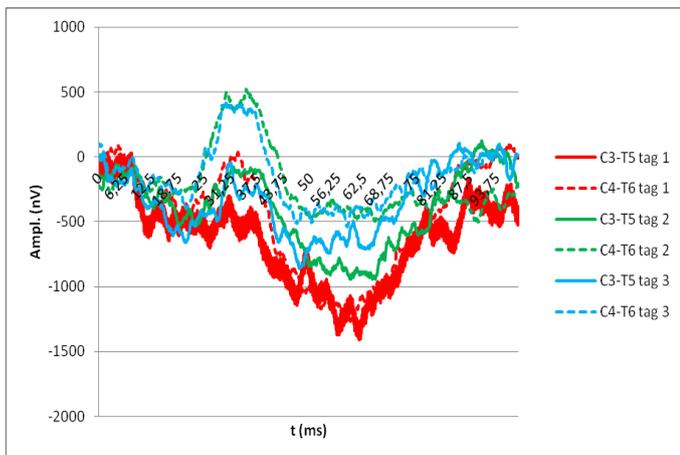
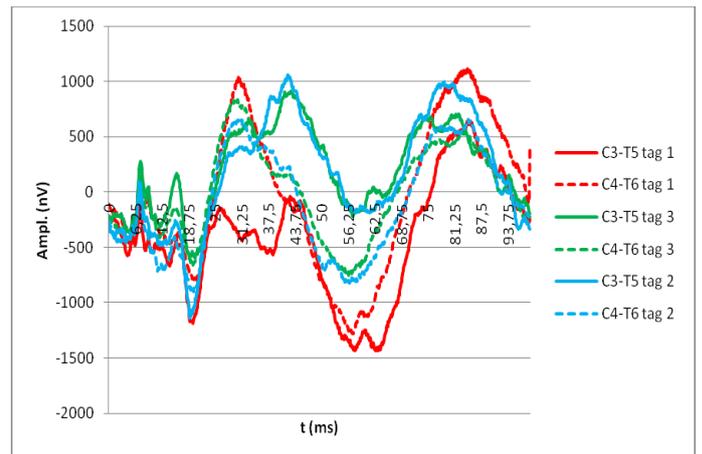
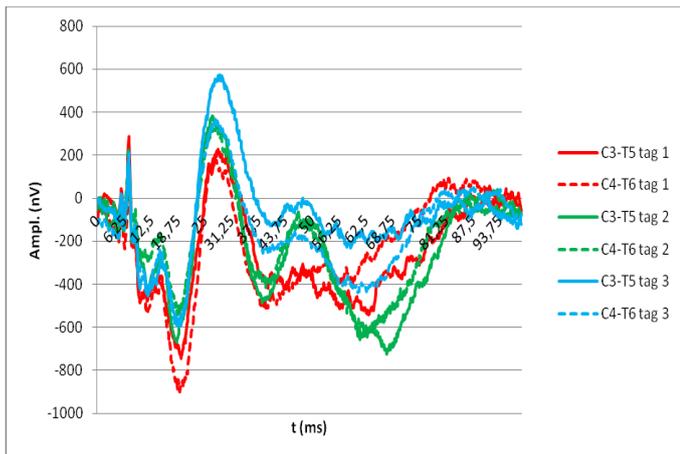
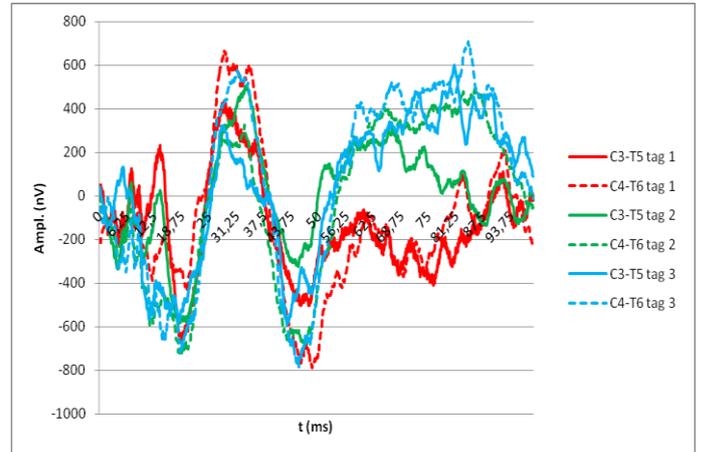
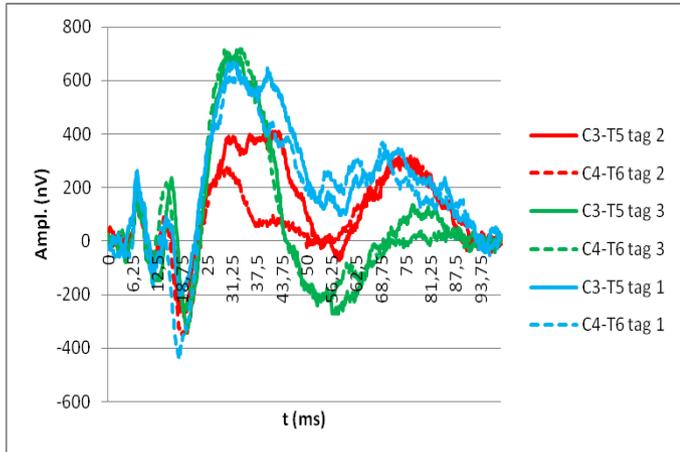
den späten Gipfeln ab Pa bzw. ab ca. 35 ms nach dem Reiz. Dagegen konnte eine Region des MLAEP zwischen 10 und 35 ms ausgemacht werden, die bei allen Individuen eine hohe Übereinstimmung aufwies. Dieser Region sollte in weiteren Studien an narkotisierten Patienten das Hauptaugenmerk gelten, da hier Veränderungen in Narkose beobachtet werden könnten, die zu einem allgemein anwendbaren Algorithmus zur Narkosetiefebestimmung genutzt werden könnten.

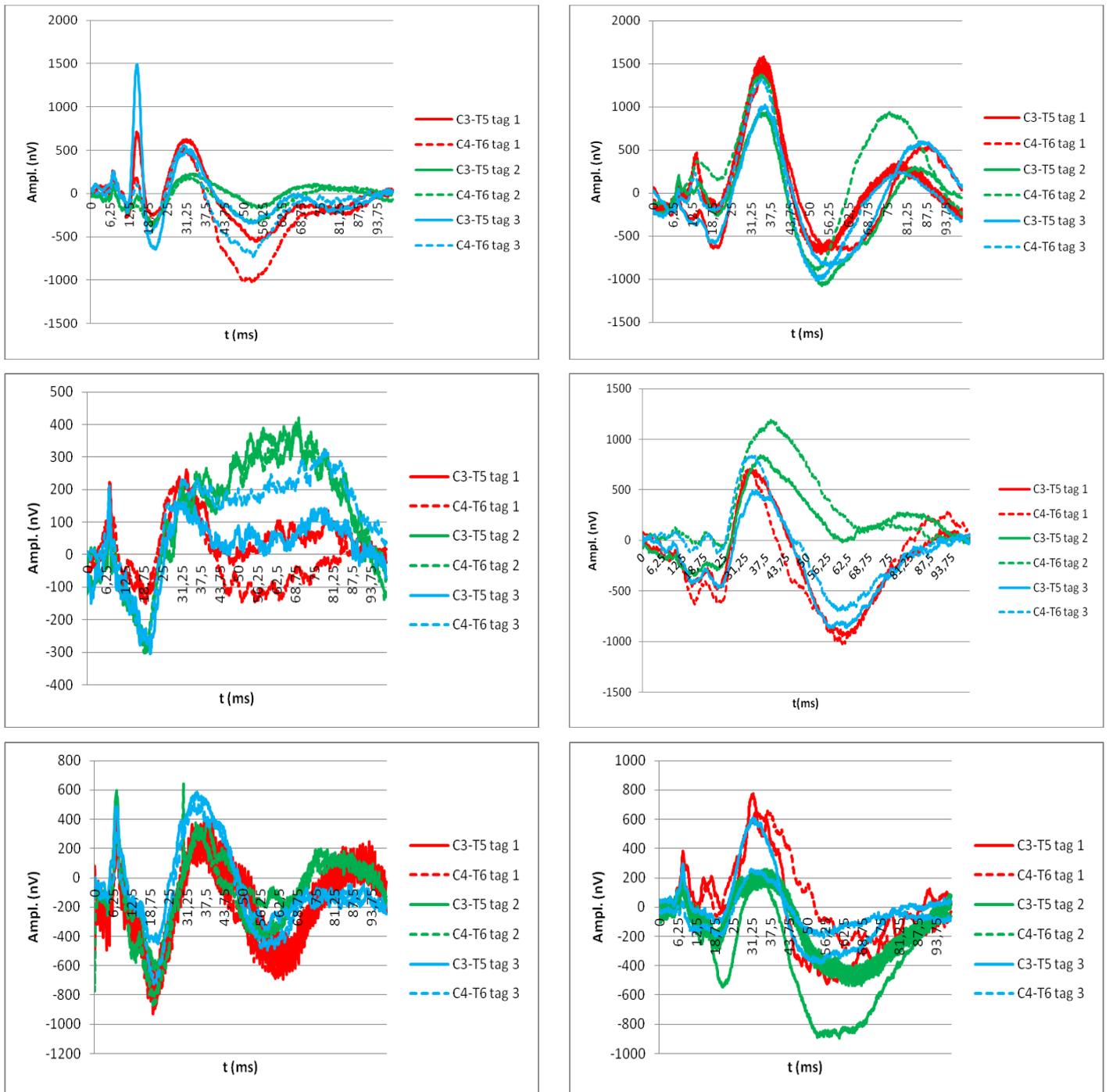
Außerdem wurde das BAEP in seiner Beziehung zum MLAEP untersucht. Es zeigte sich, dass BAEP und MLAEP sehr flach mit großer Streuung korrelieren, sodass eine Normierung des MLAEP mithilfe des BAEP nicht praktikabel scheint. Trotzdem bleibt besonders der Peak V des BAEP eine wichtige Landmarke in der Aufzeichnung des MLAEP, da er sicher die Reiztransduktion anzeigt.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sollen weiteren klinischen Studien an Probanden in Narkose als Grundlage dienen. Die hier gewonnenen Ergebnisse müssen dabei überprüft und erweitert werden.

## 6. Anhang

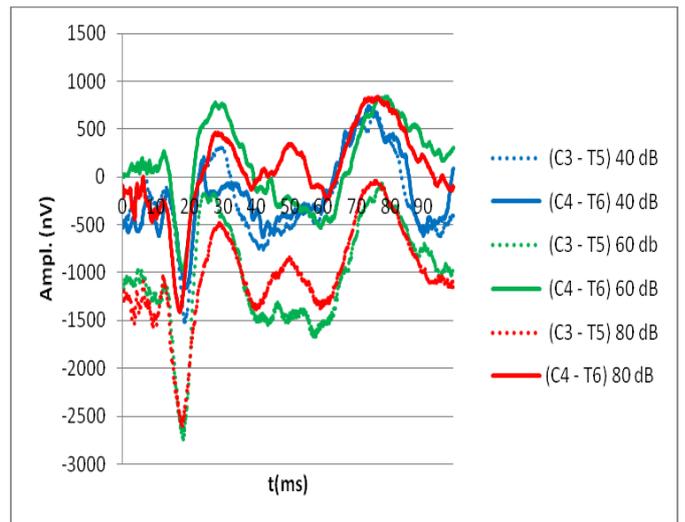
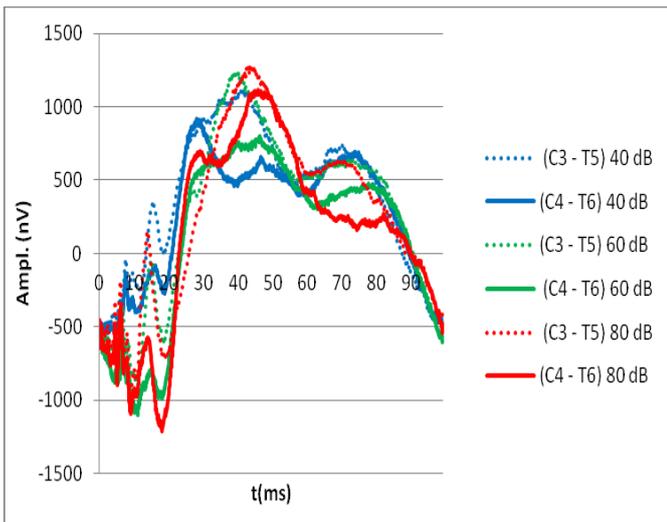
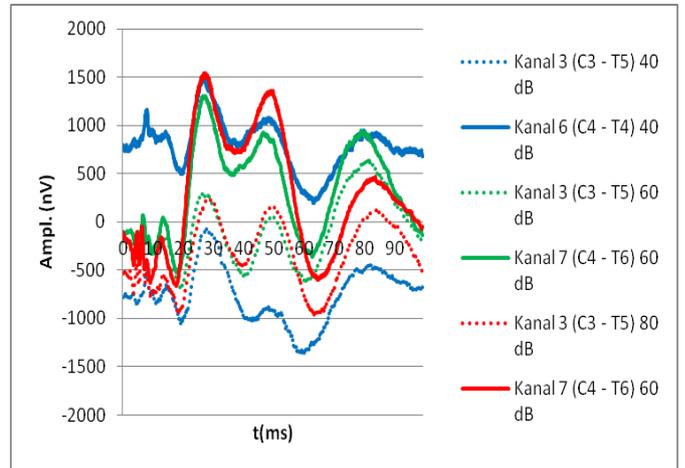
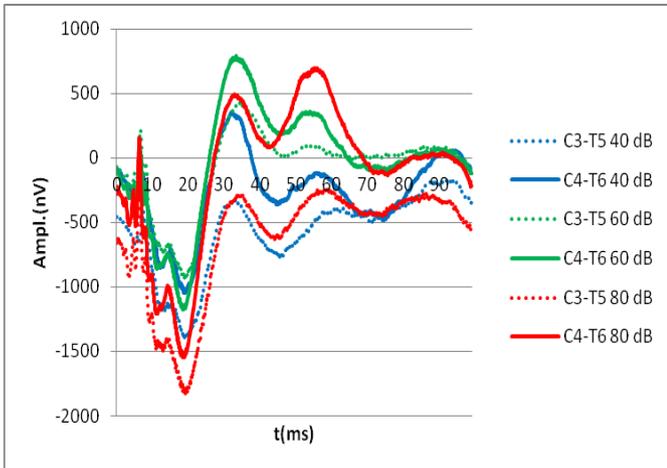
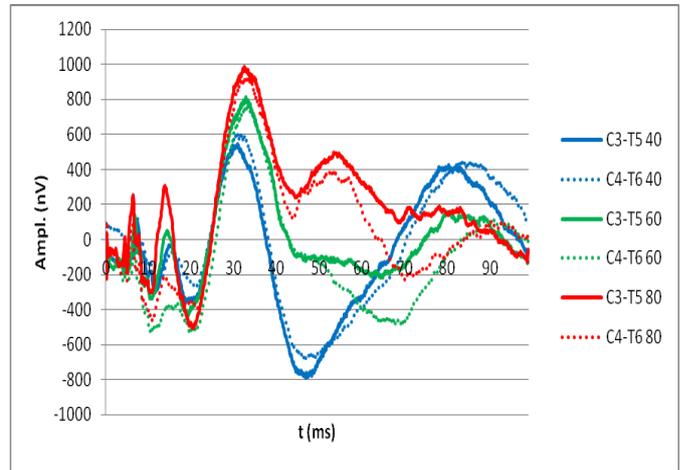
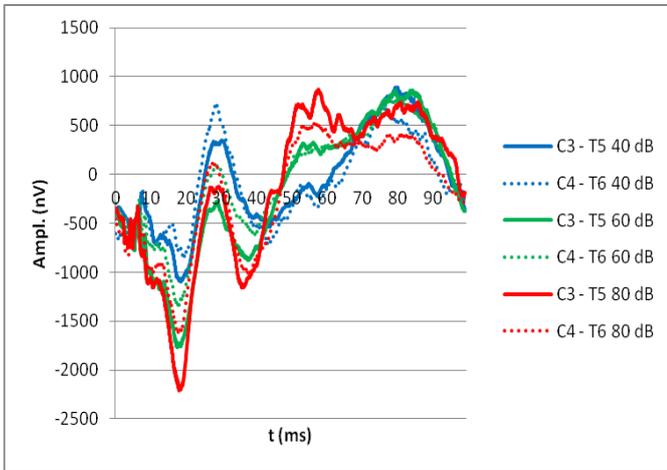
### 6.1 Graphen der Einzelmessungen von Ockelmann

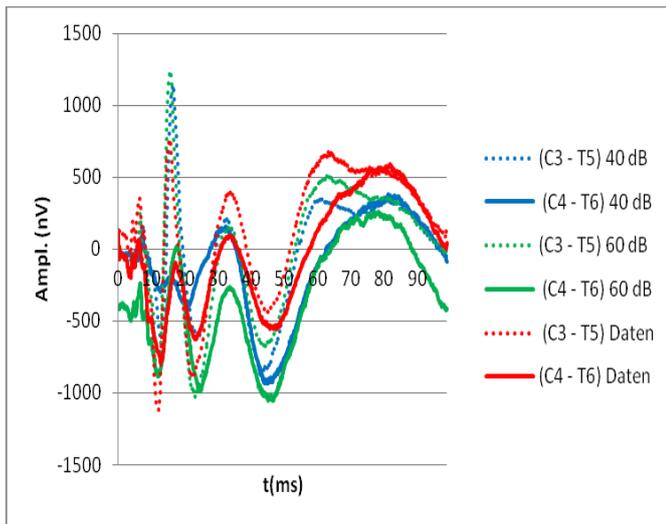




**Abb. 66** Einzelmessungen des Kollektives Ockelman, alle 12 Probanden einzeln, jeweils 10 min Messdauer pro Tag, Reizintensität 40 dB, dargestellt sind jeweils die Ableitungen C3-T5 und C4-T6 an den drei verschiedenen Messtagen (rot Tag 1, grün Tag 2, blau Tag 3). Die individuellen Muster des MLAEP werden auch hier deutlich.

## 6.2 MLAEP der Einzelprobanden bei verschiedenen Reizintensitäten





**Abb. 67** Mittelwerte der Probanden des Kollektives Nadelelektroden bei verschiedenen Reizintensitäten, blau 40 dB, grün 60 dB, rot 80 dB (jeweils Probandenmittelwertkurven mit je 30 min Messzeit). Es sind nur die Probanden dargestellt, die nicht bereits gezeigt wurden.

### 6.3 Einzelwerte der Korrelationsanalysen

	CD	EGH	GM	JF	KB	NB	MK	NS	SS	TB	BU	IW	LK	MB	SH
CD	0,263	0,222	0,452	0,361	-0,031	0,227	0,204	0,165	0,112	0,038	-0,048	0,007	0,304	0,239	0,221
EGH	0,222	0,772	0,466	0,359	0,092	-0,283	0,530	0,120	0,674	0,304	0,631	0,414	0,162	0,040	-0,253
GM	0,452	0,466	0,833	0,503	0,140	0,119	0,242	0,219	0,411	0,289	0,161	0,300	0,246	0,284	0,219
JF	0,361	0,359	0,503	0,897	-0,017	0,330	0,441	0,667	0,622	0,546	0,085	0,187	0,317	0,218	0,379
KB	-0,031	0,092	0,140	-0,017	0,862	-0,142	0,066	0,045	0,266	0,267	0,098	0,142	0,240	0,021	0,140
NB	0,227	-0,283	0,119	0,330	-0,142	0,908	0,164	0,314	-0,055	-0,156	-0,141	0,187	0,046	0,061	0,160
MK	0,204	0,530	0,242	0,441	0,066	0,164	0,541	0,303	0,561	0,148	0,484	0,389	0,237	-0,019	-0,197
NS	0,165	0,120	0,219	0,667	0,045	0,314	0,303	0,704	0,425	0,394	0,029	0,140	0,210	0,117	0,339
SS	0,112	0,674	0,411	0,622	0,266	-0,055	0,561	0,425	0,934	0,649	0,651	0,600	0,032	-0,020	-0,114
TB	0,038	0,304	0,289	0,546	0,267	-0,156	0,148	0,394	0,649	0,779	0,172	0,194	0,007	0,109	0,284
BU	-0,048	0,631	0,161	0,085	0,098	-0,141	0,484	0,029	0,651	0,172	0,870	0,722	-0,227	-0,204	-0,593
IW	0,007	0,414	0,300	0,187	0,142	0,187	0,389	0,140	0,600	0,194	0,722	0,767	-0,296	-0,155	-0,422
LK	0,304	0,162	0,246	0,317	0,240	0,046	0,237	0,210	0,032	0,007	-0,227	-0,296	0,685	0,222	0,347
MB	0,239	0,040	0,284	0,218	0,021	0,061	-0,019	0,117	-0,020	0,109	-0,204	-0,155	0,222	0,082	0,326
SH	0,221	-0,253	0,219	0,379	0,140	0,160	-0,197	0,339	-0,114	0,284	-0,593	-0,422	0,347	0,326	0,693

**Tab. 9** Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten der Analyse der Einzelmessungen aller Probanden bei 40 dB. Gelb markiert sind die Mittelwerte für die Eigenkorrelation, die bis auf 3 Probanden, die höchsten aller gebildeten Koeffizienten sind, d.h. die neurogenen Signale eines Probanden gleichen sich mehr als den neurogenen Signalen anderer Probanden.

	CD	EGH	GM	JF	KB	NB	MK	NS	SS	SH
CD	0,648	0,400	0,695	0,480	0,026	0,297	0,480	0,199	0,374	-0,011
EGH	0,400	0,783	0,317	0,450	-0,559	0,365	-0,045	0,311	0,314	0,226
GM	0,695	0,317	0,904	0,482	0,116	0,288	0,692	0,288	0,622	0,122
JF	0,480	0,450	0,482	0,901	-0,275	0,423	0,445	0,441	0,044	0,442
KB	0,026	-0,559	0,116	-0,275	0,924	-0,297	0,108	-0,189	0,058	-0,175
NB	0,297	0,365	0,288	0,423	-0,297	0,649	0,370	0,563	0,366	0,019
MK	0,480	-0,045	0,692	0,445	0,108	0,370	0,883	0,267	0,403	0,036
NS	0,199	0,311	0,288	0,441	-0,189	0,563	0,267	0,592	0,316	0,113
SS	0,374	0,314	0,622	0,044	0,058	0,366	0,403	0,316	0,850	0,000
SH	-0,011	0,226	0,122	0,442	-0,175	0,019	0,036	0,113	0,000	0,645

**Tab. 10** Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten der Analyse der Einzelmessungen der Probanden bei 60 dB, nur Kollektiv Na-delektroden, da nur hier mit 60 dB stimuliert wurde. Gelb markiert sind die Mittelwerte für die Eigenkorrelation.

	CD	EGH	GM	JF	KB	NB	MK	NS	SS	TB	BU	IW	LK	MB	SH
CD	0,914	0,346	0,844	0,717	0,588	0,289	0,720	0,402	0,505	0,285	-0,407	0,078	0,527	0,724	0,652
EGH	0,346	0,624	0,503	0,513	-0,279	0,264	0,108	0,392	0,133	0,399	0,065	0,090	0,325	0,235	0,204
GM	0,844	0,503	0,932	0,696	0,365	0,323	0,689	0,516	0,615	0,466	-0,083	0,374	0,361	0,606	0,492
JF	0,717	0,513	0,696	0,894	0,224	0,227	0,416	0,614	0,185	0,498	-0,328	0,002	0,636	0,518	0,726
KB	0,588	-0,279	0,365	0,224	0,916	-0,020	0,500	-0,049	0,434	-0,070	-0,465	-0,051	0,179	0,505	0,459
NB	0,289	0,264	0,323	0,227	-0,020	0,704	0,446	0,396	0,448	-0,147	0,283	0,330	0,336	0,317	-0,123
MK	0,720	0,108	0,689	0,416	0,500	0,446	0,900	0,405	0,639	0,095	-0,098	0,401	0,297	0,582	0,335
NS	0,402	0,392	0,516	0,614	-0,049	0,396	0,405	0,737	0,268	0,344	0,146	0,375	0,413	0,288	0,320
SS	0,505	0,133	0,615	0,185	0,434	0,448	0,639	0,268	0,816	0,098	0,289	0,613	-0,003	0,423	0,002
TB	0,285	0,399	0,466	0,498	-0,070	-0,147	0,095	0,344	0,098	0,747	0,030	0,211	0,042	0,099	0,436
BU	-0,407	0,065	-0,083	-0,328	-0,465	0,283	-0,098	0,146	0,289	0,030	0,888	0,702	-0,376	-0,346	-0,654
IW	0,078	0,090	0,374	0,002	-0,051	0,330	0,401	0,375	0,613	0,211	0,702	0,890	-0,272	-0,019	-0,289
LK	0,527	0,325	0,361	0,636	0,179	0,336	0,297	0,413	-0,003	0,042	-0,376	-0,272	0,858	0,475	0,499
MB	0,724	0,235	0,606	0,518	0,505	0,317	0,582	0,288	0,423	0,099	-0,346	-0,019	0,475	0,564	0,483
SH	0,652	0,204	0,492	0,726	0,459	-0,123	0,335	0,320	0,002	0,436	-0,654	-0,289	0,499	0,483	0,841

**Tab. 11** Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten der Analyse der Einzelmessungen aller Probanden bei 80 dB. Gelb markiert sind die Mittelwerte für die Eigenkorrelation.

## 7. Literaturverzeichnis

Aceto P, Congedo E, Lai C, Valente A, Gualtieri E, De Cosmo G. Dreams recall and auditory evoked potentials during propofol anaesthesia. *Neuroreport* 2007; 18: 823-826

Avidan MS, Zhang L, Burnside B, Finkel K, Searleman A, Selvidge J, Saager L, Turner M, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers A. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med* 2008; 358: 1097-1108

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

Bischoff P, Rundshagen I. Awareness under general anesthesia. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108: 1-7

Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, Kessler P, Schmidt GN, Grzesiak A, Wilhelm W. Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanyl anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *Br J Anaesth* 2005; 94: 63-69

Bruhn J, Röpcke H, Rehberg B, Bouillon T, Hoeft A. Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *Anesthesiology* 2000; 93: 981-985

Chudler EH, 2009: Neuroscience For Kids, The 10-20 system of electrode placement. <http://www.dls.ym.edu.tw/chudler/1020.html> (Zugriffsdatum: 20.04.2009)

Dauserer M, Schwender D. Unwanted wakefulness during general anesthesia. *Anaesthesist* 2004; 53: 581-592

Dauderer M, Schwender D. Depth of anesthesia, awareness and EEG. *Anaesthesist* 2001; 50: 231-241

Deiber MP, Ibañez V, Fischer C, Perrin F, Mauguière F. Sequential mapping favours the hypothesis of distinct generators for Na and Pa middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 71: 187-197

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

Ellerkmann RK, Liermann VM, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, Roepcke H, Hoeft A, Bruhn J. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004; 101: 1275-1282

Evans JM. Clinical Signs and Autonomic Responses. Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia. In: Lunn M, Rosen JN Hrsg. 1987; 18-34

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

Fudickar A, Jacobsen JH, Weiler N, Scholz J, Bein B. Bilateral measurement of bispectral index and mid latency evoked potentials in patients with unilateral brain lesions. *J Crit Care* 2009; 24: 545-550

Gazzaniga MS. *Cognitive Neuroscience* New York 1998: 108

Ge SJ, Zhuang XL, Wang YT, Wang ZD, Chen SL, Li HT. Performance of the rapidly extracted auditory evoked potentials index to detect the recovery and loss of wakefulness in anesthetized and paralyzed patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 466-471

Ghoneim MM. Incidence of and risk factors for awareness during anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 327-343

Ghoneim MM, Block RI. *Learning During Anesthesia*. Little, Brown and Company Hrsg. *International Anesthesiology Clinics*. Boston: Jones R M, 1993: 53-65

Guignard B, Chauvin M. Bispectral index increases and decreases are not always signs of inadequate anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 92: 903

Hilgenberg JC. Intraoperative awareness during high-dose fentanyl-oxygen anesthesia. *Anesthesiology* 1981; 54: 341-343

Horn B, Pilge S, Kochs EF, Stockmanns G, Hock A, Schneider G. A combination of electroencephalogram and auditory evoked potentials separates different levels of anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 2009; 108: 1512-1521

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

Jacobson JL. *Physiological Properties of the Post-Auricular Response (Sonomotor) in Man*. *The Physiologist* 1964; 5: 167-180

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

Kileny P, Paccioretti D, Wilson AF. Effects of cortical lesions on middle-latency auditory evoked responses (MLR). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987; 66: 108-120

Kochs E, Kalkman CJ, Thornton C, Newton D, Bischoff P, Kuppe H, Abke J, Konecny E, Nahm W, Stockmanns G. Middle latency auditory evoked responses and electroencephalographic derived variables do not predict movement to noxious stimulation during 1 minimum alveolar anesthetic concentration isoflurane/nitrous oxide anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 1412-1417

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Bauer C, Wilhelm W. Comparison of BIS and AAI as measures of anaesthetic drug effect during desflurane-remifentanil anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1168-1173

Kreuer S, Bruhn J, Larsen R, Hoepstein M, Wilhelm W. Comparison of Alaris AEP index and bispectral index during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 91: 336-340

Kuhnle G, Hornuss C, Lenk M, Salam A, Wiepcke D, Edelmann-Gahr V, Flake G, Daunderer M, Oberhauser M, Müller H, Feuerecker M. Impact of Propofol on mid-latency evoked potentials in children. *Br J Anaesth* 2013; 110:1001-1009

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

Leslie K, Chan MT, Myles PS, Forbes A, McCulloch TJ. Posttraumatic stress disorder in aware patients from the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 823-828

Liégeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92: 204-214

Lindholm ML, Träff 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, Plonz C, Steffen J, Eggstein M, Jakober B. Hormonal counterregulation, symptom awareness, and neurophysiological function in type 1 diabetes during insulin-induced hypoglycaemia. *Diabet Med* 1992; 9: 528-535

Loveman E, Van Hooff JC, Smith DC. The auditory evoked response as an awareness monitor during anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001; 86: 513-518

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

Messner M, Beese U, Romstöck J, Dinkel M, Tschaiakowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003; 97: 488-491

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

Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-1763

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

Notley SV, Bell SL, Smith DC. Auditory evoked potentials for monitoring during anaesthesia: A study of data quality. *Med Eng Phys* 2010; 32: 168-173

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

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

Paprotny S. Charakterisierung eines auf Akustisch Evozierten Potentialen basierenden Narkosetiefeindex an wachen Probanden. Inaugural-Dissertation, 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* 1999; 138: 147-162

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

Picton TW, Alain C, Woods DL, John MS, Scherg M, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Trujillo NJ. Intracerebral sources of human auditory-evoked potentials. *Audiol Neurootol* 1999; 4: 64-79

Plourde G. Auditory evoked potentials. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 129-139

Plourde G, Belin P, Chartrand D, Fiset P, Backman SB, Xie G, Zatorre RJ. Cortical processing of complex auditory stimuli during alterations of consciousness with the general anesthetic propofol. *Anesthesiology* 2006; 104: 448-457

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

Rundshagen I, Schröder T, Prichep LS, John ER, Kox WJ. Changes in cortical electrical activity during induction of anaesthesia with thiopental/fentanyl and tracheal intubation: a quantitative electroencephalographic analysis. *Br J Anaesth* 2004; 92: 33-38

Rundshagen I, Schnabel K, Pothmann W, Schleich B, Schulte am Esch J. Cortical arousal in critically ill patients: an evoked response study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1312-1318

Rundshagen I, Schröder T, Wolter S, Prichep L, John E R, Kox W J. Changes in brain electrical activity during induction of anaesthesia with thiopental/fentanyl and tracheal intubation - A topographical electroencephalographic analyses, *Br J Anaesth* 2002; 92: 33-38

Russell IF, Wang M. Intraoperative awareness and the isolated forearm technique. *Br J Anaesth* 1995; 75: 819-820

Sandin R. Outcome after awareness with explicit recall. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006; 57: 429-432

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

Scheller BC, Dauderer M, Pipa G. General anesthesia increases temporal precision and decreases power of the brainstem auditory-evoked response-related segments of the electroencephalogram. *Anesthesiology* 2009; 111: 340-355

Scherg M, Von Cramon D. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 65: 344-360

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

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

Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Issleib M, Voigt M, Schulte Am Esch J. ARX-derived auditory evoked potential index and bispectral index during the induction of anesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesth Analg* 2003; 97: 139-144

Horn B, Pilge S, Kochs EF, Stockmanns G, Hock A, Schneider G. Separation between different levels of anaesthesia by AEP-parameters. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 93: 494

Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials during ketamine anaesthesia in humans. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 629-632

Schwender D. Akustisch Evozierte Potentiale Mittlerer Latenz und Intraoperative Wahrnehmung. In: Rügheimer E, Dinkel M Hrsg. *Neuromonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin: Springer-Verlag 1994: 319-333

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

Schwender D. Sensorische Informationsverarbeitung während Allgemeinanästhesie - Akustisch evozierte 30 -40 Hz-Oszillation und intraoperative Aufwachreaktion während Sectio caesarea. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991;26:17-24

Seki H, Kimura I, Ohnuma A, Saso S, Kogure K. The auditory evoked middle-latency responses (MLRs): their normative variation and generators. *Tohoku J Exp Med* 1993; 170: 157-167

Stöhr M et al. *Evozierte Potentiale. SEP, VEP, AEP, EKP, MEP*. Berlin: Springer 1996: 336-360

Strassmann S. *Optimierung der Ableitung Akustisch Evozierter Potentiale mittels Modifikationen der Messkonfiguration an wachen Probanden*. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität Bonn, 2006

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

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

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

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

Trost E, Wilking E, Buettner U W. Der Postauricularreflex (PAR): Definition, Normwerte, Einsatz in Der Diagnostik. In: Lowitzsch K, Hrsg. *Hirnstammreflexe, Methodik und klinische Anwendung*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1986: 80-87

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

Versino M, Bergamaschi R, Romani A, Callieco R, Canegalli F, Cosi V. Effect of stimulus mode on middle latency auditory evoked potentials in humans. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1991; 67: 395-402

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

Woodbridge PD. The Components of General Anesthesia. A plea for the blocking of sensory pathways. *JAMA* 1963; 186: 641-645

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**

Herrn Professor Dr. Urban danke ich für seine unermüdliche Unterstützung, seine Freundlichkeit und Geduld.

Herrn Dr. Wenningmann danke ich für seine hervorragende Betreuung.

Meiner ganzen Familie und besonders Jan danke ich für die Motivation, Hilfe und Rückhalt während der ganzen Zeit, in denen ich mit dieser Arbeit beschäftigt war.

Und ganz besonders den freiwilligen Probanden, die ihre Freizeit für die Versuche geopfert haben, danke ich. Ohne Euch wäre die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.