

Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen, Indexberechnung und klinische Erfahrungen

P. Bischoff und G.N. Schmidt

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Dr. Dr. h.c. J. Schulte am Esch)

Einleitung

Die Elektroenzephalographie (EEG) und evozierte Potentiale (EP) verschiedener Reizmodalitäten (somatosensorisch: SEP, akustisch: AEP) ermöglichen die Überwachung des zerebralen Funktionszustandes im Verlauf von Anästhesieverfahren. In der klinischen Routine erfolgt die Narkoseführung heute allerdings überwiegend nach empirischen Erfahrungen und ohne genaue Kenntnis des zerebralen Funktionszustandes. Schwerpunkt klinischer Forschung war in den letzten Jahren die Frage, was elektroenzephalographische Parameter, bei der Einschätzung der "Narkosetiefe" leisten können. Zur Zeit gibt es jedoch keinen Parameter, der zum Vergleich als sog. "Goldstandard" dient. Selbst der Begriff "Narkosetiefe" ist nicht eindeutig definiert, da sich die Allgemeinanästhesie aus ganz verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Das bedeutet, daß die Interpretation anästhesierelevanter elektroenzephalographischer Signaländerungen auf die Erfassung "adäquater" bzw. "nicht adäquater" Narkosetiefen und auf die Abschätzung mit indirekten Zeichen der "Narkosetiefe", Medikamentenkonzentrationen oder Sedierungsskalen beschränkt bleibt. Nachdem in der letzten Dekade vor allem Parameter, die sich vom spontanen EEG ableiten lassen (Bispektral-Index = BIS, Narcotrend), im Vordergrund standen, wird in den letzten Jahren von interessanten Befunden im Zusammenhang mit akustisch evozierten Potentialen (AEP) berichtet.

Grundlagen

Evozierte Potentiale spiegeln die reizbezogene elektrische Aktivität des Gehirns wider, die durch Transmission und Verarbeitung verschiedener sensorischer Reizmodalitäten (somatosensorisch, akustisch) entsteht. Informationsvorteile gegenüber dem spontanen EEG werden damit begründet, daß in die reizvermittelte EP-Signalgenerierung periphere, spinale, subkortikale und kortikale Strukturen einbezogen werden. Leitungsverzögerungen oder -unterbrechungen der aufsteigenden Leitungsbahnen können an der kortikalen Signalkonfiguration erkannt werden. Da evozierte Potentiale, verglichen mit dem gleichzeitig abgeleiteten Hintergrund-EEG, um Zehnerpotenzen geringere Amplituden aufweisen, müssen diese Signale gemittelt und gesondert vom Hintergrund-EEG dargestellt werden. Ein evoziertes Potential besteht aus

verschiedenen Komponenten bzw. Wellenanteilen, deren Peaks nach den Latenzen und Amplituden charakterisiert werden. Durch Kenntnis der jeweils generierenden anatomischen Strukturen und speziellen Ableitlokalisationen finden evozierte Potentiale entsprechend bestimmter Fragestellungen unterschiedliche klinisch diagnostische Einsatzgebiete (6). In der Anästhesiologie haben somatosensorisch (SSEP) und akustisch (AEP) evozierte Potentiale einen festen Stellenwert im Rahmen von Monitorverfahren auf der Intensivstation (3). Wenngleich hier noch viele Fragen ungeklärt sind, weisen theoretische Überlegungen und klinisch-experimentelle Befunde darauf hin, daß Komponenten der Allgemeinanästhesie wie Bewußtseinsverlust und Analgesie durch Signaländerungen von AEP bzw. SSEP reflektiert werden (13).

Während die frühen akustisch evozierten Potentiale (BAEP, Latenzen zwischen akustischem Reiz und Ableitung des Potentials bis 10 msec) durch Anästhetika relativ wenig beeinflusst werden und deshalb zur Beurteilung der Hirnstammfunktionen bei möglicher zentraler Schädigung geeignet scheinen, sind die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz (MAEP, 10 - 50 msec) einer dosisabhängigen Modulation durch Anästhetika unterworfen (Abb. 1).

Intravenöse ebenso wie Inhalationsanästhetika führen hier mit steigender Dosierung unspezifisch zu Abnahmen der Amplituden und Zunahmen der Peak-Latenzen. Die Wirkung von Opioidanalgetika hat weniger markante Effekte auf die MAEP-Latenzen weisen eine diskrete Zunahme auf, wohingegen die Amplituden nahezu unbeeinflusst bleiben (11). Es wurden Beziehungen zwischen MAEP-Parametern und intraoperativen Wachzuständen sowie expliziten und impliziten Gedächtnisfunktionen beschrieben. Die Verknüpfung von MAEP mit Wahrnehmungs-, Gedächtnis- sowie Bewußtseinsfunktionen im Verlauf von Anästhesieverfahren konnte mittlerweile durch zahlreiche Untersuchungen belegt werden. Die Arbeitsgruppe von *Doi et al.* konnte zeigen, daß lediglich die AEP während der Narkoseausleitung zwischen Zuständen vor und nach dem Augenöffnen unterscheiden konnten. Die Autoren schreiben den AEP zur Erkennung von Wachzuständen (Augen öffnen) derzeit die größte Sensitivität und Spezifität zu (4).

Klinische Anästhesie

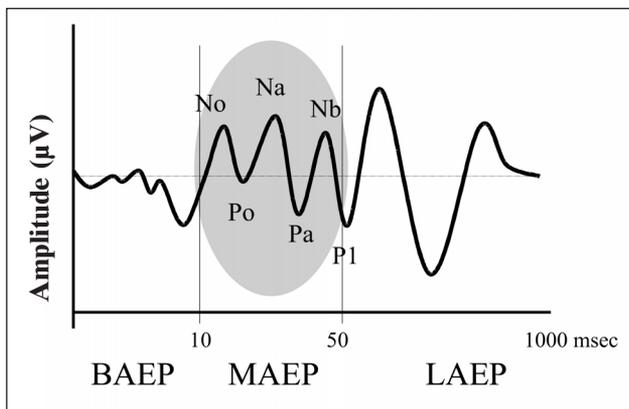


Abbildung 1: Schema der AEP. Dargestellt sind die Hirnstammpotentiale (BAEP), die AEP mittlerer Latenz (MAEP) und die späten Potentiale (LAEP). Modulationen der akustischen Signaltransmission durch verschiedene Anästhetika sind vor allem für die MAEP (graue Ellipse) beschrieben.

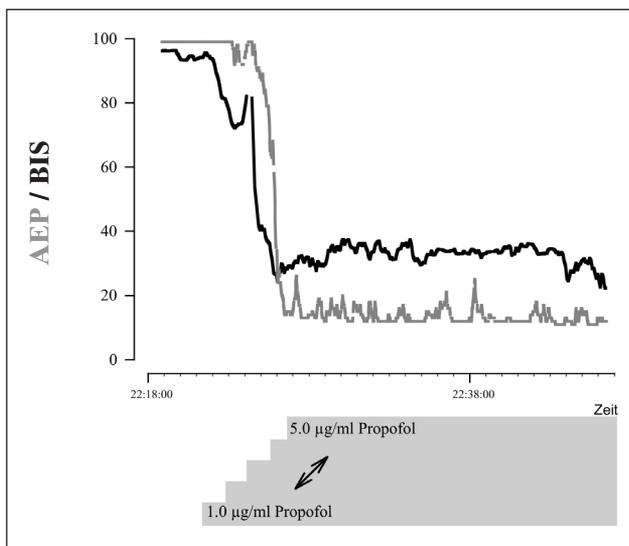


Abbildung 2: Eigene Daten. Beispiel einer 53-jährigen Patientin während der Narkoseeinleitung mit Propofol. Angegeben sind der AAI (grau) und der BIS (schwarz) während der schrittweisen Erhöhung der TCI-Propofolkonzentration. Erhöhungen der TCI-Propofolkonzentrationen gehen mit einer Abnahme von AAI und BIS einher.

Indexberechnung

Bei der Anwendung der AEP zur intraoperativen Überwachung stellen sich vor allem zwei Probleme:

- Veränderungen der einzelnen Amplituden und Latenzen sind in der "Hektik" eines Operationsaals schwer zu erkennen und zu interpretieren.
- Die Amplituden der AEP sind um ein vielfaches geringer als die des Roh-EEG, so daß über Mittelungsverfahren das AEP-Signal vom "Hintergrundrauschen" getrennt werden muß. Herkömmliche Mittelungsverfahren gehen mit einem Zeitverlust einher.

AEP zur intraoperativen Narkoseüberwachung scheinen also nur sinnvoll, wenn die Veränderungen der Amplituden und Latenzen automatisch ausgewertet und z.B. als Trendparameter möglichst zeitgenau angezeigt werden. In den letzten Jahren sind von verschiedenen Arbeitsgruppen AEP-Indices vorgestellt worden (4, 5, 9). Grundlage aller Parameter sind Informationen über das Verhalten der Amplituden und Latenzen der MAEP (Pa/Nb). Für den klinischen Einsatz steht zur Zeit lediglich der Alaris-AEP™-Monitor zur Verfügung (Alaris Medical Systems, www.alarismed.com). Zusätzlich zu den auf der Stirn und am Mastoid aufzuklebenden Elektroden wird dem Patienten ein Kopfhörer (Darbietung kurzer bilateraler Klicks mit einer Lautstärke von 70 dB und einer Länge von 2 ms) aufgesetzt. Die abgeleiteten MAEP werden nach Angaben des Herstellers durch eine besondere, mathematische Methode, dem sog. "autoregressive modelling with exogenous input (ARX)", analysiert. Im Gegensatz zu herkömmlichen Mittelungsverfahren (Moving Time Average) soll der Alaris-AEP™ Monitor das entsprechende AEP mit einer zeitlichen Verzögerung von nur 2 - 6 Sekunden angeben. Im Gegensatz hierzu wird die zeitliche Verzögerung für EEG-Monitore (z.B. BIS), die sich vom spontanen EEG ableiten, mit 30 Sekunden angegeben. Alaris-AEP™-Monitor überführt die Veränderungen der extrahierten AEP-Signale automatisch in den sog. Aline-ARX-Index (AAI). Der Hersteller gibt einen Bereich von 100 - 60 für den wachen, von 60 - 40 für den schläfrigen Patienten, von 40 - 30 für leichte und Bereiche unter 30 für die sog. chirurgische Anästhesie an.

Klinische Erfahrungen

Der Alaris-AEP™-Monitor steht als kommerziell erhältlicher EEG-Monitor erst seit Dezember 2000 zur Verfügung. Klinische Studien mit dem AEP-Parameter AAI wurden für Sevofluran und Propofol (Abb. 2) durchgeführt (1, 2, 8, 10, 12). *Litvan et al.* konnten zeigen, daß der AAI sowohl für Sevofluran als auch für Propofol ein geeigneter Parameter ist, um zwischen wachen und anästhesierten Patienten zu unterscheiden (8). Die Arbeitsgruppe von *Alpiger* konnte ebenfalls signifikante Unterschiede des AAI zwischen wachen Patienten und Patienten mit endexpiratorischer Sevoflurankonzentration von 2.0%, 1.5% und 0.5% finden. Veränderungen des AAI waren allerdings nicht proportional zu den Veränderungen der Sevoflurankonzentrationen. So zeigte ein Anstieg der endexpiratorischen Konzentration von 1 Vol. % auf 2 Vol. % keine signifikanten Unterschiede der AAI-Werte (1).

Erste vergleichende Untersuchungen des AAI mit dem BIS, dem in der Klinik für die Narkoseüberwachung derzeit wohl am häufigsten angewendeten EEG-Parameter, liegen für Propofol vor. Beim BIS handelt es sich um eine vom Roh-EEG abgeleitete Größe mit Bispektralanalyse, die auf die Phasen-

beziehung der EEG-Komponenten einget. *Struys* und Koautoren untersuchten vergleichend die Veränderungen von AAI, BIS und hämodynamischen Parametern unter Propofolzielkonzentrationen mittels Target Controlled Infusion (TCI) von 1.5 bis 6.0 µg/ml (schrittweise Erhöhung um 0.5 µg/ml) (12). Im Gegensatz zu den hämodynamischen Parametern erwiesen sich der BIS und der AAI als akkurate Indikatoren für die Abschätzung der Sedierung (Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale), des Bewußtseinsverlustes und der TCI-Propofolkonzentrationen. Der BIS lieferte hierbei etwas bessere Ergebnisse. Nach schmerzhaften Reizen zeigten sich beim AAI und BIS ansteigende Indexwerte im Sinne einer Weckreaktion (Arousal). Hierbei wurden die Veränderungen durch den AAI schneller als durch den BIS wiedergegeben. Eine Vorhersage auf die Reaktion von schmerzhaften Ereignissen konnte dagegen durch keinen Parameter geleistet werden. Dies steht in Übereinstimmung zu früheren Befunden (7) und verdeutlicht das bislang noch nicht gelöste Problem der Evaluation bzw. der Quantifizierung von Schmerzereignissen und deren gezielte Behandlung unter Narkose.

In allen Studien zu dem neuen AEP-Monitor wird über die große interindividuelle Variation des AAI zu den untersuchten Zeitpunkten berichtet (1, 2). Eigene Untersuchungen an 30 Patienten vor elektiver Operation an der Wirbelsäule zeigten für wache Patienten AAI-Werte von 78 ± 14 (SD), wohingegen für den BIS Werte von 94 mit einer wesentlich geringeren Varianz (± 6 (SD)) gefunden wurden (Abb. 3) (10). *Alpiger et al.* berichten darüber hinaus auch über hohe intraindividuelle Streuungen. Vor Narkoseeinleitung zeigte ein wacher Patient AAI-Werte von 38, die noch während der Vorbereitungsphase zur Narkose auf 68 anstiegen. Hierfür wurden in der Studie, in der ein Prototyp des Alaris-AEP™-Monitor zur Anwendung kam, hohe Elektrodenwiderstände (Impedanzen) und Muskelartefakte verantwortlich gemacht. Der kommerziell verfügbare Alaris-AEP™-Monitor hat bereits eine Impedanzmessung und eine EMG-Erkennung (Elektromyogramm) integriert. Eigene Erfahrungen mit dem Alaris-AEP™-Monitor zeigen jedoch, auch bei guten Impedanzen, insbesondere bei den wachen Patienten, ebenfalls hohe Spannbreiten der AAI-Werte (Abb. 4).

AEP-Daten, die mit der ersten Version des Alaris-AEP™-Monitors erhoben wurden, müssen kritisch bewertet werden. Sicherzustellen ist, daß die Kopfhörer richtig an den Patienten angebracht sind, und daß das Kopfhörerkabel fest mit dem Monitor verbunden ist. Ist dies beides nicht der Fall, gibt es keine akustische Stimulation und somit kein AEP. Der Alaris-AEP™-Monitor hat in der von uns untersuchten Version nicht zwischen fehlendem akustischem Input und einer anästhetikavermittelten Dämpfung bzw. Unterdrückung der akustischen Signaltransmission unterschieden. Somit können fälschlicherweise niedrige AAI-Werte eine nicht vorhandene tiefe Hypnose

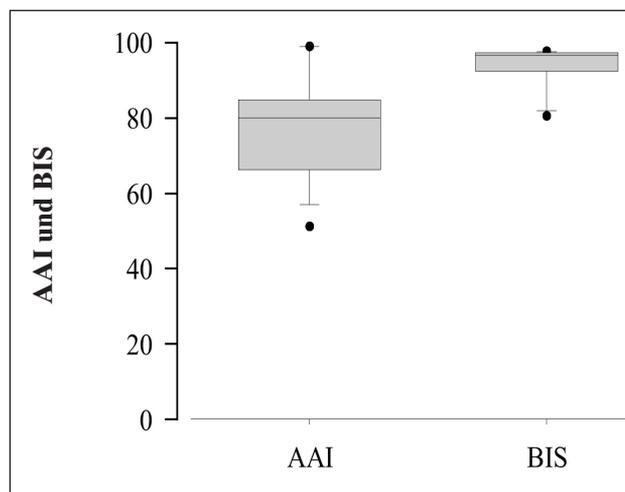


Abbildung 3: AAI und BIS bei wachen Patienten. Angegeben werden die Gruppendaten (n = 30) als Median mit 95%, 90%, 75%, 25% und 5% Perzentilen für AAI (links) und BIS (rechts).

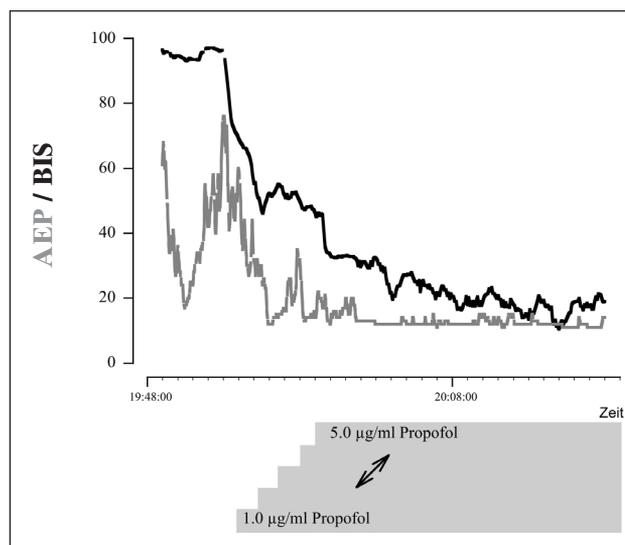


Abbildung 4: Beispiel eines 46jährigen Patienten während der Narkoseeinleitung mit Propofol. Angegeben sind der AAI (grau) und der BIS (schwarz) während der schrittweisen Erhöhung der TCI-Propofolkonzentration. Vor der Narkoseeinleitung kommt es zu einer kurzen Episode mit AAI-Werten unter 20. Die Impedanzen lagen im Normbereich.

vortäuschen. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, wäre – neben den hier untersuchten mittleren AEP-Komponenten (MAEP) – auch die durch Narkotika kaum beeinflussbaren Hirnstammpotentialie (BAEP) als elektrophysiologisches Korrelat einer erfolgreichen Signaltransduktion mit aufzuzeigen. BAEP könnten als Gütekriterium der AEP dienen: ohne BAEP – kein AAI.

In der neusten Version des Alaris-AEP™-Monitor (Version 1.5), die erst seit wenigen Monaten verfügbar ist, wurde versucht, das Problem mit der sog. "Klick-Detektion" zu lösen. Die "Klick-Detektion" soll das

Klinische Anästhesie

Verhältnis zwischen gemessenem Signal und dem Rauschen abschätzen. Ist die Qualität des Signals gering, und steigert auch eine weitere Mittelung die Qualität nicht, wird der Anwender durch den Hinweis "Low AEP" oder "No AEP" gewarnt. Inwieweit die "Klick-Detektion" die erfolgreiche akustische Signaltransduktion ebenso zuverlässig wie die von anderen Systemen abgebildeten frühen Komponenten der AEP (BAEP) anzeigen und damit zwischen technischen Problemen (Artefakten), hoher Aktivität im Elektromyogramm und einer Unterdrückung der AEP durch die Wirkung der Anästhetika als Maß der Narkosetiefe unterscheiden kann, muß in weiteren Studien untersucht werden.

Zusammenfassung

MAEP liefern wichtige Informationen zur Abschätzung der Hypnose während Allgemeinanästhesie. Für den klinischen Einsatz sollte die Auswertung der Veränderungen der MAEP automatisch und zeitnah erfolgen. Zu diesem Zweck ist ein kommerzieller EEG-Monitor (Alaris-AEP™-Monitor) entwickelt worden, der die Veränderungen der Amplituden und Latenzen der MAEP in einen Index (AAI, Aline ARX Index) mit einer Skala von 100 - 0 umwandelt. Erste klinische Ergebnisse zeigen eine gute Übereinstimmung mit klinischen Zeichen der Hypnose, während Vorhersagen auf schmerzhaftere Ereignisse nicht möglich sind. Durch ein besonderes mathematisches Verfahren (ARX, autoregressive modelling with exogenous input) soll nach Angaben des Herstellers der Vorteil des AAI vor allem in der zeitnahen Erfassung von Veränderungen der hirnelektrischen Aktivität liegen. Allerdings geht diese mit einer hohen inter- und intraindividuellen Streuung einher. Darüber hinaus muß sich für die sichere Interpretation der Indexwerte die Artefaktdetektion im Anästhesieverlauf bewähren.

Eine Standortbestimmung mit der Frage nach der Anwendbarkeit von AEP-Monitoring zur sicheren Narkosetiefenbestimmung sollte in naher Zukunft durch größere klinische Studien abgesichert werden, wobei weitere Ergebnisse aus mehreren Multicenter-Studien demnächst zu erwarten sind.

Literatur

1. *Alpiger S, Helbo-Hansen HS, Jensen EW*: Effect of sevoflurane on the mid-latency auditory evoked potentials measured by a new fast extracting monitor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:252-256
2. *Barr G, Anderson RE, Jakobsson JG*: A study of bispectral analysis and auditory evoked potential indices during propofol-induced hypnosis in volunteers: the effect of an episode of wakefulness on explicit and implicit memory. *Anaesthesia* 2001;56:888-893
3. *Detsch O*: Intraoperative Überwachung des zentralen Nervensystems. In: *Anästhesiologie AINS*. Thieme Stuttgart 2001, pp 496-542

4. *Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis, Kenny GNC*: Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Brit J Anaesth* 1997;78:180-184
5. *Jensen EW, Lindholm P, Hennenberg S*: Auto regressive modeling with exogenous input of auditory evoked potentials to produce an on-line depth of anesthesia index. *Methods Inf Med* 1996;35:256-260
6. *Kochs E*: Überwachung der Hirnfunktion. In: *Lehrbuch der Anästhesiologie*, Springer Berlin 1995, pp 1223-1252
7. *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
8. *Litvan H, Jensen EW, Revuelta M, Henneberg SW, Paniagua P, Campos JM, Martinez P, Caminal P, Villar Landeira JM*: Comparison of auditory evoked potentials and the A-line ARX index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:245-251
9. *Mantzaridis H und Kenny GN*: Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* 1997;52:1030-1036
10. *Schmidt G, Bischoff P, Standl T, Issleib M, Voigt M, Schulte am Esch*: Auditory evoked potential index (AAI) and bispectral index (BIS) during Induction of anesthesia with propofol and remifentanyl. 2002 submitted
11. *Schwender D, Keller I, Schlund M, Klasing S, Madler C*: Acoustic evoked potentials of medium latency and intraoperative wakefulness during anesthesia maintenance using propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl. *Anaesthesist*. 1991;40:214-221
12. *Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJE, Mestach C, Mortier EP*: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth. *Anesthesiology* 2002;96:803-816
13. *Thornton C*: Evoked potentials in anesthesia. *Eur J Anaesth* 1991;8:89-107.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. *Petra Bischoff*
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg.