

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Überprüfung des Auftretens von impliziter Gedächtnisbildung  
bei Patienten mit Spinalanästhesie und intraoperativer  
Sedierung mit Propofol

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Steffen Petersen  
aus Lüneburg

---

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. B. Rehberg-Klug  
2. Priv.-Doz. Dr. med. H.-Chr. Wartenberg  
3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Bischoff

Datum der Promotion: 06.11.2008

---

Meinen Eltern und meinen Brüdern

---

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Titelblatt</b>	1
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	4
<b>Tabellenverzeichnis</b>	6
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	7
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	8
<b>1. Einleitung</b>	10
<b>2. Material und Methoden</b>	17
2.1 Auswahl der Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien)	18
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien Kontrollgruppe 1 (Gruppe 1) und Kontrollgruppe 2 (Gruppe 2)	18
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien intraoperative Versuchsgruppe (Gruppe 3)	18
2.2 Ethikvotum und Anzahl der Versuchspersonen	19
2.3 Beschreibung der Narkoseführung	19
2.4 Erstellung der Wortlisten	20
2.5 Kontrollgruppe 1	21
2.6 Beschreibung des Wortstammergänzungstest / Kontrollgruppe 2	22
2.7 Beschreibung der postoperativen Interviews / intraoperative Versuchsgruppe	25
2.8 AEP Monitoring zur Beurteilung der Sedierungstiefe	29
2.9 Monitoring EEG basierter Parameter BIS und SEF <sub>95</sub>	30
2.10 Bestimmung von Propofol aus Serum	32
2.11 Statistik	33
<b>3. Ergebnisse</b>	35
3.1 Ergebnisse Kontrollgruppe 1	35
3.2 Ergebnisse Kontrollgruppe 2	37
3.3 Ergebnisse intraoperative Versuchsgruppe	39

## Inhaltsverzeichnis

---

3.4	OAA/S vor und nach Wortpräsentation	45
3.5	Verlauf von AAI, BIS und SEF <sub>95</sub> während der Wortpräsentation	47
3.6	Varianz des AAI und BIS während Wortpräsentation	52
3.7	Ergebnisse der Bestimmung von Propofol aus Serum	52
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>54</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>74</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>75</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>76</b>

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Wortstammergänzungshäufigkeiten der Kontrollgruppe 1
- Tabelle 2: Wortstammergänzungshäufigkeiten der Kontrollgruppe 2 im 1. und 2. postoperativen Interview
- Tabelle 3: Patienten mit impliziten *target hits* bzw. *distractor hits* im 1. und 2. postoperatives Interview
- Tabelle 4: Mittelwerte der ergänzten Wortstämme zu Testworten (*target hits*) und zu Distraktor-Worten (*distractor hits*) im Wortstammerngänzungstest (*word stem completion test*) und in den Tests zur expliziten Gedächtnisbildung (*free recall* und *cued recall test*) pro Patient (intraoperative Versuchsgruppe und Kontrollgruppe 2).
- Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der intraoperativen Versuchsgruppe des 1. und 2. postoperativen Interviews.
- Tabelle 6: Mittelwerte des AAI, BIS und SEF<sub>95</sub> der intraoperativen Versuchsgruppe für die Dauer der Wortpräsentation.
- Tabelle 7: AAI und BIS Median von Patienten mit expliziter, impliziter und ohne Gedächtnisbildung

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auswahl der Test- und Distraktor-Worte für den Wortstammerngänzungstest der Kontrollgruppe 2

Abbildung 2: Auswahl der Test- und Distraktor-Worte für den Wortstammerngänzungstest der intraoperativen Versuchsgruppe

Abbildung 3: OAA/S vor und nach Wortpräsentation für intraoperative Versuchsgruppe

Abbildung 4: AAI & implizite Gedächtnisbildung der intraoperativen Versuchsgruppe

Abbildung 5: AAI & explizite Gedächtnisbildung der intraoperativen Versuchsgruppe

Abbildung 6: BIS & implizite Gedächtnisbildung der intraoperativen Versuchsgruppe

Abbildung 7: BIS & explizite Gedächtnisbildung der intraoperativen Versuchsgruppe

Abbildung 8: Verlauf von AAI, BIS, SEF<sub>95</sub>, Propofolplasma- und Propofoleffektkompartimentkonzentration des Patient 14 der intraoperativen Versuchsgruppe

Abbildung 9:  $C_{\text{Plasma}}$  gemessen im Vergleich zu  $C_{\text{Plasma}}$  errechnet

## Abkürzungsverzeichnis

AAI	dimensionloser Zahlenwert bestehend aus den Informationen des AEP und EEG ( <i>A-line ARX Index</i> )
AEP	akustisch evozierte Potentiale
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance between groups)
ASA	Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiologists
BAEP	frühe akustisch evozierte Potentiale ( <i>brainstem auditory evoked potential</i> )
BIS	Bispektral Index
°C	Grad Celsius
C <sub>50</sub>	Konzentration bei halbmaximalem Effekt
C <sub>e</sub>	Konzentration im Effektkompartiment
cm	Zentimeter
C <sub>p</sub>	Konzentration im Plasmakompartiment
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
h	Stunden
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie ( <i>high-performance liquid chromatography</i> )
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
kΩ	Kiloohm
LLAEP	späte akustisch evozierte Potentiale ( <i>long latency auditory evoked potential</i> )
LOC	Bewusstseinsverlust ( <i>loss of consciousness</i> )
MW	Mittelwert
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minuten

## Abkürzungsverzeichnis

---

ml	Milliliter
MLAEP	akustisch evozierte Potentiale mit mittlerer Latenz ( <i>middle latency auditory evoked potential</i> )
ms	Millisekunden
n	Anzahl
OAA/S	Scores zur Beurteilung der Sedierungstiefe ( <i>Observer's Assessment of Alertness / Sedation</i> )
Op	Operation
p	p-Wert, Wahrscheinlichkeit fälschlich einen Unterschied anzunehmen
Pat.	Patient/Patienten
postop.	Postoperativ
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung ( <i>post-traumatic stress disorder</i> )
SD	Standartabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SEF <sub>95</sub>	Spektrale Eckfrequenz auf der 95. Perzentile der Gesamtenergie des EEG
SOP	Verfahren nach einem festgelegten Standard ( <i>standard operating procedures</i> )
SPA	Spinalanästhesie
t	Zeit bzw. Zeitpunkt
TCI	zielwertkontrollierte Infusion ( <i>target controlled infusion</i> )
ZNS	Zentralnervensystem

## 1. Einleitung

Eine wichtige Differenzierung der verschiedenen Arten von Gedächtnisfunktionen ist die Unterteilung in bewusste und unbewusste Gedächtnisinhalte. Bewusste (explizite) Erinnerung bezieht sich auf eine zuvor durchgemachte Erfahrung bzw. eine Lernphase an die wir uns „direkt“ erinnern können. Im Gegensatz dazu bezieht sich die unbewusste (implizite) Erinnerung z.B. auf eine Veränderung des Verhaltens oder Handelns durch eine gemachte Erfahrung ohne sich jedoch „direkt“ daran zu erinnern, wann oder sogar ob etwas gelernt wurde.

Ein anschauliches Beispiel hierfür gibt die Studie von Schwender *et al.*<sup>1</sup>, in der narkotisierten Patienten intraoperativ die Geschichte von Robinson Crusoe vorgespielt worden war. Bei einem Interview 3 bis 5 Tage nach Operation assoziierten 5 von 10 Patienten ( $5/10 = 0,5$ ) der Versuchsgruppe 1 das Wort „Freitag“ spontan mit Robinson Crusoe. Keiner der 10 Patienten der Kontrollgruppe, denen die Geschichte nicht vorgespielt worden war, stellte diese Verbindung her. Kein Patient der Studie konnte sich explizit an intraoperative Ereignisse erinnern.

In einer ähnlichen Studie zeigten van der Laan *et al.*<sup>2</sup> ebenfalls eine implizite Gedächtnisbildung für eine unter Narkose gehörte Geschichte. In der Versuchsgruppe assoziierten 7 von 20 Patienten ( $7/20 = 0,35$ ) denen die Geschichte von Peter Pan intraoperativ vorgespielt wurde das Wort „Hook“ (*Captain Hook*) mit der Peter Pan Geschichte. In der Kontrollgruppe den diese Geschichte nicht präsentiert worden war, stellten nur 2 von 20 Patienten ( $2/20 = 0,1$ ) eine Verbindung zwischen Peter Pan und „Hook“ im postoperativen Interview 24 Stunden nach Narkosebeendigung her. Auch in dieser Studie zeigte keiner der Patienten einen Anhalt für explizite Gedächtnisbildung.

Die verschiedenen Studien der letzten Jahre zu Gedächtnisbildung unter Allgemeinanästhesie zeigen recht unterschiedliche Ergebnisse<sup>3</sup>. Eine explizite, also bewusste Erinnerung konnte bei der Mehrzahl der Studien nicht nachgewiesen werden, jedoch zeigen einige Arbeiten, dass implizite Gedächtnisbildung während Allgemeinanästhesie auftreten kann. In anderen Untersuchungen konnte diese Beobachtung allerdings nicht bestätigt werden. Hierfür werden

eine Reihe von möglichen Ursachen diskutiert, wie z.B. die unterschiedlichen Studiendesigns der einzelnen Studien<sup>3,4</sup>. So gibt es Unterschiede in der Auswahl der Patienten<sup>5,6</sup>, der Größe der Studienpopulationen, der Auswahl der dargebotenen akustischen Stimuli, der Art der postoperativen Befragung, der Zeitdauer zwischen der intraoperativen Wortpräsentation und der postoperativen Befragung sowie der unterschiedlichen Narkoseführung mit zum Teil unterschiedlichen Anästhetika in variierenden Konzentrationen.

Die Inzidenz für intraoperative Wachheit (*awareness*) wurde von Sebel *et al.* in einer prospektiven, multizentrischen Studie in den Vereinigten Staaten mit den Daten von 19575 Patienten, die einen chirurgischen Eingriff unter Allgemeinanästhesie erhalten hatten, mit 0,13% dokumentiert<sup>7</sup>. Andere Studien geben ein Auftreten von *awareness* mit 0,16% an<sup>8</sup>. In einer Arbeit über intraoperative Wachheit äußert Schneider, dass eine Inzidenz zwischen 0,1 und 0,2% sehr wahrscheinlich eine weit zu geringe Zahl im Vergleich zum wirklichem Vorkommen von *awareness* sei, da die meisten Patienten mit intraoperativer Wachheit ihrem Anästhesisten hiervon nicht in Kenntnis setzen würden<sup>9</sup>. Moerman *et al.*<sup>10</sup> zeigte in einer Studie, dass 65% der Patienten die *awareness* unter Allgemeinanästhesie erlebt hatten hiervon ihrem Anästhesisten nicht berichteten.

Mit Einführung der Muskelrelaxantien in der Anästhesie, welche eine vollständige neuromuskuläre Blockade bewirken, entstand die Gefahr, dass der Patient während der Operation sein Bewusstsein wiedererlangen kann, aber auf Grund des paralytischen Effekts der Medikamente bewegungslos bleibt und somit subjektiv für den Anästhesisten adäquat narkotisiert zu sein scheint.

Wenn ein Patient von *awareness* unter Allgemeinanästhesie berichtet, ist meist einer der 3 folgenden Gründen die Ursache: eine zu flache Anästhesie, ein erhöhter Anästhetikabedarf oder eine technische Funktionsstörung der zur Narkose verwendeten Infusionspumpen<sup>11</sup>.

Die häufigste Ursache ist eine zu niedrige Anästhetikadosierung. Dies kann beispielsweise bei kardialen oder notfallchirurgischen Eingriffen notwendig sein, um die Wahrscheinlichkeit einer hämodynamischen Instabilität zu verringern.

In einer Studie von Phillips *et al.* mit 837 Patienten, die eine kardiopulmonale Bypass-Operation erhalten hatten, wurde in einem standardisierten postoperativen Interview 4 bis 5 Tage nach Eingriff eine explizite Gedächtnisbildung an intraoperative Ereignisse mit 1,14% dokumentiert<sup>9</sup>.

In einer anderen Arbeit interviewte Ranta *et al.*<sup>10</sup> randomisiert 99 Patienten (Gruppe 1) die zuvor am Herzen operiert wurden von denen 4 % (4 Patienten) über *awareness* berichteten. Darauf hin gaben Ranta und seine Mitarbeiter den Anästhesisten allgemeine Informationen über Methoden zur Reduktion von *awareness* während Allgemeinanästhesie. Nach diesen Aufklärungsgesprächen wurden erneut 204 Patienten (Gruppe 2) nach Operationen am Herzen auf Erinnerung an intraoperative Gedächtnisbildung interviewt. Diesmal lag die Inzidenz von *awareness* der untersuchten Patientengruppe bei 1,5 % (3 Patienten). Die Abnahme der Inzidenz von 4 % auf 1,5 % war nicht signifikant. Beim Vergleich der Medikamentenkonzentrationen der Gruppe 1 mit denen der Gruppe 2 zeigte sich eine signifikant höhere verabreichte Dosis an Anästhetika und eine signifikant niedrigere Dosis verwendeter Muskelrelaxantien in der 2. Patientengruppe.

Bogetz *et al.* dokumentierte in einer Studie eine Inzidenz der *awareness* von 11-43 %<sup>12</sup> für Patienten mit notfallchirurgischen Eingriffen. Auch bei Kaiserschnitten in der Geburtshilfe ist das Auftreten von Gedächtnisbildung erhöht, was wahrscheinlich an der niedrigeren verwendeten Dosis an Anästhetika liegt um nachteilige Effekt der Medikamente auf Mutter und Kind zu vermeiden<sup>5,6,9,13</sup>. Lubke *et al.*<sup>5</sup> untersuchte die Inzidenz von expliziter und impliziter Gedächtnisbildung an 24 Patientinnen die einen Kaiserschnitt erhielten. Lubke beobachtete eine höhere *hit rate* (richtige Ergänzung der Wortanfänge zu Testworten) als *base rate* (spontane Wortstammerngähufigkeit) im Test zum Nachweis impliziter Gedächtnisbildung.

In den zuvor zitierten Studien wurde im Rahmen der postoperativen Nachbefragung meistens das Auftreten expliziter Gedächtnisbildung von Probanden untersucht. Die aufwendigeren postoperativen Untersuchungen zur Inzidenz von impliziter Gedächtnisbildung wurden bei operierten Patienten selten durchgeführt.

Um die implizite Gedächtnisbildung bei Patienten unter moderater Propofolsedierung zu untersuchen, wurde für die hier vorliegende Arbeit folgende Arbeitshypothese aufgestellt:

Hypothese 1: Unter moderater Sedierung mit Propofol kann eine implizite Gedächtnisbildung stattfinden.

Eine weitere Ursache für das Auftreten von *awareness* ist ein bei einigen Patienten individuell erhöhter Anästhetikabedarf. Diese „Resistenz“ gegen Anästhetika tritt häufiger bei jungen Patienten, Rauchern sowie chronischer Medikamenteneinnahme und Drogenabusus auf.

Es können auch technische Ursachen wie eine fehlerhafte Konnexion, ein Abknicken des Anästhetikainfusionsschlauches oder eine defekte Infusionspumpe zu unbeabsichtigt flachen Narkosestadien mit resultierender Gedächtnisbildung führen<sup>11</sup>.

Die Inzidenz hierfür ist tendenziell höher bei Patienten mit höherer ASA-Klassifizierung entsprechend dem vermehrten Auftreten von Vorerkrankungen, dagegen laut Studien von Sebel *et al.*<sup>6</sup> und Ghoneim *et al.*<sup>7,14</sup> unabhängig vom Geschlecht.

Für einige Patienten kann *awareness* schwerwiegende Folgen haben und eine Beeinträchtigungen der Lebensqualität nach sich ziehen. Besonders belastend für die Betroffenen ist das Gefühl der Schutzlosigkeit und nicht auf die eigene Lage während der „Anästhesie“ aufmerksam machen zu können<sup>15-17</sup>. Als mögliche postoperative Symptome wurden Schlaflosigkeit, wiederkehrende Alpträume, generalisierte Angstzustände und Reizbarkeit bis hin zu Suizidgedanken beschrieben. Außerdem besteht bei den meisten Patienten eine konstante Angst, dass eine erneute Anästhesie wieder mit einer derartigen negativen Erfahrung verbunden sein könnte. Im Einzelfall kann sich auch eine Posttraumatische Belastungsstörung (*post-traumatic stress disorder*, PTSD) nach intraoperativer *awareness* entwickeln<sup>18,19</sup>.

Einige große Studien konnten zeigen, dass die Verwendung von Anästhesie-Monitoren zu einer Reduktion von *awareness* in der gesamten Studienpopulation führt<sup>18,20,21</sup>. So zeigte Ekman *et al.*<sup>18</sup> in einer Studie eine signifikante Reduktion von *awareness* für eine Studienpopulation bestehend aus 4945 Patienten bei denen zum Monitoring der Narkosetiefe ein BIS-Monitor verwendet wurde. 2 (0,04 %) der untersuchten Patienten berichteten in einem von 3 postoperativen Interviews von *awareness*. Als Kontrollgruppe wurden die Daten einer vergleichbaren Patientengruppe mit 7826 Patienten, bei denen kein BIS-Monitoring durchgeführt wurde, herangezogen. Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine Inzidenz für *awareness* von 0,18 % auf.

Auch Myles *et al.*<sup>19</sup> beobachteten bei einer Versuchsgruppe mit 1225 Patienten bei deren Anästhesie sich die Anästhesisten an dem gemessenen Bispektral Index (BIS) orientierten

eine Reduzierung des Auftretens expliziter Gedächtnisbildung im Vergleich zu einer nicht BIS geführten Kontrollgruppe mit insgesamt 1238 Patienten.

Trotz dieser Studienergebnisse wurde bisher kein Nachweis der Vorhersagbarkeit der Monitoring-Geräte für das Risiko von Gedächtnisbildung bezüglich des individuellen Patienten erbracht. Arbeiten von Schraag *et al.*<sup>22</sup> und Gajraj *et al.*<sup>23,24</sup> zeigen, dass akustisch evozierte Potentiale besser geeignet sind als EEG-Parameter zur Unterscheidung von Zuständen mit und ohne Bewusstsein<sup>25-28</sup>. Direkte Vergleiche zwischen unterschiedlichen Narkosemonitoren für das Auftreten von Gedächtnisbildung, deren Algorithmen auf dem abgeleiteten EEG oder dem AEP basieren, sind jedoch selten.

Durch wirtschaftlichen Druck werden immer kürzere Aufwach- und Überwachungszeiten angestrebt. Demnach sollte die moderne Anästhesie den Patienten auf der einen Seite vor einer zu flachen Narkose schützen, auf der anderen Seite aber eine zu hohe Konzentration an Anästhetika und somit eine Überdosierung verhindern<sup>18</sup>. Aus diesem Grund wäre ein geeignetes Monitoring von großer klinischer Bedeutung, um mögliche Schäden durch *awareness* und implizite Gedächtnisbildung von narkotisierten Patienten abzuwenden<sup>8,29-32</sup>.

Ziel der vorliegenden Studie war es, einen Beitrag zum Verständnis impliziter Gedächtnisbildung unter Allgemeinanästhesie zu leisten. Hierzu wurden die noch nicht abschließend evaluierten Monitoring-Methoden akustisch evozierte Potentiale (AEP), Bispektral Index (BIS) und Spektrale Eckfrequenz (SEF<sub>95</sub>) in Bezug auf die Vorhersage von impliziter und expliziter Gedächtnisbildung von operierten Patienten miteinander verglichen. Zur Messung der AEP kam der zurzeit einzige kommerziell erhältliche AEP-Monitor/2 der Firma Danmeter (Danmeter, Odense, Dänemark) zur Verwendung. Die Dokumentation der EEG basierten Parameter (BIS, SEF<sub>95</sub>) wurde mit dem Aspect A-1000-Monitor (Aspect Medical Systems, Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt.

Wenn EEG wie auch AEP geeignete Anästhesie-Monitore sind sollten beide Methoden sensitiv und spezifisch genug sein um den Bewusstseinsgrad und eine damit einhergehende Inzidenz von *awareness* nicht nur wie in den Studien von Ekman *et al.*<sup>18</sup> und Myles *et al.*<sup>19</sup> gezeigt für eine gesamte Studienpopulation anzeigen können sondern „idealerweise“ in der

Lage sein eine Aussage über mögliche Gedächtnisbildung für den einzelnen Patient anzuzeigen. Diese Überlegungen führten zu der 2. Arbeitshypothesen:

Hypothese 2: Die implizite Erinnerung an die unter Propofolsedierung dargebotenen akustischen Stimuli lässt sich durch geeignetes Narkosetiefenmonitoring vorhersagen.

Mit dieser Voraussetzung an die zur Untersuchung verwendeten Geräte wurden 21 Patienten in die intraoperative Versuchsgruppe (Gruppe 3) eingeschlossen. Die zur Sedierung verwendete Propofolkonzentration für das Erreichen des Bewusstseinsverlust, *loss of consciousness* (LOC), wurde gewählt um eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten impliziter Gedächtnisbildung an die unter Sedierung präsentierten neutralen Testworte zu erlangen. Es wurden nur Patienten in die intraoperative Versuchsgruppe eingeschlossen, bei denen im Rahmen ihres elektiven chirurgischen Eingriffes eine Spinalanästhesie (SPA) zur Analgesie vorgesehen war. Als Anästhesieverfahren wurde eine konstante Dosierung an Propofol (*steady state*) durch eine zielwertkontrollierte Infusion, *target controlled infusion* (TCI) aufrechterhalten, die entsprechend dem alterskorrigierten  $C_{50}$  nach Schnider<sup>33</sup> zum Bewusstseinsverlust (LOC) führt.

Da die Patienten durch die Spinalanästhesie eine adäquate Analgesie erhielten, war ein durch die Operation ausgelöster Schmerzreiz ausgeschlossen, der einen Einfluss auf die Sedierung und damit auf den Grad des Bewusstseins des Patienten hätte.

Bevor die intraoperative Versuchsgruppe untersucht werden konnte, mussten geeignete Testworte die den Patienten vorgespielt werden sollten gefunden werden. Der größte Teil der Forschungsliteratur über Gedächtnisbildung während Anästhesie stammt aus dem englischen Sprachraum weshalb es keine standardisierten Testworte für implizite und explizite Tests gibt. Bisher publizierten auf diesem Forschungsgebiet im deutschen Sprachraum nur die Arbeitsgruppen von Schwender *et al.* und Münte *et al.* Aus diesem Grund musste zunächst mit dem vorliegenden deutschen Wortmaterial ein geeignetes Studiendesign für die postoperative Befragung nach impliziter und expliziter Erinnerung etabliert werden. Hierzu wurden in die Kontrollgruppe 1 insgesamt 51 Patienten eingeschlossen bei denen die spontane Wortstammerngänzungshäufigkeit (*base rate*) für mögliche Testworte erfasst wurde. Dieses

aus Kontrollgruppe 1 (Gruppe 1) erprobte Testmaterial wurde daraufhin den 21 Patienten der Kontrollgruppe 2 (Gruppe 2) bei vollem Bewusstsein (ohne Sedierung) unter Ableitung von akustisch evozierten Potentialen (AEP) akustisch präsentiert. In 2 postoperativen Interviews wurde ein weiteresmal die bereits in Kontrollgruppe 1 erfasste *base rate* dokumentiert. Außerdem wurden Daten für nicht sedierte Patienten erfasst, die später mit der intraoperativen Versuchsgruppe (Gruppe 3) verglichen werden sollten.

## 2. Material und Methoden

In die Studie wurden insgesamt 93 Patienten in 3 Gruppen eingeschlossen. Durch die Kontrollgruppe 1 (Gruppe 1) mit 51 Patienten wurde die spontane Wortstammerngänzungshäufigkeit (*base rate*) für akustisch präsentierte Wortanfänge ermittelt. Mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe 1 wurden dann die Worte mit der niedrigsten *base rate* ausgewählt, um als Testworte in Kontrollgruppe 2 (Gruppe 2) und in der intraoperativen Versuchsgruppe (Gruppe 3) zu fungieren.

Mit den 21 Patienten der Kontrollgruppe 2 (Gruppe 2) wurde die Häufigkeit an impliziten und expliziten *target hits* für Patienten ohne Sedierung ermittelt. Hierzu wurde den Patienten ohne Sedierung über Kopfhörer neutrale Testworte präsentiert und die elektrische Aktivität des Gehirns durch Messung von AEP dokumentiert. In zwei Interviews 2 Stunden (t1) und 24 Stunden (t2) nach Wortpräsentation absolvierten die Patienten je zwei Tests zur expliziten Erinnerung („Brice Interview“<sup>34</sup>, *free recall test* und Wortwiedererkennungstest, *cued recall test*) und einen Test zur impliziten Erinnerung (Wortstammerngänzungstest, *word stem completion test*).

Die erfasste Anzahl der *target hits* wie auch der aufgezeichneten „Wach-AAI“ der Patienten der Kontrollgruppe 2 wurde dann in der Auswertung der Daten mit den dokumentierten *target hits* und den gemessenen AAI-Werten der intraoperativen Versuchsgruppe verglichen.

Den 21 Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe (Gruppe 3) wurden während der Sedierung über Kopfhörer neutrale Testworte präsentiert und die elektrische Aktivität des Gehirns durch Messung von AEP, BIS und SEF<sub>95</sub> dokumentiert. In zwei postoperativen Interviews (postop. 1 und postop. 2) 2 Stunden (t1) und 24 Stunden (t2) nach Sedierungsbeendigung absolvierten die Patienten die gleichen Tests zur Erfassung von expliziter und impliziter Gedächtnisbildung wie die Kontrollgruppe 2. Außerdem wurden jeweils direkt vor und nach Wortabspiel der OAA/S (*Observer's Assessment of Alertness / Sedation*) bestimmt und mindestens 10 Minuten nach Erreichen der Propofol Zielwertkonzentration (*steady state*) Blut zur späteren Bestimmung von Propofol im Plasma entnommen.

## **2.1 Auswahl der Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien)**

### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien Kontrollgruppe 1 (Gruppe 1) und Kontrollgruppe 2 (Gruppe 2)**

Einschlusskriterien:

Versuchspersonen waren einwilligungsfähige (volljährige) Patienten, welche die deutsche Sprache fließend beherrschten und eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten.

Ausschlusskriterien:

Die aktuelle Einnahme von Psychopharmaka, Drogenabusus, Alkoholabusus, Hörschädigung sowie Erkrankungen des ZNS.

### **2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien intraoperative Versuchsgruppe (Gruppe 3)**

Einschlusskriterien:

Versuchspersonen waren einwilligungsfähige (volljährige) Patienten, bei denen für einen elektiven chirurgischen Eingriff als Narkoseverfahren die Kombination aus Spinalanästhesie und Sedierung geplant war. Alle Patienten mussten die deutsche Sprache fließend beherrschen und hatten eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben.

.

Ausschlusskriterien:

Die aktuelle Einnahme von Psychopharmaka, Drogenabusus, Alkoholabusus, Hörschädigung sowie Erkrankungen des ZNS, Allergien gegen Sojaprotein als Bestandteil des Anästhetikums Propofol (Disoprivan®) sowie kardiovaskuläre Vorerkrankungen, bei denen der Einsatz von Propofol ein Risiko darstellen würde.

## **2.2 Ethikvotum und Anzahl der Versuchspersonen**

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, begann die Rekrutierung von Patienten für die verschiedenen Versuchsgruppen.

Insgesamt wurden 93 Versuchspersonen in die Studie eingeschlossen. Diese waren auf 3 Versuchsgruppen verteilt:

- Gruppe 1 (= Kontrollgruppe 1): 51 Versuchspersonen
- Gruppe 2 (= Kontrollgruppe 2): 21 Versuchspersonen
- Gruppe 3 (= intraoperative Versuchsgruppe): 21 Versuchspersonen

## **2.3 Beschreibung der Narkoseführung**

Alle Studienpatienten der intraoperativen Versuchsgruppe erhielten entsprechend ihres geplanten chirurgischen Eingriffs eine Spinalanästhesie (SPA) nach den *standard operating procedures* (SOP) der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Mitte)<sup>35</sup>. Nach vorangegangener Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurde auf eine orale Prämedikation mit Midazolam (Dormicum®) verzichtet. Benzodiazepine, die in der täglichen Anästhesie zur präoperativen Sedierung wegen ihrer sedativ-anxiolytischen Wirkung Verwendung finden, weisen als Wirkkomponente eine Amnesie auf, welche die bewusste Gedächtnisbildung beeinflusst. Die Mehrheit der Untersuchungen des Effekts von Benzodiazepinen auf implizite und explizite Gedächtnisbildung zeigte eine Verminderung der Gedächtnisleistung<sup>3,36</sup>.

Eine Sedierung wurde die Dauer der Operation über mit einer kontinuierlichen Applikation des Anästhetikums Propofol 10mg/ml mittels zielwertkontrollierter Infusion (*target controlled infusion*, TCI) (Base Primea®, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland) aufrechterhalten. Zur Durchführung der Sedierung kam das pharmakokinetische Modell nach Marsh<sup>37</sup> zur Verwendung, welches abhängig vom individuellen Körpergewicht des Patienten ist.

Die Propofol Zielwertkonzentration im Plasma- und Effektkompartiment (Zentralnervensystem) wurde vor Sedierungsbeginn individuell anhand des  $C_{50}$  (altersabhängigen Propofol Konzentration im Effektkompartiment bei welcher 50% der Versuchspersonen ihr Bewusstsein verlieren) für den Bewusstseinsverlust, *loss of consciousness* (LOC) nach der Formel :  $C_{50} = 2,94 - 0,0226 * \text{Alter}$  berechnet und die errechnete Zielwertkonzentration dann auf  $0,1 \mu\text{g/ml}$  gerundet<sup>33</sup>. War bei dieser Konzentration der erwartete LOC bzw. ein OAA/S (*Observer's Assessment of Alertness / Sedation*) (OAA/S: 5 prompte Reaktion nach Ansprache in normaler Lautstärke, 4 verzögerte Antwort auf Ansprache in normaler Lautstärke, 3 Antwort erst nach lauter/wiederholter Ansprache, 2 Antwort erst nach mäßigem Schütteln, 1 Antwort erst nach Schmerzreiz, 0 keine Antwort)<sup>18</sup> von mindestens 2-3 beim Patienten nicht eingetreten, erfolgte nötigen falls eine Steigerung der Propofol Zielwertkonzentration im Plasma- und Effektkompartiment um  $0,2 \mu\text{g/ml}$ -Schritten, bis der gewünschte Sedierungsgrad erreicht war.

### **2.4 Erstellung der Wortlisten**

Die Worte für den Wortstammerngänzungstest der in Kontrollgruppe 1, Kontrollgruppe 2 und der intraoperativen Versuchsgruppe zur Verwendung gekommen war, wurden aus der aktuellen deutschsprachigen Forschungsliteratur zur Thematik der Untersuchung impliziter und expliziter Gedächtnisbildung mit Hilfe von Wortanfangs-Ergänzungsaufgaben für Substantive<sup>38-40</sup> entnommen. Das Auswahlkriterium der Worte war eine Ergänzungshäufigkeit von weniger als 10%. Zur Verifizierung der Anwendbarkeit des Materials für die auditive Präsentation wurde die spontane Wortstammerngänzungshäufigkeit, der wie oben beschriebenen ausgewählten 21 Testworte (Wortpool), bei wachen Patienten (Kontrollgruppe 1) überprüft, die dem Patientenkollektiv der Kontrollgruppe 2 und dem der intraoperativen Versuchsgruppe vergleichbar war.

## **2.5 Kontrollgruppe 1**

Insgesamt wurden 51 einwilligungsfähige (volljährige) Patienten (26 Frauen und 25 Männer im Alter von 18 bis 89 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 53,4 ( $\pm$ 16) Jahren) für die Kontrollgruppe 1 eingeschlossen, die postoperativ auf den Stationen der Klinik für Frauenheilkunde, Urologie, Allgemein-, Visceral-, Gefäß-, und Thoraxchirurgie der Charité Campus Mitte lagen.

Mit Hilfe eines Kopfhörers und eines Notebook-Computers (Fujitsu Siemens Computers GmbH, München, Deutschland) wurde jedem Patienten der Kontrollgruppe 1 die 21 Wortanfänge der ausgewählten Substantive bei immer gleich bleibender Lautstärke akustisch vorgespielt. Jeder Patient hörte dieselben Wortanfänge, vorgesprochen von einer männlichen Stimme, in fester Reihenfolge, die zuvor als Wavedateien mit dem Windows Media Player (Microsoft, Redmond, Washington, USA) für Windows XP (Home Edition, Microsoft, Redmond, Washington, USA) aufgenommenen worden waren.

Vor Präsentation der Wortanfänge wurden den Patienten folgende Instruktionen gegeben: „Ihnen werden verschiedene Wortanfänge über den Kopfhörer vorgespielt. Bitte vervollständigen Sie jeden Wortanfang zu einem ganzen deutschen Hauptwort. Nennen Sie das erste Hauptwort, das Ihnen einfällt, unabhängig von der Länge oder der Bedeutung des Hauptwortes. Verwenden sie keine Ortsnamen, Personennamen und keine Wörter in der Mehrzahl.“

Um diese Instruktionen auszuführen, erhielt jeder Patient ein leeres weißes DIN A4 Blatt auf einer Schreibunterlage und einen Kugelschreiber ausgehändigt, mit dem die jeweils gebildeten einundzwanzig Wörter untereinander aufgeschrieben werden sollten. Zur Erfüllung dieser Aufgabe wurde den Patienten kein Zeitlimit vorgegeben. Allerdings wurde jedes Mal erneut darauf hingewiesen, das erste Hauptwort, das dem Patienten zu dem jeweiligen Wortanfang einfiel, zu notieren. Somit konnte für jeden Wortanfang die Häufigkeiten der jeweiligen Wortergänzungen ermittelt werden. Die Wörter mit der geringsten Ergänzungshäufigkeit bzw. mit einer Häufigkeit von 0% wurden ausgewählt (s. 3.1 Ergebnisse Kontrollgruppe 1), um im nächsten Durchgang der Kontrollgruppe 2 und der intraoperativen Versuchsgruppe präsentiert zu werden.

## **2.6 Beschreibung des Wortstammergänzungstest / Kontrollgruppe 2**

Die Kontrollgruppe 2 umfasste 21 Patienten (11 Frauen und 10 Männer zwischen 28 und 76 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 50 ( $\pm 13$ ) Jahren), die postoperativ auf den Stationen der Klinik für Frauenheilkunde, Urologie, Allgemein-, Visceral-, Gefäß-, und Thoraxchirurgie der Charité Campus Mitte rekrutiert wurden. Es galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Kontrollgruppe 1. Die Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligung von ihnen eingeholt. Insbesondere wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, die Behandlung durch die Studie nicht verändert wird und die Einwilligung jederzeit formlos widerrufen werden kann.

Für jeden Patienten der Kontrollgruppe 2 und der intraoperativen Versuchsgruppe wurden hierzu vorab zehn Wörter aus dem Wortpool nach dem Zufallsprinzip ausgelost. Dieser bestand aus 21 Wörtern, welche anhand der Wortanfangsergänzungshäufigkeit durch die Kontrollgruppe 1 ermittelt worden war.

Diese zehn Worte wurden im ersten Durchgang in der jeweils gelosten Reihenfolge mit Hilfe des Programms „Wordreplayer“ (Danmeter, Odense, Dänemark) mit einem Intervall von zehn Sekunden zwischen den einzelnen Wörtern abgespielt. Nachdem die ersten zehn Wörter in fester Reihenfolge präsentiert worden waren, spielte das Programm die zehn Wörter in randomisierter Reihenfolge weitere neunmal ab. Der jeweilige neue Durchgang begann immer dann, wenn alle 10 Wörter einmal vorgespielt worden waren. Somit hörte der Patient zehnmal dieselben zehn Wörter in unterschiedlicher Reihenfolge, wobei zwischen den Worten eine Pause von 10 Sekunden eingefügt wurde. Im Mittel dauerte die Wortpräsentation 18 Minuten. Während der gesamten Wortpräsentation wurden akustisch evozierte Potentiale (AEP) aufgezeichnet (s. 2.8 AEP Monitoring zur Bestimmung der Sedierungstiefe). Jedes akustisch präsentierte Wort wurde mit genauer Uhrzeit des Abspiels in einer Computerdatei dokumentiert. Während des ersten Wortanfangsergänzungstests, welcher zwei Stunden (Mittelwert 120,94 Minuten) nach Wortpräsentation stattfand, wurden den Patienten zehn Wortanfänge, teils bestehend aus zwei, teils bestehend aus drei Buchstaben, über Kopfhörer akustisch vorgespielt und gleichzeitig visuell in Schriftgröße 48, Schriftart Times New Roman, fett, präsentiert. Fünf der Wortanfänge stammten von Testwörtern, welche die Patienten im vorherigen Durchgang gehört hatten. Die anderen fünf Wortanfänge stammten

von Distraktoren, ausgelost aus den übrigen 11 Wörtern des Wortpools, die den Patienten zuvor nicht vorgespielt worden waren. Die Verwendung von Distraktoren diente zur Dokumentation von zufälligen richtigen Nennungen zuvor nicht akustisch präsentierter Testwörter. Bei der akustischen Präsentation der Wortanfänge handelte es sich um dieselbe männliche Stimme, die den Patienten zuvor die Testwörter vorgesprochen hatte. Die Patienten erhielten ein leeres weißes DIN A4 Blatt auf einer Schreibunterlage, einen Kugelschreiber und die Instruktion, die Wortanfänge, welche sie gleich über Kopfhörer hören würden, zu deutschen Hauptwörtern zu vervollständigen. Es galten dieselben Vorgaben wie für Kontrollgruppe 1. Allerdings sollten nun die Wortanfänge möglichst zu den Wörtern, die zuvor gehört worden waren, ergänzt werden. Falls die Patienten sich nicht erinnern konnten bzw. zu dem Wortanfang kein passendes Wort gehört hatten, sollten sie das erste Hauptwort aufschreiben, das ihnen als Vervollständigung des Wortanfangs zu einem sinnvollen Substantiv einfiel. Nach Vervollständigung der zehn Wortanfänge sollten die Patienten die von ihnen aufgeschriebene Liste mit Wörtern durchgehen und jene Wörter mit einem Kreuz markieren, bei denen sie sich sicher waren, dass diese ihnen vor zwei Stunden vorgespielt worden waren.

Weitere zweiundzwanzig Stunden später, also vierundzwanzig Stunden nach Wortabspiel, wurde der zweite Wortergänzungstest mit zehn anderen Wortanfängen wiederholt. Die Wortanfänge bestanden nun aus den restlichen fünf Testwörtern, die vor vierundzwanzig Stunden präsentiert und nicht im ersten Wortergänzungstest zur Verwendung gekommen waren sowie aus fünf weiteren Distraktoren, die aus den übrigen 6 Wörtern des Wortpools ausgelost und noch nicht im ersten Durchgang der Wortanfangsergänzung verwendet worden waren. Den Patienten wurden dieselben Instruktionen gegeben wie zuvor. Auch sollten die Patienten nach dem Aufschreiben der von ihnen gebildeten zehn deutschen Substantive diejenigen mit einem Kreuz markieren, die sie vor 24 Stunden gehört hatten. Zu keinem Zeitpunkt wurde den Patienten mitgeteilt, wie viele der zu vervollständigenden Wortanfänge Testwörter bzw. Distraktoren waren.

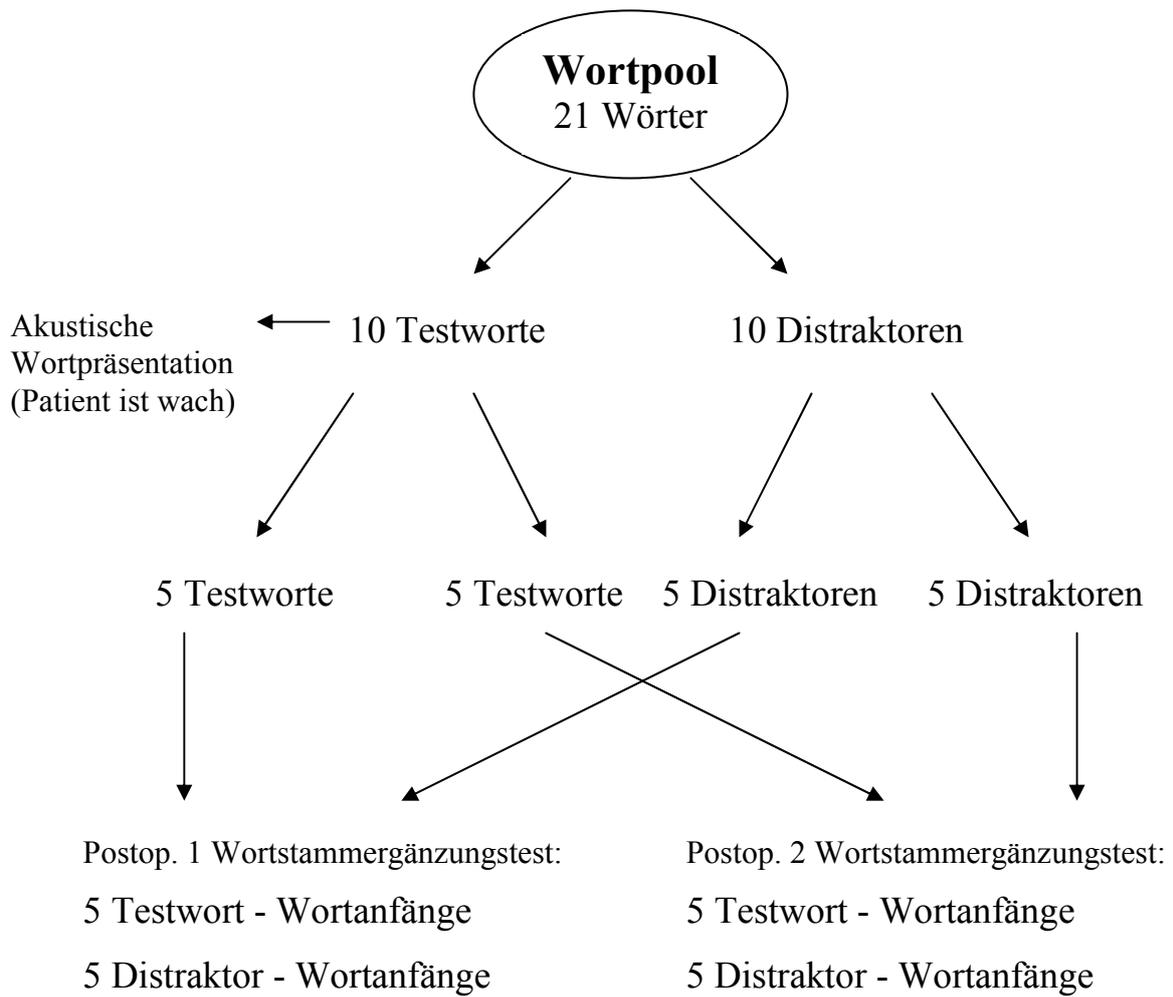


Abbildung 1: Darstellung der zufällig ausgewählten Testworte und Distraktoren aus dem Wortpool und deren Verteilung auf den ersten und den zweiten Wortstammergänzungstest für die Kontrollgruppe 2.

## **2.7 Beschreibung der postoperativen Interviews / intraoperative Versuchsgruppe**

Die intraoperative Versuchsgruppe umfasste 21 Patienten der ASA-Risikoklassen I-III (13 Frauen und 8 Männer im Alter von 24 bis 83 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 52,7 ( $\pm 16$ ) Jahren). Bei allen Versuchspersonen handelte es sich um einwilligungsfähige (volljährige) Patienten, die sich einer Kniearthroskopie, Hallux valgus Korrekturoperation, Einsatz einer Hüftgelenksprothese oder einer Transurethralen Resektion der Blase in Spinalanästhesie unterziehen mussten. Vor dem operativen Eingriff wurden die Patienten mündlich und schriftlich in einem Aufklärungsgespräch über die Studie aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligung von ihnen eingeholt. Insbesondere wurde auf die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie und die Möglichkeit des formlosen Widerrufs der Einwilligung hingewiesen. (s. 2.3 Beschreibung der Narkoseführung.) Während der gesamten Dauer des operativen Eingriffes fand ein Basismonitoring mit EKG, Pulsoximetrie und nicht invasiver Blutdruckmessung statt. In einem Intervall von 5 Minuten wurden die Blutdruck- und Herzfrequenz der Patienten, sowie alle äußeren Stimuli während der Sedierung mit genauer Uhrzeit in einer Patientenakte dokumentiert. Den Patienten wurde über eine Nasensonde Sauerstoff mit einem Fluss von 2-3 Liter pro Minute zugeführt. Alle Patienten atmeten spontan. Zehn Minuten nachdem die gewünschte Propofol Zielkonzentration im Effektkompartiment erreicht worden war, begann die Wortpräsentation. Wie den Patienten der Kontrollgruppe 2, wurden den Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe 10 zuvor ausgeloste Testwörter zehnmal randomisiert vorgespielt.

Der OAA/S wurde bei jedem Patienten zweimal bestimmt:

- Vor Wortpräsentation: sobald 10 Minuten im „steady state“ erreicht waren, genau vor Abspiel der Testwörter
- Nach Wortpräsentation: direkt nach Beendigung des Wortabspiels

Um die Propofolkonzentration im Plasma zu bestimmen, wurde noch im *steady state* nach Wortpräsentation eine venöse Blutentnahme an dem Arm vorgenommen, über den der Patient nicht Propofol i.v. zugeführt bekam.

Es fand während der gesamten Dauer des operativen Eingriffes eine Aufzeichnung der akustisch evozierten Potentiale (AEP) und der EEG basierten Parameter BIS und SEF<sub>95</sub> statt.

Zwei Stunden sowie vierundzwanzig Stunden nach Beendigung der Sedierung wurden standardisierte, postoperative Interviews durchgeführt, um ein mögliches Auftreten von impliziter und expliziter Gedächtnisbildung unter der operativen Propofolsedierung zu erfassen.

Bei der Durchführung der postoperativen Interviews erfasst der erste Teil eine freie, bewusste, explizite Gedächtnisbildung (*free recall*).

Zur Erfassung einer expliziten Erinnerung wurde bereits 1970 ein standardisiertes Interview von Brice, D.D. (1970) vorgestellt<sup>34</sup>. Auch wir haben eine modifizierte Form dieses standardisierten Interviews verwendet, um eine explizite intraoperative Wahrnehmung dokumentieren zu können. Zu Beginn der ersten postoperativen und auch zu Beginn der zweiten postoperativen Befragung wurden daher jedem Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe folgende fünf Fragen gestellt<sup>34</sup>:

1. „Was ist Ihre letzte Erinnerung vor der Narkose?“
2. „Was ist Ihre erste Erinnerung nach dem Ende der Narkose?“
3. „Haben Sie Erinnerungen an die Zeit dazwischen?“
4. „Haben Sie geträumt?“
5. „Können Sie sich an Wörter erinnern, die während der Narkose gesprochen wurden?  
(Bitte nennen Sie die Wörter.)“

Im zweiten Teil der postoperativen Befragung (Wortstammergänzungstest) sollte eine implizite Gedächtnisbildung ermittelt werden. Dem Patienten wurde über Kopfhörer Wortanfänge bestehend aus zwei bis drei Buchstaben von einem Notebook vorgespielt. Hierbei handelte es sich um jeweils zehn Wortanfänge bestehend aus fünf Testwortanfängen (Diese wurden dem Patienten während der Sedierung vorgespielt), sowie fünf Wortanfänge randomisiert ausgewählter Distraktor-Worte, welche den Patienten während der Sedierung nicht präsentiert worden waren. Die Wortanfänge wurden jedem Patienten im Rahmen der postoperativen Befragung akustisch vorgespielt und gleichzeitig visuell in Schriftgröße 48

Schriftart Times New Roman, fett, gezeit. Die akustische Präsentation der Wortanfänge erfolgte durch dieselbe männliche Stimme, welche die Patienten auch zuvor intraoperativ gehört hatten. Die intraoperativen Wörter, wie auch die postoperativen Wortanfänge der ersten und zweiten Befragung, wurden jedem Patienten in derselben Lautstärke vorgespielt. Vor Präsentation der Wortanfänge wurden den Patienten folgende Instruktionen gegeben: „Ihnen werden verschiedene Wortanfänge über die Kopfhörer vorgespielt. Bitte vervollständigen Sie jeden Wortanfang zu einem ganzen Wort (deutsches Hauptwort). Nennen Sie das erste Wort das Ihnen einfällt. Verwenden sie keine Ortsnamen, Personennamen und keine Wörter in der Mehrzahl.“

Um diese Instruktionen auszuführen, bekam jeder Patient ein leeres weißes DIN A4 Blatt auf einer Schreibunterlage und einen Kugelschreiber ausgehändigt, mit dem sie die von ihnen gebildeten zehn Wörter untereinander schreiben sollten. Zur Erfüllung dieser Aufgabe wurde den Patienten kein Zeitlimit vorgegeben. Allerdings wurde jedes Mal erneut darauf hingewiesen, das erste Hauptwort, das den Patienten zu dem jeweiligen Wortanfang einfiel, zu notieren - unabhängig von der Länge und der Bedeutung des Hauptwortes.

Der dritte Teil des postoperativen Interviews wiederum erfasste eine explizite, „gebundene“ Gedächtnisbildung mit Hilfe eines Test (*cued recall test*) in dem der Patient gezwungen ist zwischen ja (Wort während der Sedierung gehört) und nein (Wort während der Sedierung nicht gehört) zu wählen. Jedem Patienten wurde ein DIN A4 Blatt ausgehändigt, auf dem sich eine Liste von 10 Worten (Schriftgröße: 18, Schriftart: Times New Roman) befand. Hierbei handelte es sich um 5 Test- und 5 Distraktor-Worte, die zuvor im Test zur impliziten Gedächtnisbildung als Wortanfänge präsentiert worden waren. Die Patienten wurden aufgefordert für jedes Wort anzugeben, ob sie sich sicher waren, dieses Wort während der Sedierung gehört zu haben. Sie sollten jedes der zehn Wörter hierzu mit einem ja oder nein versehen. Die Patienten bekamen zu keinem Zeitpunkt des postoperativen Interviews Informationen über die Anzahl der vorgespielten Wörter. Auch wussten die Patienten nicht, wie viele der Wörter bei den jeweiligen Tests Testworte und wie viele Distraktor-Worte waren.

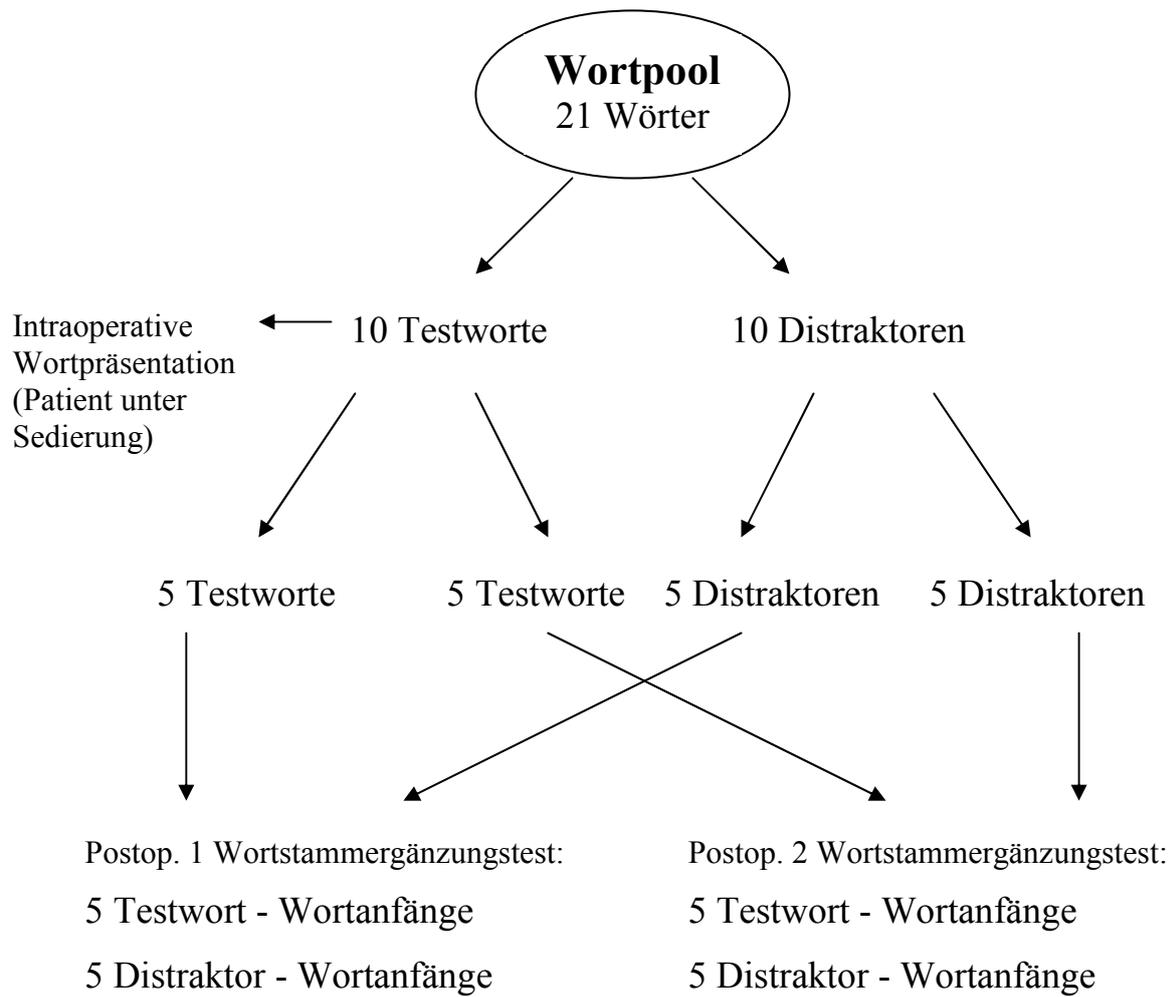


Abbildung 2: Darstellung der zufällig ausgewählten Testworte und Distraktoren aus dem Wortpool und deren Verteilung auf den ersten und den zweiten Wortstammerngänzungstest für die intraoperative Versuchsgruppe.

## **2.8 AEP Monitoring zur Beurteilung der Sedierungstiefe**

Akustisch evozierte Potentiale (AEP) repräsentieren die reizbezogene elektrische Aktivität des Gehirns, die durch Überleitung und Verarbeitung akustischer Reize (fortlaufende Klicklaute) von der Cochlea bis zum Kortex entsteht. Ein AEP besteht aus verschiedenen wellenförmigen Anteilen, welche man in drei Abschnitte unterteilt: *Brainstem Auditory Evoked Potential* (BAEP, treten 15 ms nach Stimulation auf), *Middle Latency Auditory Evoked Potential* (MLAEP, treten 15-50 ms nach Stimulation auf) und *Long Latency Auditory Evoked Potential* (LLAEP, treten 50-1000 ms nach Stimulation)<sup>3</sup>. Jede AEP-Latenzen kann einem anatomischen Abschnitt zugeordnet werden: BAEP (Nervus acusticus und Hirnstamm), MLAEP (Corpus geniculatum mediale, Hörstrahlung und primär akustischer Cortex) und LLAEP (sekundäre und tertiäre Assoziationsfelder). Intravenöse sowie Inhalationsanästhetika führen bei den MLAEP mit steigender Dosierung zu einer Abnahme der Amplituden und einer Zunahme der Peak-Latenzen. Theoretische und klinisch experimentelle Untersuchungen zeigen einen möglichen Zusammenhang zwischen akustisch evozierten Potentialen mittlerer Latenz (MAEP, 15-50 ms) und Wahrnehmungs- sowie Bewusstseinsfunktionen im Verlauf von Anästhesieverfahren<sup>18,28,41,42</sup>.

Durch den AEP Monitor/2 der Firma Danmeter (Danmeter, Odense, Dänemark) wird der so genannte AAI (*A-line ARX Index*) aus den Informationen des gemessene AEP Wertes im 20-80 ms Bereich und den Informationen des spontanen EEG in einen dimensionslosen Zahlenwert zwischen 0-99 umgerechnet. Hiermit kann die Tiefe der Sedierung bzw. Anästhesie quantifiziert werden, wobei der empfohlene AAI Wert für eine chirurgische Anästhesie bei 15-25 liegt (AEP Monitor/2/AAI, *Directions for use for version 1.6.*, Danmeter, Odense, Dänemark). Nach Angaben der Firma Danmeter zeigt ein AAI Wert von 0 bis 15 eine tiefe Anästhesie, von 15 bis 25 eine chirurgische Anästhesie, zwischen 25 bis 40 bzw. 50 eine leichte Anästhesie und ab ungefähr 50 bis 99 Wachheit an.

Um den Grad der Sedierungstiefe anhand eines objektiven Parameters mit dem Auftreten von Gedächtnisbildung korrelieren zu können, fand bei der Kontrollgruppe 2 und der intraoperativen Versuchsgruppe eine Aufzeichnung akustisch evozierter Potentiale (AEP) statt, die somit einen Vergleich der Sedierungstiefe von Patienten mit und ohne Erinnerung ermöglichten. Zuerst wurde die Kopfhaut des Patienten an drei Stellen (Stirnmitte, Stirn links und Mastoid links) mittels Sandpapier mit einer feinen Körnung von lockerer Hornhaut und

eventuellen Verunreinigungen befreit, um eine niedrige Elektrodenimpedanz zu gewährleisten. Es folgte das Aufkleben von drei blue sensor Gelklebelektroden (Ambu, Ballerup, Dänemark) auf die jeweils zuvor gesäuberten Kopfhautareale. Um eine bestmögliche Signalqualität zu erzielen, wurden die Elektroden mit einem Mindestabstand von 2 cm und in Kopfhautarealen mit nur wenigen Muskelfasern angebracht (AEP Monitor/2/AAI, Directions for use for version 1.6., Danmeter, Odense, Dänemark). Anschließend fand das Anbringen der Ableitungskabel an die jeweiligen Elektroden, die Verbindung mit dem AEP Monitor/2 der Firma Danmeter (Danmeter, Odense, Dänemark) und der Anschluss der Kopfhörer des AEP Monitors an das Gerät statt. Um ein synchrones Abspiel der AEP-Klicksignale und der Wortpräsentation zu ermöglichen, wurden die Ohrhörer für das akustische Wortabspiel der Wortdateien und die des AEP-Monitors in einen Lärmschutzkopfhörer integriert. Dies diente zudem der Abschirmung von möglichen Umgebungsgeräuschen.

Die AAI Amplitude wurde im Konfigurationsmenü des AEP-Monitors auf 0-99 eingestellt. Um weitestgehend Artefakte auszuschließen, wurde den Patienten der Kontrollgruppe 2 vor dem Wortabspiel die Instruktion erteilt, eine bequeme Position im Bett einzunehmen und ruhig mit geschlossenen Augen liegen zu bleiben. Nach erneuter Kontrolle der Elektroden, der Kabelverbindungen und Schaffung einer ruhigen Umgebung erfolgte das Aufsetzen der Kopfhörer. Nach der Initialisierungsphase des AEP-Monitors begann das Programm Wordreplayer mit der Präsentation der Wörter, die als Wavedateien auf dem Notebook gespeichert waren. Die Daten des AEP-Monitors wurden im Intervall von einer Sekunde über die ganze Dauer der Untersuchung auf eine *Compact Flash Memory* Karte aufgezeichnet.

### **2.9 Monitoring EEG basierter Parameter BIS und SEF<sub>95</sub>**

Anhand des Elektroenzephalogramms (EEG) kann die elektrische Aktivität des Gehirns in Form von Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche mit Elektroden abgeleitet werden. Der Ursprung der abgeleiteten Potentialschwankungen befindet sich in den postsynaptischen Potenzialen der Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen<sup>18</sup>. Diese generieren Dipole, die ein

elektrisches Feld schaffen und im umliegenden Gewebe zu einem Ionenstrom führen. Die Frequenz des EEG wird als die Anzahl der Potentialschwankungen pro Sekunde angegeben. Als Spektrale Eckfrequenz (SEF<sub>95</sub>) wird die Frequenz (Hz) unterhalb derer 95% der elektrischen Gesamtaktivität des Gehirns liegt bezeichnet.

Beim Bispektral Index (BIS) handelt es sich um einen errechneten Index welcher aus mehreren EEG Parametern gebildet wird<sup>43</sup>. Der genaue Algorithmus des BIS ist bis zum jetzigen Zeitpunkt unveröffentlicht<sup>18</sup>. Der BIS ist ein dimensionsloser Parameter zwischen 0 – 100. Bei wachen Patienten liegt ein BIS zwischen 90 und 100 vor während ein BIS von 0 eine totale Unterdrückung der elektrischen Aktivität des Kortex widerspiegelt. Kerrensens *et al.*<sup>22</sup> Und Iselin-Chaves *et al.*<sup>23</sup> zeigten, dass das Vorkommen von expliziter Gedächtnisbildung bei BIS-Werten unter 70 immer geringer wird. Im Vergleich hierzu findet eine implizite Verarbeitung von akustisch präsentierten Informationen (implizite Gedächtnisbildung) noch bis zu einem BIS-Wert von 40 statt<sup>5,44</sup>.

Um den Grad der Sedierungstiefe anhand eines weiteren objektiven Parameters mit dem Auftreten von Gedächtnisbildung korrelieren zu können, wurden neben den akustisch evozierten Potentialen bei der intraoperativen Versuchsgruppe EEG basierte Parameter mit dem Aspect A-1000-Monitor (Aspect Medical Systems, Natick, Massachusetts, USA) aufgezeichnet.

Hierzu erfolgte die Reinigung wie bereits beschrieben an vier Stellen (Stirnmitte, Stirn links, Stirn rechts und Schläfe links), um eine niedrige Elektrodenimpedanz zu gewährleisten. Dann wurden vier Elektroden mit Gel (Hellige, Freiburg, Deutschland) befeuchtet, um eine bestmögliche Leitfähigkeit zu gewährleisten, und anschließend mit hautschonendem Pflaster auf die jeweils zuvor gesäuberten Kopfhautareale aufgeklebt. Um eine bestmögliche Signalqualität zu erzielen, wurden die Elektroden mit einem Mindestabstand von 2 cm und in Kopfhautarealen mit nur wenigen Muskelfasern angebracht. Vor dem Beginn der Messung fand eine Impedanzprüfung der Elektroden des Aspect-Monitors statt, bei der die Impedanz bei einem Wert kleiner als 5 kΩ lag. Die Messdaten des Aspect-Monitors wurden über die Dauer des operativen Eingriffes mit dem Programm Messturm (Version 1.2.9.3 der Klinik für Anästhesie und Spezielle Intensivmedizin Bonn) auf einem Amilo Notebook (Fujitsu Siemens Computers GmbH, München, Deutschland) im Intervall von 5 Sekunden aufgezeichnet. Nach erneuter Kontrolle der Elektroden und der Kabelverbindungen begann die Messung.

## **2.10 Bestimmung von Propofol aus Serum**

Die den intraoperativen Patienten (mit der Propofol Zielkonzentration im Plasma- und Effektkompartiment im *steady state*) entnommenen Blutproben in EDTA-Röhrchen, wurden nach Entnahme sofort bei 8° C bis zur Weiterverarbeitung gekühlt. Nach Zentrifugation mit 3000 Umdrehungen/Minute für 10 Minuten (Beckman Coulter/Allegra 21R Centrifuge, Beckman Instruments, Kalifornien, USA), folgte die Abpipettierung von mindestens 1,0 ml Serum mit einer Eppendorfpipette (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) in ein Eppendorf *Safe-Lock Tube* 2,0 ml (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) welches bis zur Analyse bei -27°C tief gefroren wurde.

Die Serum-Propofol-Bestimmung wurde mittels *high-performance liquid chromatography* Analyse (HPLC) am Institut für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Campus Mitte) in der Abteilung für Toxikologische Chemie vorgenommen. Hierzu wurde eine HPLC-Anlage der Firma Shimadzu (Shimadzu Europa GmbH, Duisburg) bestehend aus einer HPLC-Pumpe LC-6A, einem Autosampler SIL-9A, einem Photodiodenarraydetektor SPD-M10Avp, einem Vakuumentgaser DG-1210 (Optilab Chromatographie Technik, Berlin) und einem Standart IBM PC eingesetzt<sup>45,46</sup>.

Die Kalibrierung erfolgte mit dotiertem Leerserum (Konzentrationen: 0, 0.1, 0.25, 1, 2.5, 10 µg/mL, jeweils doppelt bestimmt). Alle Proben wurden in Doppelbestimmung gemessen, die angegebenen Werte stellen jeweils den Mittelwert der beiden gemessenen Proben dar.

## 2.11 Statistik

Eine explizite Worterinnerung (expliziter *target hit*) war definiert als eine korrekte Antwort entweder im *free recall* oder *cued recall test* in mindestens einem der beiden postoperativen Interviews (postop. 1 bzw. postop. 2). Eine implizite Erinnerung (*target hit*) war definiert als eine korrekte Wortstammernganzung im Wortstammerngänzungstest (*word stem completion test*) in mindestens einem der beiden postoperativen Interviews (postop. 1 bzw. postop. 2).

Für die statistischen Datenanalysen wurde das Programm SPSS (Version 12.0 für Windows, SPSS, Chicago, Illinois, USA) benutzt. Bei allen Tests wurde das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Die demographischen Patientendaten, die OAA/S Werte sowie symmetrisch verteilte Daten wurden als Mittelwert (MD, *mean deviation*) mit  $\pm$  Standardabweichung (SD, *standard deviation*) dargestellt. Daten mit asymmetrischen Verteilung wurden als Median und 25.-75. Perzentile angegeben.

Die implizite Gedächtnisbildung wurde mit der Anzahl der *distractor hits* mit Hilfe des einseitigen McNemar Test für zwei verbundene Stichproben verglichen. Ein *distractor hit* war definiert als eine zufällige richtige Ergänzung von Wortstämmen zu Testworten nicht unter Sedierung akustisch präsentierter Worte.

Außerdem wurden die *expliziten cued recall hits* der intraoperativen Versuchsgruppe mit den *cued recall distractor hits* an Hand des einseitigen McNemar Test und dem einseitigen Mann-Whitney U Test verglichen. Ein *cued recall distractor hits* war definiert als ein vom Patienten markiertes Wort im *cued recall test* welches jedoch nicht akustisch präsentiert worden war.

Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden die EEG Parameter der intraoperativen Versuchsgruppe mit expliziter, impliziter oder keiner Gedächtnisbildung verglichen. Auch der Vergleich der aufgezeichneten Patienten AAI, BIS und SEF<sub>95</sub> Daten zu den dazugehörigen einzelnen expliziten, impliziten oder nicht erinnerten Worten wurde mit der einfaktoriellen Varianzanalyse ausgewertet.

Der einseitige Mann-Whitney U Test wurde zum Vergleich der Unterschiede der mittleren Varianz der EEG Parameter zwischen Patienten mit und ohne Gedächtnisbildung wie auch für

den Vergleich der Propofolkonzentration im Serum bei Patienten mit und ohne Gedächtnisbildung verwendet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse Kontrollgruppe 1**

Die insgesamt 51 Patienten (26 Frauen und 25 Männer) der Kontrollgruppe 1 ergänzten nach akustischer und visueller Präsentation von 21 Wortanfängen diese mit einer Häufigkeit von 0 % bis 15,7 % zu den entsprechenden Testworten.

Da die Ergänzungshäufigkeit bei einem vorläufigen Testwort bei 15,7 % lag wurde dieses durch ein anderes Testwort ersetzt, welches mit demselben Wortstamm begann. Dieses Testwort war nicht von den Patienten der Kontrollgruppe 1 notiert worden und besaß somit eine Trefferquote von 0 %.

Die übrigen 20 Wortanfänge besaßen eine Ergänzungshäufigkeit von 0 bis 5,9 % (s. Tabelle 1). Elf der präsentierten Wortanfänge wurde von den 51 getesteten Patienten kein Mal zu den dazugehörigen Testworten ergänzt, sechs Wortanfänge von je einem Patienten (Ergänzungshäufigkeit von 2 %), zwei Wortanfänge von je zwei Patienten (Ergänzungshäufigkeit von 4 %) und einer der präsentierten Wortanfänge von drei Patienten (Ergänzungshäufigkeit von 6 %) zu dem dazugehörigen Testwort vervollständigt.

## Ergebnisse

<b>Wortanfang</b>	<b>Testwort</b>	<b>Häufigkeit des korrekt ergänzten Testwortes</b>
<b>An-</b>	Anteil	0.00
<b>Bal-</b>	Ballen	0.02
<b>Da-</b>	Daune	0.00
<b>Do-</b>	Dotter	0.02
<b>Gra-</b>	Granit	0.00
<b>Ha-</b>	Halle	0.02
<b>Ka-</b>	Kanne	0.02
<b>Lau-</b>	Lauer	0.00
<b>Lo-</b>	Lokal	0.00
<b>Ma-</b>	Masche	0.00
<b>Mo-</b>	Motor	0.02
<b>Mü-</b>	Mütze	0.00
<b>Qua-</b>	Quarz	0.00
<b>Rei-</b>	Reisig	0.02
<b>Ri-</b>	Rinde	0.00
<b>Ro-</b>	Roller	0.00
<b>Spa-</b>	Spange	0.00
<b>Sta-</b>	Start	0.04
<b>Um-</b>	Umbau	0.06
<b>Wei-</b>	Weile	0.00
<b>Zu-</b>	Zufall	0.04

Tabelle 1: Wortstammerngänzungshäufigkeiten der Kontrollgruppe 1 für die in Kontrollgruppe 2 und der intraoperativen Versuchsgruppe verwendeten Testworte.

### **3.2 Ergebnisse Kontrollgruppe 2**

In die Auswertung der Kontrollgruppe 2 waren die Daten von insgesamt 21 Patienten aus der ursprünglich 24 Patienten zählenden Gruppe eingeschlossen. Es handelte sich um 11 Frauen und 10 Männer im Alter von 28 bis 76 Jahren mit einem Altersmittelwert von 50,2 ( $\pm 13$ ) Jahren. Während der Wortpräsentation wurde bei den Patienten ein „Wach-AAI“ im Mittel von 70,6 ( $\pm 13,6$ ) gemessen. Zwei Patienten wiesen einen AAI Mittelwert über die Wortpräsentationsgesamtzeit (18 Minuten) zwischen 40 und 50, fünf Patienten einen AAI zwischen 50 und 60, ein Patient einen AAI zwischen 60 und 70, sieben Patienten einen AAI zwischen 70 und 80, fünf Patienten einen AAI zwischen 80 und 90 und ein Patient einen AAI Mittelwert zwischen 90 und 100 auf. Alle Patienten lagen während der Präsentation der 10 Wörter entspannt, in Rückenlage und waren zu jedem Zeitpunkt sofort ansprechbar. Nach durchschnittlich 121 ( $\pm 14$ ) Minuten erfolgte der erste Wortstammergänzungstest, bei dem die Patienten durchschnittlich 3 (60%) der Wortanfänge zu Testwörtern (*target hits*) ergänzten, welche ihnen zwei Stunden zuvor akustisch über Kopfhörer präsentiert worden waren. Im Mittel bearbeiteten die Patienten 24 Stunden und 4 ( $\pm 25$ ) Minuten nach akustischer Wortpräsentation mit AAI Messung den zweiten Wortstammerngänzungstest, bei dem sie im Mittel 3,3 *target hits* (65,7%) erzielten (s. Tabelle 2). Alle Patienten ergänzten in beiden Tests mindestens einen Wortanfang korrekt und nur ein Patient hatte einen *distractor hit*.

## Ergebnisse

Patienten	postoperativ 1	postoperativ 2	<i>distractor hits</i> absolut t1 & t2
	<i>target hits</i> absolut t1	<i>target hits</i> absolut t2	
1	2/5	3/5	0/5
2	5/5	4/5	0/5
3	1/5	1/5	0/5
4	2/5	3/5	0/5
5	3/5	4/5	0/5
6	1/5	3/5	0/5
7	3/5	3/5	0/5
8	5/5	2/5	0/5
9	3/5	3/5	0/5
10	5/5	5/5	0/5
11	3/5	3/5	1/5
12	3/5	1/5	0/5
13	5/5	5/5	0/5
14	3/5	4/5	0/5
15	0/5	1/5	0/5
16	3/5	5/5	0/5
17	4/5	5/5	0/5
18	5/5	5/5	0/5
19	4/5	3/5	0/5
20	1/5	4/5	0/5
21	2/5	2/5	0/5
<b>Mittelwert aller Patienten</b>	3/5	3.3/5	0.0/5

Tabelle 2: Wortstammergänzungshäufigkeiten für jeweils 5 Testworte (*target hits*) und 5 Distraktor-Worte (*distractor hits*) der Kontrolle 2 zum Zeitpunkt: t1=2h postoperativ, t2=24h postoperativ und für t1 und t2.

### **3.3 Ergebnisse intraoperative Versuchsgruppe**

In der intraoperativen Versuchsgruppe waren 26 Patienten mit eingeschlossen, von denen 21 in der Datenauswertung Berücksichtigung fanden. Bei den Patienten handelte es sich um 13 Frauen und 8 Männer im Alter von 24 bis 83 Jahren mit einem Altersmittelwert von 52,7 ( $\pm 16$ ) Jahren. Das Gewicht der Patienten lag im Mittel bei 73,5 kg ( $\pm 14$ ) und die Größe bei 172 cm ( $\pm 9,5$ ).

Die während des operativen Eingriffes gemessenen Blutdruck-, Puls-, Sauerstoffsättigungswerte und die EKG-Daten waren für die Dauer der Wortpräsentation konstant.

Postoperativ wurden zwei Tests zur expliziten Gedächtnisbildung (*free recall test* und *cued recall test*) und ein Test zur impliziten Gedächtnisbildung (*word stem completion test*) durchgeführt. Im arithmetischen Mittel 143 ( $\pm 22$ ) Minuten nach Wortpräsentation, die während des elektiven operativen Eingriffes mit Spinalanästhesie und TCI kontrollierter Propofolsedierung stattgefunden hatte, wurde mit den Patienten das 1. postoperative Interview (postop.1) geführt. Zu Beginn hatte jeder der Patienten dieselben fünf Fragen bezüglich der Inzidenz von expliziter Erinnerung nach Brice<sup>34</sup> zu beantworten (s. 2.7 Beschreibung der postoperativen Interviews/intraoperative Versuchsgruppe).

Auf die erste Frage antworteten alle 21 Patienten, dass ihre letzte Erinnerung aus der Einleitung der Sedierung bestanden habe. Alle Patienten berichteten von einem Verlust des Bewusstseins innerhalb kürzester Zeit. 16 Patienten gaben an, ihre erste Erinnerung sei nach Sedierungsbeendigung zu finden gewesen, so zum Beispiel zum Zeitpunkt der Mitteilung des Op-Endes durch den Operateur bzw. den Anästhesisten, bzw. des Anlegens von Verbänden oder der Umlagerung vom Op-Tisch in ein Bett. Fünf Patienten gaben an, ihre erste Erinnerung an den Aufwachraum zu haben.

Die Frage nach Erinnerungen an die Zeit zwischen Sedierungsbeginn und Sedierungsende bejahten fünf Patientinnen der intraoperativen Versuchsgruppe im Alter zwischen 51 und 68 Jahren. Eine Patientin (Patient 13) berichtete davon, „Hämmern und Klopfen“ gehört zu haben. Ihr sei aber nicht bewusst gewesen, woher diese Geräusche kamen. Die vier anderen Patientinnen (Patient 10, 14, 18, 21) gaben an, Wörter während der Sedierung vernommen zu haben. Eine Patientin (Patient 10) sagte aus, dass es ihr nicht möglich gewesen sei, obwohl sie stark versucht hatte die Worte zu behalten, die sie gehört hatte. Diese Patientin war sich ganz

sicher, dass die Worte mehrmals abgespielt worden waren. Eine weitere Patientin (Patient 14) sagte aus, es habe sich um unbedeutende Worte gehandelt, wieder eine andere Patientin (Patient 18) berichtete, eine „Stimme“ habe Worte vorgesprochen, sie könne aber nicht sagen, wer oder was gesprochen habe. Eine Patientin (Patient 21) sagte, sie habe sich bemüht Worte zu behalten, war aber nicht im Stande, die gehörten Worte zu reproduzieren. Außerdem gab sie an, der Meinung zu sein, dass es 8-10 verschiedene Worte gewesen sein, die ihr vorgespielt worden waren. Zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung wurde den Patienten die Anzahl der präsentierten Worte genannt. Im postoperativen Interview beantworteten fünf der befragten Patienten die Frage, ob sie geträumt hätten, mit ja. Diese Patienten konnten sich nicht an den genauen Inhalt des Traumes erinnern und bejahten außerdem die vorherige Frage nach Erinnerungen zwischen Sedierungsbeginn und Sedierungsende.

Auf die fünfte Frage nach Nennung von Worten (*free recall*), die während der Sedierung gesprochen worden waren, nannte eine Patientin (Patient 9) das Wort „Tanne“, welches kein expliziter *target hit* war. Eine Patientin (Patient 10) erinnerte sich daran, das Wort „Weile“, welches ein expliziter *target hit* war, gehört zu haben.

Die zweite postoperative Befragung fand im Mittel nach 23 Stunden und 49 Minuten ( $\pm 50$  Minuten) am folgenden Tag des operativen Eingriffes statt. Die Abfolge des Interviews entsprach derjenigen bei der ersten postoperativen Befragung. Zwischen den Aussagen der Antwort auf die Fragen nach der letzten und der ersten Erinnerung gab es nur geringe Abweichungen von den Aussagen, die im ersten postoperativen Interview getroffen worden waren. Auf die dritte Frage nach Erinnerungen zwischen Sedierungsbeginn und Sedierungsende gaben 7 Patienten an, etwas gehört zu haben. Bei fünf der Patienten handelte es sich um die Patienten, welche schon im ersten postoperativen Interview von Erinnerungen berichtet hatten. Außerdem gaben zwei weitere Patienten an, sich zu erinnern, Worte während der Sedierung gehört zu haben. Jedoch konnten sie keine der vorgesprochenen Worte behalten.

Wie auch im ersten postoperativen Interview berichteten dieselben fünf Patientinnen, während der Sedierung geträumt zu haben. Auch jetzt konnte keine von ihnen sich an den genauen Inhalt des Traumes erinnern.

Bei der fünften Frage nach Nennung von Worten (*free recall*), die während der Sedierung gesprochen worden waren, wiesen drei Patienten je einen expliziten *target hit* auf. Eine Patientin (Patient 9) nannte das Wort „Tanne“, welches nicht zu den Testwörtern gehörte, und

das Wort „Reisig“, welches ein expliziter *target hit* war. Eine weitere Patientin (Patient 10) sagte, sie erinnere sich an das Wort „Weile“, die Dritte (Patient 8) gab an, das Wort „Daune“ während der Sedierung gehört zu haben. Alle anderen Patienten konnten sich nicht im *free recall test* explizit an eines der unter Sedierung vorgespielten Worte erinnern. Zusammenfassend hatten insgesamt 3 von 21 Patienten mindestens einen expliziten *target hit (free recall)* auf die 5. Frage des Brice Interviews, in mindestens einem der postoperativen Interviews.

Zur Dokumentation von impliziter Erinnerung wurde 2 Stunden nach Sedierungsbeendigung ein Wortstammergänzungstest durchgeführt, bei welchem zwei Patienten mindestens einen Wortstamm (20 %) zu einem *target hit* ergänzten. 24 Stunden nach Sedierungsende vervollständigten 4 Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe mindestens einen der Wortanfänge zu *target hits*. 2 Patienten hatten je einen (20 %) *target hit* und 2 Patienten je zwei (40 %) *target hits*. Weder nach 2 Stunden noch nach 24 Stunden ergänzte ein Patient beim Wortstammergänzungstest einen der Distraktor-Wortanfänge zu einem *distractor hit*.

In der intraoperativen Versuchsgruppe ist die Wortstammergänzungshäufigkeit für zuvor unter Sedierung präsentierte Testworte (mindestens eine richtige Wortstammergänzung, *target hits*, in einer der postoperativen Nachbefragungen; n=42) signifikant höher als die spontane Wortstammergänzungshäufigkeit für zuvor nicht gehörte Worte (*distractor hit*) (p=0,016, einseitiger McNemar Test, s. Tabelle 3 und Tabelle 5).

<b>Pat. mit impliziten <i>target hits</i></b>	Ja	6
	Nein	36
<b>Pat. mit <i>distractor hits</i> im impliziten Test</b>	Ja	0
	Nein	42

Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit impliziten *target hits* für 1. und 2. postoperatives Interview, n=42; Anzahl der Patienten mit *distractor hits* im Test für implizite Gedächtnisbildung für 1. und 2. postoperatives Interview, n=42.

Im zweiten Test zum Nachweis von expliziter Erinnerung (*cued recall test*) beschrifteten die Patienten 2 Stunden nach Sedierungsende eine Liste, die fünf ausgeschriebene Test- und fünf Distraktor-Worte enthielt, welche im zuvor durchgeführten Tests zur impliziten Gedächtnisbildung den Patienten akustisch und visuell als Wortanfänge präsentiert worden waren. Unter Sedierung gehörte Worte machten sie durch das Hinzufügen eines „ja“ kenntlich. Insgesamt wurden von 8 Patienten 19 Worte markiert, bei welchen es sich um 14 Test- und 5 Distraktor-Worte handelte. 7 der 8 Patienten die Worte markiert hatten beschrifteten mindestens einen expliziten *target hit*. Die übrigen 13 Patienten konnten sich nicht explizit erinnern, Worte gehört zu haben. 24 Stunden nach Sedierungsbeendigung beschrifteten 5 Patienten insgesamt 14 Worte der ihnen vorgelegten neuen Wortliste, von denen 10 Test- und 4 Distraktor-Worte waren. Jeder der 5 Patienten die Worte als gehört markierten hatten mindestens einen expliziten *target hit*. 16 der befragten Patienten gaben an, keines der ihnen auf der Liste präsentierten Worte während der Sedierung gehört zu haben. Insgesamt hatten 7 von 21 Patienten mindestens einen expliziten *target hit* im *cued recall test* bei mindestens einem der postoperativen Interviews (s. Tabelle 5).

Das Auftreten *expliziter cued recall hits* in der intraoperativen Versuchsgruppe im Vergleich zu den *cued recall distractor hits* war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,063$ , einseitiger McNemar Test;  $p = 0,22$ , einseitiger Mann-Whitney U Test) (s. Tabelle 4 und Tabelle 5).

## Ergebnisse

	<b>Intraoperative Versuchsgruppe</b>	<b>Intraoperative Versuchsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe 2</b>
	Testworte ( <i>target hits</i> )	Distraktor-Worte ( <i>distractor hits</i> )	Testworte ( <i>target hits</i> )
Mittelwert der ergänzten Worte im <b><i>word stem completion test</i></b> pro Patient (implizite Gedächtnisbildung)	0,4 (±0,7)	0 (±0)	nicht getestet
Mittelwert der genannten „gehörten“ Worte im <b><i>free recall test</i></b> pro Patient (explizite Gedächtnisbildung)	0,1 (±0,4)	-	nicht getestet
Mittelwert der markierten „gehörten“ Worte im <b><i>cued recall test</i></b> pro Patient (explizite Gedächtnisbildung)	1,1 (±2,0)	0,4 (±0,9)	6,2 (±2,5)

Tabelle 4: Mittelwerte (± Standardabweichung) der ergänzten Wortstämme zu Testworten (*target hits*) und zu Distraktor-Worten (*distractor hits*) im Wortstammergänzungstest (*word stem completion test*) und in den Tests zur expliziten Gedächtnisbildung (*free recall* und *cued recall test*) pro Patient der intraoperativen Versuchsgruppe. Zum Vergleich sind die Ergebnisse der Kontrollgruppe 2 in der Tabelle mit aufgenommen. Die Mittelwerte ergeben sich aus den Ergebnissen für das 1. und 2. postoperatives Interview zusammen.

Ergebnisse

Zusammenfassung Ergebnisse postop. 1 und postop. 2				
Patient	Explizit ( <i>free recall</i> )	Explizit ( <i>cued recall</i> )	Implizit	Übereinstimmung ( <i>match</i> )
1		2	1	1
5		2		
8	1	1		
9	1	7	2	1
10	2	5		
11			1	
14		4	2	2
15			1	
20			1	
21		3		
<b>Anzahl der Patienten mit expliziten <i>target hits</i>, <i>target hits</i> bzw. <i>matches</i></b>	3	7	6	3

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse des 1. (postop. 1) und 2. postoperativen Interviews (postop. 2). Explizit (*free recall*): Anzahl der expliziten *target hits* auf die 5. Frage des Brice Interviews für t1 und t2; Explizit (*cued recall*): Anzahl der expliziten *target hits* bei den Wortlisten für t1 und t2; Implizit: Anzahl der der impliziten *target hits* im Wortstammerngänzungstest für t1 und t2; Übereinstimmung (*match*): Anzahl der Patienten mit mindestens einem expliziten (*free recall* bzw. *cued recall*) sowie einem impliziten *target hit*; Anzahl der Patienten mit expliziten *target hits*, *target hits* bzw. *matches*.

### 3.4 OAA/S vor und nach Wortpräsentation

Der bei den Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe erhobene OAA/S (*Observer's Assessment of Alertness / Sedation*) lag vor Wortpräsentation im Mittel bei 2,7 ( $\pm 0,6$ ) und nach Wortpräsentation bei 2,4 ( $\pm 0,8$ ) (s. Abbildung 3).

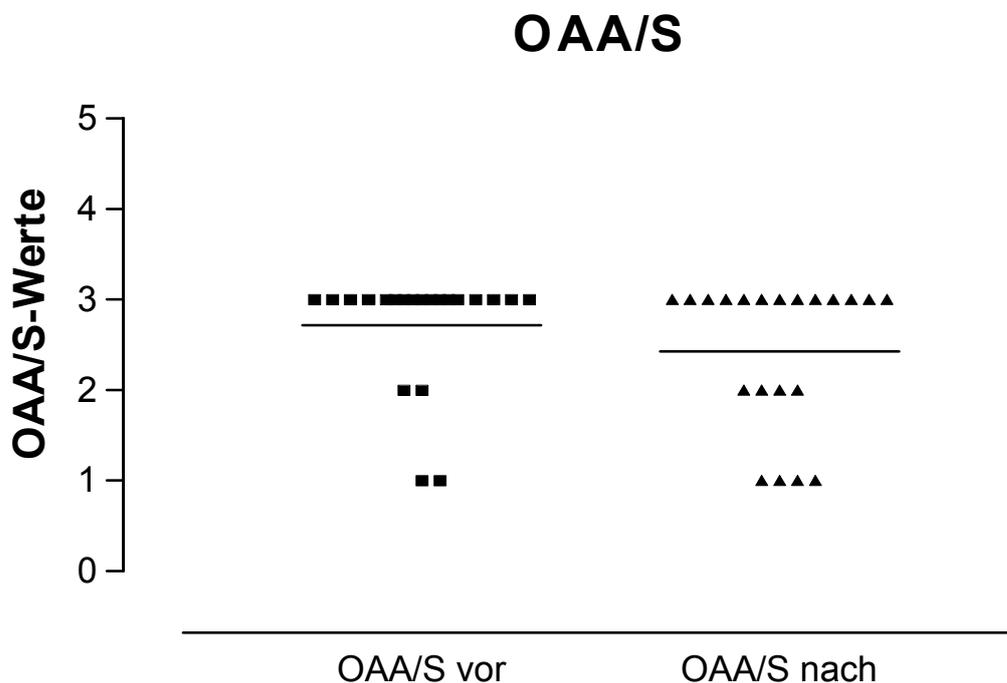


Abbildung 3: Vergleich des OAA/S vor Wortpräsentation und des OAA/S nach Wortpräsentation und Mittelwerte.

Der OAA/S der Patienten mit impliziter Gedächtnisbildung lag vor Wortpräsentation (vor) bei 2,8 ( $\pm 0,4$ ) und nach Wortpräsentation (nach) bei 2,7 ( $\pm 0,5$ ). Im Vergleich zu den Patienten ohne implizite Gedächtnisbildung (vor: 2,7 ( $\pm 0,7$ ), nach: 2,3 ( $\pm 0,9$ )) gab es keinen Unterschied.

Der OAA/S der Patienten mit expliziter Gedächtnisbildung lag vor wie auch nach Wortpräsentation bei 2,6 ( $\pm 0,8$ ). Im Vergleich zu den Patienten ohne explizite

## Ergebnisse

---

Gedächtnisbildung mit einem OAA/S von 2,8 ( $\pm 0,6$ ) vor und einem OAA/S von 2,4 ( $\pm 0,8$ ) nach Wortpräsentation war keine signifikante Abweichung zu erkennen.

Auch beim Vergleich des OAA/S Wertes der gesamten Patienten mit Gedächtnisbildung (explizite und implizite) (vor: 2,7 ( $\pm 0,7$ ), nach: 2,6 ( $\pm 0,7$ )) mit den intraoperativen Patienten ohne Gedächtnisbildung (vor: 2,7 ( $\pm 0,6$ ), nach: 2,3 ( $\pm 0,9$ )) gab es keinen Unterschied.

### 3.5 Verlauf von AAI, BIS und SEF<sub>95</sub> während der Wortpräsentation

Patient	Mittelwerte über die Dauer der Wortpräsentation		
	AAI	BIS	SEF <sub>95</sub>
1	16.4	71.1	17.7
2	89	96.2	28.2
3	27.8	81.3	21.1
4	18.4	75.5	18.3
5	27.6	76.6	24.5
6	28.1	62.8	16.8
7	27.2	86	27.6
8	9.8	66.6	15.8
9	33.4	87.9	23.8
10	44.9	82.8	26
11	29.5	71	20.3
12	20	70.6	21.2
13	35.8	94	26.6
14	42.7	78.4	24
15	60.9	82.6	26.8
16	36.3	81	21.5
17	21	77.8	23.4
18	34.6	86	25.8
19	32.2	81.7	23.4
20	33.2	81.6	24
21	21.7	70.4	24
<b>Median (25.-75. Perzentile)</b>	29.5 (21.35 - 36.05)	81 (71.05 – 84.4)	23.8 (20.7 – 25.9)

Tabelle 6: Mittelwerte der AAI-, BIS-, SEF<sub>95</sub>-Werte der intraoperativen Versuchsgruppe für die Dauer der Wortpräsentation und Median (25.-75. Perzentile) für alle Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe zusammen.

Die gemittelten AAI und BIS Werte für die Dauer der Wortpräsentation (18 min) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Gedächtnisbildung (explizit, implizit) und Patienten ohne Gedächtnisbildung (einfaktorielle Varianzanalyse) (s. Tabelle 7, s. Abbildung 4-7).

Die Ergebnisse der SEF<sub>95</sub>-Messung wurden nicht genauer ausgewertet, da die gemessenen Werte der Spektralen Eckfrequenz bei einer sedierenden Propofolkonzentration nicht aussagekräftig sind<sup>47</sup>.

	<b>Explizite</b>	<b>Implizite</b>	<b>Ohne</b>
<b>AAI</b>	25 (19-32)	33 (30-40)	28 (24-35)
<b>BIS</b>	73 (69-78)	80 (73-82)	82 (77-86)

Tabelle 7: AAI und BIS Median (25.-75. Perzentile) für die Dauer der Wortpräsentation (18 min) von Patienten mit expliziter, impliziter und ohne Gedächtnisbildung.

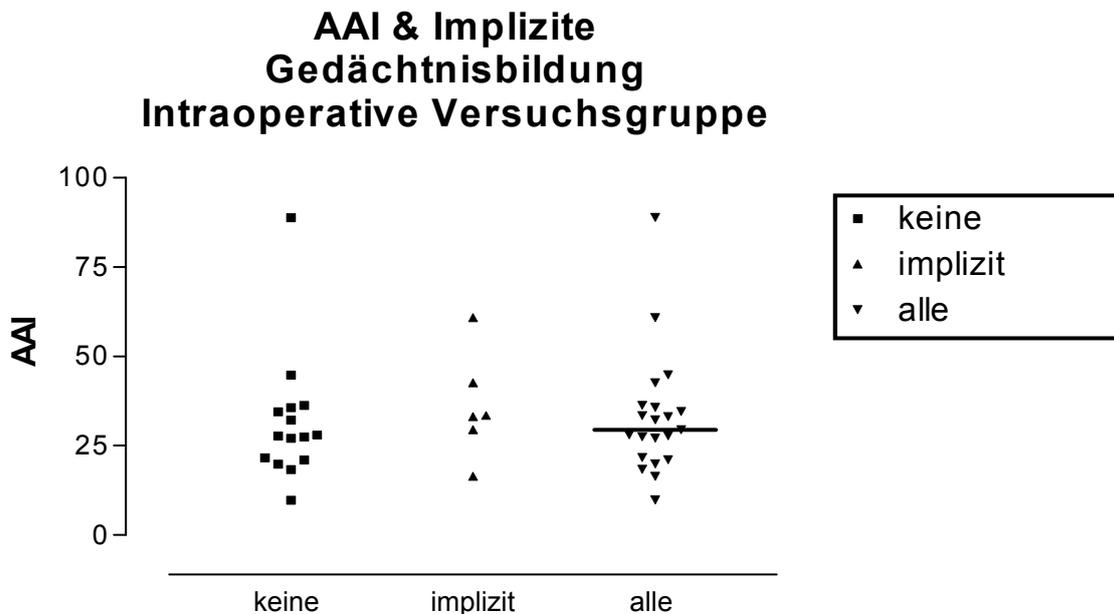


Abbildung 4: Vergleich der gemittelten AAI-Werte der intraoperativen Versuchsgruppe über die Dauer der Wortpräsentation für Patienten ohne implizite Erinnerung (keine), mit implizite Erinnerung (implizit) und für alle intraoperativen Patienten (alle).

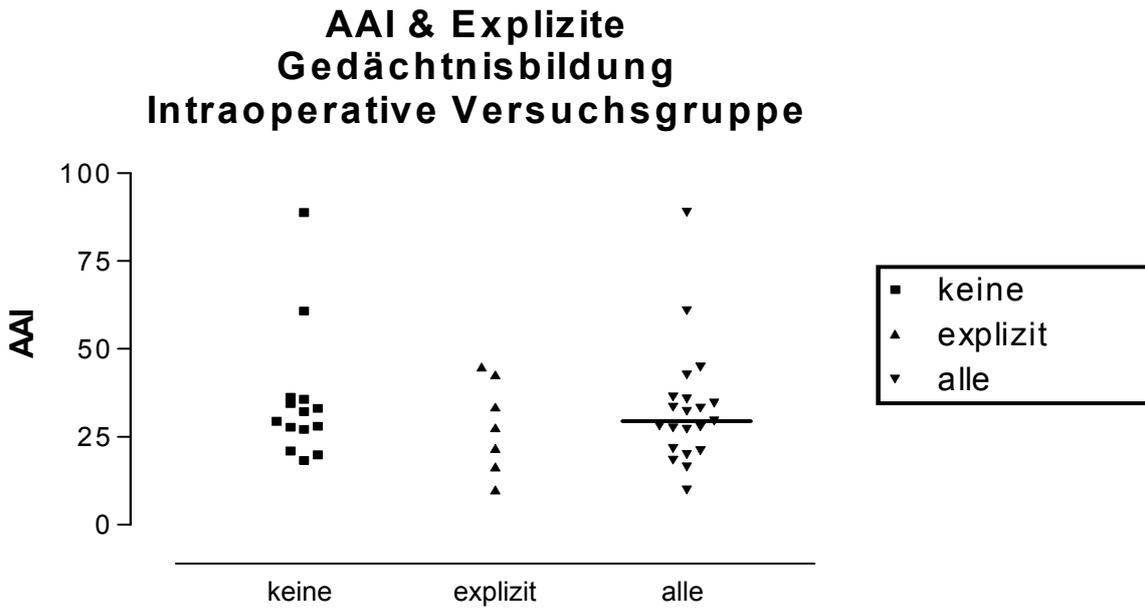


Abbildung 5: Vergleich der gemittelten AAI-Werte der intraoperativen Versuchsgruppe über die Dauer der Wortpräsentation für Patienten ohne explizite Erinnerung (keine), mit explizite Erinnerung (explizit) und für alle intraoperativen Patienten (alle).

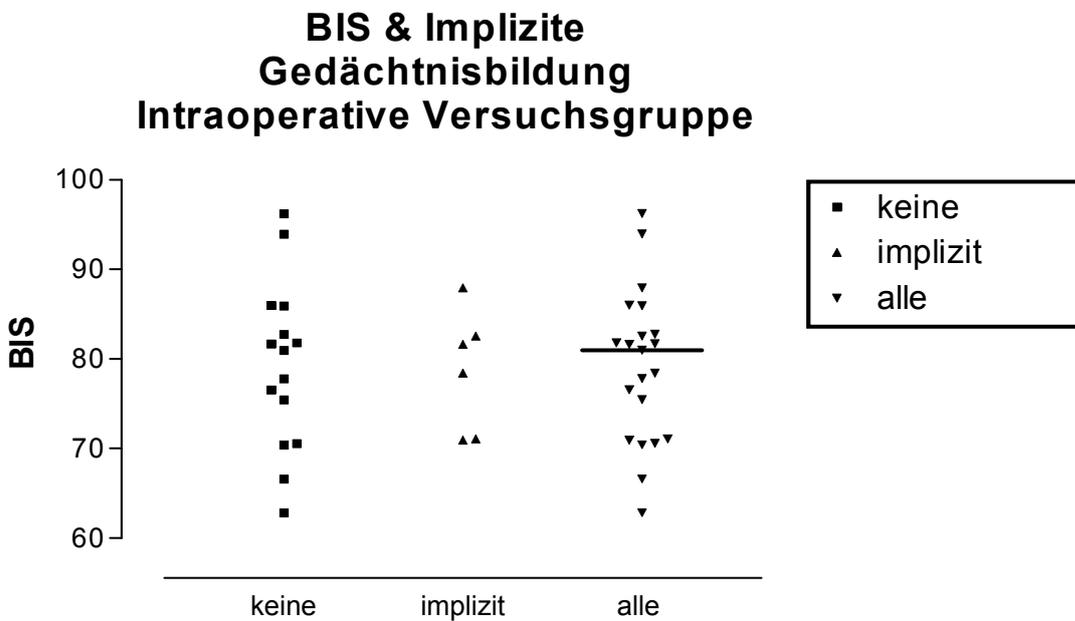


Abbildung 6: Vergleich der gemittelten BIS-Werte der intraoperativen Versuchsgruppe über die Dauer der Wortpräsentation für Patienten ohne implizite Erinnerung (keine), mit implizite Erinnerung (implizit) und für alle intraoperativen Patienten (alle).

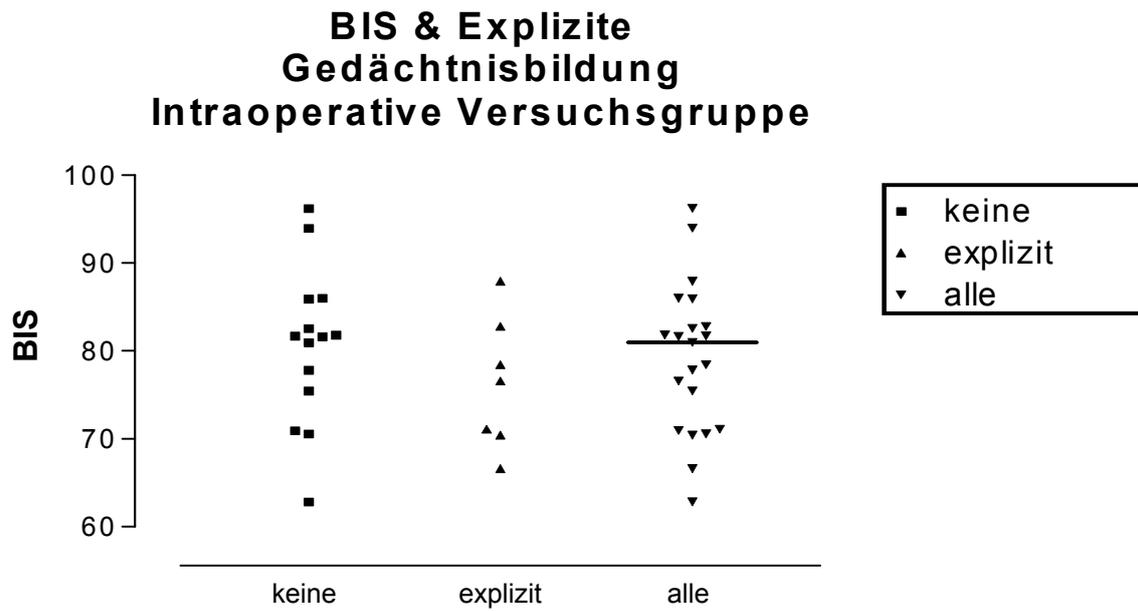


Abbildung 7: Vergleich der gemittelten BIS-Werte der intraoperativen Versuchsgruppe über die Dauer der Wortpräsentation für Patienten ohne explizite Erinnerung (keine), mit explizite Erinnerung (explizit) und für alle intraoperativen Patienten (alle).

**Patient 14 intraoperative Versuchsgruppe**

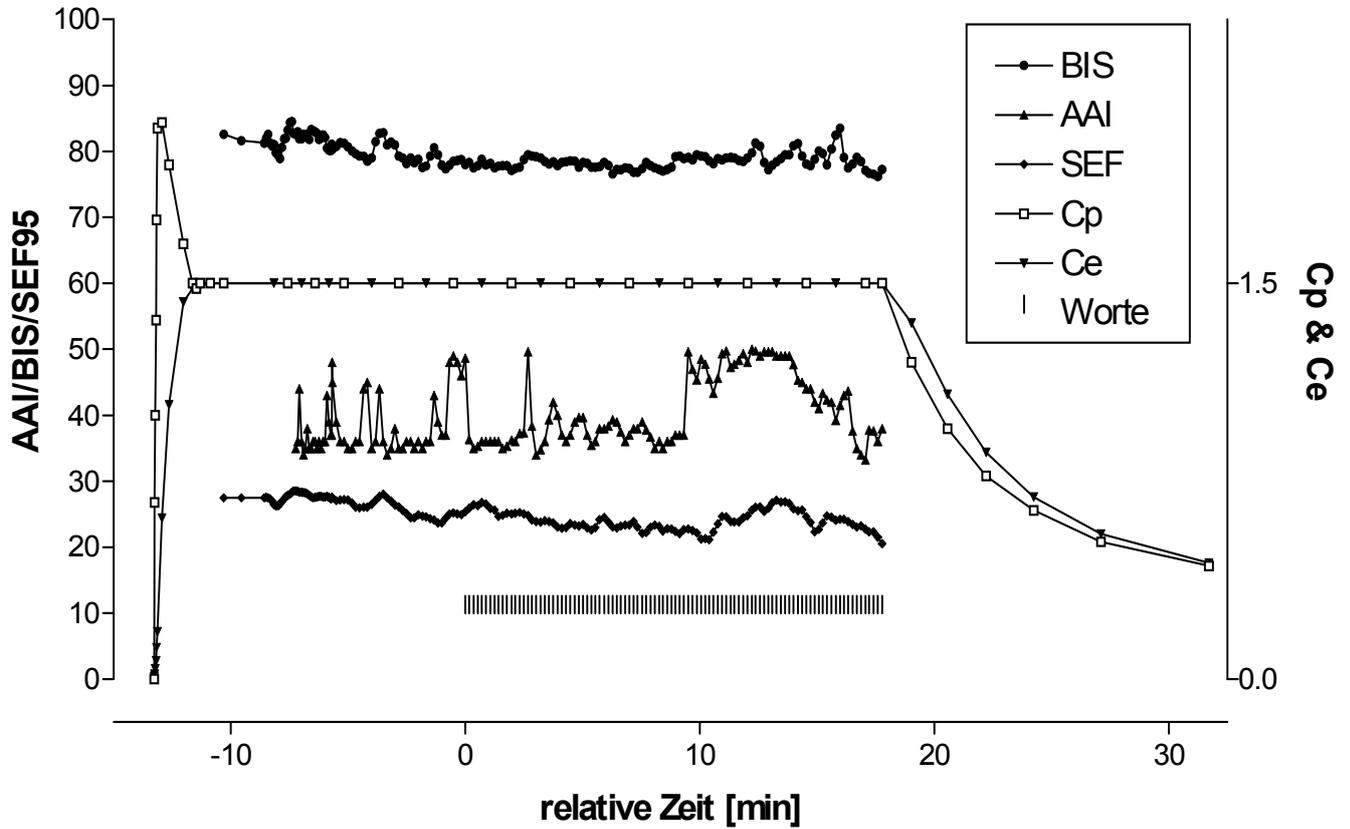


Abbildung 8: Gemessene AAI-, BIS-, SEF<sub>95</sub>-Werte, Propofolplasma- ( $C_p$ ) und Propofoleffektkompartimenkonzentration ( $C_e$ ), der relativen Zeit in Minuten und dem Zeitpunkt der präsentierten Worte während der Sedierungsphase des Patienten 14 der intraoperativen Versuchsgruppe.

### **3.6 Varianz des AAI und BIS während Wortpräsentation**

Der AAI und der BIS schwanken bei einigen Patienten über die Dauer der Wortpräsentation trotz einer konstanten Propofolkonzentration (s. Abbildung 8). Wir postulierten, dass eine erhöhte Varianz mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Gedächtnisbildung einhergeht. Die Varianz des AAI zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit (Median von 78, 25.-75. Perzentile von 12 – 109) und ohne Gedächtnisbildung (Median von 38, 25.-75. Perzentile von 28 – 87) (einseitiger Mann-Whitney U Test). Auch die Varianz des BIS war nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit (Median von 14, 25.-75. Perzentile von 7 – 24) und ohne Gedächtnisbildung (Median von 12, 25.-75. Perzentile von 3 – 23) (einseitiger Mann-Whitney U Test).

### **3.7 Ergebnisse der Bestimmung von Propofol aus Serum**

Insgesamt wurde bei 20 Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe eine venöse Blutprobe im „steady state“ direkt nach Wortpräsentation an dem Arm vorgenommen, über den der Patient nicht Propofol i.v. zugeführt bekam (s. Abbildung 9). Bei 2 Patienten war es nicht möglich gewesen aus der entnommenen Blutprobe die Propofolkonzentration zu bestimmen.

### Cplasma gemessen im Vergleich zu Cplasma errechnet

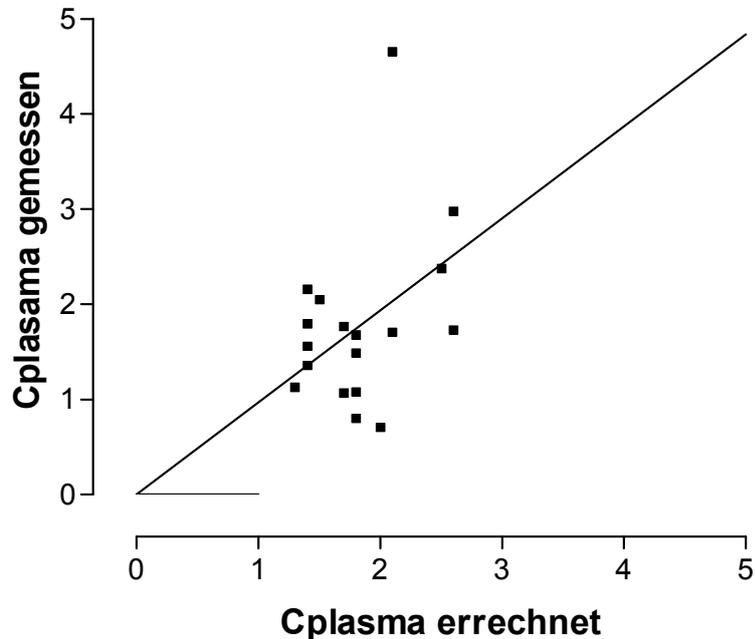


Abbildung 9: Gemessene Propofolplasmakonzentration ( $C_{\text{plasma}}$  gemessen) im Vergleich zu den errechneten Propofolplasmakonzentration ( $C_{\text{plasma}}$  errechnet) für alle Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe. Der Regressionskoeffizient der Korrelationsgeraden beträgt  $y = 0,9679 x$ .

Die Plasma-Propofolkonzentration variierte in der Patientengruppe mit Gedächtnisbildung (1,7 (Median); 1,1-2,4  $\mu\text{g/ml}$  (25.-75. Perzentile)) im Vergleich zu den Patienten ohne Gedächtnisbildung (1,7 (Median); 1,4-1,8  $\mu\text{g/ml}$  (25.-75. Perzentile)). Jedoch war der Median zwischen den zwei Patientengruppen nicht unterschiedlich (einseitiger Mann-Whitney U Test).

## 4. Diskussion

Mit dieser als Pilotstudie geplanten Arbeit sollte der Einfluss von Propofol in einer sedierenden, zum Bewusstseinsverlust führenden Konzentration auf die implizite (unbewusste) Gedächtnisbildung bei Patienten mit elektiven operativen Eingriffen überprüft werden.

Die Arbeitshypothesen der Studie waren:

1. Unter moderater Sedierung mit Propofol kann eine implizite Gedächtnisbildung stattfinden.
2. Die implizite Erinnerung an die unter Propofol sedierung dargebotenen akustischen Stimuli lässt sich durch geeignetes Narkosetiefenmonitoring vorhersagen.

Anhand des von Schnider<sup>33</sup> beschriebenen alterskorrigierten  $C_{50}$  für Eintreten des Bewusstseinsverlusts LOC fand die Berechnung der Propofol sedierungskonzentration jedes Patienten der Versuchsgruppe individuell statt (s. Material und Methoden, 2.3 Beschreibung der Narkoseführung und des pharmakokinetischen Modells). Um eine konstante Plasma- und Effektkompartimentkonzentrationen (*steady state*) aufrechtzuerhalten, kam eine zielwertkontrollierte Infusion (TCI) unter Verwendung des pharmakokinetischen Modells nach Marsh<sup>37</sup> zur Verwendung. Zehn Minuten nach Beginn der Sedierung nach Erreichen des *steady state* wurden den Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe akustische Stimuli (gesprochene Testworte) über Kopfhörer präsentiert. Eine kontinuierliche Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Gehirns fand während der Wortpräsentation durch Messung der akustisch evozierten Potentiale (AEP), des Bispektral Index (BIS) und der Spektralen Eckfrequenz (SEF<sub>95</sub>) statt.

Zwei postoperative Interviews, bestehend aus je zwei Tests zur Erfassung der Inzidenz von expliziter Gedächtnisbildung und einem Wortstammergänzungstest zur Bestimmung von impliziter Gedächtnisbildung, fanden zwei Stunden und vierundzwanzig Stunden nach Sedierungsbeendigung statt.

Die statistische Auswertung der Daten der intraoperativen Versuchsgruppe anhand des einseitigen McNemar Test zeigte eine statistische Signifikanz für die Häufigkeit impliziter *target hits* im Wortstamm-ergänzungstest im Vergleich zur spontanen Wortstamm-ergänzungshäufigkeit (*distractor hits*).

Damit nehmen wir unsere erste Hypothese an, dass bei Patienten unter moderater Sedierung mit Propofol eine implizite Gedächtnisbildung stattfindet und neutrale akustisch präsentierte Worte implizit erinnert werden.

Es war uns nicht möglich, die implizite Erinnerung an die unter Propofolsedierung dargebotenen akustischen Stimuli mit Hilfe von AAI-, BIS- und SEF<sub>95</sub>-Monitoring statistisch signifikant vorherzusagen. Auch konnte keine signifikante Korrelation zwischen impliziter bzw. expliziter Gedächtnisbildung im Vergleich zum gemessenen AAI-, BIS- und SEF<sub>95</sub>-Wert bestimmt werden.

Somit lehnen wir unsere zweite Arbeitshypothese ab, da wir über die gemessene Aktivität des Gehirns durch verschiedene technische Verfahren auf die mögliche implizite Gedächtnisbildung keinen Rückschluss ziehen konnten. Trotz der geringen Fallzahl der intraoperativen Versuchsgruppe nehmen wir die zweite Arbeitshypothese nicht an, da ein Anästhesie Monitor nur dann sinnvoll ist, wenn er (fast) jeden Fall von *awareness* identifiziert.

Wie auch mit dieser hier vorliegenden Studie haben sich in den vergangenen Jahren immer wieder internationale Forschungsgruppen an Hand unterschiedlicher systematischer Untersuchungen mit der Fragestellung der Gedächtnisbildung unter Narkose befasst. Jedoch kam es bei den Studien zu recht unterschiedlichen, teils statistisch signifikanten und auch teils nicht signifikanten Ergebnissen, für die eine Reihe von möglichen Ursachen diskutiert werden<sup>3,4</sup>.

Zwei veröffentlichte Metaanalysen über Gedächtnisbildung unter Allgemeinanästhesie von Merikle *et al.*<sup>3</sup> und Bonebakker *et al.*<sup>2</sup>, basierend auf den Daten von 2517 Patienten aus 44 Studien, nennen für die von einander abweichenden Resultate in diesem Forschungsbereich mehrere theoretische, praktische und methodische Gründe. Diese bestehen unter anderem in den unterschiedlichen Studiendesigns der einzelnen Studien, in Unterschieden bei der Auswahl der Patienten, der Größe der Studienpopulationen, der Auswahl der dargebotenen akustischen Stimuli, dem Zeitintervall zwischen den dargebotenen Stimuli, der Art der

postoperativen Befragung, der Zeitdauer zwischen der intraoperativen Wortpräsentation und der postoperativen Befragung, sowie der unterschiedlichen Narkoseführung mit zum Teil unterschiedlichen Anästhetika in variierenden Konzentrationen.

In die intraoperative Versuchsgruppe unserer Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen auf Grund des geplanten operativen Eingriffes zur Analgesie eine Spinalanästhesie (SPA) vorgesehen war. Hierdurch konnte nach Wirkungseintritt der Spinalanästhesie ausgeschlossen werden, dass Schmerzen als Weckreiz eine Rolle spielen. Darüber hinaus wurde ein konstanter Sedierungsgrad über die Dauer der Operation durch die kontinuierliche Applikation des Anästhetikums Propofol 10mg/ml mittels zielwertkontrollierter Infusion (*target controlled infusion*, TCI) (Base Primea®, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland) aufrechterhalten. Durch diese Methoden war das Auftreten einer inadäquaten Hypnose durch sich intraoperativ an Intensität verändernde Schmerzreize im Operationsgebiet bzw. an Wirkung nachlassende oder durch nicht ausreichend dosierte Narkosemedikamente weitgehend ausgeschlossen.

Zur Vorbeugung eines möglichen methodischen Fehlers bei der Auswahl der geeigneten akustischen Stimuli, welche in der intraoperativen Versuchsgruppe zur Verwendung kommen sollten, wurden die vorläufigen neutralen Testworte zunächst aus der aktuellen deutschsprachigen Fachliteratur zur Thematik der Untersuchung impliziter und expliziter Gedächtnisbildung mit Hilfe von Wortanfangs-Ergänzungsaufgaben für Substantive ausgewählt und daraufhin in einem Wortstammerngänzungstest an 51 postoperativen Patienten (Kontrollgruppe 1) an der Charité Campus Mitte getestet<sup>38-40</sup>. Dadurch konnte die spontane Wortstammerngänzungshäufigkeit der Testworte in einem vergleichbaren Patientenkollektiv wie dem der Kontrollgruppe 2 und dem der intraoperativen Versuchsgruppe ermittelt werden. Außerdem sollten so diejenigen Worte identifiziert werden, welche eine hohe spontane Wortstammerngänzungshäufigkeit (*base rate*) aufwiesen, um sie durch Worte mit einer niedrigeren Ergänzungshäufigkeit auszutauschen. Die Absicht dieser Untersuchung war, das Auftreten an zufälligen *target hits* weitgehend zu minimieren.

In einer Studie von Kerssens<sup>44</sup> mit 56 Patienten, die eine Anästhesie aus einer Kombination von Propofol und Alfentanil erhielten, konnte gezeigt werden, dass eine schwache explizite Gedächtnisfunktion für akustisch präsentierte Worte während eines durch Anästhetika

kontrollierten konstanten BIS-Wertes von 60 bis 70 besteht. Die Autoren gingen von einer den Testworten zugrunde liegenden spontanen Wortstammergänzungshäufigkeit (*base rate*) von 0,17 bis 0,33 (Median: 0,25) aus. Es ist zu erwarten, dass es bei Auswertung der Daten durch eine hohe *base rate* der Testworte zunehmend schwieriger wird, zwischen realer impliziter Gedächtnisbildung auf Grund unter Narkose akustisch präsentierter Worte und einer zufälligen richtigen Ergänzung der Wortanfänge (*distractor hits*) zu differenzieren.

Um in unserer hier vorliegenden Studie dies zu vermeiden, wurde eine *base rate* von 0,0 bis 0,06 mit einer mittleren Wortstammergänzung zu einem Testwort von 0,01 ( $\pm 0,017$ ) gewählt, um eine möglichst eindeutige Auswertung der Daten zu gewährleisten.

Im ersten Test zur Inzidenz von expliziter Erinnerung (Brice Interview) der postoperativen Interviews berichteten fünf Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe 2 Stunden, sowie 7 Patienten 24 Stunden nach Sedierungsende auf die 3. Frage des modifizierten Interviews nach Brice<sup>34</sup> zur Erfassung expliziter Gedächtnisbildung bezüglich Erinnerungen an die Zeit zwischen Sedierungsbeginn und Sedierungsende, dass sie eine Stimme gehört hätten. Von dieser Beobachtung wird auch in Studien von Kerssens<sup>44</sup> und de Roode<sup>48</sup> berichtet, wobei sich die jeweiligen Patienten in den genannten Studien nicht an den exakten Wortlaut des Gesprochenen erinnern konnten.

Die von uns dokumentierte explizite Erinnerung auf die 5. Frage des Interviews nach Brice (*free recall*), in der 3 Patienten je ein unter Sedierung gehörtes Testwort in einem der postoperativen Interviews nennen konnten, wurde so in keiner der uns vorliegenden Studien zuvor beschrieben<sup>3,4,14,44,48</sup>. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist wie zuvor bereits erwähnt allerdings nur bedingt möglich, da in den Studien verschiedene Studiendesigns mit unterschiedlichen Konzentrationen an Narkotika zur Verwendung gekommen waren.

In zwei Fällen (Patient 8 und Patient 10) dieser expliziten *free recall* Treffer bleibt zu diskutieren, ob dies „echte“ explizite *target hits* waren oder ob es sich um einen möglichen „Lerneffekt“ gehandelt haben könnte. Denn die genannten Worte befanden sich auf den bei der ersten postoperativen Nachbefragung vorgelegten ausgeschriebenen Wortlisten die im zweiten Test zur expliziten Erinnerung (*cued recall*) zur Verwendung gekommen waren.

Alle drei Patienten die einen expliziten *target hit* im Interview 24 Stunden nach OP im ersten Test (*free recall*) zur expliziten Erinnerung genannt hatten, markierten diese dann später

genannten Worte bereits im 1. Interview 2 Stunden nach OP im zweiten Test (*cued recall*) zur expliziten Erinnerung auf den ausgeschriebenen Wortlisten als „sicher gehört“.

Im dritten Fall (Patient 9) mit einem expliziten *target hit*, auf die 5. Farbe im Brice Interview im postoperativen Interview, 24 Stunden nach Sedierungsbeendigung erinnerte sich der Patient das Testwort „Reisig“ gehört zu haben und gab an, sich dieses Wort gemerkt zu haben, da es ihn an seine Kindheit erinnerte (Patient: „Reisig haben wir immer benutzt, um den Backofen anzufeuern“).

Levinson<sup>49</sup> schreibt in einer seiner Arbeiten, dass das Gehirn einen zensierenden Mechanismus besitze, der sorgfältig alle *inputs* überwache und äußert die Annahme, dass unter Narkose präsentierte persönlich relevante und bedeutsame Worte diese Zensur leichter passieren könnten. Den Unterschied zwischen bedeutsamen und neutralen Stimuli veranschaulicht er mit dem folgendem Beispiel: „Eine Mutter schläft. Ein Bus fährt vorbei, lässt die Mauern wackeln. Sie schläft weiter. Ihr Baby macht ein merkwürdiges Geräusch, woraufhin sie sofort aufwacht“<sup>50</sup>.

Konnte sich der Patient 9 das Wort Reisig besonders gut merken, da das Wort für ihn in einem persönlichen und wohlmöglich emotionalen Zusammenhang steht?

Diese Beobachtung lässt die Frage aufkommen, ob denn neutrale Worte wie in dieser Studie zur Verwendung gekommen die richtigen und optimalen akustischen Stimuli sind, um Gedächtnisbildung unter Allgemeinanästhesie zu untersuchen, oder ob es nicht besser wäre, emotionale und individuell bedeutsame Worte den Patienten unter Narkose zu präsentieren. Im Falle einer Untersuchung mit für jeden Patienten bedeutsamen, individuell ausgesuchten Worten wäre es allerdings recht schwer die dokumentierten Ergebnisse zu vergleichen und auszuwerten. Darüber hinaus stößt die Verwendung von emotional bedeutsamen Worten an ethische Grenzen, da mögliche gesundheitliche Konsequenzen für die Patienten nicht absehbar sind.

Im zweiten Test zur Inzidenz von expliziter Erinnerung, welcher chronologisch im postoperativen Interview direkt nach dem Test zum Nachweis von impliziter Erinnerung durchgeführt worden war, wurden von 8 Patienten im 1. postoperativen Interview 19 Worte als erinnert markiert. Bei diesen markierten Worten handelte es sich um 14 Test- und 5 Distraktor-Worte, also 14 richtig explizit erinnerte Treffer und 5 falsch erinnerte Treffer. Die übrigen 13 Patienten konnten sich nicht explizit erinnern, Worte gehört zu haben.

24 Stunden nach Sedierungsbeendigung beschrifteten 5 Patienten insgesamt 14 Worte der ihnen vorgelegten neuen Wortliste, von denen 10 Test- und 4 Distraktor-Worte gewesen waren. 16 der befragten Patienten gaben an, keines der Worte der ihnen präsentierten Liste während der Sedierung gehört zu haben. Der durchgeführte *cued recall* zeigte für die expliziten *target hits* der Befragung 2h und 24h postoperativ eine statistische Signifikanz für akustisch präsentierte Testworte im Vergleich zu Distraktor-Worten (einseitiger McNemar Test).

Bei der intraoperativen Versuchsgruppe im Wortstammerngänzungstest zur Erfassung impliziter Gedächtnisbildung wurde eine signifikant höhere *target hit* Rate für akustisch präsentierte Worte (Testworte) im Vergleich zur *distractor hit* Rate für unter Sedierung nicht präsentierte Worte (Distraktoren) beobachtet. Die Bestätigung der Arbeitshypothese dieser Studie, dass Patienten unter Propofolsedierung in der Lage sind, implizite Erinnerung an neutrale Worte, die während der Sedierung akustisch präsentiert worden waren, zu erinnern, steht im Einklang mit zuvor veröffentlichten Studien<sup>3-5,44,48</sup>.

So untersuchte zum Beispiel Lubke *et al.*<sup>5</sup> eine mögliche Abhängigkeit expliziter und impliziter Gedächtnisfunktion von einer zunehmenden Tiefe der Sedierung an 96 narkotisierten traumatologischen Patienten. Die Ergebnisse seiner Studie zeigten alleine einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Gedächtnisleistung bei abnehmenden BIS-Werten. Bei einem BIS von 40 bis 60 wurde eine signifikante implizite Erinnerung bestimmt, jedoch gab es keinen Nachweis für eine signifikante Inzidenz expliziter Erinnerung.

Eine weitere Studie von Lubke *et al.*<sup>6</sup> an 24 Patientinnen, die einer Notfall-Sektio unterzogen werden mussten, zeigten unter Messung der Hypnosetiefe mittels BIS implizite Erinnerung bei einem BIS höher als 70.

Auch Münte *et al.*<sup>51</sup> wiesen eine implizite Gedächtnisbildung an 32 narkotisierten Patienten nach, bei denen die Narkosetiefe mit dem Narcotrend-Monitor gemessen worden war. Als Beurteilungskriterium für implizite Gedächtnisbildung zog er die Lesegeschwindigkeit für zuvor unter Narkose präsentierte Geschichten heran. Bei der Messung der Lesegeschwindigkeit konnte keine Veränderung für während tiefer Sedierung präsentierte Geschichten beobachtet werden. Im Gegensatz hierzu gab es eine Zunahme der Lesegeschwindigkeit von 20 ms ( $\pm$  29 ms) pro Wort für inhaltliche Worte (z.B. Nomen, Verben, Adjektive), jedoch nicht für Funktionsworte (Konjunktionen, Präpositionen), welche

während leichter bis moderater Sedierung präsentiert worden waren. Diese Lesegeschwindigkeitszunahme für semantische Worte erklärt Münte damit, dass narkotisierte Patienten in der Lage sind, akustisch präsentierte Stimuli während leichter bis moderater Sedierung, aber nicht während tiefer Sedierung implizit zu verarbeiten.

Im Gegensatz hierzu fanden Lequeux *et al.*<sup>52</sup> in einer Studie mit 60 Patienten keinen Anhalt für explizite und implizite Erinnerung. Als Anästhetikum wurde Propofol verwendet dessen Konzentration bis zum Erreichen des *loss of consciousness* (keine Reaktion auf verbale Ansprache) gesteigert wurde. Die Propofoleffekt-kompartimentkonzentration lag im arithmetischen Mittel für die 20 Patienten der Versuchsgruppe bei 2,5 ( $\pm 0,6$ )  $\mu\text{g/ml}$ . Das unterschiedliche Studienergebnis im Vergleich zu der hier vorliegenden Studie ist am ehesten durch die von Lequeux *et al.* verwendete höhere Propofolkonzentration zu begründen.

Glass *et al.*<sup>53</sup> dokumentierten in einer durchgeführten Studie mit 72 Probanden für 50 % der Probanden einen vollständigen Verlust der expliziten Gedächtnisbildung (*free recall* und *cued recall*) bei einem gemessenen BIS von 86 und einer Propofolkonzentration von 0,43  $\mu\text{g/ml}$ .

Die Arbeitsgruppe von Leslie *et al.*<sup>47,54</sup> untersuchten ob der Bispektral Index (BIS) und die Spektrale Eckfrequenz ( $\text{SEF}_{95}$ ) die Unterdrückung des Lernens an 14 Probanden während Propofolanästhesie vorhersagen können. Hierzu wurden den Probanden Trivial-Pursuit® artige Fragen<sup>55</sup> nach der Anästhesie gestellt deren Antworten teils bereits während der Propofolanästhesie akustisch präsentiert worden waren. Leslie *et al.*<sup>47</sup> beobachtete einen 50% Verlust der expliziten Gedächtnisbildung bei einem BIS von 91 und einer Propofoleffekt-kompartimentkonzentration von 0,66 ( $\pm 0,1$ )  $\mu\text{g/ml}$ .

Obwohl wir in unserem verwendeten Test zur expliziten Gedächtnisbildung keinen statistisch signifikanten Nachweis erbringen konnten berichteten 8 Patienten bei mindestens einem der postoperativen Interviews davon Worte gehört zu haben. Von diesen 8 Patienten erzielten 3 Patienten mindestens einen expliziten *target hit* im *free recall test* in einem der postoperativen Interviews. Diese Ergebnisse sprechen gegen einen vollständigen Verlust expliziter Gedächtnisbildung in unserer intraoperativen Versuchsgruppe bei der ein BIS von 81 (71,05 – 84,4) (Median, 25.-75. Perzentile) und eine Propofoleffekt-kompartimentkonzentration von 1,7  $\mu\text{g/ml}$  dokumentierte wurde.

Dies steht im Einklang mit der Studie von Kerssens *et al.*<sup>44</sup> in der 56 Patienten teilnahmen. Kerssens *et al.* erfasste eine „schwache“ explizite Gedächtnisbildung bei 16 Patienten, die

sehr akkurat über die wörtlichen Kommandos berichteten, welche ihnen während der Sedierung gegeben worden waren. Keiner der Patienten konnte jedoch Worte nennen, die ihm zuvor vorgespielt worden waren. Ziel der Studie war es, einen BIS zwischen 60 und 70 durch eine angepasste Narkoseführung während der Wortpräsentation in der präoperativen Studienphase aufrecht zu erhalten. Der BIS-Mittelwert betrug für die Patienten der Studie von Kerssens *et al.* 64,0 ( $\pm 3$ ).

Die Studien von Glass *et al.*<sup>53</sup> sowie Iselin-Chaves *et al.*<sup>56,57</sup> zeigen eine Korrelation des gemessenen BIS mit Gedächtnisbildung. Ebenso dokumentierten Aceto *et al.*<sup>41</sup> und Schwender *et al.*<sup>26</sup> eine gute Korrelation der aufgezeichneten AEP-Parameter mit Gedächtnisbildung. Auch die Arbeit von Lovemann *et al.*<sup>58</sup> bestätigt eine mögliche Korrelation zwischen akustisch evozierten Potentialen und *awareness* während Propofolanästhesie. Lovemann äußert, dass die interindividuelle Variabilität der Messdaten zwischen den einzelnen Patienten ein limitierender Faktor für den praktischen Gebrauch des AEP sei.

In unserer Studie zeigten weder die Patienten mit expliziten *target hits* (*free recall test* und *cued recall test*) noch die Patienten mit impliziten *target hits* einen signifikanten Unterschied in den gemessenen AAI-, BIS-, und SEF<sub>95</sub>-Werten, gemittelt über die Dauer der intraoperativen Wortpräsentation (18min), verglichen zu den Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe ohne Gedächtnisbildung. Dieses Ergebnis lässt die Vermutung aufkommen, dass die hier zur Verwendung gekommenen abgeleiteten Indizes zur Bestimmung der Anästhesietiefe zwar zur Messung der Sedierung bzw. Narkose verwendbar sind jedoch keinen ausreichend sensitiven Indikator für mögliche Gedächtnisbildungsprozesse darstellen<sup>59</sup>. Eine mögliche Begründung dieser Beobachtung gibt die Studie von Veselis *et al.*<sup>60</sup> die zeigte, dass einige Anästhetika unterschiedliche Auswirkungen auf die Gedächtnisfunktion und die Sedierung haben, obwohl diese in einem engen Zusammenhang stehen.

Eine weitere mögliche Erklärung gibt die Arbeit von Jäntti<sup>61</sup>, in der er eine Begrenztheit der Aussagekraft für aus den Roh-EEG-Daten extrahierte Indizes nennt. Diese repräsentieren die Ereignisse im Gehirn laut Jäntti nur vage und seien nicht in der Lage, zu jedem Zeitpunkt der Messung die genaue Tiefe der Sedierung wiederzuspiegeln.

Merikle *et al.*<sup>4</sup> zeigt in seiner Metaanalyse anhand der Daten von 29 Studien mit insgesamt 1492 Patienten die Beziehung von Anzahl der dokumentierten *target hits* und dem zeitlichen Abstand zwischen postoperativer Testung und Operationsende.

Hierfür wurden die 29 Studien in 3 Gruppen je nach Zeitpunkt der postoperativen Befragung eingeteilt:

Gruppe 1: weniger als 12 Stunden (12 Studien mit insgesamt 708 Patienten),

Gruppe 2: zwischen 12 Stunden und 36 Stunden (10 Studien mit insgesamt 560 Patienten),

Gruppe 3: mehr als 36 Stunden (7 Studien mit insgesamt 224 Patienten)

zwischen Narkoseende und Nachbefragung.

Im Mittelwert aus impliziter und expliziter Gedächtnisbildung zeigt sich eine systematische Abnahme der nachweisbaren Gedächtnisbildung um so größer der Abstand zwischen Ende der Narkose und postoperativer Befragung ist.

Bei getrennter Auswertung der Daten in implizite und explizite Erinnerung zu den unterschiedlichen Zeitpunkten (weniger als 12 Stunden, zwischen 12 Stunden und 36 Stunden und mehr als 36 Stunden zwischen Narkoseende und Nachbefragung) findet man eine kontinuierliche Abnahme der expliziten Gedächtnisleistung im Vergleich zum zunehmenden Zeitabstand zum Narkoseende. Dies bedeutet, dass ein Maximum an expliziter Erinnerung bis zu 12 h nach Narkose zu verzeichnen ist. Bei Befragungen nach 12 bis 36 h nimmt die Gedächtnisleistung stetig ab. Wenn der Zeitabstand zwischen der Wortpräsentation (Lernphase) und dem Gedächtnistest (Testphase) mehr als 36 h beträgt, kann keine Inzidenz von expliziter Erinnerung gefunden werden. Somit unterliegt die explizite Gedächtnisbildung einer zeitlich begrenzten Nachweisbarkeitsdauer<sup>3,4</sup>. Die Inzidenz von impliziter Gedächtnisbildung zeigt ein Maximum für implizite Erinnerung zum Zeitpunkt weniger als 12 h nach Narkoseende. Im weiteren Verlauf 12 bis 36 h nach Sedierungsende fällt die Inzidenz auf beinahe null ab, um schließlich in Befragungen die später als 36h nach OP stattfinden, wieder tendenziell anzusteigen<sup>4</sup>.

Die in der vorliegenden Studie erfasste Inzidenz für explizite Gedächtnisbildung im Verhältnis zum Zeitpunkt der postoperativen Befragung zum Operationsende bestätigt die Ergebnisse der Metaanalyse Merikles<sup>4</sup>. In unserer untersuchten Studienpopulation wurde zunächst für den Zeitpunkt weniger als 12 Stunden eine absolute Anzahl von 15 expliziten *target hits* (*free recall* und *cued recall*) bei insgesamt 7 Patienten der intraoperativen Versuchsgruppe beobachtet. Für den Zeitpunkt 24h postoperativ gab es eine Inzidenz von 13 expliziten *target hits* (*free recall* und *cued recall*), die insgesamt 6 Patienten erzielt hatten.

In einer Studie von Sandin *et al.*<sup>8</sup> wurden 11785 Patienten, die sich einer Allgemeinanästhesie unterzogen hatten, zu 3 Zeitpunkten (vor verlassen des Aufwachraums, 1-3 Tage und 7-14 Tage nach dem operativen Eingriff) auf explizite Wachheit (*awareness*) hin interviewt. Insgesamt wurde eine Inzidenz von *awareness* von 0,18% bei Patienten, bei denen Muskelrelaxantien verwendet wurden, und eine Inzidenz von 0,1% bei Patienten, wo diese nicht verwendet worden waren, beobachtet. Zum Zeitpunkt des letzten Interviews (7-14 Tage postoperativ) wurden 18 Fälle von *awareness* dokumentiert. Nach dem ersten Interview berichteten nur 11 Patienten hiervon. Dieses Studienergebnis veranschaulicht, dass intraoperative Ereignisse einem Verarbeitungsprozess unterliegen, und dass ein postoperatives Interview direkt nach Operationsbeendigung nicht ausreicht, um die reelle Inzidenz von Gedächtnisbildung zu erfassen. Es wurde auch von zwei Patienten berichtet, die sich vorübergehend beim zweiten Interview nicht an die zuvor im ersten Interview berichtete *awareness* erinnern konnten. Dies zeigt, dass es keinen bekannten verlässlichen Zeitpunkt gibt, um alle Fälle von *awareness* zu erfassen und somit in Studien immer mehrere Interviews mit unterschiedlichem Abstand zur Anästhesiebeendigung durchgeführt werden sollten.

Durch in einigen Fällen nicht länger als 24 Stunden nach Operation dauernde Krankenhausaufenthalte unserer Versuchsgruppenpatienten war es nicht möglich, eine repräsentative Aussage für alle Patienten über die Gedächtnisfunktion jenseits von 24 Stunden postoperativ zu treffen.

Die Ergebnisse der Studie veranschaulichen, dass bei Patienten unter einer sedierenden Allgemeinanästhesie eine implizite Gedächtnisbildung für neutrale akustisch präsentierte Worte bei einem OAA/S  $\leq 3$  stattfindet. Dieses Ergebnis sollte jedoch unter Beachtung der hier zur Verwendung gekommenen begrenzten Studienpopulation der intraoperativen Versuchsgruppe (n=21) betrachtet werden.

Gestützt auf Arbeiten von Ghoneim<sup>62</sup>, Levinson<sup>49</sup> und auf die Aussage des Patienten 9 zur 5. Frage des Brice Interviews im postoperativen Interview 24 Stunden nach Sedierungsbeendigung, kann man die Hypothese aufstellen, dass individuell bedeutsame Worte einfacher zu einer impliziten, wie auch einer expliziten Gedächtnisbildung bei Patienten unter Sedierung führen können.

Abgesehen von der für das Individuum persönlichen Bedeutsamkeit der akustischen Stimuli könnten noch andere mögliche individuelle Einflussfaktoren der Patienten auf die jeweilige

implizite wie auch explizite Gedächtnisbildung Einfluss haben, beispielsweise die Intelligenz, die Gedächtnisleistung, die Motivation oder auch der „Lerntyp“ des jeweiligen Patienten. So ist bei einem Patienten mit vorwiegend akustischem Lernverhalten eher von einer Gedächtnisbildung bei rein akustischer Präsentation auszugehen als bei einem anderen Patienten, der eine höhere Sensitivität für visuelle, olfaktorische, taktile oder gustatorische Stimuli besitzt.

Die Sedierung bzw. Narkotisierung von Patienten ist während intensivmedizinischer Betreuung und operativen Eingriffen ein Standardverfahren. Die Abwesenheit von bewusster Erinnerung an die Zeit der Sedierung schließt nach derzeitiger Studienlage die Verarbeitung und das Memorieren intraoperativer akustischer Stimuli nicht aus.

Es besteht sogar die Möglichkeit, dass eben diese unbewusst verarbeitete Information einen größeren psychologischen Einfluss auf den Patienten haben kann, als wenn er sie bei vollem Bewusstsein erhalten hätte.

Klinische Studien an Patienten mit Amnesien zeigten, dass während einer bestimmten zeitlichen Phase im Gedächtnis gespeicherte Informationen das spätere Verhalten in einer anderen neuen Situation ohne bewusste Erinnerung an die „Lernphase“ Phase beeinflussen können<sup>63</sup>.

Im schlimmsten Fall kann es für den Patienten zu einer intraoperativen expliziten Wachheit kommen. In einer prospektiven, multizentrischen Studie in den USA mit den Daten von 19575 Patienten, die einen chirurgischen Eingriff unter Allgemeinanästhesie erhalten hatten, konnte Sebel *et al.* eine Inzidenz für *awareness* von 0,13% dokumentieren<sup>7</sup>. Diese Inzidenz ist tendenziell höher bei größeren ASA-Risikoklassen der Patienten und unabhängig vom Geschlecht und Alter<sup>7,14</sup>.

In einer Arbeit von Schneider über intraoperative Wachheit äußert er, dass eine Inzidenz zwischen 0,1 und 0,2% sehr wahrscheinlich eine weit zu geringe Zahl im Vergleich zum wirklichem Vorkommen von *awareness* sei, da die meisten Patienten mit intraoperativer Wachheit ihrem Anästhesisten hiervon nicht berichten würden<sup>9</sup>. Das Risiko für intraoperative Wachheit ist bei Anästhesieverfahren, bei denen Medikamente zur neuromuskulären Blockade verwendet werden, bei herzchirurgischen, notfallchirurgischen Operationen und in der Geburtshilfe bei Kaiserschnitten erhöht<sup>5,6,9,13</sup>. Diese höhere Inzidenz kann durch eine bewusst niedriger dosierte Narkose bei *Sectio caesarea*, um das Kind nicht zu schädigen, und

bei notfallmedizinischen chirurgischen Eingriffen, um das häufige Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität nicht zu verschlechtern, begründet werden<sup>9</sup>.

Eine intraoperative Wachheit kann für die betroffenen Patienten schwerwiegende Folgen haben und Beeinträchtigungen der Lebensqualität nach sich ziehen. Besonders belastend für die Betroffenen ist es, auf die eigene Lage während der „Anästhesie“ nicht aufmerksam machen zu können<sup>15</sup>. Als mögliche postoperative Symptome wurden Schlaflosigkeit, wiederkehrende Albträume, generalisierte Angstzustände, Reizbarkeit bis hin zu Suizidgedanken beschrieben. Im Einzelfall kann sich auch eine traumatische Neurose wie die Posttraumatische Belastungsstörung (*post-traumatic stress disorder*) entwickeln<sup>18,19</sup>.

Die Möglichkeit, dass äußere akustische Stimuli den scheinbar bewusstlosen Patienten Schaden zufügen könnten, sollte insbesondere durch medizinisches Personal, das in der Chirurgie bzw. Anästhesie tätig ist, bedacht werden.

Solange eine Vorhersagbarkeit von Gedächtnisbildung durch ein geeignetes qualitatives Monitoring noch nicht ausreichend möglich ist, könnten die Patienten im Fall einer zu flachen Anästhesie vor den Auswirkungen verbaler Äußerungen des medizinischen Personals und anderer akustischer Stimuli geschützt werden, indem standardisiert das Tragen eines Lärmschutzkopfhörers für alle Patienten, die eine Allgemeinanästhesie bekommen, eingeführt wird.

Nur durch bessere Kenntnis der Prozesse, die die bewusste wie auch unbewusste Gedächtnisbildung beeinflussen, kann das Risiko von *awareness* und Gedächtnisbildung in Narkose und deren mögliche negative Folge, verringert werden.

Durch ein geeignetes Monitoring unter Gewährleistung einer adäquaten Narkosetiefe können Anästhetika eingespart werden<sup>64</sup> und kürzere Aufwachzeiten resultieren<sup>65,66</sup>. Außerdem würden zukünftige zuverlässigere Monitore dazu beitragen eine intraoperative *awareness* zu vermeiden. Sowohl dies wie auch die kürzeren Krankenhausaufenthalte sind wiederum positive Einflussfaktoren auf die Lebensqualität der Patienten und könnten zudem einen Beitrag zur Kostensenkung im Gesundheitssystem leisten.

## 5. Zusammenfassung

Zur Vermeidung von Wachheitszuständen (*awareness*) während Allgemeinanästhesie wird elektrophysiologisches Monitoring wie zum Beispiel der EEG-Parameter BIS oder Parameter akustisch evozierter Potentiale wie der AAI verwendet. Einige Studien konnten zeigen, dass diese Messmethoden zu einer Reduzierung von *awareness* in den beobachteten Studienpopulationen führten. Es ist jedoch nicht bekannt ob EEG und AEP Monitoring auch das *awareness* Risiko für den einzelnen Patienten anzeigen kann. In dieser Studie verglichen wir die Aussagekraft des EEG Parameters, BIS (Bispektral Index), mit dem AEP Anästhesie Monitor zur Vorhersage von impliziter sowie expliziter Gedächtnisbildung bei Patienten unter Propofolsedierung.

Nach schriftlicher Einwilligung wurden 21 Patienten (ASA I-III) in die intraoperative Versuchsgruppe (Gruppe 3) der Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten im Rahmen des geplanten chirurgischen Eingriffs eine Spinalanästhesie (SPA) zur intraoperativen Analgesie. Zur Sedierung wurde unter Verwendung des pharmako-kinetischen Modells nach Marsh eine Konzentration an Propofol 10mg/ml mittels zielwert-kontrollierter Infusion (*target controlled infusion*, TCI) gegeben, die bei der Hälfte der Patienten zum Bewusstseinsverlust führt ( $C_{50}$ ). Nach Erreichen des *steady states* wurde den Patienten 10 Testworte 10-mal in randomisierter Abfolge über Kopfhörer akustisch vorgespielt. Über die Dauer der Wortpräsentation wurden BIS und AEP gemessen. Durch Interviews 2 Stunden sowie 24 Stunden postoperativ wurde anhand unterschiedlicher Testverfahren (*word stem completion test*, *cued recall test*, *free recall test*) die Inzidenz von impliziter und expliziter Gedächtnisbildung dokumentiert.

Unter der zur Verwendung gekommenen Sedierung wurde im einseitigen McNemar Test eine statistische Signifikanz für die Häufigkeit richtig ergänzter Testworte (*target hits*) im Wortstammerngänzungstest zum Nachweis impliziter Erinnerung für zuvor unter Sedierung präsentierte Worte im Vergleich zu nicht präsentierten Worten (Distraktoren) erfasst. Die ermittelten BIS- und AEP-Mediane zeigen keinen signifikanten Unterschied beim Vergleich

von Patienten mit und ohne Gedächtnisbildung. Trotz des Propofol *steady states* kommt es zu Schwankungen des BIS und AEP die zwischen Patienten mit und ohne Erinnerung nicht signifikant sind (einseitiger Mann-Whitney U Test). Auch die dokumentierten OAA/S Werte und die im Plasma gemessenen Propofolkonzentrationen der einzelnen Patienten zeigen keine Korrelation mit dem Auftreten von Gedächtnisbildung.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es unter einer Propofol sedierung zu einer signifikanten impliziten Gedächtnisbildung kommen kann. Die zur Verwendung gekommenen Narkosemonitore sind bei einer Sedierung mit Propofol nicht sensitiv genug um beim individuellen Patienten eine Vorhersage über eine mögliche Gedächtnisbildung zu treffen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Schwender, D., Kaiser, A., Klasing, S., Faber-Zullig, E. & W., G. Anesthesia with flunitrazepam/fentanyl and isoflurane/fentanyl. Unconscious perception and mid-latency auditory evoked potentials. *Anaesthetist* **43(5)**, 289-97 (1994).
2. van der Laan, W. H. et al. Therapeutic suggestion has not effect on postoperative morphine requirements. *Anesth Analg* **82**, 148-52 (1996).
3. Bonebakker, A. E., Jelacic, M., Passchier, J. & Bonke, B. Memory during general anesthesia: practical and methodological aspects. *Conscious Cogn* **5**, 542-61 (1996).
4. Merikle, P. M. & Daneman, M. Memory for unconsciously perceived events: evidence from anesthetized patients. *Conscious Cogn* **5**, 525-41 (1996).
5. Lubke, G. H., Kerssens, C., Phaf, H. & Sebel, P. S. Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* **90**, 670-80 (1999).
6. Lubke, G. H., Kerssens, C., & Sebel, P. S. Memory Formation during General Anesthesia for Emergency Cesarean Sections. *Anesthesiology* **92 (4)**, 1029-1034 (2000).
7. Sebel, P., T.A., B., M.M., G., I.J., R. & R.E., P. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth Analg* **99(3)**, 833-839 (2004 Sep).
8. Sandin, R. H., Enlund, G., Samuelsson, P. & Lenmarken, C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* **355**, 707-11 (2000).
9. Schneider, G. Intraoperative Awareness/Intraoperative Wachheit. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **38**, 75-84 (2003).
10. Moerman, N., Bonke, B. & Oosting, J. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* **79**, 454-64 (1993).
11. Ghoneim, M. M. Awareness during anesthesia. *Anesthesiology* **92**, 597-602 (2000).
12. Bogetz, M. S. & Katz, J. A. Recall of surgery for major trauma. *Anesthesiology* **61**, 6-9 (1984).

13. Schneider, G., Gelb, A. W., Schmeller, B., Tschakert, R. & Kochs, E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices--bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* **91**, 329-35 (2003).
14. Ghoneim, M. M. & Block, R. I. Learning and consciousness during general anesthesia. *Anesthesiology* **76**, 279-305 (1992).
15. Osterman, J. E., Hopper, J., Heran, W. J. & Keane, T. M. Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* **23(4)**, 198-204 (2001).
16. Sigalovsky, N. Awareness under general anesthesia. *Aana J* **71**, 373-9 (2003).
17. Schwender, D. et al. Conscious awareness during general anaesthesia: patients' perceptions, emotions, cognition and reactions. *Br J Anaesth* **80**, 133-9 (1998).
18. Schmidt, G. N. & Bischoff, P. [Neuromonitoring for estimating the depth of narcosis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* **39**, 33-63 (2004).
19. Meyer, B. C. & Blacher, R. S. A traumatic neurotic reaction induced by succinylcholine chloride. *N Z Med J* **61**, 1255-61 (1961).
20. Ekman, A., Lindholm, M. L., Lennmarken, C. & Sandin, R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* **48**, 20-6 (2004).
21. Myles, P. S., Leslie, K., McNeil, J., Forbes, A. & Chan, M. T. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* **363**, 1757-63 (2004).
22. Schraag, S., Bothner, U., Gajraj, R., Kenny, G. N. & Georgieff, M. The performance of electroencephalogram bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. *Anesth Analg* **89**, 1311-5 (1999).
23. Gajraj, R. J., Doi, M., Mantzaridis, H. & Kenny, G. N. Analysis of the EEG bispectrum, auditory evoked potentials and the EEG power spectrum during repeated transitions from consciousness to unconsciousness. *Br J Anaesth* **80**, 46-52 (1998).
24. Gajraj, R. J., Doi, M., Mantzaridis, H. & Kenny, G. N. Comparison of bispectral EEG analysis and auditory evoked potentials for monitoring depth of anaesthesia during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* **82**, 672-8 (1999).

25. Mantzaridis, H. & Kenny, G. N. Auditory evoked potential index: a quantitative measure of changes in auditory evoked potentials during general anaesthesia. *Anaesthesia* **52**, 1030-6 (1997).
26. Schwender, D., Kaiser, A., Klasing, S., Peter, K. & Poppel, E. Midlatency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* **80**, 493-501 (1994).
27. Thornton, C. et al. The auditory evoked response as an indicator of awareness. *Br J Anaesth* **63**, 113-5 (1989).
28. Drummond, J. C. Monitoring depth of anesthesia: with emphasis on the application of the bispectral index and the middle latency auditory evoked response to the prevention of recall. *Anesthesiology* **93**, 876-82 (2000).
29. Yli-Hankala, A. Clinical value of hypnosis monitoring. *Clinical Window/ International web journal for medical professionals/ [www.clinicalwindow.net](http://www.clinicalwindow.net)* (2001).
30. Kerssens, C., Klein, J. & Bonke, B. Awareness. Monitoring versus Remembering what happened. *Anesthesiology* **99(3)**, 570-5 (2003).
31. Ekman, A., Lindholm, M.-L., Lennmarken, C. & Sandin, R. H. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* **48**, 20-26 (2004).
32. Myles, P. S., K., L., McNeil, J. & Forbes, A. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* **363**, 1757-63 (2004).
33. Schnider, T. W. M., C. F. et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* **90**, 1502-16 (1999).
34. Brice, D. D. H., R. R. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* **42**, 535-542 (1970).
35. Kox, W. J., Spies, C. "*Check-up Anästhesiologie*" *Standards Anästhesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Notfallmedizin* (Springer Verlag, Berlin, 2003).
36. Ghoneim, M. M., & Mewaldt, S. P. Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology*, 926-938 (1990).
37. Marsh, B., White, M., Morton, N. & Kenny, G. N. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* **67**, 41-8 (1991).

38. Meier, B. & Eckstein, D. J. Experimentiermaterial für die Untersuchung impliziter und expliziter Gedächtniseffekte mit der Wortanfangs-Ergänzungsaufgabe. *Sprache & Kognition* **17**, 89-105 (1998).
39. Ott, R. & Scholz, O. B. Wortnormen der Bedrohlichkeit und Bekanntheit für 197 körperbezogene deutsche Substantive. *Sprache & Kognition* **17**, 214-223 (1998).
40. Krüger, T. Eine Normierung der Ergänzung deutscher Wortanfänge zu Substantiven mit fünf oder sechs Buchstaben. *Sprache & Kognition* **17**, 51-72 (1998).
41. Aceto, P., Valente, A., Gorgoglione, M., Adducci, E. & De Cosmo, G. Relationship between awareness and middle latency auditory evoked responses during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth* **90**, 630-5 (2003).
42. Doi, M., Gajraj, R. J., Mantzaridis, H. & Kenny, G. N. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* **78**, 180-4 (1997).
43. Rampil, I. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* **89** (4), 980-1002 (1998).
44. Kerssens, C., Lubke, G. H., Klein, J., van der Woerd, A. & Bonke, B. Memory function during propofol and alfentanil anesthesia: predictive value of individual differences. *Anesthesiology* **97**, 382-9 (2002).
45. Pragst, F., Maurer, H. H., Hallbach, J. & Staerk, U. in *Klinisch-toxikologische Analytik, Verfahren und Interpretation* (ed. Wiley-VCH) S 49-95 (Külpmann, W.R., Weinheim, Germany, 2002).
46. Herzler, M., Herre, s. & Pragst, F. Selectivity of Substance Identification by HPLC-DAD in Toxicological Analysis using a UV Spectra Library of 2682 Compounds. *Journal of Analytical Toxicology* **27**, 233-242 (2003).
47. Leslie, K., Sessler, D. I., Schroeder, M. & Walter, K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* **81**, 1269-74 (1995).
48. de Roode, A. et al. A comparison of the effects of propofol and midazolam on memory during two levels of sedation by using target-controlled infusion. *Anesth Analg* **91**, 1056-61 (2000).
49. Levinson, B. W. States of awareness during general anaesthesia. Preliminary communication. *Br J Anaesth* **37**, 544-6 (1965).

50. Levinson, B. W. in *Memory and awareness in anesthesia* (ed. Sebel, P., Bonke B., Winograd E.,) 498-500 (Englewood Cliffs, Prentice-Hall, 1993).
51. Munte, S. et al. Implicit memory varies as a function of hypnotic electroencephalogram stage in surgical patients. *Anesth Analg* **97**, 132-8, table of contents (2003).
52. Lequeux, P. Y., Cantraine, F., Levarlet, M. & Barvais, L. Absence of explicit and implicit memory in unconscious patients using a TCI of propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* **47**, 833-7 (2003).
53. Glass, P. S. et al. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* **86**, 836-47 (1997).
54. Leslie, K., Sessler, D. I., Schroeder, M. & Walters, K. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* **81**, 1269-74 (1995).
55. Chortkoff, B. S., Bennett, H. L. & Eger, E. I., 2nd. Does nitrous oxide antagonize isoflurane-induced suppression of learning? *Anesthesiology* **79**, 724-32 (1993).
56. Iselin-Chaves, I. A. M. F., Ron MD; Sebel, Peter S. MD, BS, PhD, FFARCS; Howell, Scott MD. The Effect of the Interaction of Propofol and Alfentanil on Recall, Loss of Consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg* **87** (4), 949-955 (1998).
57. Iselin-Chaves, I. A., El Moalem, H. E., Gan, T. J., Ginsberg, B. & Glass, P. S. Changes in the auditory evoked potentials and the bispectral index following propofol or propofol and alfentanil. *Anesthesiology* **92**, 1300-10 (2000).
58. Loveman, E., Van Hooff, J. C. & Smith, D. C. The auditory evoked response as an awareness monitor during anaesthesia. *Br J Anaesth* **86**, 513-8 (2001).
59. Struys, M. M. et al. Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* **96**, 803-16 (2002).
60. Veselis, R. A., Reinsel, R. A. & Feshchenko, V. A. Drug-induced amnesia is a separate phenomenon from sedation: electrophysiologic evidence. *Anesthesiology* **95**, 896-907 (2001).
61. Jantti, V. From crystal ball towards cognitive anaesthesiology. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**, 273-6 (2005).

62. Ghoneim, M. M. Drugs and Human Memory (2)/Clinical, Theoretical, and Methodologic Issues. *Anesthesiology* **100**, 1277-1297 (2004).
63. Graf, P. & Schacter, D. L. Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **11**, 501-18 (1985).
64. Rinaldi, S., Consales, G., Gallerani, E., Ortolani, O. & De Gaudio, A. R. A-line autoregression index monitoring to titrate inhalational anaesthesia: effects on sevoflurane consumption, emergence time and memory. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**, 692-7 (2005).
65. Weber, F., Seidl, M. & Bein, T. Impact of the AEP-Monitor/2-derived composite auditory-evoked potential index on propofol consumption and emergence times during total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil in children. *Acta Anaesthesiol Scand* **49**, 277-83 (2005).
66. White, P. F. et al. Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology* **100**, 811-7 (2004).

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Danksagung

Hier möchte ich mich bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Benno Rehberg-Klug und Herrn Daniel Hadzidiakos für die Vergabe des Themas und die sehr gute Betreuung. Ihre stets geduldige, hilfreiche und freundliche Unterstützung sowie ihre konstruktive Kritik haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein weiterer Dank geht an Dr. med. Jan Baars und Dr. med. Karl Herold, die mich mit Tipps und Anregungen versorgt haben.

Noch einmal vielen Dank für die gute Zusammenarbeit.

Ich danke allen Ärztinnen und Ärzten sowie dem anästhesiologischen Pflegepersonal der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité Campus Mitte für die Unterstützung dieser Arbeit.

Herzlichen Dank an meine Eltern, Brüder, Freunde und Verwandte, welche mich in der Zeit der Erstellung der Dissertation unterstützten.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Steffen Petersen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Überprüfung des Auftretens von impliziter Gedächtnisbildung bei Patienten mit Spinalanästhesie und intraoperativer Sedierung mit Propofol“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 05.08.05

Steffen Petersen