

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

DISSERTATION

Implizite und Explizite Gedächtnisbildung bei
Propofol-Remifentanil Anästhesie

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nadja Granholm
geb. Horn

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. B. Rehberg-Klug
2. Priv.-Doz. Dr. med. H. Wartenberg
3. Priv.-Doz. Dr. med. W. Boemke

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Einleitung.....	1
1.1 Intraoperative Wachheit und Gedächtnisbildung in Narkose.....	1
1.2 Posttraumatisches Stressyndrom (PTSD).....	2
1.3 Gedächtnismodelle.....	3
1.4 Einfluß auf Nachweis und Auftreten von Gedächtnisbildung.....	5
1.4.1 Psychologische Testverfahren.....	5
1.4.2 Die Prozessdissoziationsprozedur nach Jacoby und das Modell nach Buchner.....	6
1.4.3 Postoperativer Abfragezeitpunkt.....	7
1.5 Überwachung der Narkosetiefe.....	7
1.5.1 Klinische Einschätzung der Narkosetiefe.....	8
1.5.2 EEG-basiertes Narkosetiefenmonitoring	9
1.5.2.1 BIS.....	9
1.5.2.2 Cerebral State Monitor.....	10
1.6 Einfluss des chirurgischen Stimulus auf die intraoperative Gedächtnisbildung.....	12
1.7 Aufgabenstellung.....	13
2 Methodik.....	15
2.1 Patientenauswahl.....	15
2.2 Gedächtnistest.....	16
2.2.1 Anwendung des Wortstammeendigungstestes und der Prozessdissoziationsprozedur nach Jacoby ²²	16
2.2.2 Erstellung der Wortlisten.....	18
2.2.3 Ablauf Wortstammeendigungstest.....	18
2.2.4 Durchführung des Wortabspiels.....	20
2.3 Vorbereitung des Patienten.....	21
2.4 Intraoperative Messung der Narkosetiefe.....	22
2.5 Narkoseregime.....	23
2.6 Berechnung der Anteile explizite und implizite Erinnerung	24
2.6.1 Formeln zur Berechnung der Gedächtnisbildungseffekte nach Jacoby ²²	25

2.6.2 Das erweiterte multinomiale Modell (EMM) nach Buchner ²⁸	25
2.7 Technischer Aufbau.....	26
2.7.1 Bearbeitung der Primärdaten mit Rugloop II [®] und Labgrab [®]	26
2.8 Statistik	27
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Demographische Daten.....	28
3.2 Narkoseführung.....	30
3.2.1 Studiengruppe.....	30
3.2.2 Kontrollgruppe.....	31
3.3 Analgesie zur Narkoseausleitung	32
3.4 Effektkompartimentkonzentration von Propofol und Remifentanyl im Zeitraum des Wortabspiels.....	32
3.5 Medikation im Aufwachraum.....	32
3.6 Häufigkeit der Gedächtnisbildung in Abhängigkeit von der Anwendung eines Narkosetiefenmonitors (CSM).....	33
3.7 Häufigkeit der Gedächtnisbildung nach der Narkosetiefe	35
3.7.1 Gedächtnisbildung bei Patienten mit tiefer Narkose (BIS \leq 39.4) und adäquater Narkose (BIS \geq 39.5) während des Wortabspiels	35
3.7.2 Gedächtnisbildung bei Patienten mit tiefer (CSI \leq 39.4) und adäquater Narkose (CSI \geq 39.5) und während des Wortabspiels.....	37
3.8 Gedächtnisbildungseffekte in Abhängigkeit vom Chirurgischen Stimulus.....	39
3.8.1 Gedächtnisbildung vor und nach Hautschnitt	39
3.9 Ergebnisse zur Gedächtnisbildung unter Einbeziehung des Modells nach Buchner.....	40
3.10 Postoperatives Interview.....	41
3.11 Postoperative Schmerzen.....	42
4 Diskussion.....	44
4.1 Vergleich der Ergebnisse	44
4.1.1 Anwendung unterschiedlicher Anästhesieregime.....	49
4.2 Das erweiterte multinomiale Modell (EMM) nach Buchner ²⁸	51
4.3 Intraoperative Gedächtnisbildung: Stand der Forschung und ihre Einschränkungen.....	52
4.4 Träumen.....	55
4.5 Diskussion der Methodik.....	56
4.6 Schlußfolgerungen.....	62
5 Zusammenfassung.....	65
6 Literaturverzeichnis.....	67

Inhaltsverzeichnis

Lebenslauf.....	75
Danksagung.....	76
Erklärung.....	77
Publikation.....	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Explizites und Implizites Gedächtnis modifiziert nach Ghoneim M, Drugs and Human Memory Part 1, Anesthesiology, V 100, No 4, Apr. 2004.....	4
Abbildung 2: Verteilung der targets und distractors im Einschluss- und Ausschlusstest.....	17
Abbildung 3: Beispiel für Abspiel der Wortlisten.....	21
Abbildung 4: Ausschlussursachen (n) für das gesamte Patientenkollektiv	30
Abbildung 5: Aufteilung der Patienten geordnet nach den intraoperativen medianen BIS-Wertebereichen ($BIS \leq 39.4$, $BIS \geq 39.5$) während des intraoperativen Wortabspiels.....	35
Abbildung 6: Aufteilung der Patienten geordnet nach den intraoperativen medianen CSI-Werten ($CSI \leq 39.4$, $CSI \geq 39.5$) während des Wortabspiels. Der farblich unterlegte Balken zeigt die empfohlene Narkosetiefe (CSI 40-60).....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zahlenwerte des Cerebral State Index für die Definition verschiedener „Stadien der Anästhesietiefe“.....	10
Tabelle 2: Patientencharakteristika (MW ± SD) und Daten der perioperativen Zeit (Median, 25. - 75. Perzentile).....	29
Tabelle 3: Komedikation im Aufwachraum (Median, 25. – 75. Perzentile).....	33
Tabelle 4: Vergleich der Gedächtnisbildung in Studien- und Kontrollgruppe (MW ± SD).....	34
Tabelle 5: Median-BIS (25. – 75. Perzentile) während des Wortabspiels.....	36
Tabelle 6: Gedächtnisbildungseffekte (MW ± SD) bei Patienten mit medianem BIS ≤ 39.4 und BIS ≥ 39.5 während des Wortabspiels.....	37
Tabelle 7: Median-CSI (25. – 75. Perzentile) während des Wortabspiels.....	38
Tabelle 8: Gedächtnisbildungseffekte (MW ± SD) bei Patienten mit medianem CSI < 39.4 und CSI > 39.5.....	39
Tabelle 9: Vergleich der Hit Rate (MW ± SD) vor und nach Hautschnitt.....	40

Abkürzungsverzeichnis

ASA	Risikoeinstufung der American Society of Anaesthesiologists
BIS	bispektraler Index
ca.	circa
CSI	Cerebral State Index
CSM	Cerebral State Monitor [®]
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	Englisch
etc.	et cetera
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LM	Larynxmaske
M	Menge
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
Min.	Minuten
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
n	Anzahl

Abkürzungsverzeichnis

ng	Nanogramm
NIBD	Nicht-invasive Blutdruckmessung
OP	Operation
PRST	Klinische Bewertung der Narkosetiefe anhand von Blutdruck, Herzfrequenz, Schweißproduktion und Tränensekretion (pressure, heart rate, sweating, tears)
PTSD	Posttraumatisches Stressyndrom
ROC	Wiedererlangung des Bewusstseins nach Ende der Narkose (return of consciousness)
SD	Standardabweichung des Mittelwertes
s.o.	siehe oben
sog.	Sogenannt
SOP	standardisierte Arbeitsanweisung (standard operating procedures)
TCI	Target Controlled Infusion
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
u.a.	unter anderem
WS	Wortstamm
χ^2 -Test	Chi-Quadrat Test
V	Volumen
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Intraoperative Wachheit und Gedächtnisbildung in Narkose

Zu den grundlegenden Zielen der Allgemeinanästhesie gehören sowohl die Bewusstlosigkeit einschließlich der Vermeidung von intraoperativer Wachheit (engl. awareness) und von Erinnerungen an Ereignisse der intraoperativen Phase, als auch die Analgesie während der Durchführung des chirurgischen Eingriffs bei adäquater Muskelrelaxation. Die Überwachung der Tiefe der Allgemeinanästhesie gehört somit zu den Hauptaufgaben des Anästhesisten. Bei ungenügender Narkosetiefe kann es zu intraoperativer Wachheit und zur Erinnerung an Ereignissen im Operationssaal kommen.

In der Anästhesie wird zwischen 2 Prozessen der Gedächtnisbildung während der Allgemeinanästhesie unterschieden: explizite und implizite Gedächtnisbildung. Eine Einteilung dieser Wachheitsphänomene während der Narkose, die auch den wahrscheinlich unabhängig voneinander arbeitenden expliziten und impliziten Gedächtnissystemen Rechnung tragen, findet sich bei Jones¹.

1. Keine Wachheit
2. Wachheit ohne Erinnerung
3. Wachheit mit unbewusster (impliziter) Erinnerung
4. Wachheit mit bewusster (expliziter) Erinnerung

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser unterschiedlichen intraoperativen Wachheitszustände wird von 1. bis 4. immer kleiner. Darüber hinaus wird auch das Vorkommen einer impliziten (unbewussten) Gedächtnisbildung diskutiert, bei der keine Wachheitsphase erinnerlich ist. Bislang ist nicht eindeutig geklärt, ob diese implizite Gedächtnisbildung tatsächlich auf kurzzeitigen Wachheitsphasen bei unzureichender Narkosetiefe beruht, welche aufgrund einer postoperativen Amnesie nicht bewusst erinnert werden, oder ob hier eine tatsächliche unbewusste Gedächtnisbildung bei adäquater Narkosetiefe vorliegt². Möglich sind dabei kurzzeitige Phasen intraoperativer Wachheit bei flacher Anästhesie (Bispektralindex BIS > 60)³, als auch eine bestehende Hörverarbeitung bei adäquater Narkosetiefe.

Unvollständiger Bewusstseinsverlust unter Allgemeinanästhesie ist eine der Urängste sowohl für Patienten als auch für Anästhesisten⁴. In einer Reihe von Studien zeigte sich eine Inzidenz von 0,1-0,2 % für *awareness* bei Allgemeinanästhesie. So fanden Sebel et al. in einer Studie mit 19 575 Patienten in 0,13 % der Fälle Wachheitserlebnisse⁵. In der Kinderanästhesiologie wurde eine höhere Inzidenz mit 0,8 % bei einer Studie mit 1250 Kindern im Alter von 5-12 Jahren beschrieben⁶. Jedoch scheinen die postoperativen Folgen intraoperativer Wachheit bei Kindern weniger schwerwiegend zu sein als bei Erwachsenen^{6,7}. Die Wahrscheinlichkeit von *awareness* mit Schmerzempfinden wird in der Literatur mit unter 0,03 % angegeben^{8,9}.

Es gibt operative Eingriffe und Bedingungen, die mit einer erhöhten Inzidenz intraoperativer Wachheit einhergehen. Aufgrund der hämodynamischen Instabilität bei traumatologischen und kardiochirurgischen Eingriffen ist bei diesen Patientengruppen das Risiko der Hypotension höher. Daher ist die Dosierung von Anästhetika meist geringer im Vergleich zu anderen operativen Eingriffen und birgt ein erhöhtes Risiko für intraoperative Wachheit und Gedächtnisbildung. Bei kardiochirurgischen Operationen beträgt die Inzidenz intraoperativer Wachheit 1,1-23 %^{10,11}. Dagegen zeigte Dowd¹², dass unter Anwendung moderner Anästhesietechniken die Inzidenz intraoperativer Wachheit in der Kardiochirurgie lediglich 0,3 % beträgt. Bei Traumapatienten mit Notfalloperationen wurde explizite Erinnerung in 11-43 % der Fälle nachgewiesen^{10,11}. Lubke et. al konnten in einer Traumastudie¹³ implizite Erinnerung bei adäquater Narkosetiefe (BIS 40-60) nachweisen, jedoch keine explizite Erinnerung. Bei Kaiserschnittentbindungen in Allgemeinanästhesie beträgt die Inzidenz 0,4 %⁸. Allgemein bergen eine erhebliche Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens sowie starre Bronchoskopie ein erhöhtes Risiko für flache Narkosestadien und somit für Gedächtnisbildungsprozesse. Die Anwendung von Muskelrelaxanzien⁷ erhöht die Inzidenz intraoperativer Wachheit, da Abwehrbewegungen als Zeichen unzureichender Anästhesie nicht möglich sind.

1.2 Posttraumatisches Stressyndrom (PTSD)

Nachhaltige Auswirkungen auf den Patienten infolge expliziter Erinnerung sind möglich, beispielsweise ist die Entwicklung eines Posttraumatischen Stressyndroms bekannt. Mögliche Inhalte intraoperativer Wachheitszustände sind akustische, taktile oder visuelle Wahrnehmungen, Lähmungsgefühl bei Muskelrelaxation, Schmerz sowie starke Angst- bzw. Panikgefühle¹⁴. Am häufigsten ist akustische Wahrnehmung und das Erlebnis von Schwäche oder Lähmung. Patienten erinnern häufiger negativ assoziierte Gesprächsinhalte, welche die eigene Person oder

den medizinischen Zustand betreffen. Die körperlichen und mentalen Folgen von intraoperativer Wachheit sind komplex und können sich sowohl als Schmerz als auch in Form psychischer Veränderungen äußern¹⁵. Die Entwicklung des Posttraumatischen Stresssyndroms (PTSD) ist eine mögliche Konsequenz, gekennzeichnet durch wiederkehrende Alpträume, Schlafstörungen, Angst und Reizbarkeit, Beschäftigung mit dem Tod, Sorge um die Gesundheit, Wiedererleben des Ereignisses, Vermeidungsverhalten, Schreckreaktionen, Überaufmerksamkeit und Gereiztheit. Betroffene durchleben in Alpträumen Teile der Operation und erleben in flashbacks Lähmung, Erstickung, Schmerz und Gespräche des Operationspersonals. In der Folge vermeiden sie Krankenhäuser, Ärzte, sogar das zu-Bett-gehen¹⁶. PTSD beschreibt somit die körperliche und psychische Manifestation eines Psychosyndroms nach einem schwerwiegenden traumatisierenden Ereignis, in diesem Falle die als extrem belastend empfundene Wachheit während der Narkose. Da der Betroffene seine Symptome meist nicht als direkte Konsequenz der intraoperativen Wachheit begreift, können diese Patienten indirekt auffällig werden über psychiatrische Fragestellungen oder Diagnosen¹⁷. Weit häufiger als intraoperative Wachheit ist das Vorliegen impliziter Gedächtnisbildung, welche postoperativ durch den Patienten nicht bewusst erinnert und verbalisiert werden kann. Die Inzidenz impliziter Erinnerung variiert und wird in der Literatur mit 7-16 %^{18;19;20} bei adäquater (BIS 40-60) bis leichter (> 60) Anästhesie angegeben. Diese liegt höher als die explizite erinnerbare Wachheit (0,13 %)⁵ und die bewußte (explizite) Erinnerung an intraoperativ präsentierte Worte mit 4 % bei einem medianen intraoperativen BIS-Wert von 40-60 und 5 % bei BIS > 60²⁰. Die Folgen impliziter Gedächtnisbildung sind bis heute nicht genau bekannt.

1.3 Gedächtnismodelle

Im Folgenden soll ein Überblick aus der neuropsychologischen Literatur das Verständnis der Begriffe explizite und implizite Gedächtnisbildung vereinfachen²¹. Bei Ghoneim²¹ wird das Langzeitgedächtnis (LZG) als ein aus mehreren Komponenten bestehendes Modell beschrieben (Abbildung 1). Die stark schematisierte Abbildung berücksichtigt nicht vollständig, dass die Gedächtnisfunktion einerseits noch weitere Hirnregionen involviert und andererseits eine Hirnregion an mehreren Prozessen beteiligt sein kann. Die Aufteilung bezieht sich auf verschiedene Parameter: zeitliche (Kurzzeit- versus Langzeitgedächtnis), den Bewußtseinsgrad (explizit versus implizit) und Gedächtnisinhalte (Ereignisse versus Fakten). Der wichtigste

Unterschied ist der zwischen dem expliziten (bewussten oder deklarativen) Gedächtnis und dem impliziten (unbewussten oder nicht-deklarativen) Gedächtnis.

Das explizite Gedächtnis enthält Gedächtnisinhalte, die direkt verbalisiert werden können. Es wird nochmals unterteilt in ein semantisches Gedächtnis mit kontextfreiem Faktenwissen und in ein episodisches Gedächtnis mit abgespeicherten Ereignissen mit Zeit- und Ortsbezug.

Dem impliziten Gedächtnis liegen unterschiedliche Wahrnehmungen oder Tätigkeiten zugrunde, die zu messbaren Ergebnissen in Testverfahren führen, aber keine bewusste Erinnerung an etwas darstellen. Implizites Gedächtnis bezieht sich auf Wissen über Sprache und unbewusstes passives Wissen in einem assoziativen und semantischen Kontext unabhängig von Zeit und Raum²¹. Der Begriff des prozeduralen Gedächtnisses bezeichnet ein Gedächtnissystem, welches das Erlernen und unbewusste Reproduzieren motorischer Fertigkeiten umfasst. Das prozedurale Gedächtnis wird oft als Synonym für das implizite Gedächtnis verwendet²¹.

In der folgenden Abbildung sind unter den verschiedenen Gedächtnisformen deren wichtigste assoziierte Hirnstrukturen angegeben²¹.

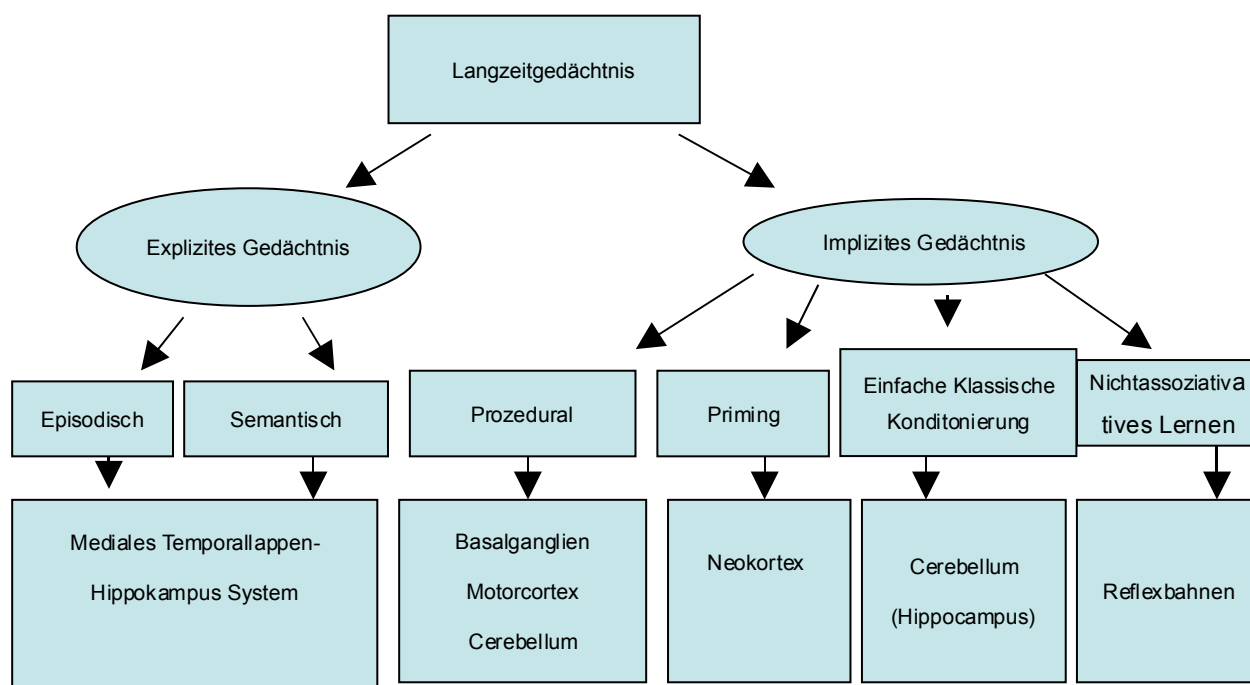


Abbildung 1: Explizites und Implizites Gedächtnis modifiziert nach Ghoneim M, *Drugs and Human Memory Part 1, Anesthesiology, V 100, No 4, Apr. 2004*

1.4 Einfluß auf Nachweis und Auftreten von Gedächtnisbildung

In den vorangehenden Ausführungen wurde das Phänomen des unvollständigen Bewusstseinsverlustes während einer Allgemeinanästhesie, unterteilt in implizite und explizite Gedächtnisbildung, samt deren möglicher Folgen am Beispiel des PTSD erklärt. Dabei ist zu beachten, dass es verschiedene Faktoren gibt, die einerseits die Auftretenshäufigkeit und andererseits die Nachweishäufigkeit von Gedächtnisbildung in Narkose beeinflussen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit bisheriger Studien. Zu den Faktoren, die das Auftreten von Gedächtnisbildung beeinflussen, gehören die Narkostiefe, das gewählte Narkoseregime sowie das Auftreten von chirurgischem „Stress“, zum Beispiel im Rahmen der chirurgischen Stimulation bei Hautschnitt. Der Nachweis der Gedächtnisbildung ist von der Testdurchführung abhängig. Hier sind wichtig das gewählte psychologische Testverfahren und der postoperative Abfragezeitpunkt, welches im Folgenden näher erläutert wird.

1.4.1 Psychologische Testverfahren

Es existiert eine Vielzahl psychologischer Testverfahren zur Messung bewusster und unbewußter Gedächtnisbildungseffekte. Einen Überblick hierüber gibt die Arbeit von Merikle³, die in direkte und indirekte Tests unterteilt. Diese Einteilung orientiert sich an der Anweisung durch den Untersucher und nicht an dem zugrunde liegenden Gedächtnisprozess. Die Annahme ist, dass bei einem direkten Test bewusstes explizites Gedächtnis getestet wird, während bei einem indirekten Test unbewusstes implizites Gedächtnis getestet werden soll.

Die Gleichsetzung eines Gedächtnisprozesse mit einem Gedächtnistest ist jedoch nicht möglich³. Eine Testleistung kann also bei einem direkten Test auch durch unbewusstes Gedächtnis beeinflusst werden. Umgekehrt wird ein indirekter Test auch durch explizites Gedächtnis beeinflusst. Das heißt es gibt weder einen Test, der nur implizites noch einen der ausschliesslich explizite Gedächtnisprozesse erfasst. Tatsächlich beinhalten Gedächtnistests in unterschiedlichem Ausmaße Anteile von bewussten (expliziten) und unbewussten (impliziten) Prozessen²².

Zur Erforschung unbewusster Gedächtnisprozesse wird die Anwendung indirekter Tests empfohlen³. Der *forced choice recognition*-Test²³, der *free-association* Test und der

Wortstammeendigungstest² gelten als ausreichend sensitiv um implizite Gedächtnisprozesse unter Allgemeinanästhesie zu testen²⁴.

Der Wortstammeendigungstest ist ein häufig verwendetes indirektes Testverfahren, bei dem den Probanden (Patienten) zwei- bis dreibuchstabile Wortanfänge (von zuvor gehörten und nicht-gehörten Worten) präsentiert werden, die zu sinnvollen Wörtern ergänzt werden sollen. Werden von den Patienten bestimmte Worte signifikant häufiger ergänzt als von der Kontrollgruppe, wird das als Hinweis auf implizite und/oder explizite Erinnerung gewertet.

1.4.2 Die Prozessdissoziationsprozedur nach Jacoby und das Modell nach Buchner

Einen wesentlichen Fortschritt für die Anwendung des Wortstammeendigungstests bedeutete die Arbeit von Jacoby²², der mit der Einführung der Prozessdissoziationsprozedur (*process dissociation procedure*, PDP) klar explizite und implizite Gedächtnisprozesse voneinander unterscheidet. Hierbei wird sowohl eine Trennung zweier grundlegender Gedächtnisprozesse als auch deren Anteil am Ergebnis eines Gedächtnistests ermöglicht. Das bedeutet, dass der Beitrag expliziter und impliziter Gedächtnisprozesse in einem Testverfahren gezeigt wird. Der Wortstammeendigungstest wird unter Verwendung der Prozessdissoziationsprozedur (*process dissociation procedure*, PDP) nach Jacoby²² als die zurzeit sensitivste Methode betrachtet und gilt im Bereich der anästhesiologischen Forschung für dieses Thema als „Goldstandard“.

Die PDP wurde in vielen Studien angewendet, um das Auftreten von intraoperativer Gedächtnisbildung zu untersuchen und um somit zwischen impliziter und expliziter Gedächtnisbildung zu unterscheiden^{13;25-27}. Lubke¹³ konnte zeigen, dass mit abnehmender Narkosetiefe die Wahrscheinlichkeit für Gedächtnisbildung steigt. In Lubkes Arbeit konnte unter Verwendung der PDP unter Einbeziehung eines Wahrscheinlichkeitsmodells nach Buchner²⁸ das Auftreten impliziter Gedächtnisbildung nachgewiesen werden. Das sogenannte *extended measurement* Modell (EMM) nach Buchner²⁸ berücksichtigt im Gegensatz zum Original-Modell nach Jacoby die Möglichkeit, dass die Ergebnisse der PDP durch bestimmte Tendenzen im Antwortverhalten sowie durch Raten der Versuchsperson verzerrt werden.

Aufgrund der oben dargestellten Ergebnisse wurde in der vorliegenden Arbeit der Wortstammeendigungstest in Verbindung mit der PDP angewendet. Zusätzlich wurde das

Modell nach Buchner²⁸ zur Berechnung des impliziten Gedächtnisses hinzugezogen, welches die Ratevariable *g* (*guessing*) und die *base rate* (spontane Wortergänzungshäufigkeit) einkalkuliert. Bisherige Forschungsergebnisse, die den Wortstamm (WS)-Ergänzungstest und die PDP anwendeten, beziehen sich zumeist auf geringe Patientenpopulationen von 40-80 Patienten^{26;27;27;29}, während es nur wenige Forschungsergebnisse gibt, die bei größeren Studienpopulationen mit 90-120 Patienten^{13;20;30} erhoben wurden. Die vorliegende Studie wurde daher mit einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv von 160 Patienten durchgeführt.

1.4.3 Postoperativer Abfragezeitpunkt

Ebenso wie das psychologische Testverfahren hat auch der postoperative Abfragezeitpunkt nach der Durchführung eines Wortabspiels Einfluß auf den Nachweis intraoperativer Gedächtnisbildung. Das beschrieb Merikle³ in einer Metaanalyse anhand von 44 Studien mit insgesamt 2517 erwachsenen Patienten mit einem allgemeinchirurgischen operativen Eingriff. Bei Befragungen innerhalb von 12 Stunden nach der Operation konnten direkte Testverfahren signifikante Gedächtnisbildungseffekte nachweisen. 12-36 Stunden nach der Operation zeigten sowohl indirekte als auch direkte Testverfahren signifikante Gedächtnisbildungseffekte. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der vorliegenden Studie der postoperative Abfragezeitpunkt nach 6-24 Stunden gewählt. Nach mehr als 36 Stunden konnte kein Testverfahren signifikante Gedächtniseffekte aufweisen. Es gab Hinweise dafür, dass langfristige Gedächtniseffekte auch nach 36 Stunden nachweisbar waren, falls ein persönlicher Bezug zu dem verwendeten Wortmaterial bestand.

Um das Auftreten intraoperativer Wachheit und Gedächtnisbildung im Rahmen einer Narkose zu verhindern, wird der Überwachung der Narkosetiefe besonderes Interesse innerhalb der Anästhesiologie gewidmet. Neben der Kontrolle klinischer Parameter ist die Anwendung eines Narkosetiefenmonitors möglich.

1.5 Überwachung der Narkosetiefe

Seit der Durchführung von Allgemeinanästhesien wurde versucht die Narkosetiefe zu überwachen. Die Allgemeinanästhesie ist ein medikamentös induzierter Zustand der Bewusstlosigkeit (Hypnose), dem nach Bedarf Schmerzausschaltung (Analgesie) und Muskeler schlaffung (Relaxation) hinzugefügt werden. Das Herbeiführen der Bewusstlosigkeit

(Einleitung), die intraoperative Überwachung und schließlich das Beenden der Narkose (Ausleitung) gehören zu den wesentlichen Aufgaben des Anästhesisten während einer Allgemeinanästhesie. Im Rahmen einer balancierten Anästhesie werden neben Hypnotika vor allem Opiate als starke Analgetika eingesetzt. Muskelrelaxanzien können die Operationsbedingungen verbessern und reflektorische Muskelbewegungen unterdrücken. In der vorliegenden Studie wurde als Hypnotikum Propofol, als Opiat Fentanyl und als Muskelrelaxanz Cisatracurium verabreicht.

Da die intraoperative Gedächtnisbildung von der Narkosetiefe abhängig ist, wird diese im Folgenden näher erörtert. Eine zu „oberflächliche Anästhesie“ mit unzureichender Schmerzausschaltung, Stressabschirmung oder intraoperativer Wachheit ist genauso unerwünscht wie eine zu „tiefe“ Narkose. Eine zu „tiefe Narkose“ hätte als Konsequenz hämodynamische Beeinträchtigung, verzögertes postoperatives Erwachen, verlängerte postoperative Überwachungszeiten im Operationssaal und einen unnötig hohen Anästhetikaverbrauch.

Unter ökonomischen Gesichtspunkten ist daher eine maßgeschneiderte Anästhesieführung sinnvoll, nicht zuletzt unter dem Gesichtspunkt der Kostenreduzierung durch die Einsparung der Anästhetika und einer effizienteren Operationssaal-Nutzung³¹. Letzteres wird ermöglicht durch verkürzte Überleitungszeiten zwischen Operationssaal und Aufwachraum. Zusammenfassend betrachtet soll ein hoher Anästhetikaverbrauch vermieden werden, während zeitgleich eine adäquate Narkosetiefe bei Vermeidung intraoperativer Wachheitserlebnisse garantiert werden soll.

Die adäquate Einschätzung der Narkosetiefe ist daher von großer Bedeutung. Die Beurteilung der Narkosetiefe beruht vor allem auf klinischen Parametern³², wobei Narkosetiefenmonitore unterstützend angewendet werden.

1.5.1 Klinische Einschätzung der Narkosetiefe

Zur klinischen Einschätzung der Narkosetiefe werden vor allem Parameter der Hämodynamik und vegetative Veränderungen herangezogen. Es werden Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten, Spontanbewegungen des Patienten, Tränenfluss, Schwitzen sowie das Pupillenspiel beobachtet³¹. Evans³² entwickelte zur standardisierten Einschätzung der Narkosetiefe den PRST-Score (Blutdruck, Herzfrequenz, Schwitzen, Tränenfluss). Diese Parameter unterliegen jedoch einer Vielzahl von Einflüssen. Zum Beispiel wird durch die Anwendung von Opioiden die klinische

Einschätzung der Narkosetiefe erschwert, da hämodynamische Entgleisungen und vegetative Zeichen fehlen können, obwohl intraoperative Wachheit gleichzeitig nicht ausgeschlossen werden kann.

Zudem wird durch die Anwendung von Muskelrelaxanzien die Wahrscheinlichkeit für intraoperative Wachheit erhöht⁷. Die Bewegung auf Schmerzreiz wird durch Muskelrelaxation aufgehoben. Begleiterkrankungen und Begleitmedikation verändern zudem die genannten vegetativen Parameter in erheblichem Maße^{7;33;34}.

Darüber hinaus variiert der individuelle Anästhetikabedarf stark und erschwert die adäquate Dosierung. Die Folgen können Über- oder Unterdosierung der Anästhetika mit der seltenen Konsequenz der intraoperativen Wachheit sein. Der individuelle Bedarf ist sowohl altersabhängig als auch von der Enzymkinetik der Leber (Cytochrom P⁴⁵⁰)³⁵ bestimmt. Auch ein höherer ASA-Status birgt ein erhöhtes Risiko für intraoperative Wachheit, während es jedoch keine Geschlechtsunterschiede geben soll^{5;36}.

1.5.2 EEG-basiertes Narkosetiefenmonitoring

Zur Einschätzung der Narkosetiefe existieren neben der klinischen Einschätzung auch verschiedene kommerziell erhältliche Monitore, welche anhand des verarbeiteten Elektroenzephalogramms eine Auskunft über die Narkosetiefe geben sollen. Es gibt bisher keinen allgemein verbindlichen Standard zur Messung der Narkosetiefe³⁷. Zur Beurteilung der Narkosetiefe werden vor allem Signale der Großhirnrinde wie das EEG oder akustisch evozierte Potentiale (AEP) eingesetzt. Um mögliche Gedächtnisbildungseffekte in unserer Studie in Abhängigkeit von der Narkosetiefe festzustellen, wurde die Narkosetiefe mit dem Bispektralindex (BIS)-2000-Monitor und mit dem Cerebral State Index-Monitor (CSM[®]) gemessen. Diese beiden Monitore werden im Folgenden näher beschrieben.

1.5.2.1 BIS

Der am besten validierte EEG-basierte Narkosetiefenmonitor ist der BIS-Monitor (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA). Der BIS zeigt sich anderen EEG-Untersuchungen überlegen^{4;38;39} und ist der derzeitige Marktführer⁴. Der BIS-Wert ist eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 und wird nach Analyse des Roh-EEGs kalkuliert. Der BIS-Monitor kalkuliert den Indexwert aus verschiedenen Subparametern des EEG^{40;41}. Der detaillierte

Algorithmus, der zur Bestimmung des BIS Wertes führt, wurde von der herstellenden Firma bisher nur zum Teil veröffentlicht⁴⁰. Studien zeigen, dass EEG-Parameter, wie der Bispektrale Index (BIS), mit dem Grad der Sedierung und der Blutkonzentration von Anästhetika korrelieren^{38;42;43}. Der BIS-Monitor ist das zu diesem Zweck am häufigsten validierte Gerät⁴⁴. Studien an Hochrisiko-Patienten bezüglich intraoperativer Wachheit zeigten, dass BIS geführte Anästhesien die Inzidenz von *awareness* senken können⁴⁵⁻⁴⁷. Der Hersteller definiert die intraoperativ adäquate Narkosetiefe als BIS-Wert zwischen 40 und 60 (www.aspectmedical.com). Der BIS scheint daher gut geeignet eine adäquate Narkosetiefe zu beurteilen^{38;39}.

1.5.2.2 Cerebral State Monitor

Als ein weiterer Narkosetiefenmonitor wurde der Cerebral State Monitor[®] (CSM) mit dem dazugehörigen Cerebral State Index (CSI) 2004 eingeführt. Wie der BIS-Monitor beruht auch der CSM auf der computerisierten Prozessierung des Roh-EEGs und gibt einen Indexwert von 0–100 an. Beide Hersteller empfehlen jeweils einen Indexwert von 40–60 als adäquate Narkosetiefe bei Allgemeinanästhesie.

Tabelle 1: Zahlenwerte des Cerebral State Index für die Definition verschiedener „Stadien der Anästhesietiefe“

CSI	Stadium der Anästhesietiefe
80-100	Wachheit – Sedierung
60-80	Sedierung - oberflächliche Allgemeinanästhesie
40-60	Allgemeinanästhesie („chirurgische Anästhesietiefe“)
10-40	Tiefe Allgemeinanästhesie
0-10	Suppressions-Anteil > 75 % bzw. isoelektrisches EEG

Obwohl der BIS-Monitor am besten validiert ist zur Überwachung der Narkosetiefe, zeigten erste Studien, dass der Cerebral State Monitor (CSM[®]) mit dem BIS-Monitor vergleichbar ist^{48;49}. Zudem zeigt der Cerebral State Monitor objektiv betrachtet praktische Vorteile für den Klinikalltag. Der CSM[®] ist leicht (150g), netzunabhängig und aufgrund preiswerter Elektroden kostengünstig. Daher wurde der Narkosetiefenmonitor in der vorliegenden Studie verwendet.

Basierend auf der Annahme, dass ein Narkosetiefenmonitor behilflich ist, die adäquate Narkosetiefe zu erreichen und der CSM mit dem BIS-Monitor vergleichbar sein soll, wurde die erste Hypothese aufgestellt:

Die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung wird durch die Kontrolle der Narkosetiefe mittels der Anwendung von Hypnosentiefenmonitoring (CSM®) reduziert.

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden die Patienten in Studien- und Kontrollgruppe unterteilt: In der Kontrollgruppe wurde die Anästhesietiefe ausschließlich nach klinischen Kriterien beurteilt (ohne CSM®). Im Gegensatz dazu wurde in der Studiengruppe zusätzlich der CSM® eingesetzt, der für den Anästhesisten sichtbar war.

In beiden Gruppen zeichnete zusätzlich ein für den Anästhesisten nicht sichtbarer BIS-Monitor die Daten zur Narkosetiefe auf. Obwohl der BIS-Monitor als „Goldstandard“ im Bereich der Narkosetiefenmessung gilt, sind in seltenen Fällen Wachheitsfälle auch bei einer adäquaten Narkosetiefe bekannt. Bei einem BIS-Wert unter 60 wird ein Patient in aller Regel keine Wachheit intraoperativ erfahren. Jedoch kann keine 100-prozentige Sicherheit durch den Einsatz eines BIS-Monitors garantiert werden, da die Sensitivität des BIS 97,3 % und die Spezifität 94,4 % beträgt. Glass et. al unterstützten diesen Fakt in ihrer Studie, da 50 % der Probanden bei einem BIS von 67 bzw. 95 % der Probanden erst bei einem BIS von 50 das Bewusstsein verloren. In einem Fall wurde explizite intraoperative Erinnerung bei einem BIS-Wert von 47 nachgewiesen⁵⁰. Ein absoluter Grenzwert, der völlig eindeutig wach von narkotisiert unterscheidet, existiert offensichtlich nicht⁴. Daher ist es auch in der vorliegenden Studie interessant, bei welcher Narkosetiefe es zu expliziten und/oder impliziten Gedächtnisprozessen kommt. Eine zu flache Anästhesie (BIS > 60) korreliert mit einer erhöhten Inzidenz an intraoperativer Wachheit und impliziter Gedächtnisbildung. Iselin-Chaves et. al²⁰ zeigte in ihrer Studie mittels der PDP an 48 Patienten unter Verwendung volatiler Anästhetika (Isofluran und Lachgas), dass es bei Sedierung (BIS 61-80) und adäquater Anästhesie (BIS 41 - 60) zu impliziter Gedächtnisbildung kommt, jedoch dieses Phänomen nicht bei tiefer Anästhesie (BIS 21 - 40) auftritt. Lubke et. al¹³ verwies in seiner Studie mit traumatologischen Eingriffen darauf, dass Gedächtnisbildung von der Narkosetiefe abhängig ist und berichtete über implizite Gedächtnisbildung bei adäquater Narkosetiefe (BIS 40 - 60), welche unabhängig von explizitem

Gedächtnis auftrat. Bei tiefer Anästhesie (BIS < 40) zeigten sich keine statistisch signifikanten Gedächtnisbildungseffekte.

Statt volatiler Anästhetika wurde in unserer Studie eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt. Auf der Basis der Ergebnisse von Iselin-Chaves et al.²⁰ wurde die zweite Hypothese formuliert:

Die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung ist während intravenöser Anästhesie bei flacher Narkosetiefe höher.

1.6 Einfluss des chirurgischen Stimulus auf die intraoperative Gedächtnisbildung

In der Arbeit von Lubke et al.¹³ wurde deutlich, dass der Grad der Narkosetiefe nicht der einzig bestimmende Faktor für Gedächtnisbildungseffekte war. Im Gegensatz dazu gab es Hinweise darauf, dass Gedächtnisbildungseffekte vom chirurgischen Stimulus abhängig sein können, unabhängig von der Narkosetiefe. Den positiven Effekt auf intraoperative Gedächtnisbildung infolge eines chirurgischen Stimulus konnte Deeproose et al.¹⁹ in ihrer Arbeit zeigen. Demnach kommt es aufgrund des chirurgischen Stimulus zur Ausschüttung von Katecholaminen, welche vermutlich implizite Gedächtnisbildung und Wachheitserlebnisse sowohl bei Hautschnitt als auch kurz danach begünstigen. Die Arbeitsgruppe untersuchte in ihrer Studie an 64 Patienten unter Verwendung von Propofol, welchen Einfluss der chirurgische Stimulus auf implizite Gedächtnisbildung hat. Sie verglichen die Ergebnisse vor und nach Hautschnitt miteinander. Trotz vergleichbarer Narkosetiefe in beiden Gruppen kam es zu signifikanten Ergebnissen nach dem Hautschnitt im Vergleich zu den vor dem Hautschnitt dargebotenen Lerninhalten. Damit zeigten sie, dass der chirurgische Stimulus, neben der Narkosetiefe, Gedächtnisbildungseffekte beeinflussen kann.

Die Amygdala ist bei der Angstkonditionierung und Gedächtnisbildung beteiligt. Deren Aktivierung wird durch die Ausschüttung von Stresshormonen verstärkt, zu denen auch operative Eingriffe zählen^{19;27}. Es wurde gezeigt, dass die Ausschüttung von Adrenalin bei einer Stressreaktion das Lernen bei Ratten verstärkt⁵¹. Somit wurde die These gestützt, dass Katecholaminausschüttung bei narkotisierten Patienten als Antwort auf einen Schmerzreiz die implizite Gedächtnisbildung verstärken kann⁵².

Die Ergebnisse der Arbeit von Deepröse et.al¹⁹ sind eine gute Vergleichsbasis zu der vorliegenden Arbeit, da in beiden Arbeiten Propofol als Hypnotikum angewendet wurde, jedoch Deepröse et. al¹⁹ nur 64 Patienten untersuchten. Dieses Ergebnis sollte in der vorliegenden Pilotstudie anhand einer größeren Studienpopulation mit 160 Patienten getestet werden. Da die Streuung der Literatur nicht entnommen werden konnte, handelte es sich damit um eine relativ grosse Pilotstudie im Vergleich zu Literaturdaten^{13;19;20;36;53;54}. Daher lautete die dritte Hypothese dieser Arbeit:

Gedächtnisbildung wird durch den chirurgischen Stimulus verstärkt.

1.7 Aufgabenstellung

Zusammenfassend ergeben sich die folgenden Hypothesen für die vorliegende Arbeit:

Hypothese 1:

Die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung wird durch die Kontrolle der Narkosetiefe mittels der Anwendung von Hypnosentiefenmonitoring (CSM) reduziert.

Hypothese 2:

Die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung ist während intravenöser Anästhesie bei flacher Narkosetiefe höher.

Hypothese 3:

Implizite Gedächtnisbildung wird durch den chirurgischen Stimulus verstärkt.

Um die Hypothesen zu prüfen, wurde eine prospektive Pilotstudie durchgeführt, bei der 160 Patienten randomisiert in eine CSM[®]-überwachte Studiengruppe und in eine Kontrollgruppe eingeteilt wurden (Überprüfung der Hypothese 1). Implizite Erinnerungsbildung wurde mit dem Wortstammeendigungstest unter Anwendung des Originalmodells der PDP nach Jacoby²² getestet. Die Ergebnisse wurden mit dem *extended measurement model* (EMM) nach Buchner²⁸ überprüft.

Post-hoc wurden zudem zur Überprüfung von Hypothese 2 Patienten mit einem medianen CSI/BIS - Wert von > 39.5 („flache Narkose“) und < 39.5 („tiefe Narkose“) getrennt analysiert. Dadurch konnten die Gedächtnisbildungseffekte zwischen Patienten mit einer „adäquaten“ bzw. „flachen Narkose“ verglichen werden mit denen, die eine „tiefe Narkose“ erhielten.

Zur Überprüfung der dritten Hypothese wurde vor und nach Beginn der chirurgischen Stimulation das Wortabspiel durchgeführt.

2 Methodik

2.1 Patientenauswahl

Nach Genehmigung der vorliegenden Studie durch die Ethikkommission der Charité wurden 160 Patienten in einem prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten Ansatz untersucht. Die Patienten wurden über die Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihre Einwilligung schriftlich auf einem Vordruck eingeholt. Der Einschlusszeitraum lag zwischen September 2006 und Februar 2007. Es handelte sich dabei um geplante gynäkologische, urologische und allgemeinchirurgische Eingriffe, die in Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) in der Charité, Campus Berlin Mitte, durchgeführt wurden.

Die Studie wurde als Pilotstudie geplant, da aufgrund der nicht bekannten Streuung eine exakte Fallzahlschätzung nicht möglich war. Im Vergleich mit anderen Arbeiten wurde eine Gesamtstudienpopulation von 160 Patienten mit jeweils 80 Patienten je Gruppe gewählt. Von insgesamt 160 Patienten wurden 41 Patienten nach Kontrolle der sekundären Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Insgesamt konnten die Daten von 119 Patienten zur Auswertung herangezogen werden. Die Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt, bestehend aus einer Studien- und einer Kontrollgruppe. Am Tag vor der Operation wurden die Patienten von einem in die Studie involvierten Anästhesisten unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie aufgeklärt.

Eingeschlossen wurden Patienten, die für einen chirurgischen Eingriff unter Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl geeignet waren. Männer und Frauen mit einem Mindestalter von 18 Jahren mit einem ASA Status I-III wurden unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien für die Studie rekrutiert. Die Patienten hatten entweder Deutsch als Muttersprache oder beherrschten die deutsche Sprache fließend.

Zu den Ausschlusskriterien zählten Schwerhörigkeit, Alkohol-, Drogen-, sowie Medikamentenabhängigkeit und -missbrauch. Weiterhin gehörte dazu eine zum Zeitpunkt der Studie bestehende regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka und Neuroleptika bzw. die letztmalige Einnahme solcher Medikamente eine Woche vor Studienbeginn. Zusätzlich galten ein herz- oder neurochirurgischer Eingriff, eine bestehende neurologische Erkrankung mit

Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion, Zustand nach Schlaganfall und eine bekannte zerebrale Perfusionsstörung als Ausschlusskriterium. Zu den sekundären Ausschlusskriterien für die Durchführung des postoperativen Wortstammergänzungstests (*word stem completion test*) gehörten die Einnahme von Midazolam (Dormicum®) im Einleitungsraum, die Gabe von sedierend wirkenden Schlaf- oder Beruhigungsmitteln (Diazepam, Lormetazepam, Promethazin, u.a.) bis zu 12 Stunden vor Durchführung des Wortstammeendigungstests und bestehende Übelkeit zum Befragungszeitpunkt.

2.2 Gedächtnistest

2.2.1 Anwendung des Wortstammeendigungstestes und der Prozessdissoziationsprozedur nach Jacoby²²

Um intraoperative Wahrnehmung in Form von expliziter und impliziter Gedächtnisbildung nachzuweisen, wurden dem Patienten zuerst intraoperativ Worte präsentiert (1. Teil, Studienphase). In einem Interview 6-24 Stunden postoperativ (2. Teil, Testphase) absolvierten die Patienten zur Testung der expliziten Erinnerung das Brice Interview⁵⁵ mit dem *free recall*-Test. Der Test zur impliziten Erinnerung umfasste den Wortstammerngänzungstest (*word stem completion test*) unter Verwendung der Prozessdissoziationsprozedur (*process dissociation procedure*, PDP) nach Jacoby²². Mit Hilfe der PDP konnte der Anteil impliziter (unbewusster) und expliziter (bewusster) Gedächtnisbildung an dem Wortstammeendigungstest angegeben werden.

Intraoperativ präsentierte Worte galten als Target-Worte, welche im Falle einer richtigen Ergänzung im Rahmen des Wortstammeendigungstest als Treffer (*target hits*) gewertet wurden. Die Trefferrate (*target hit rate*) bezeichnete die „Rate der korrekt ergänzten präsentierten Worte“. Dagegen stellten die Distraktorwörter (*distractors*) die Worte dar, die während der Studienphase nicht präsentiert wurden. Analog dazu bezeichnete die *distractor hit rate* die „Rate der korrekt ergänzten nicht präsentierten Wörter“. Diese beruhte somit auf einer zufällig richtig gewählten Wortergänzung. Die *distractor hit rate* korrelierte daher mit der spontanen Wortergänzungshäufigkeit (*base rate*).

Der Nachweis für intraoperative Gedächtnisbildung lag vor, sobald die *target hit rate* statistisch signifikant über der *base rate* lag. Die *base rate* bezeichnete die spontane Wortergänzungshäufigkeit der vorliegenden Wortliste ($n = 40$) und betrug bei der vorliegenden Studie 20-25 %. Die *distractor hit rate* des Einschlusstests unterschied sich nicht von der des Ausschlusstests. Explizites Gedächtnis lag vor, wenn die Anzahl der *target hits* im Ausschlusstest signifikant kleiner war als die *target hit rate* im Einschlusstest.

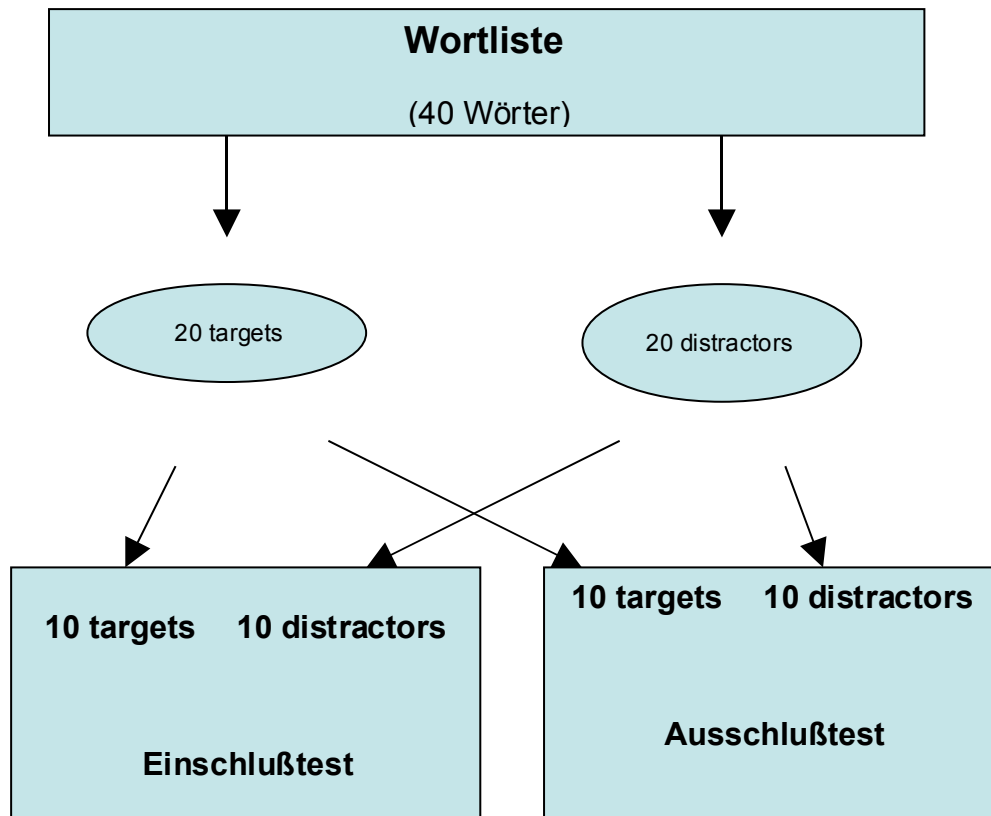


Abbildung 2: Verteilung der *targets* und *distractors* im Einschluß- und Ausschlusstest

Jedem Patienten wurden in der intraoperativen Studienphase 20 Worte (*targets*) vorgespielt. In der postoperativen Testphase wurden dem Patienten 40 Wortanfänge (2 oder 3 Buchstaben lang) präsentiert. Dabei handelte es sich um 20 Wortanfänge von *targets* (präsentierte Worte) und 20 *distractors* (nicht präsentierte Worte). In der Testphase wurden je 20 Worte im Einschluß- und Ausschlusstest präsentiert. Sowohl der Einschluß- als auch der Ausschlusstest bestanden aus jeweils 10 *distractors* und 10 *targets*. Die Abbildung 2 zeigt die Aufteilung von *targets* und *distractors* im Ein- und Ausschlusstest.

2.2.2 Erstellung der Wortlisten

Die verwendeten Worte für den Wortstammeendigungstest wurden aus der deutschsprachigen Literatur zur Thematik der Untersuchung impliziter und expliziter Gedächtnisbildung mit Hilfe von Wortanfangs-Ergänzungsaufgaben für Substantive entnommen⁵⁶⁻⁵⁸. Das Auswahlkriterium der Worte war eine spontane Wortergänzungshäufigkeit von 20-25 % bei wachen Patienten. Die gewählten Worte waren 5 - 6 Buchstaben lang. Auf die Wortanfangsilbe sollten mindestens 4 Wortergänzungen möglich sein. Zur Verifizierung der Anwendbarkeit der Worte für die auditive Präsentation wurde die spontane Ergänzungshäufigkeit bei wachen und sedierten Patienten in einer Vorstudie überprüft⁵⁹.

2.2.3 Ablauf Wortstammeendigungstest

Die Durchführung des zweiten Teils (Testphase) erfolgte 6-24 Stunden nach Operationsende auf der Station im Patientenzimmer, sofern der Patient sich dazu in der Lage fühlte. Die Testphase gliederte sich in 2 Teile: modifiziertes postoperatives Interview nach Brice⁵⁵ und den Wortstammeendigungstest, *word stem completion test*.

Im zweiten Teil (Testphase) wurden die Patienten postoperativ mit dem Wortstammeendigungstest (*process dissociation procedure*, PDP) getestet, der aus einem Einschluss- und Ausschlusstest bestand.

Die mündliche postoperative Befragung nach Brice⁵⁵ beinhaltete folgende Fragen:

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?

Falls Beantwortung die Beantwortung mit „ja“ erfolgt: Bitte nennen Sie diese Wörter! Zusätzlich zu den Fragen von Brice wurde das Folgende vom Patienten bzw. von der Patientin erfragt:

1. Frage nach Übelkeit, Erbrechen und anderen Beschwerden
2. Angaben auf einer verschiebbaren visuellen Analog Skala (VAS) zur Einschätzung der Schmerzintensität auf einer Skala von 0-10

Zudem wurde Tag und Uhrzeit bei Befragungsbeginn notiert. Aus den Patientenkurven erfolgte die Dokumentation über verabreichte Schmerz-, Schlaf- und Beruhigungsmittel bezogen auf den Zeitraum zwischen Rückkehr auf die Station bis zur postoperativen Befragung. Es erfolgte der sekundäre Studienausschluss, falls die Gabe eines Schlaf- oder Beruhigungsmittels (zum Beispiel Diazepam, Lormetazepam, u.a.) oder die Gabe eines sedierend wirkenden Schmerzmittels (Beispiel ein schwaches Opioid wie Tramadol) bis zu 12 Stunden vor der Befragung vorgekommen war.

Nach der Befragung folgte die Durchführung des Wortstammbeendigungstestes, bestehend aus Einschluss- und Ausschlusstest.

Im Einschlusstest erfolgte eine mündliche Anweisung durch den Untersucher:

1. „Ihnen werden verschiedene Wortanfänge über die Kopfhörer präsentiert.“
2. „Bitte vervollständigen Sie jeden Wortanfang zu einem ganzen Wort (deutsches Hauptwort)!“
3. „Verwenden Sie nur Wörter in der Einzahl (Nominativ), keine Ortsnamen, keine Personen- und keine Eigennamen!“
4. „Für jeden Wortanfang gibt es mehrere passende Ergänzungen.“
5. „Bitte vervollständigen Sie den Wortanfang zu einem Wort, das Ihnen vorgespielt wurde! Falls dies nicht gelingt, nennen Sie das erste Wort, das Ihnen einfällt!“

Die Anweisungen im Ausschlusstest entsprachen Punkt 1-4 des Einschlusstests mit der modifizierten fünften Frage: „Bitte vervollständigen Sie den Wortanfang zu einem Wort, das Ihnen vorgespielt wurde! Verwenden Sie nicht dieses Wort, sondern verwerfen Sie dieses und nennen Sie ein anderes passendes Wort! Falls dies nicht gelingt, nennen Sie das erste Wort, das Ihnen einfällt!“

Der Patient bekam zur Nachbefragung über Kopfhörer mit Hilfe eines Notebooks die erste Silbe des Wortanfanges als ein akustisches Signal präsentiert. Zeitgleich mit dem akustischen Signal wurde dem Patienten auf einem Notebook der vorgespielte Wortanfang in schwarzer Schrift auf weißem Untergrund (mit der Schriftgröße 18, Schriftart Arial) als Folienpräsentation mittels power point (Microsoft, USA, Version 2003) visuell präsentiert. Die digitalisierten zwei oder drei Buchstaben langen gesprochenen Wortanfänge wurden aus den bestehenden Dateien (wave-Dateien) der vollständigen Worte geschnitten, die von der gleichen männlichen Stimme

gesprochen wurden. Das durch den Patienten mündlich ergänzte Wort notierte der Untersucher per Hand.

Dem Patienten wurden 20 Wortstämme in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Die Hälfte der nun präsentierten Wortstämme ($n = 10$) stammten von den gehörten Worten (*targets*) der in der intraoperativen Studienphase präsentierten Worte. Die anderen 10 Silben wurden nicht in der Studienphase präsentiert (*distractors*). Im Einschlusstest der PDP wurde der Patient aufgefordert auf einen vorgespielten Wortstamm ein passendes Wort zu ergänzen. Das erste einfallende Wort sollte verworfen werden und das zweite einfallende Wort aufgeschrieben werden. Im Ausschlusstest sollte ein weiteres Wort genannt werden, das zu der vorgespielten Wortsilbe passte.

Ein innerhalb von 30 Sekunden nicht aufgeschriebenes Wort wurde als *miss*, das heißt als nicht erinnert, gewertet. Weitere Gründe, die zu einem *miss* führten, beinhalteten ebenso von der visuellen Vorlage rechtschreiblich abweichende Ergänzungen (Beispiel: Ergänzung des Worte „Pfote“ auf den Wortanfang „Fo“) sowie wiederholtes „falsches“ Ergänzen der Worte, die nicht den geforderten Kriterien (kein Orts-, Personen- und Eigenname) entsprachen.

2.2.4 Durchführung des Wortabspiels

Intraoperativ (Studienphase) wurden den Patienten 20 Worte jeweils mit 40 Wiederholungen vorgespielt. Das Abspiel der Worte begann vor dem Hautschnitt, möglichst mit Einsetzen der chirurgischen Maßnahmen, definiert als Hautdesinfektion des Patienten im zu operierenden Bereich. Nach erfolgter Narkoseeinleitung wurden dem Patienten die Kopfhörer aufgesetzt. Die Programm-Einstellungen für das Wortabspiel wurden auf dem Computer eingestellt. Unter Verwendung eines von der Arbeitsgruppe programmierten Programms für das automatisierte Wortabspiel, wurden die abzuspielenden Worte festgelegt. Jedem Patienten wurden 20 Worte (*targets*) vorgespielt. Gemäß den Standardeinstellungen wurde jedes Wort 40-mal nacheinander abgespielt. Pro Wort dauerte das ca. 2 Sekunden. Ein Wortdurchlauf mit 40 gespielten Worten dauerte ca. 80 Sekunden. Nacheinander wurden dann die entsprechenden Worte abgespielt. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Wortdurchläufen betrug ebenfalls 2 Sekunden. Für jeden Patienten wurde eine Protokolldatei erstellt. Eine randomisierte Zuordnung der Patienten zur Studien- oder Kontrollgruppe erfolgte durch das Ziehen eines verschlossenen Briefumschlages vor Beginn der Operation. Jeder Patient erhielt eine neue Wortliste, nach der aus einem Pool aus

40 Worten 20 vorgespielt wurden. Die Randomisierung der Wortlisten bestand in der Verschiebung der abzuspielenden *targets* in 2er Schritten von Patient zu Patient. Aus technischen Gründen wurden die niedrigsten Zahlen immer zuerst abgespielt. Beispielsweise bedeutete das, dass Patient Nr. 15 eine Wortliste mit Wort 29 bis Wort 8 vorgespielt wurde. Das Wortabspiel erfolgte dann in der Reihenfolge: 40-mal Wort 1, 40-mal Wort 2, 40-mal Wort 3, usw. Der geschilderte Ablauf wird in Abbildung 3 veranschaulicht.

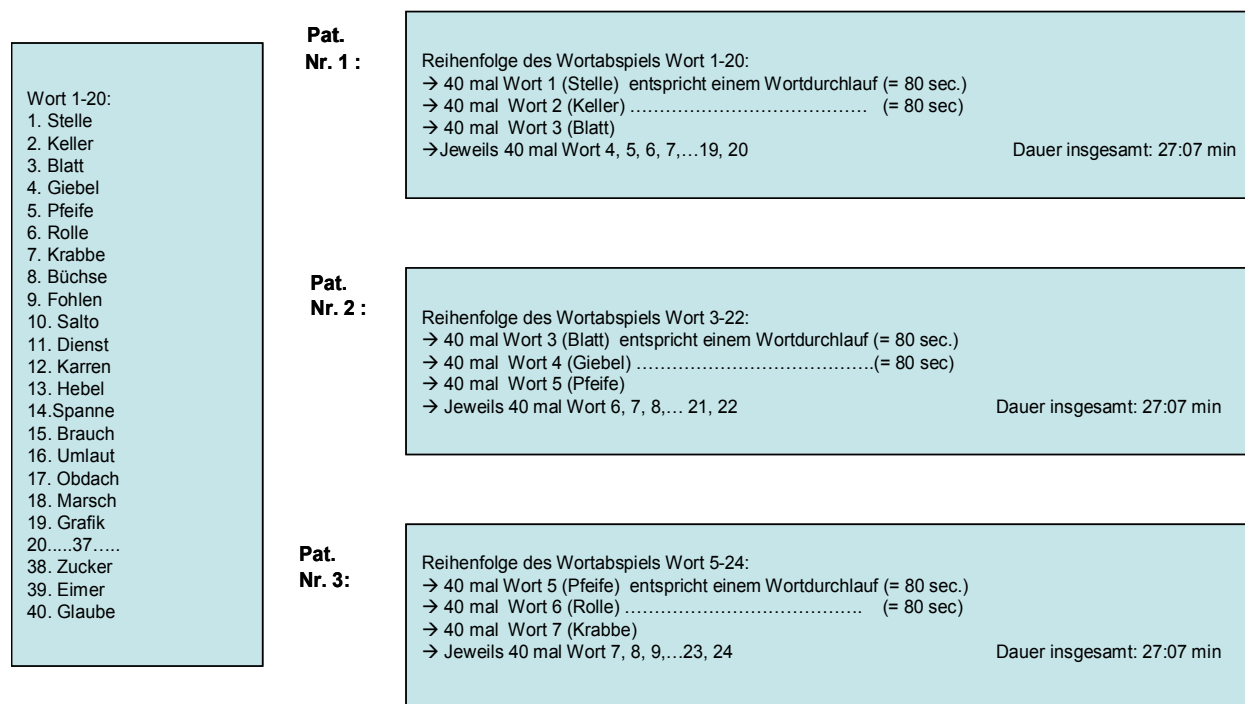


Abbildung 3: Beispiel für Abspiel der Wortlisten

Der Beginn des Wortabspiels wurde in einem Laptop unter Benutzung von Rugloop II® (Demed Engineering, Temse, Belgien) festgehalten. Die Lautstärke war für alle Patienten gleich. Die mittlere Dauer des intraoperativen Wortabspiels betrug 27:07 Minuten. Das Wortabspiel endete vor dem Ende der Narkose (definiert als Ende der Propofolzufuhr).

2.3 Vorbereitung des Patienten

Alle Patienten wurden routinemäßig vom Stationspersonal für die Operation vorbereitet. Die medikamentöse Prämedikation beinhaltete am Vorabend der Operation bis 22 Uhr 0,5-1 mg Flunitrazepam (Rohypnol®, Hoffmann La Roche AG, Grenzach Whylen, Deutschland), ggf. auf Wunsch. Am Tag der Operation wurde ca. 30 Minuten vor Beginn der Narkoseeinleitung auf der Station Midazolamsirup (0,1 mg/kg KG per os) verabreicht. Die präoperative Gabe von

Midazolam (Dormicum[®], Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) oder anderen zusätzlich sedierenden Medikamenten im Einleitungsraum führte zum sofortigen Studienausschluss des Patienten. Die Daten des Patienten (Etiketten vom Patientenbogen, Körpergewicht, Alter, Körpergröße) wurden übertragen. Durch Ziehen eines verschlossenen Umschlages im Vorbereitungsraum wurde der Patient randomisiert der Studien- oder Kontrollgruppe zugeordnet. Zur Verabreichung von Medikamenten und Infusionslösungen wurde eine Venenverweilkanüle (BD Venflon[®] Pro) gelegt.

2.4 Intraoperative Messung der Narkosetiefe

Um die Narkosetiefe der Patienten zu bestimmen wurden der Cerebral State-Monitor[®] (Danmeter A/S, Odense, DK) und der BIS-Monitor[®] (A 2000, Version XP, Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA) angewendet. Die beiden Narkosetiefenmonitore basieren auf prozessierten EEG-Daten. Die Datenerfassung begann nach der Impedanztestung für den CSM (1-3 k Ω) und für den BIS-Monitor (< 5 k Ω) vor Beginn der Einleitungsphase. Im Operationsaal wurden die Patienten an die operativen Überwachungseinheiten angeschlossen: EKG, Pulsoxymetrie und Nicht-invasive Blutdruckmessung (NIBD). Die BIS-Elektroden (Quatro Elektrode, Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA) wurden mit dem BIS-Monitor verknüpft.

2 Alaris Asena CC Spritzenpumpen[®] (Carbamed, Bern, Schweiz) wurden mit je einer Propofol- und Remifentanil-Spritze bestückt. Die Einstellung der Pumpe erfolgte individuell für jeden Patienten mit Angabe des Patientengewichts für Propofol in 6 - 8 mg*kgKG⁻¹ h⁻¹ und Remifentanil in 0.1 - 0.3 μ g*kgKG⁻¹ min⁻¹. Über den Datex-Ohmeda-Monitor[®] (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) wurden die für den Anästhesisten wichtigen Kreislaufparameter mit EKG, pulsoxymetrischer Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Blutdruck angezeigt. Die BIS-Anzeige wurde auf dem Monitor ausgeschaltet und war somit nur für den Untersucher sichtbar über das Amilo[®]-Notebook (Fujitsu Siemens Computer GmbH, München, Deutschland). Vor Beginn der Messung fand eine erneute Impedanztestung statt. Nach wiederholter Kontrolle der Elektroden und der Kabelverbindungen begann die Messung. Im Intervall von 5 Sekunden wurde der BIS aufgezeichnet. Sobald sowohl BIS als auch CSI-Werte zeitgleich über der adäquaten Narkosetiefe (> 60) lagen, wurden die Anästhesisten in beiden Gruppen sofort darüber informiert.

Bei den Patienten der Studiengruppe war der Cerebral State-Monitor[®] für den Anästhesisten sichtbar. Bei der Kontrollgruppe erfolgte die Narkosesteuerung ohne Benutzung des CSM[®]. In beiden Gruppen waren die BIS-Werte nur dem Untersucher, jedoch nicht dem Anästhesisten zugänglich. Die EEG-Signalaufnahme erfolgt über eine spezielle Klebeelektrode (BIS-Sensor Quatro, Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA), die auf der Stirn des Patienten befestigt wurde und eine Referenz- und zwei Messelektroden enthielt.

2.5 Narkoseregime

Die Narkoseeinleitung sowie -aufrechterhaltung und somit die Dosierung der Medikamente steuerte der verantwortliche Anästhesist nach den *standard operating procedures* (SOPs)⁶⁰ der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Campus Mitte).

Zur Prämedikation bekamen die Patienten oral Midazolamsirup (Dormicum[®]) in der Dosis 0,1 mg/kg verabreicht. Die Allgemeinanästhesie wurde eingeleitet mit einem Bolus Fentanyl (Fentanyl[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) mit 1 - 2 µg/kg und einem Bolus Propofol (Propofol[®] MCT Fresenius, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg v.d.H. Deutschland) in der Dosis 2 – 3 mg/kg. Eine andere Möglichkeit zur Narkoseeinleitung umfasste die kontinuierliche Gabe von Remifentanyl (Ultiva[®], Glaxo Smith Kline GmbH, München, Deutschland) 0,1 - 0,3 µg*kgKG⁻¹ min⁻¹ anstatt eines Fentanyl-Bolus. Bei den ersten 20 Patienten erfolgte die Gabe von Propofol und Remifentanyl über eine Spritzenpumpe (Orchestra[®] Base Primea, Fresenius Medical Care, Brezins, Frankreich). Bei allen folgenden Patienten wurde die Alaris Asena[®]-Spritzenpumpe angewendet. Cisatracurium (Nimbex[®], Glaxo Smith Kline GmbH, München, Deutschland) wurde mit einer Dosis von 0,1 – 0,15 mg/kg als Muskelrelaxanz zur Einleitung gegeben. In zwei Fällen erfolgte die Gabe von Succinylcholin (Lysthenon[®], Nycomed Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland) als Muskelrelaxanz (1 mg/kg). Der Fentanyl-Bolus und das Muskelrelaxanz wurden manuell gegeben. Die Aufrechterhaltung der Narkose führten die Anästhesisten mit einer empfohlenen Dosierung von Propofol 6 – 8 mg*kgKG⁻¹ h⁻¹ und Remifentanyl 0,1 - 0,3 µg*kgKG⁻¹ min⁻¹ entsprechend den SOPs der Klinik fort⁶⁰.

Post-hoc wurde die individuelle Propofol- und Remifentanilkonzentration berechnet. Die Konzentrationsberechnung der Target Controlled Infusion (TCI)-Pumpe basierte auf dem von

Schnider veröffentlichten pharmakokinetischen Modell für Propofol⁶¹ und von Minto für Remifentanyl^{62,63}. Dieses mathematische Modell kalkuliert sowohl die individuelle Propofolkonzentration im Blutplasma als auch im sogenannten Effektkompartiment (dem Gehirn).

Abhängig von der Art des Eingriffes und der Dauer sowie Fehlen sonstiger Kontraindikationen wurde entweder eine Larynxmaske oder ein Endotrachealtubus angewendet. Im Falle einer Intubation erfolgte die Gabe eines Muskelrelaxanz. In der Kontrollgruppe titrierte der Anästhesist Propofol und Remifentanyl allein entsprechend klinischer Zeichen wie Blutdruck, Herzfrequenz, Tränenfluss, Schweißproduktion, Grimassieren, Husten, Pupillendurchmesser³² und seiner klinischen Erfahrung. In der Studiengruppe sollte die Bewertung der Narkosetiefe unter Einbeziehung des CSM[®] vorgenommen werden. In Korrelation zu dem Bispektralindex galten die gleichen Werte für den CSM[®]. Eine zu flache Narkose galt für CSI-Werte > 60 , eine adäquate für CSI-Werte $40 - 60$, und eine zu tiefe Narkose für CSI-Werte < 40 .

Alle Patienten wurden nach dem Ende der Anästhesie extubiert und in den Aufwachraum verlegt. Das Operationsende wurde gleichgesetzt mit der Beendigung der Hautnaht. Das Ende der Anästhesie entsprach dem Ende der Propofol-Infusion.

2.6 Berechnung der Anteile explizite und implizite

Erinnerung

Eine explizite Worterinnerung war definiert als eine korrekte Antwort im *free recall test* im strukturierten postoperativen Interview. Die Anwendung der PDP (*process dissociation procedure*) für den Wortstammeendigungstest ermöglichte die Trennung expliziter von impliziten Gedächtnisprozessen. Es wurde angenommen, dass Ergänzungen der Target-Worte im Einschlusstest ein Ergebnis aus bewussten und unbewussten Verarbeitungsprozessen darstellten. Es wurde entsprechend dem Originalmodell der PDP nach Jacoby²² angenommen, dass die Vervollständigung eines Target-Wortes im Einschlusstest auf bewusster Erinnerung an Ereignisse der intraoperativen Phase basierte und dies mit der Wahrscheinlichkeit C auftrat. In der Abwesenheit bewusster Erinnerung führten unbewusste Erinnerungsprozesse zu der Vervollständigung der Target-Worte mit der Wahrscheinlichkeit A . Score A trat mit einer Wahrscheinlichkeit von $1-C$ auf. Score C (*conscious*) bezeichnete den Anteil der expliziten

(bewussten) Erinnerung an der Gesamterinnerung. Score A (*automatic*) beschrieb das implizite (unbewusste) Gedächtnis oder weitere automatische Prozesse.

2.6.1 Formeln zur Berechnung der Gedächtnisbildungseffekte nach Jacoby²²

Folgende Formeln zur Berechnung des impliziten (Score A) und expliziten Gedächtnisses (Score C) wurden unter Einbeziehung der Jacoby-Formel entsprechend früherer Studien⁵ verwendet.

$$\text{Score } C = \text{Einschlusstest} - \text{Ausschlusstest}$$

$$\text{Score } A = \frac{\text{Ausschlusstest}}{1 - C}$$

Die Leistung in der Testbedingung wurde folgendermaßen berechnet :

$$\text{Einschlusstest} = C + A(1 - C)$$

$$\text{Ausschlusstest} = A(1 - C)$$

Die Berechnung der Mittelwerte der Treffer - Rate des Score A und Score C wurde wie folgt berechnet :

$$\text{Score } C = \frac{\text{Treffer (target hit) Einschlusstest} - \text{Treffer (target hit) Ausschlusstest}}{10}$$

$$\text{Score } A = \frac{\text{Treffer (target hit) Ausschlusstest}}{1 - (\text{Treffer [target hit] Einschlusstest} - \text{Treffer [target hit] Ausschlusstest})}$$

$$\text{Hit rate} = \frac{\text{Mittelwert der Treffer (target hit)}}{10}$$

2.6.2 Das erweiterte multinomiale Modell (EMM) nach Buchner²⁸

Die Ergebnisse des Wortstammeendigungstests unter Einbeziehung der PDP nach Jacoby²² wurden zusätzlich mit dem *extended measurement model* (EMM) nach Prof Dr. Buchner²⁸ ausgewertet, da dieses eine Ratevariable (g) und die *base rate* (die spontane Wortergänzungshäufigkeit) in die Auswertung einbezog.

Buchner²⁸ beschreibt das Antwortverhalten für die PDP in Form eines multinomialen Prozesses. Laut diesem Modell sind die Antworten im Wortstammbeendigungstest bestimmt durch eine bestimmte Abfolge an Schritten. Die Parameter in diesem Modell werden interpretiert im Sinne von Wahrscheinlichkeiten. Im Einschluss- und Ausschlusstest wird der erste Schritt bestimmt durch das explizite Gedächtnis (e), das Wort wird bewusst erinnert.

Der nächste Schritt in Buchners Modell bezieht sich auf das implizite Gedächtnis (i). Da vorausgesetzt wird, dass das explizite Gedächtnis das implizite überlagert, kann letzteres nur beobachtet werden, wenn der Proband keine explizite (bewusste) Erinnerung für Target-Worte hat. Das erweiterte Modell der PDP (*extended measurement model*, EMM) nach Buchner beinhaltet die Rate-Variable g (*guessing*). Die Variable g erscheint geeignet den Anteil des Rateprozesses an der PDP zu bestimmen. Die Parameter im Verarbeitungsprozess für Target-Worte im Buchner Modell sind identisch mit den Einschluss- und Ausschlusstestbedingungen. Aufgrund der verschiedenen Testanweisungen unterscheidet sich das Antwortmuster in einem Ast: Für Target-Worte des Einschlusstests bedeutet es, dass der Ast mit der Wahrscheinlichkeit e zu dem richtigen Target-Wort vollendet wird. Im Gegensatz dazu führt der Ast im Ausschlusstest zu der Vollendung eines „neuen“ (nicht vorgespielten) Wortes (*miss*). Die Parameter e und i sind in diesem Falle geschätzt.

2.7 Technischer Aufbau

Über das Programm Rugloop II[®] erfolgte die Aufzeichnung folgender Daten: EKG und nicht-invasive Blutdruckmessung (NIBD), EEG-Parameter des BIS und des Cerebral State-Monitors[®], Infusionsvolumen und –rate von Propofol und Remifentanyl. Das Wortabspiel erfolgte über das Amilo[®]-Notebook.

2.7.1 Bearbeitung der Primärdaten mit Rugloop II[®] und Labgrab[®]

Zur weiteren Verarbeitung wurden die Daten der verschiedenen Messgeräte mit Hilfe des Programms Labgrab[®] interpoliert. Dabei wurde eine Interpolation über 30 Sekunden durchgeführt, die Daten wurden um den Mittelpunkt des 30 Sekunden Intervalls gleitend gemittelt. Es wurde jeweils der letzte Datenpunkt vor dem Interpolationszeitpunkt verwendet.

2.8 Statistik

Für normalverteilte Daten wurde der Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (\pm SD) angegeben. Die Anästhesie- und Operationsdauer wurde als Median (25. - 75. Perzentile) angegeben. Für demographische normalverteilte Daten wurde der einseitige t-Test für unabhängige (unverbundene) Stichproben angewendet. Für nicht normal verteilte Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Mit dem einseitigen t-Test für verbundene (abhängige) Stichproben konnte die Verteilung der Treffer (*hits*) der Target-Worte und Distraktoren im Vergleich zur spontanen Ergänzungshäufigkeit (*base rate*) im Einschluss- und Ausschlusstest bestimmt werden. Der einseitige t- Test für verbundene Stichproben wurde angewendet, um zu überprüfen, ob die *memory scores* sich von Null unterschieden. Um die *memory-scores* für die verschiedenen BIS-Kategorien ($BIS \geq 39.5$ und ≤ 39.4) zu vergleichen wurde der zweiseitige t-Test für verbundene Stichproben eingesetzt.

Die *memory scores* für explizites Gedächtnis (*Score C*) und implizites Gedächtnis (*Score A*) wurden durch das *extended measurement model*; EMM, nach Buchner²⁸ überprüft: Die Werte wurden mit 95 %-Konfidenzintervallen (CI) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Unter Beachtung der Ausschlusskriterien wurden 160 Patienten eingeschlossen, davon 78 in der Studien- und 82 in der Kontrollgruppe. Es wurden 41 Patienten ausgeschlossen, hiervon 20 Patienten in der Studiengruppe und 21 Patienten in der Kontrollgruppe (Abb. 4). Nach Berücksichtigung aller Studienausschlüsse wurden 119 Patienten zur Auswertung herangezogen, davon 77 Frauen und 42 Männer. In der Studiengruppe vollendeten 58 und in der Kontrollgruppe 61 Patienten den Wortstammbeendigungstest.

Die Anästhesiedauer und Operationsdauer sind als Median (25. - 75. Perzentile) angegeben und wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Die Operationsdauer war definiert als Zeitintervall von Beginn des Hautschnittes der Operation bis zum Ende der Hautnaht bei Operationsende. Die Anästhesiedauer war definiert als Zeitintervall von dem Beginn bis zum Ende der Propofol-Zufuhr. Die Art der Operationseingriffe wurde als Anzahl (n) dargestellt.

Die gesamte Studienpopulation betrachtend lag das Patientenalter im Mittelwert bei 53 ± 15 Jahren, die Körpergröße betrug 170 ± 8 cm und das Gewicht lag bei 74 ± 16 kg. Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv umfasste die Operationsdauer im Mittel 2 Stunden 35 Minuten und 09 Sekunden. Die Anästhesiedauer umfasste nur 2:32:19 (h:min:s), wobei diese sich auf den Zeitraum zwischen Beginn und Ende der Propofolinfusion bezog. Die Dauer der intraoperativen Wortpräsentation betrug 27:07 min..

Die Patientencharakteristika und die perioperativen Daten sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Zwischen beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bezogen auf Körpergröße, -gewicht und ASA-Status (t-Test für unverbundene Stichproben). Ein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen beiden Gruppen bezüglich des Patientenalters mit $p < 0.05$ ($p < 0.0389$). Anästhesie- und Operationsdauer unterschieden sich nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 2: Patientencharakteristika (MW \pm SD) und Daten der perioperativen Zeit (Median, 25. - 75. Perzentile)

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Alter (Jahre)	50 \pm 15	55 \pm 14
Geschlecht (n = M/W)	21/37	21/40
Gewicht (kg)	74 \pm 17	74 \pm 16
Größe (cm)	170 \pm 8	168 \pm 8
ASA-Status (n jeweils für Status I/II/III/IV/V)	13/40/6/0	19/37/4/0
Operationsdauer (Stunden:Minuten:Sekunden)	2:35:00 (1:31:30 - 3:59:30)	2:04:00 (1:23:00 - 3:15:00)
Anästhesiedauer (Stunden)	2:23:00 (1:27:30 - 3:50:30)	2:04:00 (1:18:00 - 3:14:00)
Sicherung der Atemwege (n = Tubus/n = Larynxmaske)	44/14	41/20
Eingriffsart		
Gynäkologisch lap.	11	7
Gynäkologisch laparoskopisch und offen	3	1
Mammachirurgie	17	25
Urologisch lap.	19	17
Urologisch laparoskopisch und offen	5	7
Transurethral	3	4
Hautexzision Lipom	1	0

Eine Übersicht über die Ausschlussursachen zeigt Abbildung 4:

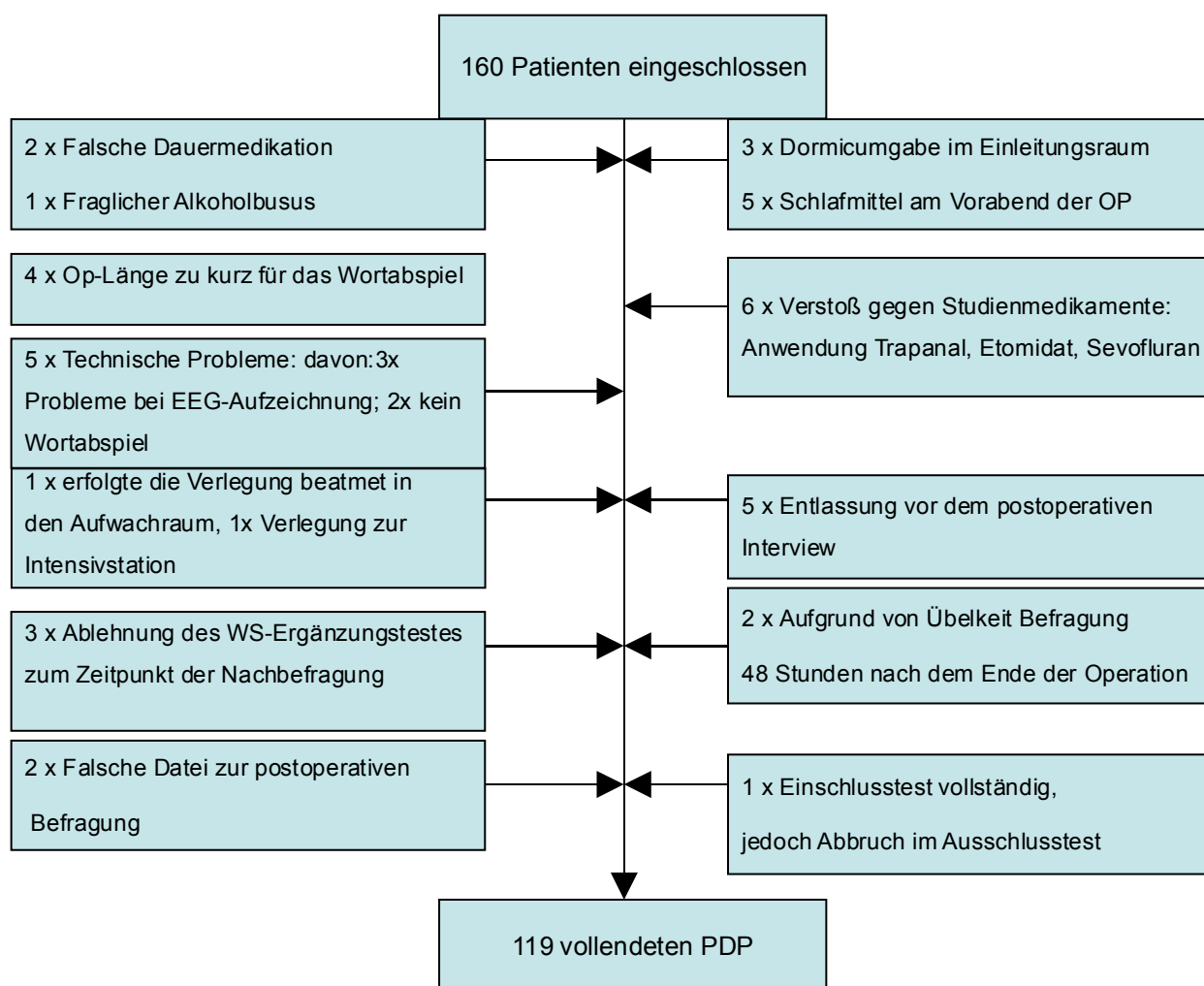


Abbildung 4: Ausschlussursachen (n) für das gesamte Patientenkollektiv

3.2 Narkoseführung

Die Wahl und Dosierung der intraoperativen Analgesie durch Opiode und Metamizol (Novalgin® Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Deutschland) differierte statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (χ^2 -Test).

3.2.1 Studiengruppe

Die Einleitung begann mit der Applikation eines Opioids: 50 von 58 Patienten bekamen einen Fentanylbolus, 8 Patienten bekamen zur Einleitung statt eines Fentanylbolus Remifentanyl

(0.1 - 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\ \text{KG}^{-1}\ \text{min}^{-1}$) über eine Spritzenpumpe. Die mediane Einleitungs-dosis (25. - 75. Perzentile) von Fentanyl war 0.15 (0.15 - 0.2) μg in der Studiengruppe.

Die Sicherung der Atemwege erfolgte bei 14 Narkosen mit einer Larynxmaske, welche nach Erlangen einer ausreichenden Narkostiefe direkt nach Applikation von Opioid und Propofol eingelegt wurde. Die übrigen 44 Patienten der Studiengruppe wurden nach Opioid- und Propofolapplikation und nach Aussetzen der Spontanatmung über eine Beatmungsmaske mit reinem Sauerstoff zwischenbeatmet und nach Relaxierung mit Cisatracurium (0,1 - 0,15mg/kg) endotracheal intubiert.

Die Dosierung des Propofolbolus (2 - 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}\ \text{KG}^{-1}\ \text{h}^{-1}$) erfolgte nach Ermessen des Anästhesisten entsprechend der SOPs der Klinik für Anästhesiologie, Charité Berlin, Campus Mitte. Zur Aufrechterhaltung der intraoperativen Analgesie erhielten 56 Patienten Remifentanyl (0.1 - 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\ \text{KG}^{-1}\ \text{min}^{-1}$).

3.2.2 Kontrollgruppe

Zur Narkoseeinleitung wurde in der Kontrollgruppe 49 von 61 Patienten ein Fentanylbolus verabreicht. Die mediane (25. - 75. Perzentile) Einleitungs-dosis lag wie bei der Studiengruppe bei 0.15 (0.15 - 0.2) μg Fentanyl. Bei 12 Patienten wurde zur Einleitung Remifentanyl kontinuierlich über eine Spritzenpumpe (Alaris Asena®) appliziert. 20 Patienten wurde nach Opioid- und Propofolbolusapplikation und Aussetzen der Spontanatmung eine Larynxmaske eingelegt. Die übrigen 41 Patienten der Studiengruppe wurden nach Opioid- und Propofolapplikation und nach Aussetzen der Spontanatmung über eine Beatmungsmaske mit reinem Sauerstoff zwischenbeatmet und nach der Relaxierung mit dem Muskelrelaxanz Cisatracurium (0,1 - 0,15 mg/kg) endotracheal intubiert.

Die weitere Propofolzufuhr erfolgte kontinuierlich über eine Spritzenpumpe unter Einbeziehung der klinischen Zeichen entsprechend den SOPs der Klinik (Propofol: 6 - 9 $\text{mg}\cdot\text{kg}\ \text{KG}^{-1}\ \text{h}^{-1}$). Zur Aufrechterhaltung der intraoperativen Analgesie erhielten 61 Patienten Remifentanyl.

3.3 Analgesie zur Narkoseausleitung

Als Medikament zur Analgesie bei Narkoseausleitung wurde Morphinsulfat (MSI[®], Mundipharma GmbH, Limburg/Lahn, Deutschland) 29-mal in der Studiengruppe und 25-mal in der Kontrollgruppe eingesetzt.

Weiterhin wurde Metamizol 36-mal in der Studiengruppe und 48-mal in der Kontrollgruppe angewendet. Die Anwendung von Piritramid (Dipidolor[®], [Janssen-Cilag GmbH](#), Neuss, Deutschland) erfolgte 7-mal in der Studiengruppe und 8-mal in der Kontrollgruppe.

Bei Verabreichung der Medikamente wurde Morphinsulfat in der Dosierung von 5 mg angewendet, Metamizol mit 2 mg, und Piritramid mit 5 mg verabreicht.

Während sich die Gruppen nicht signifikant bezüglich Piritramid- und Morphingabe unterschieden, wurde in der Kontrollgruppe Metamizol statistisch signifikant häufiger (n = 48) als in der Studiengruppe (n = 36) verabreicht.

3.4 Effektkompartimentkonzentration von Propofol und Remifentanil im Zeitraum des Wortabspiels

Die Auswertung der kalkulierten Propofol- und Remifentanilkonzentration zum Zeitpunkt des intraoperativen Wortabspiels ergab zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied. Die mediane (25. - 75. Perzentile) kalkulierte Effektkompartimentkonzentration (C_e) von Propofol betrug 2.67 (2.45 - 3.15) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der Kontrollgruppe und 2.95 (2.61 - 3.42) $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der Studiengruppe. Die kalkulierte Effektkompartimentkonzentration von Remifentanil betrug während des intraoperativen Wortabspiels 4.86 (3.49 - 6.65) $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der Kontrollgruppe und 4.54 (3.30 - 5.71) $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ in der Studiengruppe.

3.5 Medikation im Aufwachraum

Clonidin (Catapresan[®], Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Deutschland) wurde gegen postoperatives Kältezittern (*shivering*) eingesetzt und Tropisetron (Navoban[®], Novartis Deutschland GmbH, Nürnberg, Deutschland) gegen postoperative Übelkeit

und Erbrechen. Insgesamt wurde Morphinsulfat (MSI[®]), Paracetamol intravenös (Perfalgan[®], Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München, Deutschland) und Piritramid (Dipidolor[®]) als Schmerzmedikamente im Aufwachraum verabreicht. Die Medikation im Aufwachraum ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Komedikation im Aufwachraum (Median, 25. – 75. Perzentile)

Medikamente	Studiengruppe		Kontrollgruppe	
	Median (25. - 75. Perzentile)	N	Median (25. - 75. Perzentile)	N
Morphinsulfat in mg	5 (5 - 8)	N = 21	5 (4 - 6)	N = 30
Paracetamol i.v. in g	1 (1 - 1)	N = 11	1 (1 - 1)	N = 14
Piritramid in mg	6 (5.25 - 9.75)	N = 30	5 (5 - 9)	N = 45
Clonidin in µg	75 (75 - 75)	N = 14	75 (50 - 75)	N = 9
Tropisetron in g	2 (2 - 2)	N = 5	2 (2 - 2)	N = 2

3.6 Häufigkeit der Gedächtnisbildung in Abhängigkeit von der Anwendung eines Narkosetiefenmonitors (CSM)

Die *target hit rate* beschreibt die Trefferquote richtig ergänzter Worte im Wortstammebeendigungstest, die zuvor intraoperativ präsentiert wurden. Distraktoren sind Worte, die intraoperativ nicht präsentiert wurden, jedoch zur Wortliste gehören. Unter dieser Voraussetzung sollte die Trefferquote der Distraktoren (*distractor hit rate*) konstant im Ein- und Ausschlusstest sein.

In der Studiengruppe betrug im Einschlusstest die *target hit rate* 0.15 ± 0.10 , welche sich nicht signifikant unterschied von der *distractor hit rate* mit 0.16 ± 0.12 (MW \pm SD, t-Test für verbundene Stichproben). Ähnliche Werte ergaben sich in der Kontrollgruppe mit der *target hit rate* 0.14 ± 0.10 im Einschlusstest, welche sich nicht signifikant unterschied von der *distractor hit rate* mit 0.16 ± 0.13 im Einschlusstest.

Die Trefferquoten in Studien- und Kontrollgruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede bezogen auf präsentierte (*targets*) und nicht präsentierte Worte (*distractors*). Allein die Ergebnisse des Wortstammeendigungstests betrachtend, zeigte sich daher in beiden Gruppen kein Hinweis für explizites Gedächtnis. Ebenfalls gab es in beiden Gruppen keinen Hinweis auf implizites Gedächtnis, da die *target hit rate* sich in beiden Gruppen nicht signifikant von der jeweiligen *base rate (distractor hit rate)* unterschied.

Unter Verwendung der PDP nach Jacoby²² wurden die Anteile des impliziten Gedächtnisses durch Score A (Studiengruppe: 0.05 ± 0.14 ; Kontrollgruppe: 0.05 ± 0.16) wiedergeben, während Score C (Studiengruppe: 0.10 ± 0.09 , Kontrollgruppe: 0.09 ± 0.10) den Anteil am expliziten Gedächtnis darstellte. Nach Anwendung der Formel nach Jacoby²² zeigten sich keine Hinweise für explizites und implizites Gedächtnis.

Die *memory scores* der Kontroll- und Studiengruppe sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Vergleich der Gedächtnisbildung in Studien- und Kontrollgruppe (MW \pm SD)

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Target Hit rate in Inclusion	0.15 ± 0.10	0.14 ± 0.10
Target Hit rate in Exclusion	0.10 ± 0.10	0.10 ± 0.12
Distractor Hit rate in Inclusion	0.16 ± 0.12	0.16 ± 0.13
Distractor Hit rate in Exclusion	0.10 ± 0.09	0.10 ± 0.10
Explicit memory , Score C	0.10 ± 0.09	0.09 ± 0.10
Implicit memory , Score A	0.05 ± 0.14	0.05 ± 0.16

3.7 Häufigkeit der Gedächtnisbildung nach der Narkosetiefe

3.7.1 Gedächtnisbildung bei Patienten mit tiefer Narkose

($BIS \leq 39.4$) und adäquater Narkose ($BIS \geq 39.5$) während des Wortabspiels

Die Abbildung 5 zeigt die Aufteilung der Patienten nach ihren medianen intraoperativen BIS-Werten während des intraoperativen Wortabspiels. Durch die gewählten Wertebereiche wurden die Patienten unterteilt in adäquate Narkosetiefe (39.5 - 60) und tiefe Narkose (≤ 39.4). 80 Patienten hatten einen intraoperativen medianen BIS-Wert ≤ 39.4 , während 39 Patienten einen BIS-Wert ≥ 39.5 zeigten.

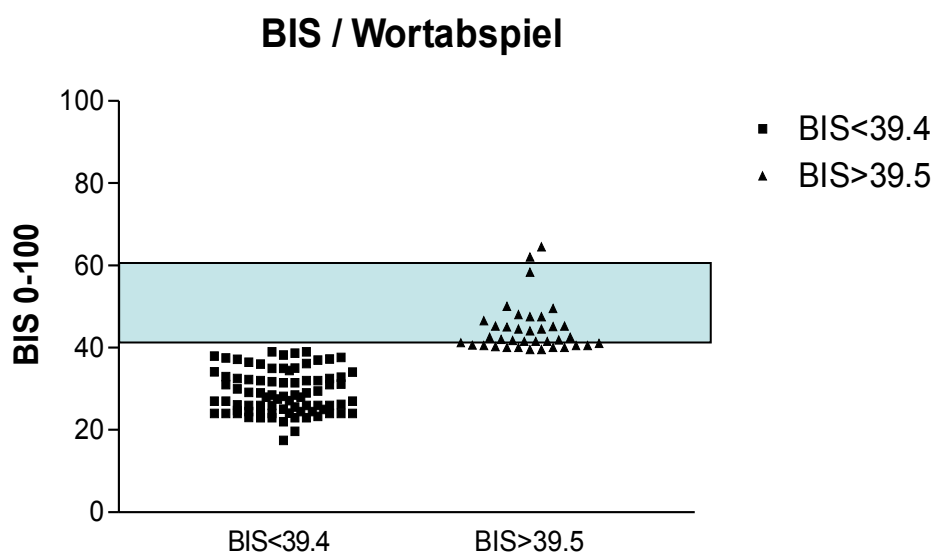


Abbildung 5: Aufteilung der Patienten geordnet nach den intraoperativen medianen BIS-Wertebereichen ($BIS \leq 39.4$, $BIS \geq 39.5$) während des intraoperativen Wortabspiels

Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 gezeigt.

Im Wortstammeendigungstest lag die *target hit rate* im Einschlusstest mit 0.16 ± 0.10 bei Patienten mit medianem $BIS \geq 39.5$ während des Wortabspiels zwar höher als bei denen mit $BIS \leq 39.4$ mit 0.14 ± 0.10 , jedoch unterschieden diese sich statistisch nicht signifikant. Die *target hit rate* im Ausschlusstest war deutlich niedriger mit 0.10 ± 0.11 (Patienten mit $BIS \leq 39.4$) und 0.09 ± 0.10 (Patienten mit $BIS \geq 39.5$). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit tiefer (≤ 39.4) und adäquater (≥ 39.5) Narkose.

Tabelle 5: Median-BIS (25. – 75. Perzentile) während des Wortabspiels

	BIS \leq 39.4	BIS \geq 39.5
Anzahl , n	80	39
Studiengruppe (n)/Kontrollgruppe (n)	39/41	17/20
Median BIS Wortabspiel	28.3 (24.7 - 32.9)	42.0 (40.5 - 45.0)
Median BIS vor Schnitt	29.8 (24.8 - 36.7)	41.6 (39.8 - 48.8)
Median BIS nach Schnitt	28.3 (25.0 - 33.9)	42.5 (40.5 - 46.0)

Die Trefferquoten (*hit rate*) der Distraktoren im Ein- und Ausschlusstest zeigten keine signifikanten Differenzen. Die Trefferquote war in allen Testbedingungen sowie bei adäquater und tiefer Narkose nicht signifikant größer als jeweils die *base rate* im Ein- und Ausschlusstest (*distractor hit rate*). Da kein signifikanter Unterschied zwischen der *distractor hit rate* (intraoperativ nicht-präsentierte Worte) und der zugehörigen *target hit rate* (intraoperativ präsentierte Worte) vorlag, gab es keine Hinweise auf Gedächtnisbildungseffekte im Wortstammbeendigungstest.

Unter Verwendung der PDP nach Jacoby²² wurden die Werte für Score C und Score A berechnet. Score C (*conscious*, bewusst) repräsentierte den Anteil des expliziten Gedächtnisprozesses an dem Testergebnis, während Score A (*automatic*, automatisch) den Anteil der impliziten Gedächtnisleistung anzeigte.

Score A war in der Gruppe BIS \geq 39.5 mit 0.06 ± 0.15 größer als in der Gruppe BIS \leq 39.4 mit 0.04 ± 0.15 , jedoch gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Score C zeigt in beiden Gruppen (BIS \leq 39.4: 0.09 ± 0.10 ; BIS \geq 39.5: 0.09 ± 0.09) größere Werte als Score A, wobei sich auch für Score A kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit tiefer und adäquater Narkose nachweisen ließ.

Es trat in beiden Gruppen weder explizites noch implizites Gedächtnis auf. Die *memory scores* für die Patienten mit BIS \leq 39.4 und BIS \geq 39.5 während des Wortabspiels sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Gedächtnisbildungseffekte ($MW \pm SD$) bei Patienten mit medianem BIS ≤ 39.4 und BIS ≥ 39.5 während des Wortabspiels

	BIS ≤ 39.4	BIS ≥ 39.5
Target Hit Rate, Einschlusstest	0.14 ± 0.10	0.16 ± 0.10
Target Hit Rate, Ausschlusstest	0.10 ± 0.11	0.09 ± 0.10
Distractor Hit Rate, Einschlusstest	0.16 ± 0.14	0.14 ± 0.10
Distractor Hit Rate, Ausschlusstest	0.10 ± 0.10	0.09 ± 0.08
Explizites Gedächtnis, Score A	0.04 ± 0.15	0.06 ± 0.15
Implizites Gedächtnis, Score C	0.09 ± 0.10	0.09 ± 0.09

3.7.2 Gedächtnisbildung bei Patienten mit tiefer (CSI ≤ 39.4) und adäquater Narkose (CSI ≥ 39.5) und während des Wortabspiels

Die Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Patienten nach deren medianen intraoperativen CSI-Werten während des Wortabspiels. 60 Patienten hatten einen intraoperativen medianen CSI-Wert ≤ 39.4 , während 59 Patienten CSI ≥ 39.5 hatten.

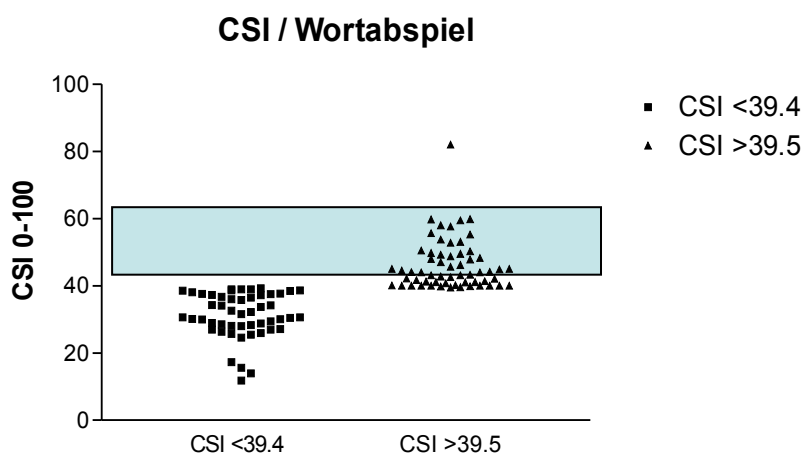


Abbildung 6: Aufteilung der Patienten geordnet nach den intraoperativen medianen CSI-Werten (CSI ≤ 39.4 , CSI ≥ 39.5) während des Wortabspiels. Der farblich unterlegte Balken zeigt die empfohlene Narkosetiefe (CSI 40-60).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7: Median-CSI (25. – 75. Perzentile) während des Wortabspiels

	CSI \leq 39.4	CSI \geq 39.5.
Anzahl , n	60	59
Studiengruppe (n) /Kontrollgruppe (n)	24/26	30/29
Medianer CSI, Wortabspiel	31.2 (28.0 - 37.4)	44.0 (40.9 - 49.4)
Medianer CSI, vor Hautschnitt	35.5 (27.0 - 37.6)	45.7 (41.3 - 51.5)
Medianer CSI nach Hautschnitt	31.5 (28.0 - 38.2)	43.5 (40.6 - 48.8)

Die *target hit rate* im Einschlusstest lag mit 0.16 ± 0.10 bei den Patienten mit intraoperativen medianen CSI ≥ 39.5 höher als bei den Patienten mit CSI ≤ 39.4 mit 0.15 ± 0.10 , wobei diese nicht signifikant differierten.

Die *target hit rate* im Ausschlusstest war deutlich niedriger mit 0.11 ± 0.12 (Patienten mit CSI ≤ 39.4) und 0.09 ± 0.10 (Patienten mit CSI ≥ 39.5). Es gab innerhalb der Testbedingungen, das heisst jeweils nur Einschluss- oder Ausschlusstest betrachtend, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit tiefer (≤ 39.4) und adäquater (≥ 39.5) Narkose.

Die *distractor hit rate* im Einschlusstest (0.15 ± 0.13) mit einem medianen CSI < 39.4 verhielt sich gleich im Vergleich mit der *target hit rate* im Einschlusstest. Die *distractor hit rate* im Ausschlusstest (0.17 ± 0.12) war bei CSI-Werten > 39.5 etwas größer als die *target hit rate* (0.16 ± 0.10). Die Trefferquote (*target hit rate*) war in allen Testbedingungen (Ein- und Ausschlusstest) bei flacher und tiefer Narkose nicht signifikant größer als jeweils die *base rate* (*distractor hit rate*).

Da kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der *distractor hit rate* (intraoperativ nicht-präsentierte Worte) und der der entsprechenden Testbedingung zugehörigen *target hit rate* (intraoperativ präsentierte Worte) vorlag, gab es keinen Hinweis auf Gedächtnisbildungseffekte.

Die *memory scores* der Patienten mit medianem intraoperativen CSI < 39.4 und CSI > 39.5 sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Gedächtnisbildungseffekte ($MW \pm SD$) bei Patienten mit medianem CSI < 39.4 und CSI > 39.5

	CSI < 39.4	CSI > 39.5
Target Hit rate in Inclusion	0.15 ± 0.10	0.16 ± 0.10
Target Hit rate in Exclusion	0.11 ± 0.12	0.09 ± 0.10
Distractor Hit rate in Inclusion	0.15 ± 0.13	0.17 ± 0.12
Distractor Hit rate in Exclusion	0.10 ± 0.10	0.09 ± 0.09
Explicit memory scores	0.05 ± 0.17	0.06 ± 0.13
Implicit memory scores	0.10 ± 0.10	0.09 ± 0.09

Score A präsentierte das implizite Gedächtnis, während Score C den Anteil der expliziten Gedächtnisleistung anzeigte. Score A war bei CSI-Werten > 39.5 mit 0.09 ± 0.09 genauso groß im Vergleich mit dem CSI bei einer Narkosetiefe < 39.4 mit 0.10 ± 0.10 . Beide Gruppen unterschieden sich daher nicht signifikant.

Score C betrug 0.05 ± 0.17 bei medianen CSI-Werten < 39.4 im Vergleich zu CSI-Werten > 39.5 mit 0.06 ± 0.13 . Die Werte des Score C waren kleiner als die Werte für Score A. Das Originalmodell für die PDP nach Jacoby zeigte keine Hinweise für implizite (Score C) bzw. explizite Gedächtnisbildung (Score A) bei adäquater und tiefer Narkose.

3.8 Gedächtnisbildungseffekte in Abhängigkeit vom Chirurgischen Stimulus

3.8.1 Gedächtnisbildung vor und nach Hautschnitt

In der Studiengruppe war die *target hit rate* im Einschlusstest nach Hautschnitt etwas größer (0.11 ± 0.20) als vor Hautschnitt (0.10 ± 0.15), jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied

zwischen den *target hit rates*. Im Ausschlusstest waren die *target hit rates* kleiner als im Einschlusstest. Insgesamt waren die Werte vor (0.06 ± 0.11) und nach Hautschnitt (0.06 ± 0.06) miteinander vergleichbar und zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Im Gegensatz zur Studiengruppe war in der Kontrollgruppe die *target hit rate* im Einschlusstest vor Hautschnitt (0.08 ± 0.13) größer als nach Hautschnitt (0.06 ± 0.07). Im Ausschlusstest war die *target hit rate* vor Hautschnitt mit 0.04 ± 0.09 geringfügig kleiner als nach Hautschnitt mit 0.05 ± 0.14 . Es zeigten sich hierbei weder innerhalb der Kontrollgruppe noch in der Studiengruppe signifikante Unterschiede zwischen *target hit rates* vor und nach Hautschnitt (t-Test für verbundene Stichproben, $p < 0.001$). Weiterhin konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der *target hit rate* vor Hautschnitt im Vergleich der Kontroll- mit der Studiengruppe sowie bezüglich der *target hit rate* nach Hautschnitt im Gruppenvergleich nachgewiesen werden (t-Test für verbundene Stichproben, $p < 0.001$).

Tabelle 9: Vergleich der Hit Rate (MW \pm SD) vor und nach Hautschnitt

	Studiengruppe	Kontrollgruppe
Einschlusstest		
Target Hit Rate vor Hautschnitt	0.10 ± 0.15	0.08 ± 0.13
Target Hit Rate nach Hautschnitt	0.11 ± 0.20	0.06 ± 0.07
Ausschlusstest		
Target Hit Rate vor Hautschnitt	0.06 ± 0.11	0.04 ± 0.09
Target Hit Rate nach Hautschnitt	0.06 ± 0.06	0.05 ± 0.14

3.9 Ergebnisse zur Gedächtnisbildung unter Einbeziehung des Modells nach Buchner

Die vorliegenden Daten zur impliziten und expliziten Gedächtnisbildung der PDP wurden auch mit Hilfe des erweiterten multinomialen Modells (EMM) nach Buchner ausgewertet. Dieses Modell bezieht den Vorgang des Ratens als Variable im Antwortverhalten bei der Durchführung

des Wortstammeendigungstest ein. Der Rateprozess wird dargestellt durch den Parameter g (*guessing*). Die Bewertung mittels des Parameter g zeigte 2 Ergebnisse:

1. Die beobachteten Daten zeigten eine schwache Anpassungsgüte (*goodness of fit*), wenn nur das Originalmodell von Jacoby angewendet wird (Power Divergenz Statistik).
2. Die Parameter A und C tendieren zu Null (0.0001), während die Variable $G_{\text{Einschlusstest}}$ (0.154009) und $G_{\text{Ausschlusstest}}$ (0.094505) zeigen, dass die Trefferquote im Wortstammeendigungstest auf Raten beruht.

Es konnte somit gezeigt werden, dass die Trefferquote im Wortstammeendigungstest allein auf Raten beruhte.

3.10 Postoperatives Interview

Awareness Interview

Das postoperative Interview diente dazu intraoperative Wachheitserlebnisse aufzudecken und erfragte postoperative Beschwerden und Schmerzen. In einem kurzen strukturierten Interview (modifiziert nach Brice⁵⁵) ergaben sich die im Folgenden dargestellten Ergebnisse.

Was ist ihre letzte Erinnerung vor der Narkose?

Von 119 Patienten wurde der Wortstammeendigungstest beendet, so dass deren Angaben zur Auswertung herangezogen wurden. 22 Patienten gaben an, sich konkret an die Vorbereitungen im Einleitungsraum zu erinnern. Beschrieben wurden unter anderem das Gespräch mit dem Anästhesieteam, die Anlage des venösen Zuganges und ein Kältegefühl im Operationsaal. Für 43 Patienten waren die Vorbereitungen im Rahmen der Narkoseeinleitung die letzte Erinnerung. Die konkrete Erinnerung an das Anlegen der Maske war für 54 Patienten die letzte Erinnerung.

Was ist ihre erste Erinnerung nach dem Ende der Narkose?

Bei 109 Patienten wurde die erste Erinnerung im Aufwachraum angegeben. Bei 4 Patienten setzte die erste Erinnerung bereits im OP-Saal kurz nach Extubation ein, bei 5 Patienten auf Station und bei einem Patienten auf der Intensivstation. Bei beiden Fragen (erste und letzte Erinnerung) zeigten sich in beiden Gruppen kein Anhalt bezüglich eines intraoperativen Wachheitserlebnisses.

Haben Sie Erinnerungen an die Zeit dazwischen?

Ein Fall von intraoperativer Wachheit mit expliziter Erinnerung ohne Schmerzempfindung ereignete sich in der Kontrollgruppe. Der intraoperative Median-BIS während des Wortabspiels betrug bei dieser Patientin 64.5 (55.0 - 76.5). Eine wenige Minuten währende kurzzeitige Unterbrechung der Propofolzufuhr aufgrund eines verlegten venösen Zuganges war dafür die wahrscheinliche Ursache.

Die Patientin erinnerte sich an Gespräche über ihre Brust und das die operierende Ärztin ihre Brust tastete. Im Rahmen der postoperativen Befragung wurden von Seiten der Patientin Panik- und Angstgefühle unter der Operation verneint. Eine psychologische Nachbetreuung wurde eingeleitet.

Haben Sie geträumt?

10 Patienten (8.40%), davon 6 Patienten in der Kontrollgruppe(9.83%) und 4 in der Studiengruppe (6.9%) berichteten von Träumen unter der Operation, davon konnten 2 Patienten den Trauminhalt näher beschreiben. Er betraf in beiden Fällen die Familie. Der Trauminhalt wurde weder positiv noch negativ von den Patienten gewertet.

Können Sie sich an Wörter erinnern, die während der Narkose gesprochen wurden?

Der oben beschriebene Fall aus der Kontrollgruppe mit intraoperativer Wachheit erinnerte sich an Gesprächsfetzen unter der Operation.

Hatten Sie nach der Operation Beschwerden?

Insgesamt gaben 20 Patienten postoperative Übelkeit an. In der Studiengruppe berichteten 10 Patienten über Übelkeit, davon hatten 3 Patienten Übelkeit und Erbrechen. In der Kontrollgruppe gaben 10 Patienten Übelkeit an, davon hatten 6 Patienten Übelkeit und Erbrechen. Ein Patient bekam eine Konjunktivitis am Auge und ein Patient berichtete über Kreislaufprobleme mit Schweißausbruch am Morgen nach der Operation.

3.11 Postoperative Schmerzen

Im Rahmen der postoperativen Nachbefragung wurden die Patienten zu ihrem stärksten Schmerz seit Aufwachen aus der Narkose befragt. Der Schmerz sollte auf einem VAS-Schieber

entsprechend der VAS-Schmerzskala von 0-10 angegeben werden. Von 119 auswertbaren Patienten machten 102 Patienten Angaben zu ihren Schmerzen. 17 Patienten wurden nicht zu ihren Schmerzen befragt. Da eine postoperative Schmerzbehandlung ab VAS 4 durchgeführt werden sollte, wurde die Einteilung in Patienten mit VAS kleiner/gleich 3 und größer 3 gewählt. In der Kontrollgruppe gaben 7 Patienten an, postoperativ keine Schmerzen gehabt zu haben. 14 Patienten hatten Schmerzen kleiner/gleich 3 und 29 Patienten hatten Schmerzen größer als 3. In der Studiengruppe hatten 4 Patienten keine Schmerzen, 9 Patienten hatten Schmerzen kleiner/gleich 3 und 39 Patienten hatten Schmerzen größer als 3. In beiden Gruppen gab es somit deutlich mehr Patienten, die behandlungsbedürftige postoperative Schmerzen hatten. Eine intraoperative Überwachung mit dem CSM[®] (Studiengruppe) ergab keine postoperative Schmerzreduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4 Diskussion

4.1 Vergleich der Ergebnisse

Die Vermeidung intraoperativer Wachheit ist ein wichtiges Anliegen der Anästhesiologie⁶⁴. Studien geben Hinweise darauf, dass Wahrnehmung auch nach dem Bewusstseinsverlust zur Narkoseeinleitung bestehen bleibt^{65,66}. Es wird unterschieden in bewusste (explizite) und unbewusste (implizite) Gedächtnisbildung. Neben der Vermeidung intraoperativer Wachheit ist die Eliminierung impliziter Gedächtnisbildung ein wichtiges Ziel⁶⁶. Um das Auftreten impliziter Gedächtnisbildung zu testen, wurden in der vorliegenden Arbeit 160 Patienten intraoperativ Wortlisten präsentiert. Danach erfolgte postoperativ eine Nachbefragung zur Überprüfung von expliziter und impliziter Erinnerung unter Verwendung des Wortstamm-beendigungstest mit der *process dissociation procedure*, PDP, nach Jacoby²². In einem zweiten Schritt wurden die Daten unter Einbeziehung des erweiterten multinomialen Modells nach Buchner²⁸ geprüft. Die Durchführung der Studie erfolgte ausschliesslich bei Patienten, die eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl erhielten.

Die Arbeitshypothesen in der vorliegenden Studie lauteten:

Hypothese 1: Die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung wird durch die Kontrolle der Narkosetiefe mit Hilfe des Cerebral State-Monitors, CSM[®], reduziert.

Hypothese 2: Die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung ist während intravenöser Anästhesie bei flacher Narkosetiefe höher.

Hypothese 3: Implizite Gedächtnisbildung wird durch den chirurgischen Stimulus verstärkt.

Die erste Arbeitshypothese wurde aufgestellt in der Annahme, dass die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung durch die Anwendung des Narkosetiefenmonitors (CSM[®]) in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (ohne Anwendung des CSM[®]) reduziert werden kann. Dies setzt voraus, dass die Anwendung des CSM[®] neben der klinischen Beurteilung der

Narkosetiefe hilfreich ist, die Narkosetiefe zu steuern und eine adäquate Narkosetiefe (CSI 39.5-60) einzuhalten⁴⁸. Damit sollen Phasen flacherer Narkosetiefe (CSI >60) verhindert werden.

Die erste Hypothese konnte letztlich nicht überprüft werden, da sowohl bei Verwendung des CSM[®] (Studiengruppe) und ohne Anwendung des CSM[®] (Kontrollgruppe) keine implizite Gedächtnisbildung auftrat. Eine statistisch signifikante Reduktion der *memory scores* konnte somit durch die Anwendung des CSM[®] nicht nachgewiesen werden. Der CSM[®] leistete trotzdem einen Beitrag zur Reduktion expliziter und impliziter Gedächtnisbildung, da in der Studiengruppe keine Gedächtnisbildung aufgetreten ist.

Ein Fall von intraoperativer Wachheit mit expliziter Erinnerung ohne Schmerzempfindung ereignete sich in der Kontrollgruppe. Der intraoperative Median-BIS während des Wortabspiels betrug bei dieser Patientin 64.5 (55.0 - 76.5). Eine wenige Minuten währende kurzzeitige Unterbrechung der Propofolzufuhr aufgrund eines verlegten venösen Zuganges war dafür die wahrscheinliche Ursache. Diese Tatsache belegt, dass gerade Gerätefehlfunktion und Fehlbedienung zu den Hauptursachen für intraoperative Wachheit zählen³¹.

Da keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gedächtnisbildungseffekte zwischen der Studien- und Kontrollgruppe beschrieben wurden, bleibt offen in welchem Maße der CSM[®] tatsächlich zur Reduktion expliziter und impliziter Gedächtnisbildung beiträgt. Das müsste in weiteren Studien mit großen Patientenkollektiven getestet werden. An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass der mediane intraoperative Cerebral State Index (CSI) sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschied.

Retrospektiv ließ sich beobachten, dass in beiden Gruppen die Anästhetikadosierung anscheinend zu hoch gewählt wurde und dies zu einer tiefen Narkose beitrug. Durch die Messung der Effektkompartimentkonzentration des Hypnotikums Propofol und des Opiates Remifentanil zeigte sich weiterhin, dass für die Dosierung beider Medikamente keine signifikanten Gruppenunterschiede vorlagen. Das bedeutet, dass ähnliche Medikamentendosierungen unter Verwendung des CSM[®] (Studiengruppe) und ohne diesen (Kontrollgruppe) auftraten und dementsprechend keine signifikante Einsparung an Medikamenten durch die Verwendung des CSM[®] festgestellt werden konnte.

In der Studiengruppe ermöglichte die Verwendung des CSM[®] den Anästhesisten, die Anästhetikadosierung abhängig von der angezeigten Narkosetiefe durch den Monitor zu

reduzieren, um so die adäquate Narkosetiefe zu erreichen (BIS- bzw. CSI-Werte im Bereich 40 - 60). Diese Möglichkeit wurde offensichtlich nicht genutzt, da von insgesamt 119 auswertbaren Patienten 39 Narkosen eine adäquate Narkosetiefe hatten mit $BIS \geq 39.5$ im Gegensatz zu 80 Patienten mit einer tiefen Narkose (≤ 39.4). Diese Tatsache genauer betrachtend gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe bezogen auf die Anzahl adäquater und tiefer Narkosen. Insgesamt lag der mediane intraoperative BIS bei 32.5, als Hinweis für deutlich tiefe Narkosen. Dieser BIS-Wert entspricht dem während des Wortabspiels. Auch Iselin-Chaves²⁰ konnte in ihrer Arbeit keine Hinweise für implizites und explizites Gedächtnis bei tiefer Narkose nachweisen. Es ist daher anzunehmen, dass das negative Ergebnis für Gedächtnisbildung in der vorliegenden Arbeit maßgeblich mit der hohen Anzahl „tiefer Narkosen“ ($BIS < 39.5$) korreliert, während nur insgesamt 39 Narkosen die für unsere Fragestellung relevante Narkosetiefe aufwiesen.

Als mögliche Ursache für die hohe Anzahl tiefer Narkosen kommt mangelnde klinische Erfahrung der beteiligten Anästhesisten sowohl bei der Narkoseführung als auch bei der Anwendung eines Narkosetiefenmonitors bzw. deren Angst vor intraoperativer Wachheit in Betracht, welches in niedrigen Werten des EEG-Monitors resultierte.

Ein weiterer Faktor, der zu keinen signifikanten Unterschieden bezüglich der Narkosetiefe und somit zu ausbleibender impliziter Gedächtnisbildung beigetragen haben könnte, ist die Rolle des „Lernens“. Die Anästhesisten wurden randomisiert durch Ziehen eines verschlossenen Briefumschlages am Tag der Operation entweder der Studien- oder der Kontrollgruppe zugeordnet. Es kam zusätzlich durch den Einsatz des Cerebral State Monitors[®] und durch die zunehmende klinische Erfahrung (Zeitraum der Studie: 5 Monate) möglicherweise zu einem nicht erfassten Lernerfolg, da alle Anästhesisten im Verlauf der Studie sowohl der Studien- als auch der Kontrollgruppe zugeordnet werden konnten. Dieser Fakt sollte keinen maßgeblichen Anteil an den Ergebnissen haben, da die teilnehmenden Anästhesisten randomisiert gleichermaßen sowohl der Kontroll- und der Studiengruppe angehörten.

Die zweite Arbeitshypothese vermutete, dass die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung bei Patienten mit medianem intraoperativen $BIS > 39.5$ höher ist als bei Patienten mit $BIS < 39.4$. Auch die zweite Hypothese konnte wegen fehlender Gedächtnisbildung in beiden Gruppen letztlich nicht untersucht werden. In beiden Gruppen war jedoch im Wortstammebeendigungstest die Trefferrate (target hit rate) im Einschlusstest nicht signifikant größer als die base rate

(distractor hit rate). In beiden Gruppen gab es keinen Hinweis für Gedächtnisbildung mit general memory, also weder implizites noch explizites Gedächtnis. Die memory scores für explizite (Score C) und implizite Gedächtnisbildung (Score A) unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit BIS > 39.5 und < 39.4.

Die Daten des Originalmodells der PDP nach Jacoby²² wurden in einem zweiten Schritt durch ein Wahrscheinlichkeitsmodell nach Buchner²⁸ geprüft. Demnach zeigten Parameter *A* und *C* Hinweise für implizites und explizites Gedächtnis. Im Gegensatz dazu zeigte sich nach Prüfung der Daten mittels des erweiterten multinomialen Modells (EMM) nach Buchner²⁸, dass die Parameter für explizites (Score C, *conscious*) und implizites Gedächtnis (Score A, *automatic*) unter Einbeziehung der Ratevariable *g* und der spontanen Wortergänzungshäufigkeit (*base rate*) ausschliesslich auf dem Ratevorgang beruhten. Somit zeigten sich zwar Tendenzen für implizites und explizites Gedächtnis unter Anwendung des Originalmodells nach Jacoby²², welche aber durch Prüfung mittels des EMM nach Buchner allein auf Raten beruhten.

In einem Fall kam es in der Kontrollgruppe zu erinnerbarer intraoperativer Wachheit ohne Schmerzempfindung. Bei dieser Patientin kam es zu einer kurzzeitigen Unterbrechung der Propofolzufuhr aufgrund eines verlegten venösen Zuganges. Der intraoperative Median-BIS während des Wortabspiels betrug bei dieser Patientin 64.5 (55.0 - 76.5). Die Patientin erinnerte sich an Gespräche über ihre Brust und dass die operierende Ärztin ihre Brust tastete. Sie hatte jedoch keine bewusste Erinnerung an das Wortabspiel. In ihrem Fall betrug der Score *A* Null (mittlerer Score *A* 0.09 ± 0.09 , gesamtes Patientenkollektiv) und Score *C* 0,3 (mittlerer Score *C* 0.05 ± 0.15). Der Score *C* für bewusste Erinnerung zeigte somit Hinweise für explizites Gedächtnis, es gab jedoch keine Hinweise für implizites Gedächtnis in diesem Fall.

Die dritte Arbeitshypothese besagte, dass implizite Gedächtnisbildung durch den chirurgischen Stimulus verstärkt wird. In der vorliegenden Arbeit gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den *target hit rates* vor und nach dem Hautschnitt. Die aufgestellte Hypothese konnte somit nicht bestätigt werden, jedoch war die Überprüfung aufgrund insgesamt sehr tiefer Narkosen (Median-BIS 32.5) nicht möglich. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit denen von Deepröse¹⁹, die in ihrer Studie untersuchte, welchen Einfluss der chirurgische Stimulus auf implizite Gedächtnisbildung hat. Sie kam in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass es aufgrund des chirurgischen Stimulus zur Ausschüttung von Katecholaminen kommt, die implizite Gedächtnisbildung und Wachheitserlebnisse bei Hautschnitt und kurz danach begünstigen. Trotz

vergleichbarer Narkosetiefe in beiden Gruppen, eingeteilt in vor und nach Hautschnitt, kam es in ihrer Arbeit zu signifikant verstärkter impliziter Gedächtnisbildung nach dem Hautschnitt im Vergleich zu den vor dem Hautschnitt dargebotenen Lerninhalten. Daraus schlussfolgerte Deeprise in ihrer Arbeit, dass implizite Gedächtnisbildung unabhängig von der Narkosetiefe geschieht und stark abhängig vom chirurgischen Stimulus sei².

Im Gegensatz zu der Arbeit von Deeprise kam es in der vorliegenden Studie zu unbedeutenden Gedächtnisbildungseffekten nach dem chirurgischen Stimulus ohne statistische Signifikanz. In unserer Studie lag der Median-BIS mit 32.5 sehr tief. Bei insgesamt 80 Patienten lag der Median-BIS (25. - 75. Perzentile) intraoperativ unter 39.4. Die medianen BIS-Werte vor dem Hautschnitt lagen bei 29.8 (24.8-36.7) und nach dem Hautschnitt bei 28.3 (25.0-33.9). Die medianen BIS-Werte waren nach Hautschnitt sogar tiefer, obwohl durch eine Katecholaminausschüttung bei Hautschnitt eher höhere BIS-Werte zu erwarten gewesen wären. Bei nur 39 Patienten lag der Median-BIS intraoperativ über 39.5, aufgeteilt in Werte vor dem Hautschnitt mit BIS 41.6 (39.8-48.8) und nur geringfügig höher nach dem Hautschnitt mit BIS 42.5 (40.5-46.0). Es sei zu beachten, dass in der Studie von Deeprise der mittlere BIS insgesamt höhere Werte erreichte vor dem Hautschnitt mit 37.9 ± 10.6 und nach dem Hautschnitt mit 43.6 ± 16.4 . Die Angaben mittlerer BIS-Werte in der Arbeit von Deeprise lässt offen, wie häufig es auch zu kurzzeitigen Phasen flacher Narkosetiefe kam mit hohen BIS-Werten, während die Angaben des BIS als Median in der vorliegenden Arbeit kurzzeitige Schwankungen zuverlässiger darstellte. Weiterhin kann der fehlende Nachweis von Gedächtnisbildung nach dem Hautschnitt in der vorliegenden Arbeit auf einer ausreichenden Analgesie bei gleichzeitig sehr hoher Anästhetikadosierung beruhen, die bereits bei Beginn der Operation zum Hautschnitt vorlag. In der Folge trat keine relevante Katecholaminausschüttung ein bei gleichzeitig ausbleibendem Schmerzreiz. Die intraoperativ gemessene Effektkompartimentkonzentration von Remifentanyl zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Studiengruppe bezüglich der Opiatdosierung. Es sei jedoch an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass keine Effektkompartimentkonzentrationswerte zum Zeitpunkt des Hautschnittes ermittelt wurden.

In der vorliegenden Studie wurden 2 Untersuchungsmethoden angewendet, um explizites Gedächtnis nachzuweisen: der *free recall*-Test und der Wortstammeendigungstest unter Einbeziehung der PDP. Der *free recall*-Test erfolgte im Rahmen des strukturierten Interviews und erfragte beim Patienten, ob dieser sich an ein intraoperativ vorgespieltes Wort erinnern könne. Dies war ausschließlich bei einem Patienten mit intraoperativer Wachheit der Fall. Wenn

wie bei der hier vorliegenden Studie die *target hit rate* im Ausschlusstest kleiner ist als die *target hit rate* im Einschlusstest, wäre das theoretisch der Hinweis auf explizites Gedächtnis. Dem liegt zugrunde, dass ein explizit erinnertes Wort im Einschlusstest genannt wird, jedoch im Ausschlusstest verworfen werden müsste und das zweite einfallende Wort genannt werden sollte. Das Ergebnis des *free recall*-Tests steht somit im Widerspruch zu den Ergebnissen der PDP. Bei der Interpretation der *target hit rate* und der *base rate* zeigte sich eine niedrigere *target hit rate* als die *base rate (distractor hit rate)*. Theoretisch wäre das kein Hinweis auf Erinnerungsbildung, aber die erzielte Trefferrate präsentierter Target-Worte (*target hit rate*) im Ausschlusstest war kleiner als die im Einschlusstest. Dieses Ergebnis gab es bereits in früheren Studien^{25;27}. Während Stapleton und Andrade²⁷ dieses Ergebnis nicht erklären konnten, versuchten Kerssens und Lubke dieses Ergebnis zu deuten²⁵. Letztere schlagen vor, anstatt das Ergebnis als explizites Gedächtnis zu deklarieren, eine mögliche dritte Gedächtnisform in Erwägung zu ziehen: das unbewusste kontrollierte Gedächtnis (*unconscious controlled memory*). Diese These passt jedoch nicht zu den gegenwärtigen Gedächtnistheorien. Die Tatsache zeigt ein Problem des Wortstammeendigungstests unter Einbeziehung der PDP als möglicherweise ungeeignete Methode zur Testung impliziter und expliziter Gedächtnisbildung unter Allgemeinanästhesie, welches bereits Deeprose et al.² 2006 diskutierten.

Möglich wäre laut Stapleton und Andrade²⁷, dass es in den Studien zu einer Überschätzung der expliziten auf Kosten der impliziten Erinnerung kam. Dies wäre der Fall, wenn die Patienten bei der PDP im Ausschlusstest eine bestimmte Strategie verfolgen. In dieser Bedingung wird vollständiges Ausschließen zuvor gehörter Reize ausschliesslich dem expliziten Gedächtnis zugerechnet. Diese Annahme ist so richtig, falls der Patient sich bewusst den gehörten Reiz ins Gedächtnis ruft und anschließend eine abweichende Wortstammerngung angibt. Falls der Patient jedoch erst den Wortstamm ergänzt, diesen verwirft und dann eine Wortergänzung wählt, die ihm „vertraut“ vorkommt, dann wirken in einem nicht abschätzbaren Maße implizite Erinnerungen, die jedoch dem expliziten Gedächtnis zugerechnet werden.

4.1.1 Anwendung unterschiedlicher Anästhesieregime

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der zu diskutierenden Studien wurde dadurch beeinträchtigt, dass unterschiedliche Anästhesieregime angewandt wurden. Das beruhte teils auf unterschiedlichen operativen Eingriffen, wie zum Beispiel allgemein chirurgische Operationen, Kaiserschnittentbindungen^{13;67} und traumatologische Eingriffe²⁶.

Das Ausmaß der Gedächtnisbildung unterschied sich in früheren Arbeiten auch in Abhängigkeit von dem angewandten Anästhesieregime⁶⁸. Munte et. al⁶⁹ zeigte, dass keine implizite Gedächtnisbildung auftrat bei Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Isofluran, während es unter Propofol nachweisbar war bei gleicher Testmethodik. Andere Studien konnten keine Gedächtnisbildung unter Propofol bei adäquater Narkosetiefe nachweisen⁷⁰⁻⁷², jedoch wurde bei den zitierten Studien auch keine PDP angewendet und waren daher schwer vergleichbar. Hingegen zeigte eine andere Arbeit unter Verwendung volatiler Anästhetika implizite Gedächtnisbildung bei adäquater Narkosetiefe²⁰.

Die Allgemeinanästhesie verursacht eine anterograde Amnesie, also die Unfähigkeit „Neugedächtnis“ zu erwerben. Das implizite Gedächtnis wird durch Anästhetika weniger stark beeinflusst als das explizite Gedächtnis. Die Amnesie für emotional negativ wirkende Worte ist geringer ausgeprägt als für neutrale Stimuli⁷³. Bisher wurde in einer Studie von Kerssens und Ouchi et al.³⁰ die Inzidenz von *awareness* bei TIVA verglichen mit Isofluran mit dem Resultat der gleichen Wirkung von Propofol und Isofluran auf die Gedächtnisbildung. Eine prospektive Fallstudie mit strukturiertem Interview zeigte bei intravenöser Anästhesie mit Muskelrelaxation eine Inzidenz von 0,2 % expliziter Erinnerung^{6;7;74}, welche vergleichbar mit anderen Narkoseverfahren ist. Eine Amnesie für intermittierende Erweckbarkeit unter Propofol gilt als wahrscheinlich, wobei die Möglichkeit einer späten verzögerten expliziten Erinnerung bedacht werden muss. Russell und Wang betonten die Diskrepanz zwischen der Inzidenz von Weckbarkeit mit Amnesie (16 %) und sehr viel niedrigerer expliziter Erinnerung (0,2%) unter Anwendung der isolierten Vorderamtechnik⁷⁵.

Neben dem Anästhesieregime ist auch der Einfluss der Komedikation wie angewandter Opioide oder Benzodiazepine wichtig, da diese durch sedierende Effekte mögliche Gedächtnisbildungseffekte überdecken könnten und das folglich in falsch negativen Testergebnissen resultieren könnte. Daher wurde in der vorliegenden Studie die Verteilung der Schmerzmittel erfasst, wobei die Unterschiede vernachlässigbar gering waren ($p < 0.001$) und keine Konsequenz auf die vorliegenden Ergebnisse hatte. Lediglich Metamizol (Novalgin[®]) wurde häufiger in der Kontrollgruppe ($n = 48$) im Vergleich zur Studiengruppe ($n = 36$) verabreicht. Bei Metamizol sind jedoch keine das Gedächtnis beeinträchtigenden Effekte anzunehmen.

Im Gegensatz zu anderen Studien wurde in der vorliegenden Studie Midazolam als Prämedikation angewendet. Das könnte eine Erklärung für den fehlenden Nachweis von

Gedächtnisbildung sein. Es ist bekannt, dass Midazolam eine anterograde Amnesie produziert⁷⁶. Einige Studien verweisen darauf, dass Midazolam eher an expliziten als an impliziten Gedächtnisprozessen beteiligt ist⁷⁷⁻⁷⁹. Dabei berichteten andere Studien über Gedächtnisbildung und bewußter Wachheit nach einer Prämedikation mit Midazolam oder anderen Benzodiazepinen in klinischen Routinesituationen^{7:11;46}. Eine Erklärung dafür wäre die relativ kurze Halbwertszeit nach Midazolamgabe.

4.2 Das erweiterte multinomiale Modell (EMM) nach Buchner²⁸

Während die Prozessdissoziationsprozedur nach Jacoby darauf basiert, dass Worte gewusst werden, bezieht Buchner in seinem Modell noch zusätzlich die Ratevariable g ein, die Einfluß auf das Testergebnis hat.

Eine Vielzahl an Studien hat die PDP ohne das Buchner Modell benutzt^{13;20;25-27;30;53}, während nur wenige Studien^{13;36} wie auch die vorliegende, die PDP in Kombination mit dem Modell nach Buchner²⁸ anwendeten. Die Vergleichbarkeit aller Studien, die die PDP anwendeten, wird damit erschwert. Buchner beschreibt das Antwortverhalten für die PDP in Form eines multinomialen Prozesses und bezieht eine Rate-Variable g in die Berechnung des impliziten und expliziten Gedächtnisses ein. Es konnte in der vorliegenden Studie bei adäquater Narkosetiefe weder implizite noch explizite Gedächtnisbildung nachgewiesen werden. Das Berechnungsmodell nach Buchner bestätigte zudem, dass die Antworten durch Raten (*guessing*) entstanden sind.

An dieser Stelle sei ein Diskurs zum Begriff des expliziten Gedächtnisses erlaubt. Explizites Gedächtnis ist gewöhnlich eine bewusste Form des Gedächtnisses, zum Beispiel wissen Personen wann und wo sie das erinnerte Wissen gelernt haben. Diese Gedächtnisform steht damit im Gegensatz zu implizitem Gedächtnis, welches in der Abwesenheit von bewusster Erinnerung entsteht⁸⁰. Lubke et. al²⁶ zeigten in ihrer Studie an Patienten mit Kaiserschnitt unter Allgemeinanästhesie, dass die Patienten unter Verwendung des Modells nach Buchner⁸¹ explizites Gedächtnis aufweisen, jedoch ohne bewusste Erinnerung an vorgespielte Worte. Sie kritisieren in ihrer Arbeit bereits, dass der Begriff „explizit“ im Buchner-Modell irreführend ist. Mit Sicherheit kann die PDP in Kombination mit dem Buchner-Modell *conscious recall* messen, aber dies sei nicht die einzige Form von Gedächtnis, welches die Wahrscheinlichkeit für explizites Gedächtnis beeinflusst. Lubke schlägt vor innerhalb des expliziten Gedächtnisses zusätzlich in *unconscious*

controlled Gedächtnis zu unterscheiden. Da das Modell nach Buchner keine Unterscheidung zwischen *conscious recall* und *unconscious controlled memory* zulässt, fragte Lubke seine Patienten immer nach direkt erinnerten Worten um *cued recall* auszuschließen. Das Prinzip wurde in der vorliegenden Arbeit befolgt mit dem postoperativen Interview, das direkt erinnerte Worte erfragte, und dem sich anschließenden Wortstammeendigungstest. Implizites Gedächtnis wird als *unconscious* und *uncontrolled* angenommen. Lubke zeigte, dass es sowohl in der Studie an Traumapatienten¹³ und einer Studie während Kaiserschnittentbindungen²⁶ zu keiner bewussten Erinnerung kam, jedoch gab es allein in der Kaiserschnittstudie mit flacherer Narkose als die Traumastudie¹³ Hinweise für *unconscious controlled memory* als Unterform des expliziten Gedächtnis. Sie verweisen in ihrer Arbeit auf die Abhängigkeit aller 3 Stadien von der Narkosetiefe, wobei in der Reihenfolge *conscious recall* - *unconscious controlled* (beides zählt zu explizitem Gedächtnis) - *unconscious uncontrolled* (implizites Gedächtnis) die Gedächtnisformen mit zunehmender Narkosetiefe verschwinden. Die beiden genannten Studien von Lubke^{13,26} sind aufgrund unterschiedlicher Anästhetikaregime nur bedingt vergleichbar. In keiner Studie kam es bei BIS-Werten über 70 zu *conscious recall*.

4.3 Intraoperative Gedächtnisbildung: Stand der Forschung und ihre Einschränkungen

Zwei veröffentlichte Metaanalysen existieren über Gedächtnisbildung unter Allgemeinanästhesie von Merikle et al.^{3,82} und Bonebakker. Erstere nimmt Bezug auf Daten von 2517 Patienten aus 44 Studien und diskutiert die voneinander abweichenden Resultate in diesem Forschungsbereich unter Angabe diverser theoretischer, praktischer und methodischer Gründe. Es handelt sich dabei unter anderem um unterschiedliche Designs der einzelnen Studien, um Unterschiede bei der Auswahl der Patienten, der Größe der Studienpopulationen, der Auswahl der dargebotenen akustischen Stimuli, das Zeitintervall zwischen den dargebotenen Stimuli, die Anwendung der Testmethode, die Durchführung der postoperativen Befragung, die Zeitdauer zwischen der intraoperativen Wortpräsentation und der postoperativen Befragung, sowie die unterschiedliche Narkoseführung mit zum Teil unterschiedlichen Anästhetika in variierenden Konzentrationen. Erschwert wird der Vergleich der Forschungsergebnisse, da sowohl unterschiedliche Anästhesieregime als auch unterschiedliche Testverfahren kombiniert mit unterschiedlichen Fallzahlen angewandt wurden.

Mit zunehmender Narkosetiefe nimmt zuerst die Wahrscheinlichkeit für explizite Erinnerung ab und mit weiter zunehmender Narkosetiefe die Wahrscheinlichkeit für implizite Erinnerung. Sind die Patienten nicht nur sediert, sondern auch narkotisiert, tritt nur noch in sehr seltenen Einzelfällen explizites Gedächtnis auf. Interessant waren vor allem die Studien, die implizite Erinnerung bei adäquater Narkosetiefe (BIS 40 - 60) nachweisen konnten, da dies der empfohlenen Narkosetiefe von Seiten des Herstellers entspricht und daher von großer klinischer Relevanz ist. Zahlreiche Studien konnten mittels des Wortstammbeendigungstestes unter Anwendung der PDP explizite und/oder implizite Gedächtnisbildung bei adäquater Narkosetiefe nachweisen^{83,13,20;27;36}.

Dazu gehörte zum Beispiel die Arbeit Lubke und Kerssens, die eine Abhängigkeit impliziter Gedächtnisfunktionen von der Narkosetiefe bei einer Traumastudie mit 96 Patienten zeigte¹³. Dabei kam es zu signifikanter impliziter Erinnerung bei BIS 40 - 60, jedoch nicht bei Werten < 40 unter Anwendung der PDP nach Jacoby in Kombination mit dem Modell nach Buchner. In dieser Studie wurde keine Statistik zu den Tests oder p-Werte angegeben. Es wird zwar die Anwendung des EMM angegeben, jedoch wurde aus der Arbeit nicht ersichtlich welches statistische Verfahren angewendet wurde.

Die vorliegende Studie orientierte sich vor allem an den Ergebnissen von Iselin-Chaves²⁰, da sie implizite Gedächtnisbildung bei adäquater Narkosetiefe mit volatilen Anästhetika nachweisen konnte. Die Ergebnisse von Iselin-Chaves sollten in der vorliegenden Studie bei Propofol-Remifentanil Vollnarkosen mit einer größeren Fallzahl überprüft werden. Eine kritische Auseinandersetzung mit ihrer Arbeit ist daher notwendig. In der Arbeit von Iselin-Chaves et al.²⁰ wurde die *distractor hit rate* anders berechnet. Die *distractor hit rate* lag in ihrer Arbeit sehr niedrig mit 0,12 (auch im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit mit 0,16), so dass ihr Ergebnis einer signifikanten impliziten Erinnerung mit einer korrekt errechneten *distractor hit rate* nicht länger signifikant wäre. Die *distractor hit rate* bezeichnet die Häufigkeit auf einen vorgegebenen Wortstamm ein Wort zu ergänzen, welches dem Patienten intraoperativ nicht präsentiert wurde, jedoch vom Patienten „zufällig richtig“ ergänzt wurde. „Richtig“ bezieht sich hierbei auf die zufällige richtige Ergänzung eines Wortanfanges zu einem Wort, welches zur vorbestehenden Wortliste (40 Worte umfassend) gehörte. Die *distractor hit rate* berechnet Iselin-Chaves aus dem Mittelwert der *distractor hit rate* im Einschlusstest (0.16 ± 0.12) und dem Mittelwert der *distractor hit rate* im Ausschlusstest (0.10 ± 0.09). Buchner empfiehlt im Gegensatz dazu unterschiedliche *distractor hit rates* im Einschluss- und Ausschlusstest²⁸.

Bei Iselin-Chaves wurde jedes Wort mit einem BIS-Wert assoziiert. Lequeux et. al.⁸⁴ kritisierte an Iselin-Chaves Arbeit, das es unklar sei, ob sie den Mittelwert der BIS-Werte während des Wortabspiels benutzte oder zur Berechnung den Median der BIS-Werte zur Auswertung heranzog, wodurch eventuelle kurze BIS-Erhöhungen besser erkenntlich wären. Falls der Arbeit der Mittelwert der BIS-Werte zu Grunde lag, wäre es möglich, das es bei adäquater Narkosetiefe vereinzelt zu höheren BIS-Werten kam, die zu dem Gedächtnisbildungseffekt beigetragen haben. Im Weiteren wurde bei Iselin-Chaves die zeitliche Verzögerung für die Verarbeitung des Roh-EEG-Signals mit dem auf dem Bildschirm sichtbaren BIS-Signals (Verzögerung um 15 - 30 Sekunden) nicht einberechnet. Der Anteil der Narkosen mit BIS-Werten über 60 lag bei 18,5 %, ein sehr hoher Wert. Einige Studien zeigten mit dem Narcotrend-Monitor²⁷ geringfügig explizites Gedächtnis bei adäquater Narkosetiefe. In der Arbeit von Iselin-Chaves et al.²⁰ wurde zudem nicht kontrolliert, ob es intraindividuell zu kurzzeitigen Phasen einer flachen Narkosetiefe kam und deshalb womöglich die durchschnittlichen BIS-Werte als adäquat eingeschätzt wurden, jedoch die festgestellte Gedächtnisbildung tatsächlich auf kurzzeitigen Phasen mit BIS-Werten > 60 beruhte.

In der Studie von Stapleton und Andrade²⁷ gab es nur Hinweise für explizites Gedächtnis bei adäquater (BIS 40 – 60) und flacher (BIS > 60) Anästhesie, wobei die *memory scores* in beiden Gruppen vergleichbar waren. In deren Arbeit zeigte sich zudem, dass die Werte für die spontane Wortergänzungshäufigkeit (*base rate*) einfach subtrahiert wurde von dem geschätzten Wert für implizites Gedächtnis. So ein Berechnungsmodell für die *base rate* ist bisher nicht bekannt. Bei dem Parameter *A* handelt es sich um Wahrscheinlichkeiten, die nicht negativ werden dürfen. Da aber eine negative Wahrscheinlichkeit angegeben wurde, zeigte auch dieser Fakt, dass deren Berechnungen nicht korrekt sein können.

Gegenteilige Resultate zeigten die Ergebnisse von Dobrunz⁵³, Lequeux^{52;54} und Kerssens³⁰, die keine Gedächtnisbildung bei der adäquater Narkosetiefe nachweisen konnten.

Dobrunz et al. konnte weder explizites noch implizites Gedächtnis nachweisen, jedoch implizites Gedächtnis bei leichter Anästhesie (BIS > 60)⁵³. Dabei verwendete diese Arbeitsgruppe 3 unterschiedliche Testverfahren, davon 2 zur Testung expliziten Gedächtnisses (*free-recall* und *yes-no recognition*) und den Wortstammeendigungstest zur Testung impliziten Gedächtnisses. Diese Studie verweist auf den interessanten Aspekt, dass implizite Gedächtnisbildung durch Nachtschlaf gefördert wird. Allerdings ist die Studie bezüglich ihrer Ergebnisse nur begrenzt

vergleichbar mit der hier vorliegenden Studie, da ein abweichendes Narkoseregime mit volatilen Anästhetika (Desfluran) verwendet wurde.

Lequeux et. al⁸⁵ konnte weder implizites noch explizites Gedächtnis nachweisen, vermutete jedoch Tendenzen für implizite Gedächtniseffekte während der Intubation unter Anwendung des *category generation*-Test. In der Studie von Lequeux et. al wurden insgesamt 3 verschiedene Testmethoden angewandt: *recognition*-Test, *category generation*-Test und der *preference rating*-Test.

In einer Studie von Kerssens³⁰ wurde hingegen festgestellt, dass bei einer adäquaten Anästhesie mit Propofol mit BIS-Werten zwischen 40 - 60 weder explizite noch implizite Erinnerung auftrat. Allerdings wurden in dieser Studie der *category generation*-Test angewendet, der sich als eher insensitiv erwiesen hat und der *forced-choice recognition*-Test, der zwar recht sensitiv ist, aber kein indirektes Testverfahren darstellt. In beiden Studien wurden unterschiedliche Anästhetika und unterschiedliche Gedächtnistests angewandt.

In Zusammenschau der Ergebnisse bedarf es im Folgenden einer erneuten Bewertung bisheriger Studien^{20;25-27} mit dem erweiterten multinomialen Modell (EMM) nach Buchner.

Nach erfolgter erneuter Analyse zeigte sich für 3 Studien²⁵⁻²⁷, dass die Ergebnisse für implizites Gedächtnis bei adäquater und flacher Narkose nicht länger statistische Signifikanz aufwiesen und zu Null tendierten. Einzig die Ergebnisse von Iselin-Chaves²⁰ zeigten nach Durchführung des EMM nach Buchner signifikante Werte für implizite Gedächtnisbildung. Trotzdem verringerte sich in ihrer Studie der Wert für implizite Gedächtnisbildung deutlich von 15 % auf 4 % (*Score A* = 0.15 bzw *A* = 0.04).

4.4 Träumen

Ein weiteres Phänomen im Bereich der Anästhesie mit möglichem Bezug zur intraoperativen Gedächtnisbildung stellt das Träumen dar. Leslie et al verdeutlichte in ihrer Arbeit, dass ein Teil der Patienten ohne Probleme über ihre Traumerinnerung berichten, während ein anderer Teil dies als belastend erlebt, da der Traumvorgang mit Wachheitserlebnissen verwechselt wurde⁸⁶. Da es sich beim Träumen vermutlich um eine Stufe zwischen erwünschter Bewusstseinsausschaltung ohne intraoperative Wachheit und intraoperativ erinnerbarer Wachheit mit Phasen flacher Narkosetiefe handelt, sollte der Erfassung des Träumens Bedeutung beigemessen werden.

Samuelsson et. al verwies auf eine statistisch signifikante Korrelation zwischen berichteten Träumen nach einer Allgemeinanästhesie und intraoperativer Wachheit⁸⁷. Patienten berichten sehr viel häufiger über Träume während der intraoperativen Phase als über Wachheitserlebnisse.

In der vorliegenden Arbeit berichteten 10 Patienten (8.40%) von Träumen unter der Operation, davon 6 Patienten in der Kontrollgruppe (9.83%) und 4 in der Studiengruppe (6.9%). Davon konnten 2 Patienten den Trauminhalt näher beschreiben. In beiden Fällen betraf er die Familie. Der Trauminhalt wurde weder positiv noch negativ von den Patienten gewertet. Trauminzidenzen im Rahmen einer Operation wurde in früheren Studien mit großen Patientenkollektiven mit ca. 6 %^{5;46;86;88} angegeben. Die Ergebnisse der dargestellten Arbeit entsprechen bisherigen Studien. Erwähnenswert ist, dass Traumerinnerung mit einer höheren neuronalen Aktivität in Gedächtnisbildungsarealen im primären Cortex assoziiert ist⁸⁹, was anhand kürzerer Latenzen bei akustisch evozierten Potentialen gezeigt werden konnte und damit als Hinweis für eine Stufe zwischen Wachheit und Bewusstlosigkeit betrachtet werden kann. Positive Emotionen im Zusammenhang mit Träumen wird auf Propofol zurückgeführt und tritt häufiger auf als bei anderen Narkotika⁹⁰. Patienten, die Traumerinnerung berichten, sind jünger, gesünder, perioperativ ängstlicher im Vergleich zu anderen Patienten und vorrangig weiblichen Geschlechts⁸⁶. In der vorliegenden Arbeit gab es Hinweise für weniger Träume in der Studiengruppe (mit CSM[®]). Obwohl keine statistische Signifikanz vorlag in der dargestellten Arbeit, werden die Ergebnisse unterstützt von Leslie et al.⁸⁶, die durch das BIS-Monitoring die Trauminzidenz verringerte.

4.5 Diskussion der Methodik

Kritisch zu betrachten sei, dass der Wortstammeendigungstest in Kombination mit der PDP als sehr geeignet zur Testung expliziten und impliziten Erinnerns für wache Patienten gilt, jedoch nicht für narkotisierte Patienten. Ein geeigneteres Verfahren für Studien zu impliziter Erinnerung bei narkotisierten Patienten wäre ein Test, der eine höhere Anzahl an Worten vorspielt, zum Beispiel 200 Worte, die jeweils 20-mal vorgespielt werden. Die Geschwindigkeit des Wortabspiels müsste dann wegen der vielen Worte schneller sein. In einer Vorstudie wurde bereits an sedierten Patienten⁵⁹ der optimale Wortabstand gewählt. Die reine Wortabspielzeit mit 27:07 Minuten war ein gut realisierbarer Zeitrahmen während einer Operation.

Ein weiteres methodisches Problem ergab sich im Vergleich zu anderen Studien die Narkosetiefe betreffend. Mit einem medianen BIS von 32.5 wurden die Narkosen sehr tief durchgeführt. Die Werte lagen unterhalb des empfohlenen Soll-Niveaus von BIS 40 - 60. Es ist daher verständlich, das die Narkosetiefe dazu beitrug, dass weder explizites noch implizites Gedächtnis nachgewiesen werden konnte. Einerseits wurden in die Studie mit 160 Patienten viele Patienten eingeschlossen. Jedoch waren am Ende unter Beachtung der Ausschlußkriterien nur noch 119 Patienten auswertbar. Dieser Fakt trug ebenfalls dazu bei, dass weit weniger Patienten mit einem intraoperativen BIS > 39.5 zur Auswertung zur Verfügung standen, die jedoch für die Fragestellung der Gedächtnisbildung relevant gewesen wäre. Von 119 Patienten lagen 59 Patienten bei einem CSI > 39.5. Diese absolute Zahl entspricht der Patientenzahl anderer Studien.

Sowohl die Wortauswahl als auch verschiedene individuelle Faktoren beeinflussten das Testergebnis. Die Worte der vorliegenden Wortliste wurden u.a. nach den Kriterien der emotionalen Neutralität ausgewählt. Individuell bedeutsame Worte führen eher zu impliziter Gedächtnisbildung²¹. Abgesehen von der nicht gemessenen persönlichen Bedeutsamkeit einzelner Worte für den Patienten, haben zusätzlich Intelligenz, Gedächtnisleistung, Motivation zum Zeitpunkt der Nachbefragung sowie der Lerntyp Bedeutung für die Testleistung. So ist bei einem Patienten eines vorrangig akustischen Lerntyps eher Gedächtnisbildung anzunehmen als bei Patienten, die höhere Sensitivität für visuelle, olfaktorische, taktile oder gustatorische Stimuli haben. Die Erfassung einer weiteren Sinnesqualität, z. B. der olfaktorischen, könnte für weitere Studien in Erwägung gezogen werden. Trotzdem ist die akustische Reizdarbietung am besten praktikabel bei Studien innerhalb der Anästhesiologie. Neben Sinneseindrücken und Hospitalisierung beeinflusst die Tagesform das Testergebnis.

Zusätzlich hatte die Patientenauswahl Einfluß auf das Testergebnis. Da die Studie im Krankenhaus durchgeführt wurde, wurden vor allem ältere Menschen (Studiengruppe: 55 ± 15 Jahre, Kontrollgruppe 55 ± 14 Jahre) eingeschlossen. Ältere Patienten werden durch eine tiefe Narkose aufgrund kardialer und pulmonaler Vorerkrankungen eher beeinträchtigt und gefährdet. Es ist deshalb für diese Patientengruppe besonders wichtig, die adäquate Narkosetiefe zu finden. Durch eine optimale Anästhetikadosierung im Rahmen eines Narkosetiefenmonitorings können sie vor Kreislaufentgleisungen durch Überdosierung bewahrt werden.

Falls Patienten bei der vorliegenden Studie an einer nicht-diagnostizierten Demenz litten, konnte diese das Testergebnis beeinflussen, wurde aber nicht erfasst. Für künftige Studien empfiehlt sich die Durchführung eines Kurz-Demenz-Tests. Ein Angst-Depressionstest (Hospital Anxiety and Depression Score, HAD) und ein postoperativer quality of life score (QoR) Score wie in der Studie von Stonell et al.³⁶ sollten erhoben werden, um die Patienten in den Gruppen besser vergleichbar zu machen. Iselin-Chaves et al. testete Patienten über 60 Jahre mit einem Kurz-Demenz-Test (Mattis Dementia Rating Scale, DRS) und nur Patienten mit ausreichend hohem Testwert wurden eingeschlossen (> 130). Andere Studien verwendeten zusätzliche präoperative Tests zur Stressbestimmung, z.B. den Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI)^{19;30} oder den Horowitz Impact of Event Scale³⁰, da Gedächtnisbildung unter Allgemeinanästhesie durch erhöhte prä- und intraoperative Katecholaminausschüttung begünstigt wird^{20;27}. Jedoch ist die Nichtdurchführung jener Tests Literaturstandard, so dass diese aus praktischen Gründen in der vorliegenden Studie nicht angewendet wurden.

Durchführung

Ghoneim²¹ empfiehlt bei der Durchführung des Wortstammbeendigungstest zwischen Studien- und Testphase einen Modalitätenwechsel zu vermeiden. Das bedeutet, dass die Art des dargebotenen Reizes (akustisch, olfaktorisch, visuell, taktil) zwischen den beiden Testphasen nicht variieren soll. Aufgrund dieser Tatsache wurde in der hier dargestellten Arbeit bei der Durchführung des Wortstammbeendigungstests darauf geachtet, dass der Untersucher die Antworten des Patienten notierte. Dadurch sollte verhindert werden, dass implizite Erinnerung durch den Schreibvorgang des Patienten verdeckt bleiben würde. In der Testphase wurden dem Patienten die Wortanfänge sowohl visuell als auch akustisch dargeboten, mit der Absicht, die Eindeutigkeit der präsentierten Wortsilben zu erhöhen. Die rein akustische Präsentation ist jedoch empfehlenswert. Durch die Aktivierung von zwei informationsverarbeitenden Systemen (visuelle und akustische) kann implizites Wissen verdeckt bleiben. Daher kann die Aktivierung impliziten Wissens nur über das gleiche Sinnesorgan geschehen, worüber es dargeboten wurde.

Wortauswahl

Die spontane Ergänzungshäufigkeit unserer Wortliste lag bei 20 - 30% und entsprach damit anderen Studien^{13;25-27;53}. Die Wortlisten bisheriger Studien⁵³ wurden an wachen gesunden Studenten etabliert und nicht an Patienten im Krankenhaus. Idealerweise sollten sie an die

Krankenhaussituation angepasst werden. Die verwendeten Listen wurden an gesunden Psychologiestudenten erstellt. Der Wortschatz hospitalisierter Menschen bezieht sich eher auf das Krankenhaus, den Leib und die Medizin im weitesten Sinne. Daher kam es bei der Wortergänzung im Rahmen der Nachbefragung unserer Studie zu Worten wie „Mettwurst“ in Anlehnung an das dargereichte Frühstück sowie „Diarrhö“, „Student“, „Metastase“ oder „Grab“ als weitere häufige Wortergänzungen. Aufgrund der Hospitalisierung ist das Wortmaterial nicht vergleichbar mit gesunden Probanden. Im Vergleich zu wachen Probanden sind Patienten anderen Einflüssen ausgesetzt, u.a. aufgrund der Operation oder möglicherweise wegen der Diagnose einer schweren Karzinomkrankung. Der Einfluss dieser Faktoren auf das Testergebnis ist noch unklar. Auch in zukünftigen Arbeiten sollten Wortlisten regional an den deutschen Sprachgebrauch angepasst werden bzw. ein ausdrücklicher Verweis des Untersuchers zum Testablauf sollte beinhalten, dass nur Worte aus dem Hochdeutsch ergänzt werden dürfen. Aufgrund ungleicher Wortergänzungshäufigkeit der verwendeten Wortliste bzw. ungünstig geschnittener Silben wurden einige Worte überproportional häufig ergänzt (zum Beispiel das Wort „Blatt“).

Probleme bei der Wertung eines Treffer (*target hit*) oder „miss“

Zukünftig sollte die Anweisung erfolgen, dass keine zusammengesetzten Worte ergänzt werden dürfen. Beispielsweise gilt „Zuckerwatte“ als *miss*, kann aber Hinweis für *general memory* sein, wenn das Wort „Zucker“ zur Wortliste gehört und könnte somit als ein Treffer (*target hit*) gewertet werden.

Des Weiteren blieb der/die Patient/in in Einzelfällen in einer Wortassoziation verhaftet: zum Beispiel fiel zuerst das Wort „Partner“ ein, dann „Partnerin“. Diese zwei Worte entsprechen zwei verschiedenen Wortnennungen im Ausschlusstest. Es können auch semantische Netzwerke entstehen. Das soll an dem Wortbeispiel „Blatt“ beispielhaft erklärt werden, welches den Patienten intraoperativ vorgespielt wurde. Es besteht die Möglichkeit, dass bei der postoperativen Nachbefragung „Blatt“ als erstes Wort verworfen wurde, denn im Ausschlusstest wurde überproportional häufig „Blume“ als zweites Wort genannt. Auch ähnlich lautende Worte sollten gesondert in die Wertung eingehen: „Buche“ galt beispielsweise als Target-Wort. Die Wortnennung „Buch“ konnte Hinweis für Gedächtnisbildung sein, wurde jedoch bei dem vorliegenden Test nur als *miss* gewertet.

Die Frage der Nutzung und Verbalisierbarkeit von Wissen wird in der psychologischen Fachliteratur viel diskutiert⁹¹. Wissen ist nicht immer abrufbar. Es wird verbalisierbares (Faktenwissen) und schweigendes Wissen (Handlungswissen) unterschieden. Kermas verweist in seiner Arbeit auf den Begriff des impliziten strukturellen Wissens als eine Zwischenstufe zwischen dem expliziten beziehungsweise deklarativen Fachwissen und dem impliziten prozeduralen Wissen. Das implizite strukturelle Wissen soll im Gegensatz zu dem implizitem prozeduralem Wissen durch psychometrische Tests verifizierbar sein⁹¹.

Abhängig ist die Wahl der Worte von: Wortschatz, Bildungsgrad, Intelligenzquotient, sprachlichem Hintergrund (Alter, Region, Dialekt), Erfahrungen, Wertvorstellungen, Kontextinformationen und Fachwissen⁹¹. Diese Tatsache erschwert die Vergleichbarkeit zwischen den Studien, da die Auswahl der Patienten sich bezüglich dieser Faktoren regional stark unterscheiden kann. Nach Ghoneim et. al²¹ wird empfohlen in der Testphase drei Buchstaben eines Wortanfanges zu präsentieren, allerdings wurden in der hier vorliegenden Studie sowohl zwei und drei Buchstaben lange Wortanfänge gewählt. Zur Verwendung von zwei- und dreisilbigen Wortanfängen zur Wortpräsentation wurde Herr Professor Dr. Buchner direkt konsultiert.

Einfluß des Abfragezeitpunktes auf das Testergebnis

Der Zeitpunkt der Nachbefragung hat entscheidenden Einfluss auf das Testergebnis. Studien weisen unterschiedliche Abfragezeitpunkte auf und unterscheiden sich in ihrem Abfragemodus: einmalige bzw. mehrmalige Befragung, bis hin zu einem mehrere Tage später durchgeführten Telefoninterview. Das vorliegende Zeitintervall (6 bis 24 Stunden) zwischen intraoperativer Wortpräsentation und Nachbefragung entspricht dem Großteil der Studien, welche zwischen 69 Minuten¹⁹ bis 42 Stunden¹³ variieren.

Der zunehmende Verlust des Kurz- und Langzeitgedächtnisses mit einer zunehmenden Anästhetikadosierung bis zum Bewusstseinsverlust ist beschrieben worden⁷³. Der Einfluss einer Allgemeinanästhesie ist beträchtlich. Erst 1 - 4 Tage nach der Operation sind die Ergebnisse eines Gedächtnistests wieder auf dem präoperativen Niveau^{92;93}. Psychologischer Negativstress kann bis zu 2 - 3 Monate nach Operationen auftreten kann. Kognitive Leistungsminderung betrifft bis zu 80 % der Patienten in den ersten Tagen nach der Operation⁷³. Merikle et al. zeigte in einer Metaanalyse anhand der Daten von 44 Studien mit insgesamt 2517 Patienten die Beziehung von der Anzahl der dokumentierten *target hits* und dem zeitlichen Abstand zwischen

postoperativer Nachbefragung und intraoperativer Wortpräsentation³. Dabei wurde gezeigt, dass die postoperative Befragung 12 - 36 Stunden nach der Operation signifikante Ergebnisse für direkte und indirekte Testverfahren zeigt mit einem Maximum nach ca. 12 Stunden. Im Gegensatz dazu werden nach mehr als 36 Stunden in Einzelfällen nur emotional bedeutsame Worte erinnert. Bei emotional neutralen Worten führte kein Testverfahren zu signifikanten Ergebnissen.

In der Studie von Sandin et. al⁷ wurden 11 785 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 Wachheitserlebnisse interviewt. Bei einer Inzidenz von Wachheit mit 0,1 % ohne Muskelrelaxation und 0,18 % mit Muskelrelaxation zeigten sich die meisten Fälle intraoperativer Wachheit (n = 18) nach 7 - 14 Tagen, welche nach 1 - 3 Tagen noch nicht genannt wurden (n = 11 mit intraoperativer Wachheit). Von zwei Patienten wurde jedoch vorübergehend bei der zweiten Befragung deren Wachheitserlebnis nicht erwähnt, jedoch in späteren Interviews wieder angegeben. Dies zeigt, dass es keinen bekannten verlässlichen Zeitpunkt gibt, um alle Fälle von intraoperativer Wachheit zu erfassen und folglich in Studien immer mindestens 2 Interviews zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden sollten. Zur Erfassung von Wachheitserlebnissen bei zukünftigen Studien kann eine zusätzliche Nachbefragung nach 7 - 14 Tagen sinnvoll sein, beispielsweise aus organisatorischen Gründen als Telefoninterview.

Einfluß des Abfrageortes und der -situation

Implizite Gedächtnisbildung ist am besten abrufbar, wenn Ort und Situation übereinstimmen. Das war schwer umsetzbar im Rahmen der vorliegenden Studie, da das Wortabspiel einerseits im Operationssaal statt fand, andererseits die Nachbefragung auf Station durchgeführt wurde. Die tatsächliche Inzidenz impliziter Gedächtnisbildung war möglicherweise größer als in den Ergebnissen der dargestellten Arbeit. Implizites Wissen ist schwer verbalisierbar. Theoretisch kann es vorhanden sein, kann aber nicht verbalisiert werden. Umso mehr ist die Abfragesituation, welche der Lernphase entsprechen sollte, wichtig, damit dies als Abrufhilfe dienen kann. Hilfreich ist während der Testphase die Vorstellung, man befinde sich in dem Raum, in dem die Worte präsentiert wurden. Der externe Kontext bei der Enkodierung (Studienphase) und beim Abruf der Information (Testphase) sollte identisch sein. Das ist schwer umzusetzen, da die Wortpräsentation im Operationssaal geschieht. Es zeigt jedoch ein weiteres Problem für die

Umsetzung eines psychologischen Tests, der an wachen Probanden möglich ist, auf die Anästhesie jedoch schwer zu übertragen bleibt. Der räumliche Kontext wird ebenfalls enkodiert und dient als Abrufhilfe⁹⁴. Entsprechend den Empfehlungen von Ghoneim sollte zur Vermeidung eines Modalitätenwechsels die Nachbefragung zukünftig rein auditiv geschehen und ohne Einbeziehung visueller Hilfsmittel, da so optimal implizite Erinnerung nachweisbar sei²¹.

4.6 Schlußfolgerungen

Zusammenfassend betrachtet gab es keine Hinweise für implizites oder explizites Gedächtnis bei adäquater (CSI 39.5 – 60) und tiefer Narkose (CSI < 39.5). Diese Ergebnisse stehen damit im Gegensatz zu einigen früheren Studien^{13;18-20;25;26;95}. Zum gleichen Resultat wie die vorliegende Arbeit kamen jedoch auch andere Studien^{52;54;96}. In einem kurzen strukturierten Interview berichtete ein Patient über intraoperative Wachheit. Das beruhte auf einer kurzzeitigen Unterbrechung der venösen Propofolzufuhr. Die Patientin erinnerte sich an Gespräche, verneinte aber Erinnerungen an das Wortabspiel.

Die erste Hypothese, dass die Anwendung des CSM[®] implizite Gedächtnisbildung reduziert, konnte nicht bestätigt werden, da beide Gruppen (mit und ohne Anwendung des CSM[®]) keine implizite Gedächtnisbildung zeigten. Aber es bleibt offen in welchem Maße der CSM[®] tatsächlich zur Reduktion expliziter und impliziter Gedächtnisbildung beiträgt. Das sollte in weiteren Studien mit großen Patientenkollektiven getestet werden. Die Werte für implizites Gedächtnis (Score *A*) betragen 0.09 ± 0.09 und für explizites Gedächtnis (Score *C*) 0.05 ± 0.15 für alle Patienten. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Trefferraten der präsentierten Worte für Patienten mit einem intraoperativen medianen Cerebral State Index (CSI) ≥ 39.5 (adäquate Anästhesie) und ≤ 39.5 (flache Anästhesie).

Die zweite Hypothese besagte, dass die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung bei flacher Narkosetiefe höher ist. Das konnte nicht bestätigt werden, da sowohl bei adäquater und tiefer Narkosetiefe die *target hit rate* im Einschlusstest nicht signifikant größer als die *base rate* (*distractor hit rate*) war, so dass es daher in beiden Gruppen keine Hinweise für die Ausbildung von impliziter und expliziter Gedächtnisbildung (*general memory*) gab.

Die dritte Hypothese beinhaltete, dass implizite Gedächtnisbildung durch den chirurgischen Stimulus verstärkt wird. Diese Annahme konnte in der vorliegenden Arbeit nicht überprüft

werden, da aufgrund tiefer medianer BIS-Werte vor und nach dem Hautschnitt eine signifikant verstärkte implizite Gedächtnisbildung infolge des chirurgischen Stimulus bei Hautschnitt nicht nachgewiesen werden konnte. Es gab diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den *target hit rates* vor und nach dem Hautschnitt.

In einer Auswertung der Ergebnisse unter Einbeziehung des Buchner-Modells ergab sich, dass das Antwortverhalten bei impliziten Gedächtnistests auf dem Ratevorgang beruhen kann. Die alleinige Anwendung des Wortstammeendigungstestes mit dem Originalmodell nach Jacoby zeigte zuerst Hinweise für implizite und explizite Gedächtnisbildung. In einem zweiten Schritt zeigte die Auswertung mit dem erweiterten multinomialen Modell (EMM) nach Buchner²⁸, dass die Ergebnisse der *memory scores* auf dem Vorgang des Ratens beruhte und keine statistisch signifikante Gedächtnisbildung bei adäquater Narkose ($CSI \geq 39.5$) und tiefer Narkose ($CSI \leq 39.4$) vorlag. Es sollten daher bisherige Studien^{13;20;25-27;30;53}, die allein die PDP nach Jacoby²⁰ anwendeten mit dem *extended measurement modell* (EMM)²⁸ nach Buchner neu berechnet werden.

Bisherige Ergebnisse^{13;20;25-27;30;53} zu impliziter Gedächtnisbildung bei adäquater Narkose sind daher mit Vorsicht zu bewerten, da diese in den meisten Fällen die Ratevariable *g* nicht in die Auswertung einbezogen haben. Konsequenterweise sollten auch zukünftige Studien zur intraoperativen Gedächtnisbildung die PDP in Kombination mit dem EMM nach Buchner anwenden.

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 Folgen verringert werden. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass spezielle Eingriffe mit einer erhöhten Inzidenz intraoperativer Wachheit einhergehen, beispielsweise bei Notfalloperationen, herzchirurgischen Eingriffen und Kaiserschnittentbindungen^{11;13;26}. Merikle und Daneman zeigten in ihrer Arbeit, dass sowohl kleine Patientenpopulationen als auch der hohe Anteil falsch positiver Ergebnisse kennzeichnend sind für bisherige Studien mit der Fragestellung zur impliziten Gedächtnisbildung unter Vollnarkose. Ghoneim empfiehlt mehr als 30 Patienten zu untersuchen, um signifikante Effekte nachzuweisen^{21;97}. Die vorliegende Studie war aufgrund einer nicht bekannten Streuung als Pilotstudie geplant. Zukünftige Studien sollten daher mit grossen Patientenkollektiven unter

Verwendung der PDP und Einbeziehung des Buchner Modells mit intravenösen und volatilen Anästhetika durchgeführt werden.

Da sowohl in der Kontroll- als auch in der Studiengruppe keine Gedächtnisbildungseffekte nachzuweisen waren, bleibt offen, in welchem Ausmaß der Cerebral State-Monitor zur Reduktion von expliziter und impliziter Gedächtnisbildung beiträgt. Es bleibt zu überprüfen, ab welcher Narkosetiefe implizite Erinnerung tatsächlich bei Propofol-Remifentanil-Narkosen auftritt.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Bisherige Studien zeigten Hinweise für bewußte (explizite) und unbewußte (implizite) Gedächtnisbildung bei adäquater Narkosetiefe während einer Allgemeinanästhesie²⁰. Das Ziel der vorliegenden Studie war, Gedächtnisbildung während einer Allgemeinanästhesie in verschiedenen Narkosestadien unter Einbeziehung eines EEG-basierten Monitors der Narkosetiefe zu überprüfen. Mit unserer ersten Hypothese sollte überprüft werden, ob die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung durch Kontrolle der Narkosetiefe mittels der Anwendung des Monitors reduziert werden kann. Die zweite Hypothese besagte, dass die Häufigkeit impliziter Gedächtnisbildung bei adäquater Narkosetiefe höher als bei tiefer Anästhesie sei. Die dritte Fragestellung war, ob implizite Gedächtnisbildung durch den chirurgischen Stimulus verstärkt wird.

Methodik: Nach Zustimmung der Ethikkommission Charité-Berlin Universitätsmedizin wurden in die vorliegende Studie 160 Patienten eingeschlossen, die randomisiert in 2 Gruppen unterteilt wurden. In der Studiengruppe verwendeten die Anästhesisten zusätzlich den EEG-Monitor zur Beurteilung der Narkosetiefe, während die Kontrollgruppe keinen EEG-Monitor zur Verfügung hatte und nach klinischen Kriterien die Narkosetiefe beurteilte³². Nach sekundärem Ausschluß konnten in der Kontrollgruppe 61 und in der Studiengruppe 58 Patienten ausgewertet werden. Als Anästhesieverfahren wurde die Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt. Den Patienten wurde intraoperativ eine standardisierte randomisierte Wortliste vorgespielt. Die Patienten der Studien- und Kontrollgruppe wurden postoperativ in tiefe (CSI < 39.4) und adäquate Narkosetiefe (CSI > 39.5) unterteilt. Zum Nachweis der Gedächtnisbildung wurde der WS-Beendigungstest kombiniert mit der *process dissociation procedure* (PDP) nach Jacoby²² angewendet. Da die PDP den Ratevorgang nicht einbezieht, verwendeten wir zusätzlich das *extended measurement modell* (EMM) nach Buchner, welches die Ratevariable g und die spontane Wortergänzungshäufigkeit (*base rate*) berücksichtigte²⁸.

Ergebnisse: In einem strukturierten Interview berichtete 1 Patient über intraoperative Wachheit ohne Schmerzempfindung, die auf einer kurzfristigen Unterbrechung der Propofolzufuhr beruhte. Das gesamte Patientenkollektiv betrachtend trat weder explizite, mit Ausnahme des Falles intraoperativer Wachheit, noch implizite Gedächtnisbildung auf. Die Score-Werte für implizites Gedächtnis (Score A, *automatic*, 0.09 ± 0.09) und für explizites Gedächtnis (Score C,

conscious, 0.05 ± 0.15) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit tiefer und adäquater Narkosetiefe. Im Gegensatz dazu zeigten die *memory scores* der PDP nach Jacoby²² unter Einbeziehung des Modells nach Buchner²⁸ Hinweise für explizite (Score C = 0,05 [CI 0.02 - 0.08]) und implizite (Score A = 0,11 [0.09 – 0.12]) Gedächtnisbildung ($p < 0.01$). Das erweiterte multinomiale Modell (EMM) nach Buchner²⁸ wurde angewendet, da es zusätzlich eine Ratevariable (*guessing*, *g*) im Antwortverhalten unter Beachtung der *base rate* (spontane Wortergänzungshäufigkeit) in die Auswertung einbezog. Die Anwendung des EMM zeigte schliesslich, dass die Ergebnisse der *memory scores* allein auf einem Ratevorgang beruhten. Bei adäquater und tiefer Narkose konnte weder implizites (A = 0.00 [-0.02-0.02]) noch explizites Gedächtnis (C = 0.00 [-0.04-0.04]) nachgewiesen werden, da die Werte zu Null tendierten. Die erste Hypothese konnte letztlich nicht überprüft werden. Da es in Studien- und Kontrollgruppe zu einer hohen Anzahl (n= 80) an tiefen Narkosen kam, zeigten beide Gruppen keine implizite Gedächtnisbildung. Auch die zweite Hypothese konnte nicht überprüft werden, da in beiden Gruppen die *target hit rate* im Einschlusstest nicht signifikant größer als die *base rate* (*distractor hit rate*) war, so dass in beiden Gruppen kein Hinweis für implizite oder explizite Gedächtnisbildung (*general memory*) vorlag. Die dritte Hypothese konnte nicht bestätigt werden, da eine signifikant verstärkte implizite Gedächtnisbildung infolge des chirurgischen Stimulus bei Hautschnitt nicht nachgewiesen werden konnte. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den *target hit rates* vor und nach dem Hautschnitt.

Schlussfolgerungen: Es gab keinen Nachweis für implizite oder explizite Gedächtnisbildung bei Patienten mit einer TIVA mit Propofol und Remifentanil. Keine statistisch signifikanten Differenzen gab es bezüglich der Gedächtnisbildung bei Patienten mit adäquater und tiefer Narkose. Dennoch zeigten die Ergebnisse nach Auswertung der PDP nach Jacoby Hinweise für Gedächtnisbildung. Die Auswertung mit dem EMM nach Buchner zeigte, dass das Antwortverhalten allein auf Raten (*g*) beruhte und weder implizites noch explizites Gedächtnis vorlag. Bei der Bewertung von Studien zur intraoperativen Gedächtnisbildung, die allein die PDP nach Jacoby als Testverfahren anwendeten sei zu beachten, dass der Ratevorgang nicht zur Auswertung herangezogen wurde. Da sowohl in der Kontroll- und der Studiengruppe keine Gedächtnisbildungseffekte nachzuweisen waren, bleibt offen, in welchem Ausmaß der EEG-Monitor tatsächlich zur Reduktion von Gedächtnisbildung beitrug. Es bleibt zu überprüfen, ab welcher Narkosetiefe implizite Erinnerung bei Propofol-Remifentanil-Narkosen auftritt. Zukünftige Studien sollten mit grossen Patientenkollektiven unter Verwendung der PDP und Einbeziehung der EMM nach Buchner durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Jones JG. Perception and memory during general anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 73, 31-37. 1994.
2. Deeproose C, Andrade J: Is priming during anesthesia unconscious? *Conscious.Cogn* 2006; 15: 1-23
3. Merikle PM, Daneman M: Memory for unconsciously perceived events: evidence from anesthetized patients. *Conscious.Cogn* 1996; 5: 525-41
4. Lehmann A, Thaler E, Boldt J: [Is measuring the depth of anesthesia sensible? An overview on the currently available monitoring systems]. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2001; 36: 683-92
5. Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB: The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesth.Analg.* 2004; 99: 833-9, table
6. Iselin-Chaves I, Lopez U, Habre W: Intraoperative awareness in children: myth or reality? *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2006; 19: 309-14
7. Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C: Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000; 355: 707-11
8. Lyons G, MacDonald R: Awareness during caesarean section. *Anaesthesia* 1991; 46: 62-4
9. Pedersen T, Johansen SH: Serious morbidity attributable to anaesthesia. Considerations for prevention. *Anaesthesia* 1989; 44: 504-8
10. Heier T, Steen PA: Awareness in anaesthesia: incidence, consequences and prevention. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1996; 40: 1073-86
11. Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM: Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can.J.Anaesth.* 1993; 40: 922-6
12. Dowd NP, Cheng DC, Karski JM, Wong DT, Munro JA, Sandler AN: Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 1068-73
13. Lubke GH, Kerssens C, Phaf H, Sebel PS: Dependence of explicit and implicit memory on hypnotic state in trauma patients. *Anesthesiology* 1999; 90: 670-80

14. Moerman N, Bonke B, Oosting J: Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 1993; 79: 454-64
15. Lennmarken C, Bildfors K, Enlund G, Samuelsson P, Sandin R: Victims of awareness. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2002; 46: 229-31
16. Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, van der Kolk BA: Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen.Hosp.Psychiatry* 2001; 23: 198-204
17. Evans JM: Pain and awareness during general anaesthesia. *Lancet* 1987; 2: 1033
18. Deepröse C, Andrade J, Harrison D, Edwards N: Unconscious auditory priming during surgery with propofol and nitrous oxide anaesthesia: a replication. *Br.J.Anaesth.* 2005; 94: 57-62
19. Deepröse C, Andrade J, Varma S, Edwards N: Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2004; 92: 171-7
20. Iselin-Chaves IA, Willems SJ, Jermann FC, Forster A, Adam SR, Van der LM: Investigation of implicit memory during isoflurane anesthesia for elective surgery using the process dissociation procedure. *Anesthesiology* 2005; 103: 925-33
21. Ghoneim M. Drugs and Human Memory (Part 1). *Anesthesiology* 100, 987-1002. 2004.
Ref Type: Generic
22. Jacoby, L. L. A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language* 30, 513-541
23. Bonebakker AE, Jelicic M, Passchier J, Bonke B: Memory during general anesthesia: practical and methodological aspects. *Conscious.Cogn* 1996; 5: 542-61
24. Trippe, R. H. Bewußtseinsverlust unter Propolanästhesie. 1-354. 2007.
25. Kerssens C, Lubke GH, Klein J, van der WA, Bonke B: Memory function during propofol and alfentanil anesthesia: predictive value of individual differences. *Anesthesiology* 2002; 97: 382-9
26. Lubke GH, Kerssens C, Gershon RY, Sebel PS: Memory formation during general anesthesia for emergency cesarean sections. *Anesthesiology* 2000; 92: 1029-34

27. Stapleton CL, Andrade J: An investigation of learning during propofol sedation and anesthesia using the process dissociation procedure. *Anesthesiology* 2000; 93: 1418-25
28. Buchner A, Erdfelder E, Vaterrodt-Plunnecke B. Toward unbiased measurement of conscious and unconscious memory processes within the process dissociation framework. *J Exp Psychol Gen* 124, 137-160. 1995.
29. Dobrunz UE, Jaeger K, Vetter G: Memory priming during light anaesthesia with desflurane and remifentanil anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2007; 98: 491-6
30. Kerssens C, Ouchi T, Sebel PS: No evidence of memory function during anesthesia with propofol or isoflurane with close control of hypnotic state. *Anesthesiology* 2005; 102: 57-62
31. Wilhelm, W, Bruhn J, and Kreuer S. *Überwachung der Narkosetiefe.* 167. 2005.
32. Evans JM. Clinical signs and autonomic responses, consciousness, awareness and pain in general anaesthesia. Edited by Rosen M, Lunn IN. London, Butterworth, 1987, 18-34. 1987.
33. Struys MM, Jensen EW, Smith W, Smith NT, Rampil I, Dumortier FJ, Mestach C, Mortier EP: Performance of the ARX-derived auditory evoked potential index as an indicator of anesthetic depth: a comparison with bispectral index and hemodynamic measures during propofol administration. *Anesthesiology* 2002; 96: 803-16
34. 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.* 2005; 49: 277-83
35. Geisz-Everson M, Wren KR: Awareness under anesthesia. *J.Perianesth.Nurs.* 2007; 22: 85-90
36. Stonell CA, Leslie K, He C, Lee L: No sex differences in memory formation during general anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105: 920-6
37. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM: Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br.J.Anaesth.* 2006; 97: 85-94
38. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN: 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.* 1997; 78: 180-4

39. Sleight JW, Donovan J: Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 1999; 82: 666-71
40. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002
41. Sigl JC, Chamoun NG: An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J.Clin.Monit.* 1994; 10: 392-404
42. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-15
43. Leslie K, Sessler DI, Schroeder M, Walters K: Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth.Analg.* 1995; 81: 1269-74
44. Cortinez LI, Delfino AE, Fuentes R, Munoz HR: Performance of the cerebral state index during increasing levels of propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index. *Anesth.Analg.* 2007; 104: 605-10
45. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R: Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2004; 48: 20-6
46. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63
47. Struys M, Versichelen L, Byttebier G, Mortier E, Moerman A, Rolly G: Clinical usefulness of the bispectral index for titrating propofol target effect-site concentration. *Anaesthesia* 1998; 53: 4-12
48. Anderson RE, Jakobsson JG: Cerebral state monitor, a new small handheld EEG monitor for determining depth of anaesthesia: a clinical comparison with the bispectral index during day-surgery. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2006; 23: 208-12
49. Jensen EW, Litvan H, Revuelta M, Rodriguez BE, Caminal P, Martinez P, Vereecke H, Struys MM: Cerebral state index during propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index. *Anesthesiology* 2006; 105: 28-36

50. Mychaskiw G, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ: Explicit intraoperative recall at a Bispectral Index of 47. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 808-9
51. MK Darolia, A Yadava Malhotra S. Effect of epinephrine on learning under anaesthesia. *JIAAP* 19, 47-51. 1993.
52. Lequeux, P. Y., Cantraine, F, Levarlet, M, and Barvas, L. Absence of explicit and implicit memory in unconscious patients using a TCI of propofol. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 47, 833-837. 2003.
53. Dobrunz UE, Jaeger K, Vetter G: Memory priming during light anaesthesia with desflurane and remifentanil anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2007; 98: 491-6
54. Lequeux, P. Y., Velghe-Lenelle CE, Cantraine F, Sosnowski M, and Barvais L. Absence of implicit and explicit memory during propofol/remifentanil anaesthesia. *Eur.J.Anaesthesiol.* 22, 333-6. 2005.
55. Brice, D. D. H. R. R. A. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 42, 535-542. 1970.
56. Krüger, T. Eine Normierung der Ergänzung deutscher Wortanfänge zu Substantiven mit fünf oder sechs Buchstaben. *Sprache und Kognition* 17, 51-72. 1998.
57. Meier, B & Eckstein D. J. Experimentiermaterial für die Untersuchung impliziter und expliziter Gedächtniseffekte mit der Wortanfangs-Ergänzungsaufgabe. *Sprache und Kognition* 17, 89-105. 1998.
58. Ott R, Curio I, Scholz OB: Implicit memory for auditorily presented threatening stimuli: a process-dissociation approach. *Percept.Mot.Skills* 2000; 90: 131-46
59. Hadzidiakos D, Petersen S, Baars J, Herold K, Rehberg B: Comparison of a new composite index based on midlatency auditory evoked potentials and electroencephalographic parameters with bispectral index (BIS) during moderate propofol sedation. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2006; 23: 931-6
60. Kox, W. J. Spies C. "Check up Anästhesiologie"-Standards Anästhesie-Intensivmedizin-Schmerztherapie-Notfallmedizin (Springer Verlag Berlin, 2005). 2005.
61. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ: The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170-82

62. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24-33
63. Minto, C. F., Schnider, T. W., Gregg K.M., Henthorn T.K., and Shafer S.L. Using the time of maximum effect site concentration to combine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 99, 99(2):324-333. 2009.
64. Myles PS, Symons JA, Leslie K: Anaesthetists' attitudes towards awareness and depth-of-anaesthesia monitoring. *Anaesthesia* 2003; 58: 11-6
65. Wang M, Russell IF: Memory of intraoperative events. *BMJ* 1995; 310: 601
66. Wang Y, Yue Y, Sun YH, Wu AS: Can bispectral index or auditory evoked potential index predict implicit memory during propofol-induced sedation? *Chin Med.J.(Engl.)* 2006; 119: 894-8
67. Lubke GH, Sebel PS: Awareness and different forms of memory in trauma anaesthesia. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2000; 13: 161-5
68. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-47
69. Munte S, Lullwitz E, Leuwer M, Mitzlaff B, Munte TF, Hussein S, Piepenbrock SA: No implicit memory for stories played during isoflurane/alfentanil/nitrous oxide anesthesia: a reading speed measurement. *Anesth.Analg.* 2000; 90: 733-8
70. Kerssens C, Klein J, van der WA, Bonke B: Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth.Analg.* 2001; 92: 1210-4
71. Munte S, Munte TF, Mitzlaff B, Walz R, Leuwer M, Piepenbrock S: Postoperative reading speed does not indicate implicit memory in elderly cardiac patients after propofol and remifentanyl anaesthesia. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2001; 45: 750-5
72. Rich JB, Yaster M, Brandt J: Anterograde and retrograde memory in children anesthetized with propofol. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.* 1999; 21: 535-46
73. Ghoneim, Mohamed M. Drugs and Human Memory, Part 2. *Anesthesiology* 100, 987-1002. 2004.

74. Nordstrom O, Engstrom AM, Persson S, Sandin R: Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1997; 41: 978-84
75. Russell IF, Wang M: Isolated forearm technique. *Br.J.Anaesth.* 1996; 76: 884-6
76. Bulach R, Myles, P. S., and Russnak M. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 94, 300-305. 2005.
77. Arndt J, Passannante A, and Hirshman E. The effect of midazolam on implicit and explicit memory in category exemplar production and category cued recall. *Memory* 12, 158-173. 2004.
78. Polster M, McCarthy RA, O`Sullivan G, Gray PA, and Park GR. Midazolam-induced amnesia: implications for the implicit/explicit memory distinction. *Brain and Cognition* 22, 244-265. 1993.
79. Thomas-Anterion A, Koenig O, Navez M, and Laurent B. Midazolam effects on implicit and explicit memory process in healthy subjects. *Psychopharmacology* , 139-143. 1999.
80. Schacter DL: Understanding implicit memory. A cognitive neuroscience approach. *Am.Psychol.* 1992; 47: 559-69
81. Buchner A, Erdfelder E, Vaterrodt-Plunnecke B: Toward unbiased measurement of conscious and unconscious memory processes within the process dissociation framework. *J.Exp.Psychol.Gen.* 1995; 124: 137-60
82. Gabrieli JD: Cognitive neuroscience of human memory. *Annu.Rev.Psychol.* 1998; 49: 87-115
83. Block RI, Ghoneim MM, Sum Ping ST, Ali MA: Human learning during general anaesthesia and surgery. *Br.J.Anaesth.* 1991; 66: 170-8
84. Lequeux PY, Bejjani G, Sekkat H: Implicit memory during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 105: 429
85. Andrade J, Englert L, Harper C, Edwards ND: Comparing the effects of stimulation and propofol infusion rate on implicit and explicit memory formation. *Br.J.Anaesth.* 2001; 86: 189-95

86. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT, Swallow SK, Short TG: Dreaming during anaesthesia in patients at high risk of awareness. *Anaesthesia* 2005; 60: 239-44
87. Samuelsson, P., Brudin, L., and Sandin, R. Intraoperative dreams after general anaesthesia are not early interpretations of delayed awareness. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 52(6), 805-809. 2008.
88. Ranta SO, Laurila R, Saario J, Li-Melkkila T, Hynynen M: Awareness with recall during general anesthesia: incidence and risk factors. *Anesth.Analg.* 1998; 86: 1084-9
89. Aceto P, Valente A, Gorgoglione M, Adducci E, De CG: Relationship between awareness and middle latency auditory evoked responses during surgical anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 2003; 90: 630-5
90. Kasmacher H, Petermeyer M, Decker C: [Incidence and quality of dreaming during anesthesia with propofol in comparison with enflurane]. *Anaesthesist* 1996; 45: 146-53
91. Kermas, Maik. Ermittlung qualitativer Kenngrößen von gelegten Wissensstrukturen. 6-9. 2006.
92. Ghoneim MM, Hinrichs JV, O'Hara MW, Mehta MP, Pathak D, Kumar V, Clark CR: Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 507-15
93. Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K: Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery. *Br.J.Anaesth.* 1996; 76: 194-7
94. Bredenkamp, Jürgen. Lernen, Erinnern, Vergessen. 45-85. 1998.
95. Russell IF: The Narcotrend 'depth of anaesthesia' monitor cannot reliably detect consciousness during general anaesthesia: an investigation using the isolated forearm technique. *Br.J.Anaesth.* 2006; 96: 346-52
96. Bejjani G, Lequeux, P. Y., Schmartz D, Engelman E, and Barvais L. No Evidence of Memory Processing during Propofol-Remifentanyl Target-Controlled Infusion Anesthesia with Bispectral Index Monitoring in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 23 (2), 175-181. 2009.
97. Ghoneim M. Drugs and Human Memory (Part 1). *Anesthesiology* 100, 987-1002. 4-4-2004.

Lebenslauf

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

Danksagung

An dieser Stelle sei es mir gestattet allen herzlichen Dank auszusprechen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Prof. Dr. Benno Rehberg danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die zuverlässige und fundierte Unterstützung. Seine unkomplizierte und freundliche Art sowie seine konstruktive Kritik haben mich auf dem Weg bis zum Abschluß dieser Arbeit sehr unterstützt. Die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten, die er vermittelte, trug wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Meinem Betreuer Dr. med. Daniel Hadzidiakos danke ich für wichtige Hilfestellungen bei der Erstellung der Arbeit, Dr. med. Jan Baars für konstruktive Ratschläge und aufmunternde Gespräche.

Besonderer Dank gilt den Patienten und Patientinnen, die unentgeltlich an der Studie teilnahmen. Ich bedanke mich herzlichst bei den Schwestern und Pflegern im Operationsbereich der Anästhesie für deren freundliche und geduldige Unterstützung im Rahmen der Messungen sowie dem Personal in der Prämedikationsambulanz für die aufmerksame Kooperation bei der Patientenrekrutierung.

Meinem Kollegen Roland Degener danke ich für die zuverlässige Zusammenarbeit. Bedanken möchte ich mich bei Marleen Vanhauer für die wertvolle Hilfe bei der Überarbeitung und Anpassung von Layout und der elektronischen Formatierung der Arbeit.

Meinen Eltern und Großeltern danke ich für ein sorgenfreies Studium.

Erklärung

„Ich, Nadja Granholm (geb. Horn), erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Implizite und Explizite Gedächtnisbildung bei Propofol-Remifentanyl Anästhesie 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.“

Datum

Unterschrift

Publikation

Zur Publikation eingereicht und angenommen:

1. D. Hadzidiakos, N. Horn, R. Degener, A. Buchner, B. Rehberg. Analysis of memory Formation under General Anesthesia (Propofol/Remifentanyl) for elective surgery using the Process dissociation procedure Anesthesiology (2009 Aug)