

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Beeinflusst die Narcotrend gestützte Narkose die
psychomotorischen Funktionen in der frühen postoperativen
Phase?**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Nancy Skariah Kretzschmar
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. I. Rundshagen

2. Prof. Dr. med. E. Kochs

3. Prof. Dr. med. P. Bischoff

Datum der Promotion: 23.06.2013

Publikationsliste

1. Rundshagen I, Hardt T, Fritzsche T, **Thattamannil N**, Dressler I, Spies C, Kox WJ. EEG-assisted general anaesthesia improves cognitive functions in the early postoperative period. www.WCA2004.com. S199
2. Rundshagen I, Dressler I, **Thattamannil N**, Hardt T, Fritzsche T, Spies C, Kox WJ. Hat die EEG gestützte Narkoseführung einen Einfluß auf die Erholung der psychomotorischen Funktionen in der frühen postoperativen Phase? Abstract-Band DAC. Diomed-Verlag, 140, 2004
3. Hardt T, Dressler I, **Thattamannil N**, Spies C, Rundshagen I. Hat das EEG-Monitoring mittels Narcotrend einen Einfluß auf die Narkoseführung? Abstract-CDDACPO-3-3.4, 2005
4. Hardt T, Dressler I, **Thattamannil N**, Spies C, Rundshagen I. Hat das EEG-Monitoring mittels Narcotrend einen Einfluß auf die Narkoseführung? Journal für Anästhesie und Intensivmedizin, 2, 164, 2005

Inhaltsverzeichnis

Publikationsliste	3
1. Einleitung	7
1.1 Kognition.....	7
1.2 Kognitive Funktionsstörung nach Anästhesie	7
1.3 Syndrom-Kurz-Test.....	9
1.4 Narkose.....	10
1.4.1 Steuerung der Narkosetiefe	10
1.4.2 Definition der Narkosetiefe	11
1.4.3 Einschätzung der Narkosetiefe	11
1.4.4 Klinische Einschätzung der Narkosetiefe	12
1.4.5 Folgen einer inadäquaten Narkosetiefe	13
1.5 Quantifizierung der Narkosetiefe durch EEG-Monitoring	15
1.5.1 Spontanes Elektroenzephalogramm	15
1.5.2 Narcotrend	17
1.5.2.1 Entwicklung des Klassifikationsalgorithmus des Narcotrends	17
1.5.2.2 Narcotrend-Algorithmus	18
1.5.3 Bispektraler Index (BIS)	20
1.5.4 Weitere Monitore	21
1.6 Wertung	22
1.7 Derzeitiger Stand der Forschung	22
1.8 Fragestellung	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Studienaufbau	24
2.2 Ethikkommission.....	24
2.3 Einschlusskriterien	24
2.4 Ausschlusskriterien	25
2.5 Abbruchkriterien	25
2.6 Randomisierung	25
2.7 Vorbereitung zur Anästhesie	25
2.8 Medikamente	26
2.8.1 Propofol (2,6-diisopropylphenol).....	26
2.8.2 Remifentanyl	26
2.8.3 Rocuronium	27

2.9 Total intravenöse Anästhesie (TIVA) und Target-Controlled Infusion (TCI)	27
2.10 Elektroenzephalogramm.....	27
2.11 Narkosegerät.....	28
2.12 Narkoseeinleitung.....	29
2.12 Narkoseführung	29
2.13 Narkoseausleitung	30
2.14 Aufwachraum	30
2.15 Neuropsychometrische Testbatterie	31
2.15.1 Syndrom- Kurz-Test.....	31
2.15.2. Messzeitpunkte.....	37
2.15.3 Testdurchführung	37
2.16 Visuelle Analogskalen (VAS)	39
2.17 Postoperative Befragung	39
2.18 Statistische Analyse.....	39
3 Ergebnisse	41
3.1 Demographische Daten	41
3.2. Charakteristika der Anästhesie und Medikamentenverbrauch.....	42
3.3 Psychomotorische Funktionen	43
3.3.1 Kognitive Leistung nach 90 Minuten	43
3.3.2 Ergebnisse des Summscore 3-5	44
3.3.3 Ergebnisse der einzelnen SKT Subtests	45
3.3.4 Individuelle Ergebnisse der Subtests 3-5	47
3.4 Einflussfaktoren: Schmerzen, Übelkeit, Wachheit	49
3.4.1 Postoperative Schmerzen und Wachheit	50
3.4.2 Postoperative Übelkeit	51
4. Diskussion	52
4.1 Testverfahren zur postoperativen psychomotorischen Dysfunktion	53
4.2. Einfluss der verschiedenen Narkosearten auf die frühe postoperative psychomotorische Dysfunktion	54
4.3 Einfluss des EEG-Monitorings auf die frühe postoperative psychomotorische Dysfunktion	58
4.5 Klinische Relevanz von kognitiven Störungen	60
4.6 Nutzen und Limitierungen des EEG-Monitorings	61
4.6.1 Nutzen des Narcotrend-Monitorings	61

4.6.1.1 Aufwachzeit und Einsparung der Anästhetika	61
4.6.1.2 Unterscheidung zwischen verschiedenen Stadien der Narkose	62
4.6.2 Limitationen des Narcotrend-Monitorings	62
4.6.2.1 Artefakte und nicht berechnete Stadien	62
4.6.2.2 Sensorischer Block	63
4.6.2.3 Narcotrend-Stadium und Muskelrelaxierung	63
4.6.2.4 Awareness unter Narcotrend-Monitoring	64
4.6.3 Nutzen und Limitationen des BIS-Monitorings	64
4.6.3.1 Aufwachzeit und Einsparung von Anästhetika	64
4.6.3.2 Unterscheidung zwischen verschiedenen Stadien der Narkose	65
4.6.3.3 Awareness unter BIS-Monitoring	65
4.6 Limitationen unserer Studie	68
4.7 Perspektiven	69
5. Zusammenfassung	71
Literaturverzeichnis	73
Abbildungsverzeichnis	82
Tabellenverzeichnis	82
Abkürzungsverzeichnis	83
Danksagung	85
Erklärung	86
Lebenslauf	87

1. Einleitung

1.1 Kognition

Unter Kognition wird allgemein der Komplex aus Wahrnehmung, Denken, Erkennen und Erinnern zusammengefasst. Eine einheitliche Definition existiert nicht. Kognitive Teilleistungen lassen sich einzeln in unterschiedlichen Tests erfassen (z. B. Kurzzeitgedächtnis, motorische Fähigkeiten). Diese Leistungen werden durch eine Narkose beeinflusst und sind auch nach Beendigung der Narkose nicht sofort wiederhergestellt.

1.2 Kognitive Funktionsstörung nach Anästhesie

Kognitive Dysfunktion kann in verschiedenen Formen wie z.B. in Form von Delirium (Verwirrtheit), Demenz (Gedächtnisstörung, intellektueller Abbau) oder mnestischen Störungen (Gedächtnisstörungen) [1] auftreten. Unter der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) versteht man die postoperativ **neu** aufgetretene kognitive Leistungseinschränkung [2]. Eine postoperative kognitive Dysfunktion kann mit Hilfe von neuropsychologischen Tests diagnostiziert bzw. quantifiziert werden. Diese Tests untersuchen komplexe zerebrale Funktionen wie Problemlösung, Schnelligkeit der Informationsverarbeitung, Flexibilität und Gedächtnis.

Postoperative Störungen der kognitiven Funktion wurden bereits 1955 von Bedford beschrieben [3]. Je nach Dauer der postoperativen Dysfunktion unterscheidet man eine frühe und eine späte Phase. Die frühe postoperative Phase umfasst Stunden bis zu einer Woche nach dem operativen Eingriff. Die späte Phase berücksichtigt Monate und Jahre nach der Operation [2].

Die frühe postoperative Dysfunktion ist meist reversibel und von mehreren Faktoren abhängig. Dyer et al. werteten in einer Metaanalyse 80 wissenschaftliche Publikationen aus [4]. Davon entsprachen 26 Studien den Einschlusskriterien. Aus diesen Studien wurden wiederum vier Studien ausgewertet, da sie sowohl retrospektive als auch prospektive Komponenten beinhalteten. In diesen vier Studien wurden das Alter, der präoperative kognitive Zustand und der präoperative Gebrauch von Anticholinergika als Risikofaktoren für das Auftreten der frühen postoperativen kognitiven Dysfunktion (Frühphase) beschrieben.

In einer multizentrischen Studie von Moller et al. erwies sich das hohe Lebensalter als ein signifikanter Risikofaktor für eine anhaltende kognitive Dysfunktion [5]. Dabei wurden 1218 ältere Patienten während des Eingriffs in Allgemeinanästhesie auf die daraus resultierenden kognitiven Störungen untersucht. In der frühen postoperativen Phase zeigte sich bei 26% der Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeit gegenüber präoperativ. Nach drei Monaten (Spätphase) hatten noch 10% der Patienten eine Einschränkung. Die postoperative kognitive Funktionsstörung ist wahrscheinlich multifaktorieller Genese. Die Phasen der Hypoxämie oder Hypotension zeigten keinen wesentlichen Einfluss auf die lang anhaltende postoperative kognitive Dysfunktion.

Steinmetz und Koautoren konnten in einer Langzeitverlaufsbeobachtung zeigen, dass sich bei Patienten mit POCD eine geringere Überlebensdauer, eine geringere berufliche Reintegration sowie ein erhöhter Anspruch an Sozialleistungen fand [6].

Zur Erfassung der postoperativen kognitiven Dysfunktion werden verschiedene neuropsychometrische Tests angewandt. Manche dieser Tests werden in der Klinik bisher unter anderem zur Erfassung der Demenz eingesetzt, da hier ähnliche Funktionsstörungen auftreten. Unter anderem werden die Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Clock-drawing-test (CDT) oder Syndrom-Kurz-Test (SKT) angewandt.

Die ADAS besteht aus elf kognitiven und zehn nicht-kognitiven Tests und nimmt mehr als 30 Minuten in Anspruch. Der kognitive Teil prüft das Kurzzeitgedächtnis, Worterkennung, Orientierung, Bilder zeichnen, Briefe schreiben, Gegenstände und Zahlen benennen und die Testanweisungen wiedergeben. Der nicht-kognitive Teil vereinigt Merkmale wie Depression, Konzentration, Verhalten, Halluzination, Tremor, Appetit und Wahn [7].

Die MMSE benötigt etwa fünf Minuten. Die Befragungen beziehen sich auf Orientierung, Gedächtnis, Konzentration, Sprache, Rechenfähigkeit, Anweisungen befolgen und Zeichnen. Die MMSE wird vorwiegend bei schwerer Demenzerkrankung als Untersuchungsmittel eingesetzt. Im Anfangsstadium der Demenz weist die MMSE lediglich eine Sensitivität von 25% auf [7].

Der CDT wird in der Klinik ebenfalls zur Erkennung der Demenz eingesetzt. Hierbei wird der Proband gebeten eine Uhr mit Ziffern zu zeichnen und eine bestimmte Uhrzeit aufzuzeigen [8].

1.3 Syndrom-Kurz-Test

Eine weitere Prüfmethode, welche in der Klinik und auch in dieser Studie verwendet wird, ist der Syndrom-Kurz-Test (SKT). Erstmals wurde dieser Test im Jahre 1977 in Deutschland von Dr. Hellmut Erzigkeit eingeführt [9]. Der Syndrom-Kurz-Test wird auch zur Früherkennung der Demenz und zur Objektivierung des Therapiefortschritts bei Demenzkranken eingesetzt. Dieser Test beurteilt sowohl die kognitiven Fähigkeiten wie Erinnerung und Aufmerksamkeit als auch die motorischen Leistungen. Der Syndrom-Kurz-Test ist nicht zur Messung der nicht-kognitiven Veränderungen des Verhaltens, Depression, Halluzination geeignet.

Der Syndrom-Kurz-Test umfasst neun Subtests bestehend aus „Gegenstände benennen“, Kurz- und Langzeitgedächtnis, „Zahlen benennen“, „Zahlen sortieren“ und „Gegenstände zählen“. Zur Lösung jeder Aufgabe werden 60 Sekunden Zeit gegeben. Der gesamte Test benötigt circa 15 Minuten zur Durchführung. Diesen Test gibt es in fünf parallelen Versionen (A-E), so dass eine Verlaufskontrolle ohne Verfälschung der Ergebnisse durch Lerneffekte durchgeführt werden kann [9]. Die fünf Parallelformen unterscheiden sich hinsichtlich der Bilder und Zahlen, nicht jedoch in der Art der Aufgaben. Die Reliabilität dieser Parallelformen wurde mit 0,86 und 0,88 in der Literatur beschrieben [10]. In der Auswertung werden vier Altersgruppen unterschieden: 17 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre und über 65 Jahre. Auch die unterschiedlichen Intelligenzquotienten (IQ) werden bei der Auswertung berücksichtigt. Man unterscheidet Gruppen mit einem IQ unter 90, zwischen 90 und 110 und über 110. Die Auswertung nimmt lediglich drei Minuten in Anspruch. Der SKT kommt heute in verschiedenen Sprachen zur Anwendung.

Der Syndrom-Kurz-Test wurde zur Kontrolle des therapeutischen Nutzens verschiedener Medikamente bei Demenz bereits in mehreren Studien eingesetzt [11, 12]. Hierbei konnte im Verlauf der Therapie eine subjektiv empfundene Verbesserung der kognitiven Funktion objektiviert werden. Zusätzlich wurde der SKT zur Überprüfung des Aufwachverhaltens nach Neuroleptanalgesie und Enflurananästhesie angewandt. Dabei wurden drei Gruppen verglichen, wobei die erste eine Neuroleptanalgesie, die zweite eine Enflurananästhesie und

die dritte Gruppe nach Beendigung der Neuroleptanalgesie Naloxon zur Antagonisierung der Opiatwirkung erhielt. Dreißig Minuten nach dem Eingriff war ein signifikant besseres Testergebnis in der Naloxongruppe nachweisbar. In den anderen Testzeitpunkten unterschieden sich die Testergebnisse der drei Gruppen nicht [13]. Engelhardt et al. veröffentlichten eine Studie zur Untersuchung der Wiederherstellung der kognitiven Funktion nach der Gabe von (S)-Ketamin [14]. Als psychometrischer Test wurden hierbei die Subtests 3 bis 5 des SKT zur Messung der Aufmerksamkeit, Konzentration, motorische Koordination und Geschwindigkeit angewandt, mit dem Ergebnis, dass Kurznarkosen mit (S)-Ketamin eine kürzere Zeit bis zur Erholung der kognitiven Fähigkeiten aufwiesen als Narkosen mit Ketamin Racemat.

1.4 Narkose

1.4.1 Steuerung der Narkosetiefe

Das Ziel der Narkose ist die Ausschaltung der Schmerzen (Analgesie) und die Ausschaltung der nichtschmerzhaften Wahrnehmung (Hypnose) [15]. Dies soll so lang wie der Eingriff dauern und ohne Nebenwirkungen erzielt werden. Hierfür ist eine genaue Steuerung der Narkosetiefe notwendig. Eine zu tiefe Narkose kann zur Folge haben, dass die Aufwachzeiten verlängert werden. Eine zu flache Narkose kann zur Schmerzwahrnehmung oder intraoperativer Wachheit führen. Eine exakte Narkoseüberwachung der Tiefe hilft dem Anästhesisten, die Menge an Anästhetika zu titrieren und verhindert damit eine Über- oder Unterdosierung der Medikamente. Durch den geringeren Narkoseüberhang können die möglichen kardiodepressiven Wirkungen der Anästhetika verringert und die Aufwachzeit verkürzt werden [16, 17, 18]. Ein Narkoseüberhang verlängert die Überwachungszeit und steigert gegebenenfalls die Kosten.

Eine nahe am Ideal geführte Narkose wird als „fast-track Anästhesie“ angestrebt, u.a. zur Kostenersparnis, aber auch um Komplikationen in der postoperativen Phase für die Patienten in Folge von Immobilisation zu verhindern. „Fast-track Anästhesie“ bezeichnet eine Narkose mit kurzwirksamen Anästhetika, die eine schnelle Erholung von der Narkose mit aktiver Mitarbeit des Patienten ermöglicht. Damit kann eventuell der Aufenthalt auf der postoperativen Überwachungsstation nach einem Eingriff unter Allgemeinanästhesie verkürzt

oder sogar umgangen werden [19]. Die Voraussetzung dafür ist auch die schnelle Wiederherstellung der psychomotorischen Funktionen, um eine rasche aktive Mitarbeit des Patienten in der frühen postoperativen Phase zu ermöglichen.

1.4.2 Definition der Narkosetiefe

Eine eindeutige Definition der Narkosetiefe existiert bis zum heutigen Tag nicht [20]. Nach der Einführung der Äthernarkose wurde zur Abschätzung der Narkosetiefe das Guedel-Schema benutzt. Dieses Schema, welches von Guedel im Jahre 1937 entwickelt wurde, berücksichtigt die Atmung, den Muskeltonus, die Pupillenweite, den Lidreflex, den Blutdruck, die Herzfrequenz, die Tränen- und Schweißproduktion, die Bewegung des Patienten und die Reaktion auf verbale Anweisungen [21]. Jedoch ist das Guedel-Schema seit dem Einsatz von Muskelrelaxantien und Opioiden nicht mehr zur Bestimmung der Narkosetiefe geeignet.

Woodbridge unterteilte 1958 die Narkose in vier Komponenten [22]. Hierzu gehören der mentale, der sensorische, der motorische und der reflektorische Block. Der motorische Block wird mittels neuromuskulärem Monitoring, der reflektorische Block mittels hämodynamischer Parameter überwacht. Der mentale und der sensorische Block werden als Parameter für die Narkosetiefe gewertet. Dabei umfasst der mentale Block die explizite (bewusste) und implizite (unbewusste) Erinnerung. Diese entsteht bei unzureichendem mentalem Block. Ein inkompletter sensorischer Block würde zur Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“ führen [23]. Demzufolge sollte eine ideale Narkose sowohl die explizite und implizite Erinnerung als auch die Schmerzwahrnehmung während des operativen Eingriffs unterdrücken.

Jones definierte die Narkosetiefe als einen funktionellen Zustand des Zentralnervensystems, welcher sich aus der Summe aller intraoperativ auf den Patienten einwirkenden exzitatorischen Reize, sowie den zentraldämpfenden Wirkungen der Anästhetika auf die zerebrale Aktivität ergibt [24].

1.4.3 Einschätzung der Narkosetiefe

Zur klinischen Beurteilung der Narkosetiefe gibt es jedoch bis heute keine standardisierten Methoden. Bisher wird in der klinischen Routine die Narkose mittels hämodynamischer

Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck sowie Reaktionen des Patienten auf Schmerzreize gesteuert. Jedoch unterliegen diese Parameter verschiedenen Einflüssen wie z.B. Medikamentengabe. Ziel der Anästhesie ist die medikamentöse Ausschaltung des Bewusstseins und damit eine vorübergehende Beeinträchtigung der kortikalen Funktionen. Daher ist eine Überwachung der neuronalen Gehirnaktivität zur Narkosesteuerung sinnvoll [25].

In einer Analyse von Domino et al. wurden anhand von Schadenersatzzahlungen Fälle von Narkosen mit intraoperativer Wachheit aus den Jahren von 1960 bis 1995 ausgewertet [26]. Nur in 15% der Fälle kam es während der intraoperativen Wachheit zu einer Erhöhung des Blutdrucks und lediglich 7% der Fälle zeigten eine Tachykardie. Bei 2% der Fälle wurde eine Bewegung des Patienten registriert. Dies verdeutlicht, dass eine alleinige Überwachung der hämodynamischen Parameter und der Abwehrbewegungen zur Vermeidung von intraoperativer Wachheit nicht ausreichend ist.

Ghoneim et al. verglichen die Daten von 271 Fällen mit gesicherter intraoperativer Wachheit mit Daten von 19504 Fällen ohne intraoperative Wachheit zwischen 1950 und 2005 [27]. Dabei stellten sie fest, dass nur 35% der Patienten mit nachgewiesener intraoperativer Wachheit dies im Aufenthaltsraum auch angaben. Ebenso war nur in circa 20% dieser Fälle eine Tachykardie oder ein Bluthochdruck nachzuweisen. Eine multizentrische prospektive Studie in China konnte eine höhere Inzidenz für intraoperative Wachheit als in westlichen Ländern unter Allgemeinanästhesie angeben [28].

1.4.4 Klinische Einschätzung der Narkosetiefe

Es gibt verschiedene aktuell verwendete Möglichkeiten, die Tiefe der Hypnose nach klinischen Kriterien intraoperativ abzuschätzen. In der klinischen Routine dienen Herzfrequenz, Blutdruck, Tränenfluss, Schwitzen, Pupillengröße, Pupillenreflex und Bewegungsreaktion zur indirekten Abschätzung der Narkosetiefe [20]. Eine in der Klinik verwendete Methode ist die von Evans 1987 entwickelte Bestimmung des PRST-Score (P - pressure, R - heart rate, S - sweating, T - tear production) [29]. Dieser berücksichtigt die Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Schweißsekretion und Tränenfluss. Der PRST-Score sieht für jeden beobachteten Parameter Punkte von 0 bis 2 vor, deren Summe die Tiefe der Narkose anzeigen soll. Die Narkosetiefe gilt dann als zu flach, wenn der PRST-Score über 2 liegt.

Der intraoperative Gebrauch von Vasokonstriktoren kann dazu führen, dass der Blutdruck angehoben wird, ohne das Niveau des mentalen Blocks zu verändern [23]. Auch die Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Digitalis oder Betablocker kann eine Veränderung der Herzfrequenz und des Blutdrucks einschränken und damit eine intraoperative Wachheit maskieren. Daher lässt der PRST-Score keine sicheren Rückschlüsse auf den Bewusstseinszustand des Patienten zu und hat sich somit in der klinischen Routine nicht durchsetzen können. Der PRST-Score kommt hauptsächlich in wissenschaftlichen Untersuchungen zur Anwendung.

Eine weitere Möglichkeit der klinischen Einschätzung der Narkosetiefe ist die von Tunstall eingeführte isolierte Unterarmtechnik [30]. Sie beruht darauf, dass nach Anlage einer Blutsperrung Muskelrelaxantien nicht in den Unterarm gelangen und somit die Beweglichkeit erhalten werden kann. Der Patient wird intraoperativ aufgefordert den Unterarm zu bewegen. Das Nachkommen dieser Aufforderung kann als Wachzustand angesehen werden. Allerdings eignet sich diese Methode nicht bei längeren chirurgischen Eingriffen, da die Blutsperrung von Zeit zu Zeit gelöst werden muss, um Druckschäden der Extremität zu verhindern. So ist die isolierte Unterarmtechnik auf Eingriffe mit einer maximalen Dauer von 20 bis 30 Minuten begrenzt. Allerdings konnte Tunstall bereits 1977 in einer Studie zeigen, dass von zwölf Patientinnen, die während eines Kaiserschnitts unter Narkose aufgefordert wurden ihren Unterarm zu bewegen, elf Patientinnen dieser Aufforderung nachkamen. Postoperativ hatte keine dieser Patientinnen eine Erinnerung an dieses Ereignis. Daher lässt sich aus der intraoperativen Reaktion des Patienten nicht sicher auf eine explizite Erinnerung schließen.

Aus dem oben Ausgeführten ergibt sich, dass eine Abschätzung klinischer Parameter nicht ausreichend ist, um die Tiefe der Hypnose intraoperativ exakt abzuschätzen.

1.4.5 Folgen einer inadäquaten Narkosetiefe

Eine exakte Narkosesteuerung mit Ausschaltung der expliziten und impliziten Erinnerung und der Schmerzwahrnehmung dient dazu, eine intraoperative Wachheit („Awareness“) zu verhindern bzw. rechtzeitig zu erkennen. Es ist wichtig, dass der Patient unter Narkose nicht aufwacht und Schmerzen erleidet, da solche Erlebnisse posttraumatische Belastungsstörungen (post-traumatic stress disorder, PTSD (ICD 10: F43.1) hervorrufen können, welche mit

Schlafstörungen, Angst und Depression einhergehen und mit einer Latenz von Wochen bis Monaten auftreten können. Dies bedeutet für den Patienten, dass er Alpträume und „flashbacks“ hat, in denen er erneut das traumatisierende Ereignis durchlebt [31]. Man kann beobachten, wie die Betroffenen Situationen vermeiden, die mit dem traumatischen Ereignis in Beziehung stehen.

Die Häufigkeit postoperativer Erinnerung an intraoperative Ereignisse wird in der Literatur zwischen 0,0068% [32] und 0,9% (bei Hochrisikopatienten) [33] angegeben. Zu den Risikofaktoren, eine intraoperative Wachheit zu erleiden, gehören Substanzabusus (z.B. Opioide, Benzodiazepine, Kokain), Awareness in der Vergangenheit, schwierige Intubation, chronische Schmerzen mit Einnahme von starken Opioiden, kardiale Eingriffe, Kaiserschnitt, Trauma, Notfalleingriffe, Gabe von Muskelrelaxantien, Kombination von Lachgas und Opioid-Anästhesie, ASA (American Society of Anesthesiologists)- Status IV-V und Kreislaufinstabilität [34]. In einer Studie von Myles und Kollegen wurde untersucht, ob eine mit einem EEG-Monitor (BIS-Monitor; s.u.) geführte Narkose eine Awareness während einer Allgemeinanästhesie verhindert [35]. In dieser Studie wurden nur Patienten mit einem sehr hohen Risiko für eine intraoperative Wachheit eingeschlossen. Von den 1225 Patienten, die eine EEG-Kontrolle hatten, berichteten zwei Patienten über intraoperative Wachheit. Von den 1238 Patienten, die eine klinisch geführte Narkose erhielten, berichteten elf Patienten über intraoperative Wachheit. In einer Analyse von Pollard und Kollegen wurden Narkosedaten aus den Jahren 2002 bis 2004 von 87361 Patienten untersucht. Die sechs Patienten (0,0068%), die eine intraoperative Wachheit erlitten, waren älter als der Durchschnitt (55,5 Jahre vs. 46 Jahre), hatten einen höheren ASA-Status (3,67 vs. 2,37), eine längere Narkosedauer (340,7 min vs. 126 min) und erhielten Muskelrelaxantien [32].

Eine intraoperative Wachheit stellt nicht zwingend eine nach dem operativen Eingriff aufrufbare Erinnerung dar. In einer Studie von Kerssens et al. konnte dokumentiert werden, dass Patienten während des Eingriffs der Aufforderung die Hand des Anästhesisten zu drücken, nachkamen. Jedoch haben nicht alle Patienten, die diese Aufforderung befolgten, auch Erinnerungen an ihre intraoperative Wachheit [36].

Eine optimale Narkose umfasst die Ausschaltung des Bewusstseins und der Schmerzwahrnehmung und sollte daher eine intraoperative Wachheit in dem Ausmaß verhindern, dass die postoperative Erholung nicht unnötig verzögert wird. Daher werden seit einigen Jahren

alternative Verfahren zur objektiven Überwachung der Narkose untersucht. Diese stützen sich vorwiegend auf eine automatische Auswertung der Hirnstrommessung (Elektroenzephalogramm, EEG).

1.5 Quantifizierung der Narkosetiefe durch EEG-Monitoring

1.5.1 Spontanes Elektroenzephalogramm

Das Elektroenzephalogramm wurde 1929 von Hans Berger eingeführt [37]. Die elektrische Aktivität des Gehirns ist als Spannungsschwankung an der Kopfoberfläche mit Hilfe von Elektroden ableitbar. Diese Spannungsschwankungen entstehen auf kortikaler Ebene. Die Potentiale der Spannungsschwankungen werden von den postsynaptischen Potentialen der senkrecht zur Oberfläche liegenden Pyramidenzellen erzeugt. Eine exzitatorische Erregung führt extrazellulär zur Ausbildung eines negativen Pols. Zusammen mit der unerregten Zelloberfläche spricht man von einem Dipol. Eine Aktivierung von inhibitorischen Synapsen führt zu einem Dipol in umgekehrter Richtung. Die Summe einer Vielzahl synchron auftretender Potentiale lässt sich als Elektroenzephalogramm an der Kopfoberfläche ableiten. Die negativen Potentiale werden als Ausschlag nach oben und die positiven Potentiale als Ausschlag nach unten abgebildet [23].

Das spontane EEG besteht aus verschiedenen Wellen, die je nach Frequenz in α -, β -, γ -, δ - und θ -Wellen unterteilt werden. Eine Einschränkung der Hirnfunktion geht mit einer Verlangsamung des EEGs einher [38]. Die Frequenzzusammensetzung gibt daher Auskunft über die Schwere der zerebralen Funktionsstörung. Die Frequenzen der verschiedenen Wellen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Frequenzen des spontanen EEGs

Welle	Frequenzbereich
Alpha (α)	8-13/s
Beta (β)	13-30/s
Gamma (γ)	30-60/s
Delta (δ)	0,5-4/s
Theta (θ)	4-8/s

Im entspannten Wachzustand bei geschlossenen Augen zeigt das EEG α -Wellen. Beim Öffnen der Augen treten β -Wellen auf. Bei verminderter Vigilanz kommt es zu einer Verlangsamung des EEGs mit Auftreten von θ -Wellen [23]. Diese Bezeichnung ist auf die frühere Annahme zurückzuführen, dass diese Wellen im Thalamus entstehen. Bei weiterer Verminderung der Vigilanz prägen δ -Wellen das EEG-Bild. Bei einer tiefen Narkose werden flache bis isoelektrische Linien dokumentiert. Gamma-Wellen kommen sowohl während der Aufwachphase als auch in den tiefen Schlafstadien vor [39].

In Abhängigkeit der Gabe von Anästhetika werden die neuronalen Gehirnaktivitäten verändert, so dass das EEG modifiziert wird. Äquivalente Dosierungen verschiedener Medikamente, die häufig in der Anästhesie eingesetzt werden, haben unterschiedliche Auswirkungen auf das EEG. Beispielsweise wird unter hohen Dosierungen von Isofluran die sogenannte burst suppression beobachtet, während dies unter vergleichbaren Dosierungen von Halothan weniger ausgeprägt ist [40]. Burst suppression ist ein charakteristisches Signalmuster mit wenigen hochamplitudigen Signalzügen mit nachfolgender Unterdrückung des EEGs [41].

Zu den computergestützten Methoden, die nach Verarbeitung des Spontan-EEGs die Narkosetiefe widerspiegeln, zählen unter anderem der BIS-Monitor (bisppektraler Index) oder das Narcotrend-Gerät. Diese Monitore sind inzwischen kommerziell erhältlich und finden zunehmend einen Einsatz im klinischen Alltag. Da sowohl der BIS-Monitor als auch das Narcotrend in dieser Studie zur Anwendung kamen, werden diese Monitore im Detail vorgestellt.

1.5.2 Narcotrend

Der Narcotrend-Monitor wurde an der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt. Dieses Gerät ist in Europa seit dem Jahre 2000 erhältlich [42]. Die Abstufung der Bewusstseinslage mittels Narcotrend-Monitor basiert auf der Einteilung nach Kugler [43]. Die Klassifikation des Narkose-EEGs leitet sich in ihren Ursprüngen aus einer Klassifikation des Schlaf-EEGs ab [44]. Dabei wird vom Wachzustand bis hin zum Tiefschlaf zwischen den Stadien A bis E unterschieden. Die Narkosestadien wurden für den Narcotrend durch Schultz et al. weiter in Unterstadien unterteilt und erweitert [45]. Sowohl beim Schlaf als auch bei der Narkose herrschen niederfrequente Wellen vor. Der Unterschied zur Narkose ist jedoch, dass während des Schlafs burst suppression und damit Stadium F nicht vorkommt.

Stadium A spiegelt laut Herstellerangaben die α -Wellen mit einer Frequenz zwischen 8 bis 12,5 Hz wider. Diese Wellen überwiegen im Wachzustand. In Stadium B werden hauptsächlich β -Wellen gefunden, deren Frequenz höher als 12,5 Hz ist. Im Narcotrend-Stadium C dominieren θ -Wellen, die eine Frequenz zwischen 4 - 7,5 Hz aufweisen. Wird durch Anästhetika Stadium D oder E_0 erreicht, so stehen δ -Wellen (0,5-3,5 Hz) im Vordergrund. Während man in E_1 langsame δ -Wellen sieht, wird in F_0 burst suppression vorgefunden. Stadium F_1 kennzeichnet eine sehr tiefe Narkose und ist hauptsächlich von isoelektrischen Linien geprägt. Ein ausreichend anästhesierter Patient sollte den Narcotrend-Wert von D bis E aufweisen [42].

1.5.2.1 Entwicklung des Klassifikationsalgorithmus des Narcotrends

Hierfür wurden über 1000 artefaktfreie Einkanal-EEG-Abschnitte während der Narkose mit Thiopental/Enfluran oder Propofol aufgezeichnet. Dies beinhaltete typische EEG-Bilder aus den Unterstadien A- F_1 . Die aufgezeichneten EEG-Abschnitte wurden mit einer Länge von 20 s zunächst visuell in eines der EEG-Stadien A- F_1 zugeordnet. Danach wurden aus diesen EEG-Daten quantitative Merkmale aus dem Zeitbereich, d.h. direkt aus den EEG-Werten und aus dem Frequenzbereich, d.h. nach Durchführung einer Spektralanalyse, ermittelt. Im Rahmen der Spektralanalyse wird eine Fast-Fourier-Transformation (FFT) durchgeführt. Dabei geht man davon aus, dass sich ein Roh-EEG-Signal als Überlagerung verschiedener Sinuskurven mit unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden darstellen lässt. Mittels FFT

wird das Roh-EEG in seine Sinusschwingungen zerlegt. Dies lässt sich als Leistungsspektrum, auch Powerspektrum genannt, darstellen. Im Powerspektrum werden auf der x-Achse die Frequenzen (Hz) angegeben. Auf der y-Achse wird die Leistung (μV^2) abgebildet. Die Gesamtaktivität des EEGs entspricht dabei der Fläche unter der Kurve. Die Verteilung des Powerspektrums wird durch Medianfrequenz und spektrale Eckfrequenz angegeben. Die Medianfrequenz teilt das Leistungsspektrum in der Mitte. Die spektrale Eckfrequenz 95% (SEF 95) ist die Frequenz, unter der 95% EEG-Aktivität liegt.

Für die Entwicklung des Narcotrend Algorithmus wurden die EEG-Abschnitte mittels einer multivariaten statistischen Diskriminanzanalyse ausgewertet. Anschließend wurden diejenigen Parameter identifiziert, die zwischen den verschiedenen visuell klassifizierten EEG-Unterstadien unterschieden. Danach wurde eine multivariate Klassifikationsfunktion entwickelt, womit ein EEG-Abschnitt einem Stadium bzw. Unterstadium von A bis E zugeordnet werden kann. Es wurde ein gesonderter Algorithmus zur Erkennung von Burst-Suppression-Muster (Stadium F₁) entwickelt. Während einer frontalen EEG-Ableitung im Wachzustand ist das EEG-Signal von Artefakten durch Lidschlag, Augenbewegung usw. überlagert. Diese Artefakte werden identifiziert und in der Klassifikation des Stadiums A berücksichtigt [46].

1.5.2.2 Narcotrend-Algorithmus

Der Narcotrend erfasst das EEG im Frequenzbereich zwischen 0,5 bis 45 Hz. Dabei werden 128 Werte/s aufgezeichnet („sampling rate“) und mit einer 12-bit- Auflösung („resolution“) digitalisiert. Der Begriff „resolution“ beschreibt die Messgenauigkeit, mit der die EEG-Amplitude erfasst wird. In regelmäßigen Zeitabständen werden die Impedanzen der Elektroden kontrolliert, um eine hohe Qualität vor und während der EEG-Ableitung zu sichern [46].

Das Narcotrend-Gerät analysiert das Roh-EEG über eine Dauer von 20 Sekunden. Alle fünf Sekunden wird der vorangegangene 20-Sekunden-Abschnitt ausgewertet [46]. Je nach Software-Version unterscheidet das Gerät automatisch sechs verschiedene Stadien von A bis F mit insgesamt 14 Unterteilungen (Version 2.0 AF, in dieser Studie eingesetzt, Tabelle 2) oder 15 Stadien (Version 4.0). Die Version 4.0 berechnet einen Index von 100 (wach) bis 0 (isoelektrisch) [5]. Im Vergleich zu der Vorgänger-Version wurde in der aktuellen Version

von Narcotrend das EEG-Stadium E₂ hinzugefügt. Der Narcotrend-Index ermöglicht eine feinere Abstufung des EEG-Bildes als die Stadieneinteilung [46].

Tabelle 2: Narcotrend-EEG- Stadien und zugehörige Indexbereiche (Version 4.0) [46]

Bewusstseinszustand	Narcotrend-Stadium	Narcotrend-Index
Wachheit	A	100-95
	B ₀	94-90
Müdigkeit/Sedierung	B ₁	89-85
	B ₂	84-80
	C ₀	79-75
Oberflächliche Anästhesie	C ₁	74-70
	C ₂	69-65
	D ₀	64-57
Allgemeinanästhesie	D ₁	56-47
	D ₂	46-37
	E ₀	36-27
Tiefe Allgemeinanästhesie	E ₁	26-20
	E ₂	19-13
Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie	F ₀	12-5
	F ₁	4-0

Kreuer et al. veröffentlichten 2003 die Ergebnisse einer Studie mit 120 Patienten, die sich einem orthopädischen Eingriff unterzogen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die intraoperativ eine Narkoseüberwachung mittels BIS oder Narcotrend hatten, kürzere Aufwachzeiten und weniger Propofolverbrauch aufwiesen als die klinisch geführte Kontrollgruppe. Sowohl die Narcotrend- als auch die BIS-kontrollierte Gruppe benötigte bis zur Extubation 58-63% weniger Zeit und wies 26% weniger Verbrauch an Propofol auf [47]. Schmidt et al. zeigten in einer Studie mit 25 Patienten, dass eine Reduktion der Propofolgabe nach einem operativen Eingriff, zu einem signifikanten Anstieg des Narcotrend-Stadiums führte. Eine Unterbrechung der Remifentanilzufuhr führte jedoch zu keiner Änderung des Narcotrend-Stadiums [48].

Nicht nur intravenöse Anästhetika wie Propofol und Remifentanil sondern auch Inhalationsanästhetika wie z.B. Desfluran wurden hinsichtlich ihres Verbrauchs unter Narcotrend-

gesteuerter Narkose untersucht. Die EEG-gesteuerte Narkose führte zu einem geringeren Verbrauch an Desfluran als die klinisch geführte Narkose. Jedoch führte dies nicht zu einer signifikanten Verkürzung der Aufwachphase [47].

In einigen Studien konnte eine Einsparung der Anästhetika unter Narcotrend-geführter Narkose nachgewiesen werden [17, 47]. Studien zur Erfassung von intraoperativer Wachheit unter Narcotrend-geführter Anästhesie wurden bisher nicht veröffentlicht.

1.5.3 Bispektraler Index (BIS)

Der BIS-Monitor wurde 1992 zur Überwachung der Narkose eingeführt. Der bispektrale Index ist ein numerischer Parameter, der mittels computergestützter Analyse sowohl Amplitude, Frequenz als auch Phasenverschiebung des spontanen EEG-Signals berücksichtigt. Der genaue Algorithmus des BIS ist vom Hersteller nicht veröffentlicht und wird darüber hinaus in jeder neuen Gerätegeneration verändert. Ein Teil des Algorithmus wurde von Rampil 1998 veröffentlicht [49].

Der aktuelle Kenntnisstand über den BIS-Algorithmus ist, dass im Wesentlichen drei quantifizierte EEG-Parameter zur Berechnung des BIS-Index berücksichtigt werden. Das ist zum einen die BetaRatio (Verhältnis zweier empirisch ermittelter Frequenzen (30-47/s und 11-20/s), zum anderen der Parameter SyncFastSlow (relative synchrony of fast and slow wave), der mittels Bispektralanalyse den Grad der Phasenkupplung im EEG quantifiziert, und als dritter Parameter die sogenannte „suppression ratio“, welche über das Verhältnis von burst und suppression Phasen im EEG Auskunft gibt. Aus diesen Parametern ergibt sich der bispektrale Index als eine dimensionslose Zahl zwischen 100 und 0. Ein ausreichend anästhesierter Patient sollte einen BIS-Wert von unter 60 aufweisen [42].

Der BIS-Monitor ist bisher einer der am häufigsten in der Klinik eingesetzten EEG-Monitore. Ein enger Zusammenhang zwischen der Anästhetikakonzentration im Blut und dem BIS-Wert wurde für Propofol, Sevofluran, Isofluran und Desfluran beschrieben [50, 51]. Bisher wurden zahlreiche Studien über die Vorteile der Nutzung vom BIS-Monitor in der Narkoseführung veröffentlicht. Darunter sind Daten, die belegen, dass eine Abschätzung der Anästhetikakonzentration unter BIS möglich ist [50]. Auch das Auftreten von intraoperativer Wachheit konnte unter BIS-geführter Narkose gesenkt werden [35]. Eine Einsparung bestimmter

Anästhetika konnte ebenfalls belegt werden [47]. Allerdings sind auch Limitierungen vom BIS beschrieben worden. In einer Studie wurde zur Muskelrelaxation Succinylcholin verabreicht. Trotz fehlender Sedation und vollem Bewusstsein der Probanden kam es zu einem Abfall der BIS-Werte [52]. In der Literatur wurde auch ein Fall von Awareness während eines kardiochirurgischen Eingriffs beschrieben, obwohl zu diesem Zeitpunkt ein BIS-Wert von 47 dokumentiert wurde [53]. Guignard et al. konnten zeigen, dass der sensorische Block durch Remifentanilgabe zu keiner Veränderung des BIS-Wertes führte [54]. Eine aktuelle Studie von Avidan und Kollegen, die im Jahre 2011 im New England Journal of Medicine publiziert wurde, zeigt, dass unter einer engmaschigen Überwachung der endtidalen Konzentration des volatilen Anästhetikums weniger Hochrisikopatienten Awareness erlebten als unter der Narkosesteuerung mit dem bispectralen Index [55]. Darüber hinaus konnte in einigen Studien eine schnelle Erholung der kognitiven Funktionen nach einer BIS-geführten Narkose nicht belegt werden [56].

1.5.4 Weitere Monitore

Zur Quantifizierung der Narkosetiefe werden auch computergestützte Monitore zur visuellen Darstellung der akustisch evozierten Potentiale, wie der AEP-Monitor, eingesetzt. Weitere kommerziell erhältliche Monitore sind zum Beispiel das Datex-Ohmeda-Entropy™-Modul oder der Cerebral-State-Monitor.

Der AEP-Monitor wurde von der Firma Danmeter entwickelt und im Jahre 2001 in Deutschland eingeführt. Mittlerweile gibt es einen Monitor der zweiten Generation, den AEP Monitor/2, der einen Index-Wert ermittelt, den AAI (Alaris AEP Index). Es liegen Studiendaten vor, die belegen, dass der AAI während einer Narkose mit Sevofloran oder Propofol zwischen wachen und anästhesierten Patienten gut zu unterscheiden vermag. [57]. Als ein Mangel dieses Monitors wird die hohe Spannbreite der AAI-Werte trotz guter Impedanzwerte bei wachen Patienten angegeben [58]. Die akustische Reizung erfolgt über einen Kopfhörer, dessen falsche Position zur Anzeige von falsch niedrigen Werten des AAI führen kann und eine tiefe Hypnose vortäuscht [59].

Das Datex-Ohmeda-Entropy™-Modul basiert auf der Entropie der EEG-Signale, die als Maß für die Unordnung gilt. Dabei hat ein regelmäßiges Signal einen Entropiewert von null [20]. Man geht davon aus, dass mit zunehmender Narkosetiefe das EEG ebenfalls regelmäßiger

wird. Studien belegen, dass durch den Einsatz dieses Monitors eine Einsparung von Anästhetika möglich ist [60]. Limitierungen dieses Monitors werden bei zusätzlicher Gabe von Ketamin als paradoxer Anstieg der Entropie beschrieben [61].

Der Cerebral State Monitor (CSM) basiert auf der EEG-Analyse des AEP-Monitors/2. Dabei wird das EEG über die Elektroden abgeleitet und vom Gerät zu einem cerebral state index (CSI) verarbeitet. Studien zeigen, dass ein enger Zusammenhang zwischen ansteigender Propofolkonzentration und dem CSI-Wert besteht [62]. Ein Bewusstseinsverlust unter Lachgas konnte jedoch keine Veränderungen des CSI-Wertes aufzeigen [63].

1.6 Wertung

Aus dem oben Aufgeführten lässt sich sagen, dass zahlreiche mögliche Monitore zur Erfassung des EEGs während einer Narkose vorhanden sind, aber BIS- und Narcotrend-Monitore bisher am häufigsten untersucht wurden und zum Einsatz kommen. Ein wichtiger Grund zur Einführung des EEG-Monitorings ist der Versuch, eine objektive Bestimmung der Narkosetiefe zu erzielen. Wünschenswert wäre, dass der Einsatz des EEG-Monitorings zur beschleunigten Erholung der psychomotorischen Funktionen postoperativ beiträgt.

1.7 Derzeitiger Stand der Forschung

Eine eindeutige Definition der Narkosetiefe existiert bis zum heutigen Tag nicht. Zur Vermeidung einer intraoperativen Wachheit ist jedoch eine ausreichende Narkosetiefe wichtig, um posttraumatische Belastungsstörungen zu vermeiden.

Eine alleinige klinische Narkoseführung weist Mängel mit Auftreten von Wachepisoden in 0,0068-0,9% der Allgemeinanästhesien auf [32]. Daher sind zur Objektivierung der Narkosetiefe computergestützte Monitore erstrebenswert, die das Spontan-EEG verarbeiten und den Anästhesisten die Narkosetiefe in objektivierter Form präsentieren. Mehrere Studien belegen, dass ein Monitoring der Narkosetiefe mittels BIS- oder Narcotrend-Monitor eine verkürzte Aufwachzeit und eine schnellere Extubation ermöglicht. Eine verkürzte Aufwachphase gewinnt immer mehr an Bedeutung, um eine schnelle Extubation zu ermöglichen und die Überwachungsdauer nach der Anästhesie zu verringern. Des Weiteren

reduziert eine kurze Aufwachzeit das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Darüberhinaus wird eine ambulante Führung der Patienten angestrebt, um eine Kostensenkung zu erreichen. Dies setzt einen komplikationslosen Verlauf des operativen Eingriffs und eine schnelle Wiederherstellung der kognitiven Funktion in der frühen postoperativen Phase voraus.

Jedoch liegen bisher wenige Untersuchungen über die Erholung der psychomotorischen Fähigkeiten in der frühen postoperativen Phase nach EEG-geführter Narkose vor. Die Fähigkeit der Patienten sich früh gut zu orientieren und aktiv mitzuarbeiten ist die Grundvoraussetzung für eine sichere ambulante oder kurzstationäre und damit kostengünstige Versorgung.

1.8 Fragestellung

Das Ziel unserer Studie war zu untersuchen, ob eine Narcotrend-geführte Narkose hinsichtlich der Wiederherstellung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit einer klinisch geführten Narkose ohne EEG-Kontrolle überlegen ist. Darüber hinaus untersuchten wir, falls ein Unterschied besteht, wie lange dieser nachzuweisen war. Als Begleitfaktoren, welche die psychomotorische Leistungsfähigkeit in der postoperativen Phase beeinflussen könnten, untersuchten wir die Schmerzstärke und die Müdigkeit.

Unsere Hypothesen lauteten:

1. Eine Narcotrend-geführte Narkose führt im Vergleich zu der klinisch geführten Narkose zu einer schnelleren postoperativen Erholung der psychomotorischen Fähigkeiten.
2. Dieser Effekt ist nach Beendigung des Eingriffs konstant nachweisbar.
3. Die postoperativen Schmerzen und die Müdigkeit beeinflussen die Testergebnisse.

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Wir führten eine randomisierte, prospektive, klinische Studie an Patienten der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte durch. Aufgrund ihrer Erkrankung mussten sie sich einem operativen Eingriff mittlerer Dauer in Allgemeinanästhesie unterziehen.

2.2 Ethikkommission

Nachdem das Vorhaben dieser Studie von der Ethikkommission genehmigt wurde, wurden alle teilnehmenden Patienten über diese Studie aufgeklärt und deren schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

2.3 Einschlusskriterien

Es sollten Patienten mit einem Alter zwischen 18 und 70 Jahren eingeschlossen werden. Der körperliche Status der Patienten sollte nach der ASA-Klassifikation zwischen I und III sein (Tabelle 3).

Tabelle 3: ASA – Klassifikation [64]

ASA-Stadium	Definition
ASA I	Gesunder Patient
ASA II	Patient mit leichter Systemerkrankung
ASA III	Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungseinschränkung
ASA IV	Patient mit schwer beeinträchtigender, lebensbedrohlicher Erkrankung
ASA V	Moribunder Patient, bei dem die Lebenserwartung ohne Behandlung geringer als 24 Stunden ist

2.4 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien für diese Studie waren die regelmäßige Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten, neurologische Vorerkrankungen, das Vorliegen einer Schwangerschaft, Allergien gegenüber den eingesetzten Anästhetika, ASA-Klassifikation IV oder V sowie ein Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 .

2.5 Abbruchkriterien

Die Abbruchkriterien waren anästhesiologische Komplikationen, deren Behebung Vorrang hatten. Die wichtigsten klinischen Einflussgrößen zu deren Einschätzung waren ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) zwischen 65 - 125 mmHg, eine arterielle Sauerstoffsättigung über 95% und eine endexpiratorische CO₂-Spannung zwischen 32 - 50 mmHg. Eine Über- oder eine Unterschreitung dieser Kontrollparameter hatte die sofortige Einleitung anästhesiologischer Maßnahmen zur Folge. Eine Elektrodenimpedanz, die auch nach Korrektur der Elektroden kontinuierlich höher als 5 Ohm war, führte zu fehlerhaften Aufzeichnungen und hatte einen Abbruch der Messungen zur Folge.

2.6 Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Losverfahren in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe wurde die Narkose mittels Narcotrend gesteuert (EEG-Gruppe). In der Kontrollgruppe wurde die Anästhesie nach klinischen Kriterien geführt (Non-EEG-Gruppe).

2.7 Vorbereitung zur Anästhesie

Am Tag des Eingriffs wurde jedem Patienten ein intravenöser Zugang gelegt. Jeder Patient erhielt zur Sedierung 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG) Midazolam per os 45 Minuten vor Beginn der Operation. Alle Patienten wurden auf dem Rücken gelagert. Im Einleitungsraum wurden die Patienten zur Überwachung an Elektrokardiogramm (EKG), Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung angeschlossen. Dreizehn Patienten erhielten zur invasiven Blutdruckmessung eine Verweilkanüle in der Arteria radialis links.

2.8 Medikamente

Die zur Narkose eingesetzten Medikamente waren Propofol, Remifentanil und Rocuronium.

2.8.1 Propofol (2,6-diisopropylphenol)

Propofol ist ein intravenöses Hypnotikum, das zur Einleitung und zur Aufrechterhaltung einer Narkose eingesetzt wird. Zusätzlich findet dieses Präparat vermehrt Anwendung zur Sedierung von Patienten auf Intensivstationen. In geringen Dosen besteht eine anxiolytische Wirkung. Propofol reduziert den zerebralen Sauerstoffverbrauch, senkt den intrakraniellen Druck und besitzt eine antikonvulsive Wirkung [65]. Die wichtigsten Nebenwirkungen dieses Hypnotikums sind der dosisabhängige Blutdruckabfall, der Bronchospasmus, die allergische Reaktion, die Hypertriglyceridämie und die Pankreatitis [66]. Propofol hat eine rasche Einwirkzeit. Es ist wasserunlöslich und wird daher in 10%-igem Sojabohnenöl und 2,25%-igem Glycerin aufbereitet. Propofol ist in einer Konzentration von 10 mg/ml bzw. 20 mg/ml erhältlich, entsprechend einer 1%igen oder 2%igen Lösung. Um ein bakterielles Wachstum zu verlangsamen, wird 0,005 %-iges EDTA zugesetzt.

2.8.2 Remifentanil

Remifentanil ist ein kurzwirksames Opioid mit analgetischer Wirkung. Es hat eine direkte agonistische Wirkung an den μ -Opioidrezeptoren. Es wird unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion durch Esterasen im Blut und Gewebe abgebaut. Eine Akkumulation des Medikaments auch nach kontinuierlicher Infusion ist nicht bekannt. Die kontextsensitive Halbwertszeit, d.h. die Zeit, die benötigt wird, um die Ausgangskonzentration nach Beendigung der Infusion um 50% zu reduzieren, beträgt 2-5 Minuten. Das Abbauprodukt von Remifentanil akkumuliert bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, jedoch kann dieser Metabolit auch über den Darm eliminiert werden. Die Potenz des Metaboliten ist im Vergleich zu Remifentanil deutlich niedriger (in Tierversuchen 1:2000 und 1:4000). Die kurze Halbwertszeit des Remifentanils macht eine postoperative Schmerzlinderung durch andere Analgetika notwendig [67].

2.8.3 Rocuronium

Rocuronium ist ein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans, d.h. es lagert sich an den Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte an, vermag jedoch nicht die Muskelzellmembran zu depolarisieren, unterdrückt also die Muskelkontraktion. Es wird über die Niere und Galle eliminiert und hat eine schnelle Einwirkzeit, weshalb es gern zur Erleichterung der endotrachealen Intubation verwendet wird [68]. Bei einer Überdosierung kann eine Antagonisierung mittels Cholinesteraseinhibitoren erfolgen.

2.9 Total intravenöse Anästhesie (TIVA) und Target-Controlled Infusion (TCI)

Als eine Alternative zu den Inhalationsanästhetika wurde die totale intravenöse Anästhesie eingeführt. TIVA ist eine Möglichkeit der Anästhesieführung während eines thorakalen Eingriffs, da ein inhalatives Narkosemittel eventuell nicht ausreichend in die Blutbahn aufgenommen werden kann. Die Häufigkeit von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (postoperative nausea and vomiting, PONV) konnte durch den Gebrauch von intravenös verabreichten Anästhetika gesenkt werden [69].

Um ein kurzwirksames intravenöses Anästhetikum zu titrieren und eine Über- oder Unterdosierung zu vermeiden, wurden TCI-Pumpen eingeführt. Diese Geräte sind in der Lage, auf Grundlage von Gewicht und Alter des Patienten die notwendige Blutkonzentration des Medikaments zu berechnen, die benötigte Bolusgabe zu verabreichen, um die Zielkonzentration zu erreichen und danach eine kontinuierliche Infusion zur Aufrechterhaltung der Zielkonzentration zu gewährleisten. Ein manuelles Eingreifen bei z.B. ungenügender Narkosetiefe ist jederzeit möglich, was bei Schmerzreizen durch chirurgische Manipulation notwendig werden kann [70].

2.10 Elektroenzephalogramm

In der EEG-Gruppe wurde die Narkoseführung entsprechend dem Narcotrend-Stadium ausgerichtet, so dass während des Eingriffs ein Narcotrend-Stadium zwischen E0 bis D2 angestrebt wurde, welches laut Schultz et al. als adäquate Narkosetiefe während chirurgischer Stimulation gilt [45]. Parallel wurde der Bispektrale Index erfasst. In der Kontrollgruppe

wurden die BIS- (A-2000 TM, Version 2.21, Aspect Medical Systems, Inc. Natick MA; USA) und Narcotrendparameter (NarcotrendTM Monitor, Version 2.0 AF, MonitorTechnik, Bad Bramstedt, Germany) unabhängig aufgezeichnet und vom Anästhesisten, der beide EEG Monitore nicht einsehen konnte, zur Narkoseführung nicht verwendet. Thomas Hardt untersuchte in seiner Dissertation die Auswirkungen der unterschiedlichen Regime (Narcotrend gegenüber klinischer Narkoseführung) auf die Narkosetiefe [71].

Noch im Vorbereitungsraum wurden den Patienten sowohl die Elektroden des BIS- als auch des Narcotrend-Geräts am Kopf angebracht. Hierzu wurde die Stirn mit einer Paste (OmniPrep[®] Paste, Weaver & Company, Aurora CO, USA) gereinigt, damit die Adhäsion der Elektroden nicht durch Schweiß oder Staub gestört wurde. Zur Aufzeichnung des Narcotrend-EEGs wurden Ag/AgCL (Blue Sensor Medicotest S/A, Istrykke, Dänemark) verwendet. Es wurden zwei Elektroden des Narcotrend Gerätes seitlich auf der Stirn so platziert, dass zwischen ihnen mindestens ein Abstand von 8 cm lag. Eine weitere Elektrode wurde als Referenzelektrode lateral im Bereich der Schläfe angebracht. Zur Aufzeichnung des BIS wurden Standard-Sensoren gemäß den Herstellerangaben benutzt. Danach wurden die Zeiten auf beiden Geräten in Übereinstimmung gebracht, um eine zeitgleiche Ableitung des EEGs zu ermöglichen.

Im Folgenden wurde der Patient gebeten, seine Augen zu schließen und sich zu entspannen, während in diesem Wachzustand EEG-Werte erfasst wurden. Die Geräte führten eine Impedanzmessung durch. Der maximal zulässige Impedanzwert für beide Geräte betrug $\leq 5\Omega$. Bei einwandfreien Ableitbedingungen begannen die Messungen im Einleitungsraum. Die EEG-Daten von den Geräten wurden kontinuierlich bis kurz nach der Extubation aufgezeichnet.

2.11 Narkosegerät

Als Narkosegerät wurde der Ohmeda Modulus CD (Madison, WI, USA) verwendet. Hierüber wurden Blutdruck, Pulsoxymetrie, Herzfrequenz, Kapnometrie und die Beatmungsparameter angezeigt. Über ein integriertes Diskettenlaufwerk wurden alle Daten kontinuierlich aufgezeichnet.

2.12 Narkoseeinleitung

Alle Narkosen wurden von einem Facharzt für Anästhesiologie, der in die EEG-Monitore eingewiesen war, durchgeführt.

Vor Narkosebeginn erhielt der Patient über eine Gesichtsmaske Sauerstoff zur Präoxygenierung. Die Narkose wurde mit 0,5 µg/kg KG/min Remifentanil (Ultiva) als Infusion eingeleitet. Eine Minute nach der Einleitung mit Remifentanil wurde Propofol über die Target-Controlled-Infusion (TCI)-Pumpe (Diprifusor, Astra-Zeneca, Cheshire SK, UK) verabreicht. Die angestrebte plasmatische Zielkonzentration von Propofol betrug 3 µg/ml (Infusionspumpe IVAC P6003 TCI-TIVA, ALARIS Medical Systems, Inc. San Diego CA, USA). Die Intubation erfolgte circa drei Minuten nach der Gabe von Rocuronium (Esmeron®). Jeder Patient erhielt eine Dosis von 0,6 mg/kg KG. Nach erfolgreicher endotrachealer Intubation wurde die Remifentanil-Dosis auf 0,2µg/kg KG /min gesenkt.

2.13 Narkoseführung

In der EEG-geführten Gruppe wurde die Propofolgabe entsprechend des Narcotrend-Stadiums angepasst. In dieser Gruppe wurde das Stadium D2 bis E0 nach Kugler angestrebt. Abweichungen hatten entweder eine Erhöhung oder eine Verringerung der Propofolkonzentration um 0,5µg/ml zufolge. Bei Weiterbestehen einer zu flachen Narkose wurde Remifentanil um 0,1µg/ kg KG erhöht.

In der Non-EEG-Gruppe richtete sich die Narkoseführung ausschließlich nach klinischen Parametern. Die EEG-Monitore waren für den Anästhesisten nicht einsehbar. In dieser Gruppe erfolgte eine Anpassung der Anästhetikadosierungen nach klinischen Parametern und der individuellen Einschätzung des Anästhesisten.

Im gesamten Zeitraum der Narkose wurden Herzfrequenz, Blutdruck, Pulsoxymetrie und Temperatur aufgezeichnet. Der noninvasiv gemessene Blutdruck wurde alle fünf Minuten neu ermittelt. War eine alleinige Flüssigkeitszufuhr bei Blutdruckabfall nicht ausreichend, so wurde Akrinor (2 ml Ampulle, Theodrenalin 10 mg/ Cafedrin 200 mg, verdünnt auf 10 ml) in

Dosen von je 2 ml intravenös (iv) eingesetzt. Bei Bradykardien wurde 0,5 mg Atropin iv verabreicht.

2.14 Narkoseausleitung

Fünfzehn Minuten vor Beendigung der Operation wurden dem Patienten 2 g Metamizol (Novalgin ®) und 7,5 mg Piritramid (Dipidolor®) zur Schmerzbekämpfung gegeben. Während der Narkoseausleitung wurden flachere Narkosestadien als D2 toleriert. Nach Beendigung der Operation wurde bei Vorhandensein von Schutzreflexen, spontaner Atmung und Kooperationsfähigkeit extubiert. Danach wurde der Patient in den Aufwachraum verlegt.

2.15 Aufwachraum

Die Patienten verblieben mindestens 90 Minuten im Aufwachraum, bis die Erhebung der psychomotorischen Funktionen abgeschlossen war. Die Überwachung des Blutdrucks, des EKGs und der Pulsoxymetrie wurde im Aufwachraum fortgeführt. Zehn, 30 und 90 Minuten nach der Extubation wurden Patienten nach Vorhandensein von Schmerzen und Übelkeit befragt. Patienten sollten diese mittels einer visuellen Analogskala (VAS) angeben (s.u.). Die Müdigkeit wurde ebenfalls mit Hilfe von VAS zehn, 30 und 90 Minuten nach der Extubation ermittelt.

Im Aufwachraum wurde bei Schmerzen Morphin oder Piritramid 3 - 5 mg verabreicht. Bei Übelkeit wurde Metoclopramid (Paspertin) 10 mg gegeben. Falls dies nicht ausreichte, wurde mit Ondansetron (Zofran) 4 mg intravenös therapiert. Bei weitgehender Beschwerdefreiheit, stabilen hämodynamischen Parametern und abgeschlossenen Tests konnten die Patienten auf periphere Stationen verlegt werden.

2.16 Neuropsychometrische Testbatterie

2.16.1 Syndrom- Kurz-Test

Bei der Durchführung des Syndrom-Kurz-Tests wurden alle neun Subtests verwendet.

Im Subtest 1 wurde die Schnelligkeit und Merkfähigkeit getestet, indem der Patient gebeten wurde, die ihm auf einer Abbildung gezeigten zwölf Gegenstände so schnell wie möglich zu benennen und sich diese zu merken. Die Zeit, die für die Benennung benötigt wurde, wurde dokumentiert.



Abbildung 1: SKT-Subtest 1 (Form C)

Im Subtest 2 wurde das Kurzzeitgedächtnis geprüft [9]. Bei verdeckter Tafel musste der Patient die ihm vorher gezeigten Gegenstände aus dem Gedächtnis benennen. Die Zahl der Gegenstände, die der Patient innerhalb einer Minute wiedergab, wurde notiert. Im Anschluss daran wurde dem Probanden erneut die Tafel mit den zwölf Abbildungen vorgelegt, und er hatte fünf Sekunden Zeit, sich diese einzuprägen.

Die Subtests 3, 4 und 5 wurden mittels eines Spielbrettes durchgeführt, auf dem sich zehn Spielsteine mit zweistelligen Zahlen befanden. Die Spielsteine waren magnetisch und hafteten auf dem Brett, so dass auch bettlägerige Patienten an diesem Test teilnehmen konnten. Die Spielsteine waren zu Beginn des Subtests 3 auf den Spielfeldern mit der gleichen Nummerierung platziert. Im Subtest 3 wurde die Aufmerksamkeit, Konzentration und Geschwindigkeit gemessen [14], indem die Zahlen auf dem Spielsteinen so schnell wie möglich vorgelesen werden mussten und die benötigte Zeit protokolliert wurde.



Abbildung 2: SKT-Subtest 3 (Form C)

In Subtests 4 und 5 wurde die motorische Koordination und Geschwindigkeit geprüft [14], indem der Patient zuerst gebeten wurde, die Spielsteine einhändig nach aufsteigender Zahl zu ordnen (Subtest 4) und sie dann auf ihren ursprünglichen Platz zurückzustellen (Subtest 5). Erneut wurde die benötigte Zeit protokolliert. Falls der Patient in Subtest 4 oder 5 einen Spielstein falsch setzte, wurde er vom Testleiter unterbrochen und erneut gebeten, die richtige Zahl zu suchen. Die dafür benötigte Zeit ging in die Testzeit ein.



Abbildung 3: SKT-Subtest 4 und 5 (Form C)

Im Subtest 6 bestand die Aufgabe darin, ein bestimmtes, in der Kopfzeile gezeigtes Symbol, welches auf einer Tafel mehrfach gezeigt wurde, so schnell wie möglich zu zählen. Dabei wurden die Aufmerksamkeit und die Schnelligkeit gemessen.

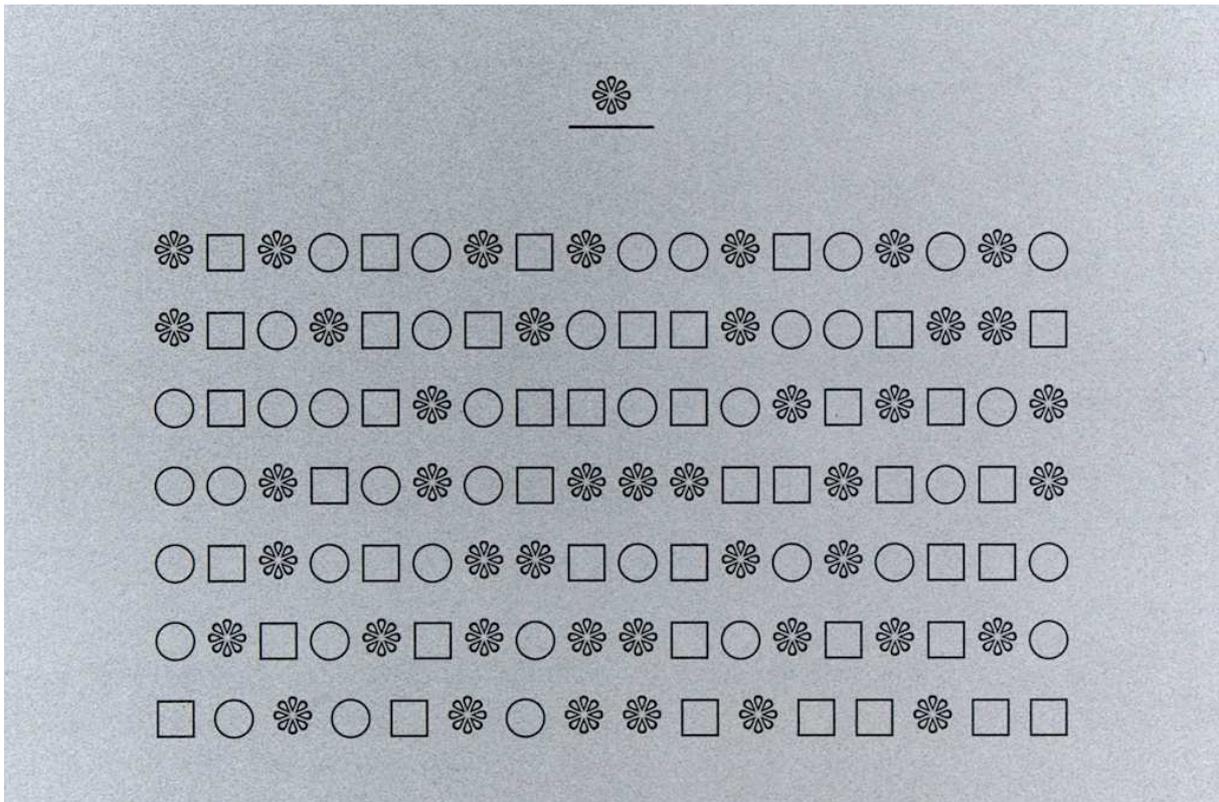


Abbildung 4: SKT-Subtest 6 (Form C)

Im Subtest 7 wurde dem Patienten eine Tafel vorgelegt, auf der zwei Buchstaben (A und B) mehrfach in unterschiedlicher Reihenfolge und in zwei Reihen dargestellt waren. Hierbei sollte der Proband die Buchstaben so benennen, dass er statt des korrekten Buchstabens den anderen nennt (also statt des gezeigten „A“ „B“ benennt). Dieser Subtest erfasst die geistige Umstellungsfähigkeit [9].

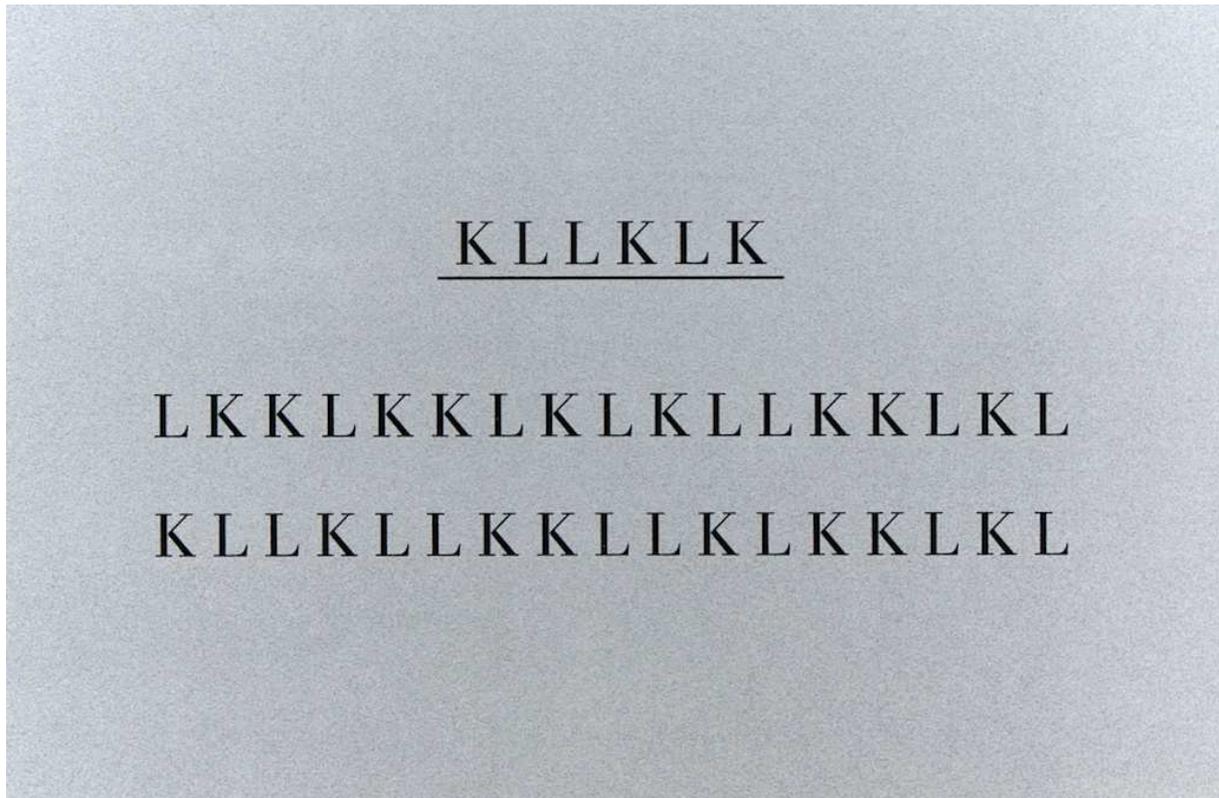


Abbildung 5: SKT-Subtest 7 (Form C)

Im Subtest 8 wurde der Patient gebeten, die im Subtest 1 gezeigten Gegenstände aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Die Anzahl der Gegenstände, die er innerhalb einer Minute wiedergab, wurde notiert. Damit wurde das Langzeitgedächtnis geprüft [9].

Im Subtest 9 wurde dem Patienten eine Tafel mit 48 Gegenständen gezeigt. Der Patient wurde gebeten, die zwölf Objekte aus Subtest 1 wiederzuerkennen und zu benennen. Hierbei wurde die Wiedererkennungslleistung gemessen [9].

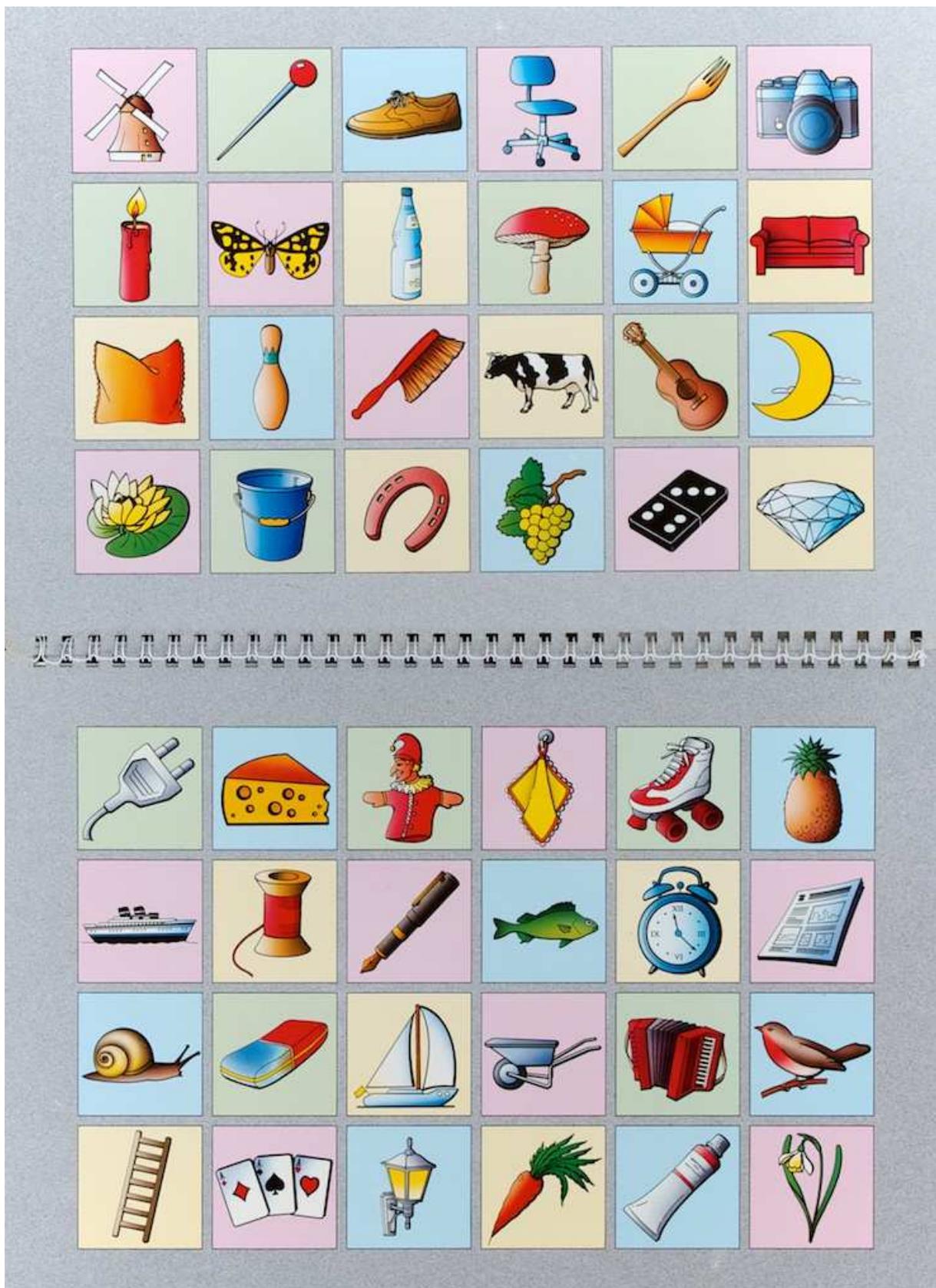


Abbildung 6: SKT-Subtest 9 (Form C)

2.16.2. Messzeitpunkte

Der Syndrom-Kurz-Test wurde am präoperativen Tag (Messzeitpunkt BL, baseline) sowie insgesamt dreimal nach dem Eingriff im Aufwachraum im Abstand von zehn Minuten (T10), 30 Minuten (T30) und 90 (T90) Minuten durchgeführt. Zum Zeitpunkt T10 und T30 wurden lediglich die Subtests 3-5 durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass der gleiche Untersucher sowohl am Vortag als auch am Operationstag den Syndrom-Kurz-Test durchführte.

2.16.3 Testdurchführung

Der Patient lag mit leicht erhöhtem Oberkörper im Bett. Der Untersucher stand am Bett und erfasste die Zeit mittels Stoppuhr. Falls in diesen Tests dem Patienten Fehler unterliefen, erfolgte eine sofortige Korrektur durch den Testleiter. Die Zeit, die zur Korrektur benötigt wurde, ging in die Testzeit ein.

Kurztest zur Erfassung
von Gedächtnis- und
Aufmerksamkeitsstörungen

Name _____ Alter _____
 Geburtsdatum _____ Beruf _____
 IQ-Gruppe <90 90-110 >110
 Diagnose _____
 Bemerkungen _____
 Untersucher _____ Datum _____ Uhrzeit _____

	ROHWERTE	NORMWERTE												
1 Gegenstände benennen	<input type="text"/> Sekunden	<input type="text"/>												
2 Gegenstände unmittelbar reproduzieren														
<table border="1"> <tr> <td>Vogel</td> <td>Kerze</td> <td>Käse</td> <td>Wecker</td> </tr> <tr> <td>Kinderwagen</td> <td>Sofa</td> <td>Schnecke</td> <td>Leiter</td> </tr> <tr> <td>Eimer</td> <td>Schuh</td> <td>Rübe</td> <td>Mond</td> </tr> </table>	Vogel	Kerze	Käse	Wecker	Kinderwagen	Sofa	Schnecke	Leiter	Eimer	Schuh	Rübe	Mond	Konfabulationen: _____ Genannte Gegenstände bitte ankreuzen	<input type="text"/> Fehlende
Vogel	Kerze	Käse	Wecker											
Kinderwagen	Sofa	Schnecke	Leiter											
Eimer	Schuh	Rübe	Mond											
LERNPHASE: GEGENSTÄNDE BITTE NOCHMALS 5 SEKUNDEN ZEIGEN														
3 Zahlen lesen	<input type="text"/> Sekunden	<input type="text"/>												
4 Zahlen ordnen	<input type="text"/> Sekunden	<input type="text"/>												
5 Zahlen zurücklegen	<input type="text"/> Sekunden	<input type="text"/>												
6 Symbole zählen (43)	<input type="text"/> Sekunden	<input type="text"/>												
7 Interferenz	Richtige Folge	<input type="text"/> Sekunden												
		K L U K L L K L K L K K L L K L K L K L K L K L L K K L K L L K L K												
8 Gegenstände reproduzieren														
<table border="1"> <tr> <td>Vogel</td> <td>Kerze</td> <td>Käse</td> <td>Wecker</td> </tr> <tr> <td>Kinderwagen</td> <td>Sofa</td> <td>Schnecke</td> <td>Leiter</td> </tr> <tr> <td>Eimer</td> <td>Schuh</td> <td>Rübe</td> <td>Mond</td> </tr> </table>	Vogel	Kerze	Käse	Wecker	Kinderwagen	Sofa	Schnecke	Leiter	Eimer	Schuh	Rübe	Mond	Konfabulationen: _____ Genannte Gegenstände bitte ankreuzen	<input type="text"/> Fehlende
Vogel	Kerze	Käse	Wecker											
Kinderwagen	Sofa	Schnecke	Leiter											
Eimer	Schuh	Rübe	Mond											
9 Gegenstände wiedererkennen														
<table border="1"> <tr> <td>Vogel</td> <td>Kerze</td> <td>Käse</td> <td>Wecker</td> </tr> <tr> <td>Kinderwagen</td> <td>Sofa</td> <td>Schnecke</td> <td>Leiter</td> </tr> <tr> <td>Eimer</td> <td>Schuh</td> <td>Rübe</td> <td>Mond</td> </tr> </table>	Vogel	Kerze	Käse	Wecker	Kinderwagen	Sofa	Schnecke	Leiter	Eimer	Schuh	Rübe	Mond	Konfabulationen: _____ Genannte Gegenstände bitte ankreuzen	<input type="text"/> Fehlende
Vogel	Kerze	Käse	Wecker											
Kinderwagen	Sofa	Schnecke	Leiter											
Eimer	Schuh	Rübe	Mond											

Störungsgrad: Beurteilung des klinischen Bildes _____

GESAMT PUNKTE

Abbildung 7: SKT Ergebnisprotokoll (Form C)

Es wurde sichergestellt, dass eine eventuell benötigte Sehhilfe zur Verfügung stand. Es wurden Parallelversionen des SKT angewandt, um einen Lerneffekt zu vermeiden.

Jeweils nach der Durchführung der Syndrom-Kurz-Tests wurden die Patienten aufgefordert, auf visuellen Analogskalen ihren aktuellen Schmerzzustand, Wachheit und Übelkeit anzugeben.

2.17 Visuelle Analogskalen (VAS)

Zur Einschätzung der Schmerzen und der Übelkeit wurden den Patienten visuelle Analogskalen vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine Schablone, auf der ein Zeiger verschoben werden kann. Auf der Rückseite dieser Schablone befindet sich eine Skala zwischen 0 bis 100. Damit wurde versucht, eine subjektive Größe wie z.B. Schmerz zu objektivieren. Ein Wert von 0 bedeutet kein Schmerz und ein Wert von 100 maximaler Schmerz. Die subjektive Übelkeit und Müdigkeit wurden analog mittels VAS erfasst.

2.18 Postoperative Befragung

Am Tag nach der Operation wurden alle Patienten über ihr Erinnerungsvermögen befragt. Die Fragen des strukturierten Interviews sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Strukturiertes Interview modifiziert nach Brice [72]

-
1. Was ist das letzte, an das Sie sich erinnern, bevor Sie eingeschlafen sind?
 2. Was ist das Erste, an das Sie sich erinnern, als Sie aufgewacht sind?
 3. Können Sie sich an etwas erinnern, was zwischen diesen Zeitpunkten liegt?
 4. Haben Sie während der Operation geträumt?
-

2.19 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde die SPSS Version 15.0 (Statistical Package for Social Sciences) verwendet. Die demographischen Daten wurden a-posteriori zwischen den beiden Gruppen (EEG- und Non-EEG-Gruppe) mit dem Scheffé-Test verglichen.

Es wurden die Rohdaten der SKT-Subtests verwendet. Die Verteilung aller Daten wurde nach Kolmogoroff-Smirnoff getestet, ob sie die Voraussetzung einer Normalverteilung erfüllten. Wir berechneten einen Summenscore 1-9, in dem die Ergebnisse der Subtests 1-9 aufsummiert wurden. Dieser Summenscore wurde für die Zeitpunkte BL und T90 berechnet. Für alle vier Messzeitpunkte (BL, T10, T30 und T90) wurde ein Summenscore 3-5 aus den Ergebnissen der Subtests 3-5 berechnet.

Für beide Summenscores separat wurde der Vergleich zwischen den beiden Gruppen mittels multivariater Analyse der Varianz (MANOVA, Hotelling's T-Square; Faktoren: 2 Gruppen [EEG; Non-EEG]; Messzeitpunkt: 4 Zeitpunkte) durchgeführt. Die Ergebnisse für die SKT-Einzeltests wurden je nach Verteilung der Daten entweder mit parametrischen oder nicht parametrischen Tests zu den definierten Messzeitpunkten verglichen. Entsprechend wurden auch die Ergebnisse der VAS Schmerz und Übelkeit überprüft. Als Signifikanzniveau für alle statistischen Erhebungen wurde $p < 0,05$ zur Verwerfung der Nullhypothese festgelegt.

3. Ergebnisse

Es wurden insgesamt 48 Patienten eingeschlossen. Die Daten von vier Patienten wurden nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen. Bei einem Patienten war die Impedanz der Messelektroden trotz mehrfacher Korrektur der Elektroden oberhalb des Grenzwertes. Die Operation konnte aus organisatorischen Gründen nicht verschoben werden, so dass die Messung abgebrochen wurde, um den Operationsablauf nicht zu verzögern. Bei zwei Patienten kam es aufgrund von Änderung des Operationsablaufs zum Wechsel der Anästhesisten, was zum Ausschluss führte. Eine Patientin zeigte postoperativ Entzugserscheinungen aufgrund eines präoperativ nicht bekannten Benzodiazepinabusus. Sie wurde deshalb aus der Studie ausgeschlossen.

3.1 Demographische Daten

Insgesamt gehörten 20 Patienten der Non-EEG-Gruppe und 24 Patienten der EEG-Gruppe an. In Größe, Gewicht, Geschlechterverteilung oder ASA-Zugehörigkeit unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich beim Alter ein grenzwertig signifikanter Unterschied, wobei die Patienten der Kontrollgruppe etwas älter waren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Gruppenverteilung

	EEG-Gruppe	Non-EEG-Gruppe	P
Anzahl der Patienten	24	20	
Alter (Jahren)	48,8±13,0	57,2±13,3	0,041*
Geschlecht (männlich/weiblich)	8/16	8/12	0,651
ASA I/II/III	6/12/4	4/13/3	0,836
Körpergröße (cm)	170,9±6,5	169,3±12,6	0,588
Körpergewicht (kg)	80,2±17,2	77,7±23,0	0,680
Eingriffsart (peripher/abdominal/thorakal)	16/4/4	11/4/5	0,739

p = Signifikanzniveau $\leq 0,05$

3.2. Charakteristika der Anästhesie und Medikamentenverbrauch

Die Operationsdauer, Anästhetika- sowie Akrinorbedarf sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Jeweils ein Patient pro Gruppe erhielt Atropin bei Bradykardie.

Tabelle 6: Charakteristika der Anästhesie

	EEG-Gruppe	Non-EEG-Gruppe	P
Operationsdauer (min)	111,1±59,4	104,75±54,01	0,712
Propofoldosis ± SD ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,093±0,042	0,114±0,035	0,089
Remifentanildosis ± SD ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,31±0,10	0,34±0,11	0,449
Patienten (n) mit/ohne Akrinor	18/6	14/6	0,746
Akrinor-Gaben pro Patient (n)	1,61±1,19	1,79±1,25	0,693
Akrinor-Dosis pro Patient (ml)	4,28±3,51	4,89±3,21	0,610

Werte als Anzahl behandelter Patienten je Gruppe und Mittelwerte \pm Standardabweichung; Akrinor wurde in Boli von 1 ml bis 4 ml verabreicht.

3.3 Psychomotorische Funktionen

Da sich die Altersverteilung in den beiden Gruppen unterschied und bekannt ist, dass psychomotorische Funktionen altersabhängig sind, kontrollierten wir diesen Effekt statistisch durch die Kalkulation des altersabhängigen Regressionskoeffizienten für jede SKT-Variable bei jedem einzelnen Patienten. Alle weiteren statistischen Berechnungen wurden dann mit diesen altersstandardisierten SKT-Werten durchgeführt. Die nachfolgend aufgeführten p-Werte der Signifikanzprüfung beziehen sich alle auf alterskorrigierte Variablen.

Die berechneten Summenscores 1-9 und 3-5 zeigten eine Normalverteilung. Es zeigte sich kein Unterschied in der kognitiven Leistung sowohl hinsichtlich der berechneten Summenscores als auch in den Einzeltests zwischen den beiden Gruppen während der Ausgangsmessung.

3.3.1 Kognitive Leistung nach 90 Minuten

Die multivariate Analyse zeigte keinen Gruppeneffekt unter Berücksichtigung der kognitiven Leistung zum Zeitpunkt T90 im Vergleich zu den Ausgangswerten ($F=0,04$; $p=0,838$). Das galt ebenso für alle einzelnen Subtests. Es zeigte sich aber, dass im zeitlichen Verlauf alle Patienten sowohl in Bezug auf die Gesamtleistung (Summenscore 1-9, Tabelle 7) als auch in den einzelnen Subtests (mit Ausnahme von Subtest 1) eine schlechtere kognitive Leistung erbrachten ($p=0,045$), d.h. sich die zerebralen Funktionen nach der Narkose noch nicht vollständig erholt hatten.

Tabelle 7: Summenscores der Subtests 1-9

SKT Score	Zeitpunkt der Messung	EEG-Gruppe	Non-EEG-Gruppe
Summe 1-9	T0	95.7±30.2	90.5±20.9
Summe 1-9	T90	130.5±47.1	141.8±34.4

T0=präoperativ, T90= 90 Minuten nach Operation; Mittelwerte ± Standardabweichung der erreichten Score

3.3.2 Ergebnisse des Summenscore 3-5

Vergleicht man die Summenscores 3-5 für alle vier Messzeitpunkte (Tabelle 8), so zeigt die Varianzanalyse einen signifikanten Gruppeneffekt ($F=4,53$; $p=0,04$). Darüber hinaus fand sich eine signifikante Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Gruppe ($F=3,67$, $p=0,015$). Das bedeutet, dass die psychomotorische Leistung in den beiden Gruppen über die Zeit nicht identisch war. Zehn und 30 Minuten nach der Operation hatte sich die kognitive Leistung bei Patienten in der EEG-Gruppe rascher erholt als bei Patienten in der klinisch geführten Gruppe.

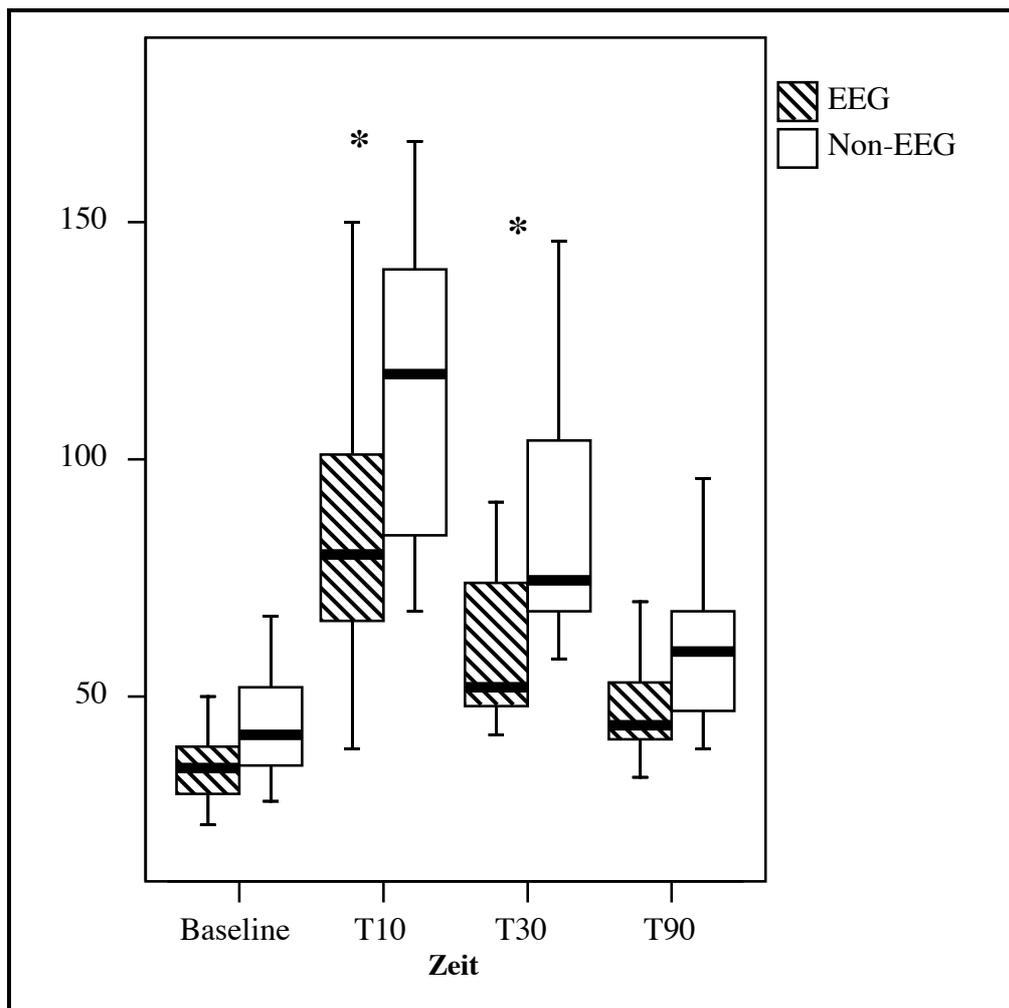
Tabelle 8: Ergebnisse der Summenscores ST3-5

SKT- Score	Beschreibung des Tests	Zeitpunkt der Messung	EEG-Gruppe	Non-EEG-Gruppe
		T0	37,2±14,2	43,8±10,0
Summenscore	Summenscore der Subtests	T10	87,0±31,6*	117,0±31,3
3-5	3-5 (in Sekunden)	T30	63,7±24,6*	87,1±28,4
		T90	52,0±21,2	65,5±31,7

T0=präoperativ, T10=10 Minuten nach der Operation, T30=30 Minuten nach der Operation, T90=90 Minuten nach Operation; Mittelwerte ± Standardabweichung der erreichten Score;

* = $p<0,05$ zwischen den Gruppen

Abbildung 8: SKT Summenscore Subtest 3-5



SKT-Summenscore 3-5 präoperativ, 10 Minuten, 30 Minuten und 90 Minuten postoperativ. Horizontale Linie: Median; Box: 25. bis 75. Quantil, Fehlerbalken: 5% bis 95% der Werte. * statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) zwischen der EEG und Non-EEG Gruppe.

3.3.3 Ergebnisse der einzelnen SKT Subtests

In Bezug auf die Einzeltests zeigten die Patienten aus der EEG-Gruppe ein besseres Ergebnis in SKT-Subtests ST3 und ST5 zehn Minuten nach dem Eingriff sowie im Subtest ST4 30 Minuten nach dem Eingriff als die Patienten aus der klinisch gesteuerten Gruppe ($p \leq 0,03$) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der Einzeltests

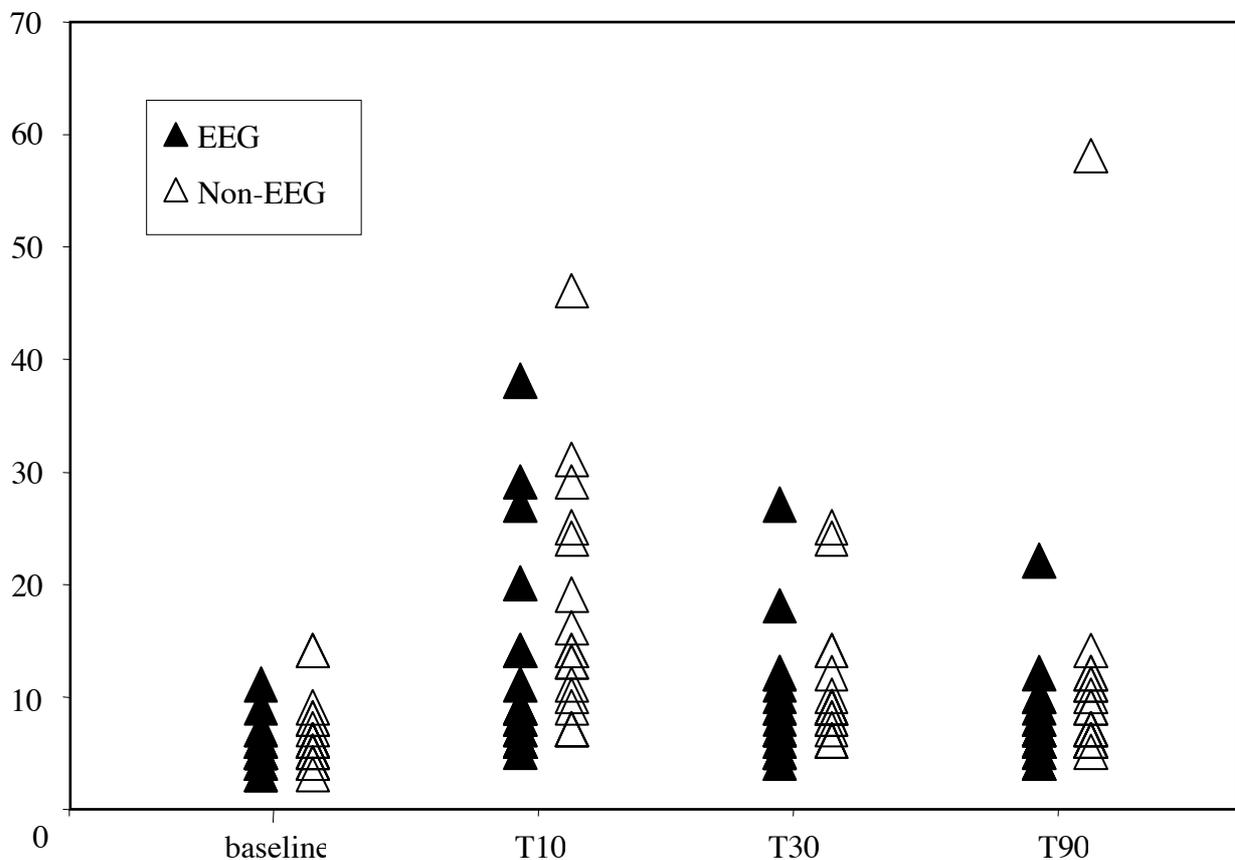
Subtest	Beschreibung des Subtests	Zeitpunkt des Subtests	EEG-Gruppe	Non-EEG-Gruppe
ST 1	Gegenstände benennen und merken	T0	9,3±3,4	10,6±4,5
		T90	11,3±7,1	14,8±9,3
ST 2	Gegenstände wiedergeben	T0	4,9±1,9	5,7±1,4
		T90	7,4±1,5	7,7±1,8
ST 3	Zahlen nennen	T0	6,4±1,8	7,6±2,9
		T10	12,7±8,9*	18,4±10,6
		T30	9,6±5,3	11,6±5,6
		T90	8,4±3,8	12,2±12,0
ST 4	Zahlen ordnen	T0	16,9±8,0	20,2±5,6
		T10	42,7±14,4	50,9±12,9
		T30	29,4±11,5*	41,4±12,9
		T90	24,0±9,6	30,2±12
ST 5	Zahlen zurücklegen	T0	13,9±5,0	16,1±3,3
		T10	31,6±14,1*	47,7±13,1
		T30	24,6±9,9	34,1±14,7
		T90	19,6±8,9	23,1±10,0
ST 6	Symbole zählen	T0	19,0±5,5	20,6±5,5
		T90	23,5±8,3	28,7±11,2
ST 7	Interferenz	T0	21,2±7,2	22,9±5,4
		T90	23,4±10,01	24,6±7,2
ST 8	Gegenstände aus dem ST 1 wiedergeben	T0	3,7±2,0	5,2±2,3
		T90	9,0±2,2	8,5±2,3
ST 9	Gegenstände wiedererkennen	T0	0,5±0,7	0,8±0,8
		T90	3,4±3,2	3,2±2,2

Werte für ST 2, ST 8, ST 9 geben die Anzahl der fehlenden Lösungen an; Werte für ST 1, ST 3-7 geben die Zeit, um den Subtest durchzuführen, in Sekunden wieder. * = $p < 0,05$ zwischen der EEG- und Non-EEG-Gruppe

3.3.4 Individuelle Ergebnisse der Subtests 3-5

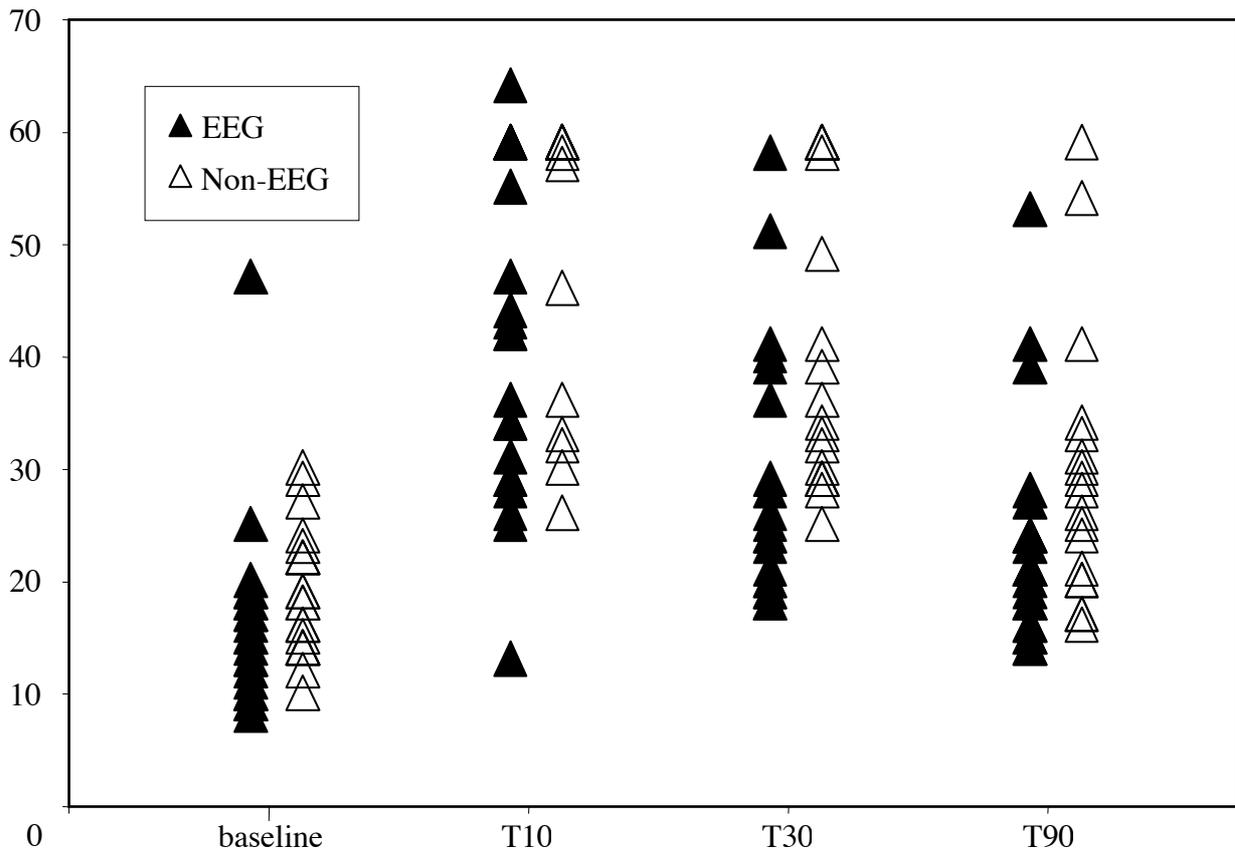
Die Abbildungen 9-11 zeigen die Ergebnisse, die die einzelnen Patienten in den SKT-Subtests 3-5 zu den verschiedenen Messzeitpunkten erzielten. Generell zeigte sich postoperativ eine verlangsamte psychomotorische Leistung zu allen Messzeitpunkten, wobei dieser Effekt bei den Patienten aus der EEG – Gruppe nicht so deutlich ausgeprägt war wie bei den Patienten der Kontrollgruppe.

Abbildung 9: Ergebnisse des SKT-Subtests 3



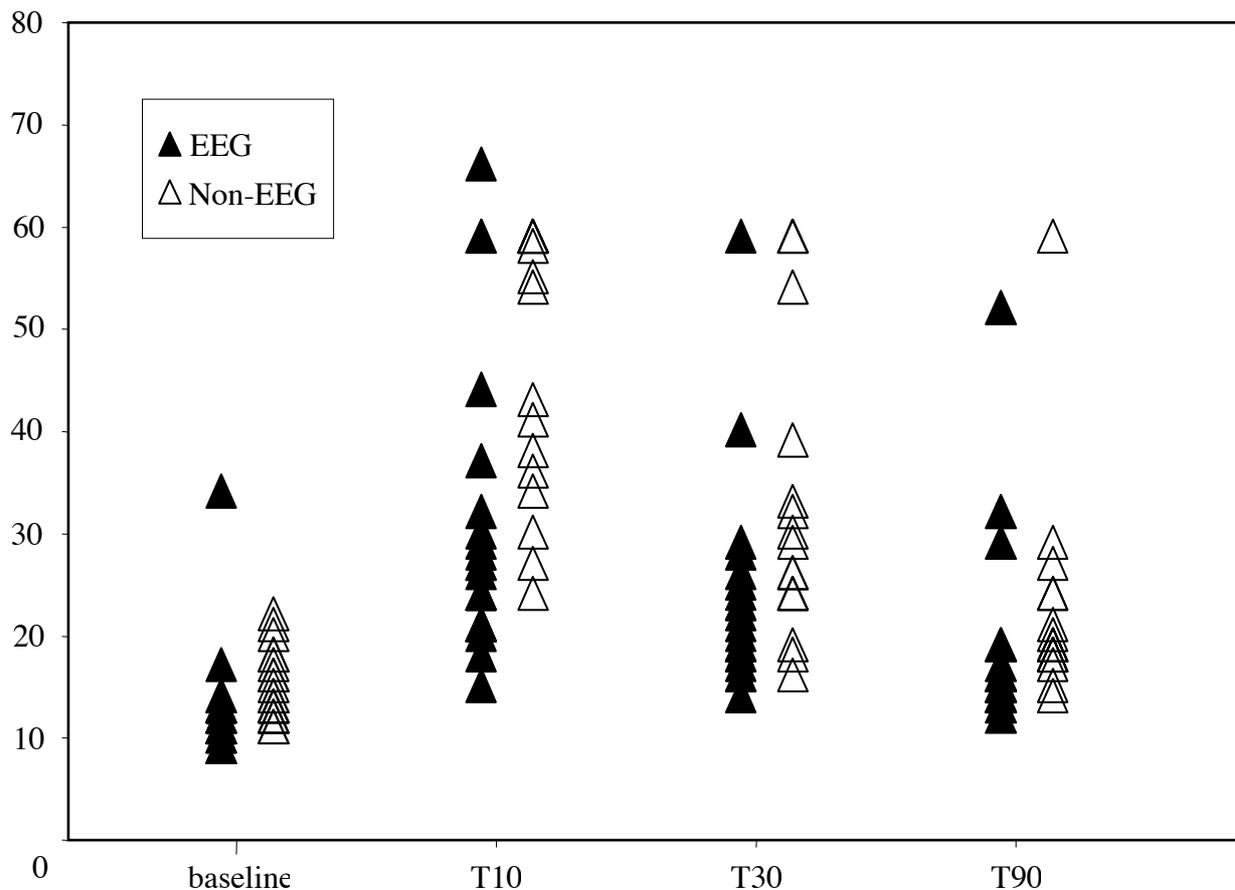
Einzeltestergebnisse des Subtests 3 vor (BL), zehn Minuten (T10), 30 Minuten (T30) und 90 Minuten (T90) nach Propofol/Remifentanyl-Anästhesie. Die Patienten in der EEG-Gruppe erzielten ein signifikant besseres Ergebnis zehn Minuten nach dem Eingriff als die klinisch geführte Gruppe ($p < 0,05$). Schwarze Dreiecke: Narcotrend-geführte Anästhesie; weiße Dreiecke: klinisch geführte Anästhesie.

Abbildung 10: Ergebnisse des SKT-Subtests 4



Einzeltestergebnisse des Subtests 4 vor (BL), zehn Minuten (T10), 30 Minuten (T30) und 90 Minuten (T90) nach Propofol/Remifentanyl-Anästhesie. Die Patienten in der EEG-Gruppe erzielten ein signifikant besseres Ergebnis 30 Minuten nach dem Eingriff als die klinisch geführte Gruppe ($p < 0,05$). Schwarze Dreiecke: Narcotrend-geführte Anästhesie; weiße Dreiecke: klinisch geführte Anästhesie.

Abbildung 11: Ergebnisse des SKT-Subtests 5



Einzeltestergebnisse des Subtests 5 vor (BL), zehn Minuten (T10), 30 Minuten (T30) und 90 Minuten (T90) nach Propofol/Remifentanyl-Anästhesie. Die Patienten in der EEG-Gruppe erzielten ein signifikant besseres Ergebnis zehn Minuten nach dem Eingriff als die klinisch geführte Gruppe ($p < 0,05$). Schwarze Dreiecke: Narcotrend-geführte Anästhesie; weiße Dreiecke: klinisch geführte Anästhesie.

3.4 Einflussfaktoren: Schmerzen, Übelkeit, Wachheit

Die möglichen Einflussfaktoren Übelkeit, Wachheit und Schmerzen wurden mittels visuellen Analogskalen ermittelt. Die Erhebung erfolgte im Aufwachraum zu den definierten Zeitpunkten. Analog zu den EEG-Parametern erfolgte auch hier eine Altersstandardisierung über einen Regressionskoeffizienten, da auch bei diesen subjektiven Variablen eine Altersabhängigkeit nicht auszuschließen ist (Tabelle 10).

3.4.1 Postoperative Schmerzen und Wachheit

Tabelle 10: Schmerzempfinden und subjektive Wachheit zehn Minuten postoperativ

	EEG-Gruppe	Non-EEG-Gruppe	p (T-Test)	F/p (MANOVA)
Schmerz 10 min	44,37±26,7	58,0±22,7	0,038	
Schmerz 30 min	46,78±24,9	56,95±19,9	0,087	1,63/0,210
Schmerz 90 min	47,23±25,4	47,73±22,9	0,868	
Wachheit 10 min	47,74±20,7	45,31±18,9	0,679	
Wachheit 30 min	57,30±22,4	46,32±23,3	0,118	2,30/0,139
Wachheit 90 min	74,73±22,5	63,0±30,2	0,242	

VAS-Werte für postoperative Schmerzen und Wachheit, angegeben sind die Mittelwerte je Patient und Gruppe ± Standardabweichung, Signifikanz zweiseitig ab $p < 0,05$; MANOVA=multivariate Varianzanalyse.

Die Daten für die Parameter Schmerz und Wachheit waren normalverteilt. Daher wurden diese Parameter mittels multivariater Varianzanalyse (unabhängige Variablen: drei Zeitpunkte und zwei Gruppen) getestet. Im Schmerzempfinden und der subjektiven Wachheit zeigte sich kein signifikanter Unterschied. In der posthoc Analyse hatten weniger Patienten in der EEG-Gruppe Schmerzen zum Zeitpunkt T10.

3.4.2 Postoperative Übelkeit

Tabelle 11: Postoperative Übelkeit

	EEG-Gruppe	Non-EEG-Gruppe	P (M-W)
Übelkeit 10 min	6,88±15,2	24,06±34,04	0,005*
Übelkeit 30 min	15,44±23,8	18,58±24,9	0,146
Übelkeit 90 min	9,18±19,0	12,00±27,4	0,095

VAS-Werte für postoperative Übelkeit, angegeben sind die Mittelwerte je Patient und Gruppe \pm Standardabweichung, Signifikanz zweiseitig ab $p < 0,05$; M-W = Mann-Whitney-U Test

Die Daten für die Übelkeit waren nicht normal verteilt, so dass dieser Parameter mittels Mann-Whitney-U Test erfasst wurde. Zehn Minuten postoperativ zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied im Übelkeitsempfinden. Zu den späteren Zeitpunkten war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar.

4. Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Narcotrend-geführte Narkose im Vergleich zu einer klinisch geführten Narkose eine raschere Erholung der psychomotorischen Funktion nach einer Allgemeinanästhesie mit Propofol/Remifentanyl erlaubt. Die Patienten, die eine Narcotrend-geführte Narkose erhielten, lösten die Subtests 3 bis 5 des Syndrom-Kurz-Tests schneller als die klinisch geführte Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch lediglich zu den ersten beiden Testzeitpunkten (zehn und 30 Minuten) nach der Extubation nachweisbar. Bereits 90 Minuten nach der Extubation war dieser Unterschied nicht mehr nachweisbar. Im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Operation erzielten alle Patienten schlechtere Testergebnisse nach der Operation als Ausdruck der kognitiven Funktionsstörung. Unsere Studie zeigt darüber hinaus, dass etwas weniger Schmerzen und Müdigkeit bei Patienten der EEG-Gruppe bestanden zehn Minuten nach Extubation. In der Non-EEG-Gruppe klagten zehn Minuten nach der Extubation mehr Patienten über Übelkeit als in der EEG-Gruppe. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der Operationsdauer und Medikamentenverbrauch.

Des Weiteren konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass im Gegensatz zu der klinisch geführten Gruppe in der EEG-Gruppe durch die Anwendung von Narcotrend eine nahezu gleichbleibende Narkosetiefe während der Anästhesie beibehalten wurde. Dieses Ergebnis wurde ausführlich in der Dissertation von Thomas Hardt beschrieben [71, 73]. Er konnte darlegen, dass keine Gruppenunterschiede in Bezug auf Propofolverbrauch, Narkosetiefe und Aufwachdauer bestanden, wohl aber in den Abweichungen vom Zielwert der Narkosetiefe, welche in der klinisch geführten Gruppe signifikant häufiger auftraten. Es ist daher anzunehmen, dass das bessere Testergebnis in den psychomotorischen Leistungen der EEG-Gruppe aufgrund einer stabilen Narkose mit weniger Abweichungen vom Zielstadium erzielt wurde.

In der postoperativen Befragung nach expliziten Erinnerungen konnte kein Fall einer intraoperativen Wachheit aufgedeckt werden.

4.1 Testverfahren zur postoperativen psychomotorischen Dysfunktion

Tests zur Prüfung der psychomotorischen Dysfunktion in der frühen postoperativen Phase sollten schnell und am Bett des Patienten durchführbar sein und möglichst in Parallelversionen vorliegen, um einen Lerneffekt und damit einer Ergebnisverfälschung vorzubeugen. Alle diese Kriterien erfüllt der Syndrom-Kurz-Test. Bereits in anderen Studien wurde der SKT zur Kontrolle der psychomotorischen Leistungen unter Einfluss von Anästhetika eingesetzt. Engelhardt untersuchte in einer Studie mit zwölf Probanden die Aufwachzeit nach Gabe von (S)-Ketamin oder Ketamin Razemat. Die Erholung der kognitiven Funktionen während der Aufwachphase wurde mit den Subtests 3-5 dokumentiert [14]. In der (S)-Ketamin-Gruppe wiesen die Probanden eine kürzere Zeit bis zur Wiedererlangung der kognitiven Fähigkeiten auf als jene, deren Narkose mit Ketamin Racemat geführt wurde. Den Vorteil der Anwendung des Syndrom-Kurz-Tests sahen die Autoren darin, dass dieser Test schnell und am Bett des Patienten ausgeführt werden konnte.

In einer weiteren Studie von Sold und Kollegen wurde das Aufwachverhalten nach Neurolept- und Enfluran-Narkose untersucht [13]. Eine signifikant kürzere Aufwachzeit war nach der Enfluran-Narkose nachweisbar. Auch hier wurde der Syndrom-Kurz-Test zur Überprüfung des Aufwachverhaltens und der kognitiven Leistungsfähigkeit unmittelbar nach der Operation angewandt. Es konnte kein Einfluss der Narkosedauer auf die postoperativ erzielten Ergebnisse gezeigt werden.

Bisher wurde die MMSE häufig als Test zur Kontrolle der kognitiven Funktion in der frühen Phase nach einer Operation eingesetzt [74; 75]. Im Gegensatz zum SKT gibt es in der MMSE keine Parallelversionen, so dass ein ausgeprägter Lerneffekt bei wiederholter Testung nicht abgrenzbar ist. Dieser Lerneffekt konnte u.a. in einer Studie von Helkala et al. bei einem Probandenkollektiv ohne Demenzerkrankung nachgewiesen werden [75]. Von daher ist die MMSE nicht geeignet für ein Messwiederholungsdesign, wie es bei Untersuchungen im postoperativen Verlauf notwendig ist.

Es gibt kein einheitliches Vorgehen zur Erfassung der postoperativen kognitiven Dysfunktion. Es werden meist 2-3 kurze Tests zur Untersuchung der kognitiven Dysfunktion eingesetzt, jedoch ohne feste Testreihenfolgen oder Zeitabstände. In der multizentrischen Studie von Moller et al. wurde eine Testbatterie mit einer Untersuchungsdauer von bis zu 45 Minuten

angewandt [5]. Solch umfangreiche Tests eignen sich für Langzeituntersuchungen, hingegen sind sie in der unmittelbaren Phase nach der Operation für den Patienten nicht praktikabel.

4.2. Einfluss der verschiedenen Narkosearten auf die frühe postoperative psychomotorische Dysfunktion

In früheren Arbeiten konnte der Einfluss der eingesetzten Anästhetika auf die frühe postoperative Erholung der kognitiven Funktionen gezeigt werden. Meist wurde jedoch nicht auf die erreichte Narkosetiefe und Varianz derselben eingegangen. Das Ziel der EEG-gesteuerten Narkose ist unabhängig von den eingesetzten Medikamenten eine zielgenaue und gleichmäßige Narkoseführung sicherzustellen und damit eine schnellere und komplikationsärmere Ausleitungs- und Wiederherstellungsphase zu gewährleisten.

Larsen et al. veröffentlichten die Ergebnisse einer Studie zum Aufwachverhalten und der frühen postoperativen psychomotorischen Leistungen nach einer Allgemeinanästhesie [76]. Sie untersuchten 60 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren. In einer Gruppe wurde eine TIVA mit Propofol/Remifentanyl geführt. Die zweite Gruppe erhielt Desfluran und N₂O. Die Narkose der dritten Gruppe wurde mit Sevofluran und N₂O geführt. In dieser Studie wurde zur Untersuchung der kognitiven Funktion der Trieger Dot Test¹ und der Digit Substitution Test (DSST)² angewandt. In der Gruppe der Propofol/Remifentanyl-Narkose konnte eine schnellere Erholung der psychomotorischen Funktionen nachgewiesen werden. Drei

¹ Patienten werden gebeten, auf einem Blatt Papier Verbindungslinien zwischen Punkten zu ziehen, um eine Form zu bilden. Die Verbindungslinien sollen dabei 12-13 mm betragen. Die Anzahl der nicht gezeichneten Linien und die Deviation der Linien in mm werden evaluiert [77].

² Dies ist ein Subtest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene. Dabei wird dem Probanden ein Zahlen-Symbol-Schlüssel vorgegeben, wobei eine Ziffer einem geometrischen Symbol entspricht. Danach wird dem Probanden ein Blatt Papier mit 4 Reihen mit je 25 Zahlen gegeben. Unter diesen Zahlen befindet sich je ein leeres Kästchen. In einer vorgegebenen Zeit soll nun der Proband unter den Ziffern die entsprechenden geometrischen Symbole eintragen [78].

Minuten nach der Extubation wurden in der Propofol und Desfluran-Gruppe mehr korrekte Testergebnisse erzielt als in der Sevofluran-Gruppe. In den ersten 60 Minuten nach der Extubation zeigten die Patienten, die eine Propofol/Remifentanyl-Narkose erhielten, eine bessere kognitive Leistungsfähigkeit als die der beiden anderen Gruppen. Bereits 90 Minuten nach der Extubation konnten in allen drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung für die schlechteren Ergebnisse könnte die Verabreichung von Fentanyl an Patienten der 2. und 3. Gruppe sein. Im Gegensatz zu Remifentanyl ist die Halbwertszeit von Fentanyl länger und stellt daher eine mögliche Ursache für die verzögerte Erholungsphase dar. Die Autoren empfehlen eine mögliche Kombination von Remifentanyl mit einem volatilen Anästhetikum anstelle von Propofol, da dieses aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften längere Zeit benötigt, um abgebaut zu werden. Ein Unterschied der psychomotorischen Fähigkeiten war genauso wie in unserer Studie nur unmittelbar postoperativ nachweisbar. Jedoch wurden andere Testverfahren zur Untersuchung der postoperativen Erholung verwendet, so dass auch hier ein direkter Vergleich der Ergebnisse nur bedingt möglich ist, und die Narkose wurde nur nach klinischen Gesichtspunkten geführt.

Bekker et al. untersuchten ältere Patienten ab 65 Jahren nach einer Laminektomie hinsichtlich der postoperativen kognitiven Dysfunktion [79]. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe erhielt zur Narkose Remifentanyl und N₂O, die zweite Gruppe erhielt Isofluran und N₂O. In dieser Studie wurde 15, 30 und 60 Minuten und 12 und 24 Stunden nach der Operation die kognitive Leistungsfähigkeit mittels MMSE untersucht. In der Remifentanyl-Gruppe war das Aufwachverhalten im Vergleich zur Isofluran-Gruppe (Augen öffnen, Extubation, Sprechen) signifikant verkürzt. Im Vergleich zu den präoperativen Testergebnissen fielen die Ergebnisse 15, 30 und 60 Minuten nach dem Eingriff in der Isofluran-Gruppe signifikant schlechter aus ($28,4 \pm 1,8$ vs. $16,3 \pm 5,8$ vs. $20,2 \pm 5,2$ vs. $23,5 \pm 4,4$). In der Remifentanyl-Gruppe war dies nur 15 Minuten postoperativ nachweisbar ($28,0 \pm 2,0$ vs. $23,7 \pm 3,3$). Zwischen den beiden Gruppen war ein signifikanter Unterschied bis 60 Minuten nach dem Eingriff nachweisbar. In den darauffolgenden Tests waren keine Unterschiede mehr festzustellen. Trotz der schnelleren Aufwachzeit und der besseren Testergebnisse in der Remifentanyl-Gruppe war eine Verkürzung des Aufenthalts in der postoperativen Überwachungsstation nicht zu erzielen. Die Autoren verdeutlichten, dass ein Trend eines verkürzten Aufenthalts in der Remifentanyl-Gruppe bestand, jedoch möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl kein signifikanter Unterschied zustande kam.

Unsere Ergebnisse sind insofern mit der Isofluran-Gruppe vergleichbar, dass eine deutliche kognitive Dysfunktion nach 60 bzw. 90 Minuten gegenüber den präoperativen Ausgangswerten nachweisbar war. Für die MMSE ist bekannt, dass bei wiederholter Testung ein deutlicher Lerneffekt besteht, der in der Studie von Bekker nicht kontrolliert wurde. In unserer Studie hingegen wurden Parallelversionen des SKT verwandt, wodurch ein Lerneffekt vermieden werden konnte. Des Weiteren lag der Schwerpunkt unserer Studie darin, den Einfluss der Narkosetiefe in beiden Gruppen bei identischen Narkosedikamenten zu untersuchen.

Kubitz et al. verglichen die postoperative Erholung der Patienten nach Katarakt-Operation. Die eine Gruppe erhielt Propofol/Remifentanyl in TIVA. Die andere Gruppe erhielt Fentanyl und Isofluran in balancierter Anästhesie [80]. Dabei stellten sie fest, dass die Patienten 30 Minuten nach dem Eingriff im Vergleich zu den Testergebnissen vor dem Eingriff eine verlängerte visuelle und auditive Reaktionszeit hatten. Ein signifikanter Unterschied wurde in der auditiven Reaktionszeit 30 Minuten nach dem Eingriff in der TIVA-Gruppe erzielt. Bereits zwei Stunden nach dem Eingriff waren keine Unterschiede in beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Reaktionszeit nachweisbar. Das Ergebnis des Kurzzeitgedächtnistests 30 Minuten und 120 Minuten nach dem Eingriff fiel im Vergleich zum Testergebnis vor dem Eingriff etwas schlechter aus, doch war dies nicht signifikant. Die Flimmer-Verschmelzungsfrequenz³ (critical flicker fusion frequency) fiel zwei Stunden nach der Operation immer noch schlechter aus als vor dem Eingriff. Nach 24 Stunden waren die Defizite nicht mehr vorhanden. Diese Studie war wie unsere Studie zur Beurteilung der psychomotorischen Funktionen in der frühen Phase nach einer Operation in Allgemeinanästhesie konzipiert. Interessant ist, dass auch Kubitz und Kollegen ähnlich wie wir zu dem Ergebnis kamen, dass ein Teil der kognitiven Funktionen bereits zwei Stunden nach dem Eingriff völlig wiederhergestellt ist. Dabei ist eine Katarakt-Operation ein minimal-invasiver Eingriff von kurzer Dauer, und es wurden nur ältere Patienten ab 80 Jahren untersucht. Daher ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse beider Studien nicht möglich.

³ Dabei werden dem Probanden von einer stationären Lichtquelle in zunehmender Frequenz Lichtblitze dargeboten und die Frequenz gemessen, in der die Lichtblitze als kontinuierlich wahrgenommen werden [81].

Tzabar et al. untersuchten die kognitive Funktion ambulant operierter Patienten. Mittels eines ausführlichen Fragebogens wurden kognitive Dysfunktionen bis zu drei Tage nach dem Eingriff dokumentiert [82]. Dies steht im Widerspruch zum Ergebnis anderer Studien und auch zu der vorliegenden, da bereits wenige Stunden nach der Extubation die psychomotorischen Funktionen nahezu vollständig wiederhergestellt waren. Weiterhin verdeutlicht die Studie von Tzabar et al. eindrücklich, dass das subjektive Empfinden der Patienten von den Ergebnissen der kognitiven Tests durchaus differieren kann. In unserer Studie wurde keine Erhebung der subjektiven Einschätzung der kognitiven Funktionen von Seiten der Patienten erhoben.

Eine rasche Erholung nach einem operativen Eingriff ist insbesondere für die ambulanten Eingriffe von Bedeutung. Nicht nur das Wiedererlangen der Orientierung ist wichtig, sondern auch die Fähigkeit, komplexe kognitive Leistungen zu vollbringen, um den Patienten nach Hause entlassen zu können. Um dies zu erreichen, wird häufig während der Operation eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Anästhetika wie Propofol/Remifentanyl verwendet. Für kognitive Störungen in der frühen postoperativen Phase nach Remifentanyl/Propofol oder Sevofluran/Fentanyl-Anästhesie liegen einige Daten vor. Biedler et al. untersuchten den Einfluss von verschiedenen Anästhetika auf die Erholung der kognitiven Funktionen [83]. Dazu verglichen sie die kognitiven Leistungen von Patienten mit zwei unterschiedlichen Narkoseverfahren (Propofol/Remifentanyl versus Sevofluran/Fentanyl) mittels Worte-Lernen-Test (Verbal learning⁴), Symbol-Buchstaben-Ersetzen-Test (DSST) und Vier-Felder-Test (Four Boxes Test⁵). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine Narkose mit Propofol/Remifentanyl erhielten, länger an kognitiver Dysfunktion litten als solche, die eine Anästhesie mit Sevofluran und Fentanyl erhielten. Dieses Ergebnis wurde auf die längere Halbwertszeit des Propofols im Vergleich zu Sevofluran zurückgeführt. Eine vollständige Erholung der kognitiven Dysfunktionen konnte in beiden Gruppen auch nach vier Stunden

⁴ Dem Proband wird eine Liste von 15 Worten am Bildschirm dargeboten, die er nach einer bestimmten Zeit wiedergeben soll [84]. Die Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter wird gewertet.

⁵ Bei diesem Test wird die Reaktionszeit gemessen. Dem Probanden werden am Computer schwarze Kreise dargeboten, worauf der Proband so schnell wie möglich eine bestimmte Taste auf der Tastatur drücken soll. Der nächste Kreis wird ihm nach 500 ms angezeigt. Insgesamt werden 52 Kreise dargeboten [85].

nicht nachgewiesen werden. Eine schnellere postoperative Erholung nach Sevofluran wurde auch in anderen Studien gezeigt, jedoch fiel eine vermehrte Übelkeit nach Sevofluran auf [86, 87]. Das Ziel dieser Studien war, die frühe postoperative Erholung zu untersuchen. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden jedoch andere Medikamente und auch andere Testverfahren angewandt, so dass wir die Ergebnisse nur bedingt vergleichen können.

Da wir in unserer Studie den Einfluss der EEG-gestützten Narkoseführung untersuchen wollten, erhielten alle Patienten Propofol, womit die Wahl des Medikamentes an sich nicht zum Unterschied zwischen den beiden Gruppen beitragen konnte. Darüber hinaus zeigte die Bestimmung der Plasmakonzentration von Propofol keine Relation zum jeweiligen Testergebnis des SKT. Somit wird die Wirkung des Propofols durch verschiedene, teilweise unbekannte Einflussgrößen mitbestimmt. Auch ist die Pharmakokinetik am Wirkort nicht vollständig geklärt. Es liegen Daten über intraoperative Stressreaktionen während einer totalintravenösen Anästhesie mit Propofol vor [88]. Jedoch ist wenig über die intraoperative Stressreaktion und die daraus resultierende kognitive Dysfunktion untersucht worden.

Da mittels neuropsychometrischer Tests jeweils nur Teilbereiche der kognitiven Gesamtfunktion abgebildet werden können, und diese Teilfunktionen in unterschiedlichem Ausmaße nach einer Narkose beeinträchtigt sein können, erklären sich auch die Unterschiede in den Ergebnissen der Studien hinsichtlich der postoperativen kognitiven Erholung.

4.3 Einfluss des EEG-Monitorings auf die frühe postoperative psychomotorische Dysfunktion

Aus dem oben Aufgeführten ergibt sich, dass bereits zahlreiche Studien über die Erholung der psychomotorischen Funktionen nach einem operativen Eingriff vorliegen. Jedoch gab es bisher keine Untersuchungen dazu, inwieweit eine EEG-geführte Narkose zu einer Modifizierung der psychomotorischen Erholung mittels SKT-Test-Batterie gemessen, in der frühen postoperativen Phase führt. Dieses konnte erstmalig in der hier vorgestellten Untersuchung an einem, wenn auch kleinem, Patientenkollektiv gezeigt werden.

Der BIS-Monitor ist am längsten kommerziell erhältlich und daher am häufigsten untersucht worden. Da bisher nur vereinzelte Daten zur psychomotorischen Funktion nach Narcotrend-geführter Narkose vorliegen, werden zunächst die Studien zur kognitiven Funktion nach BIS-kontrollierter Narkose beschrieben.

In einer Studie von Wong et al. wurde das Aufwachverhalten, der Anästhetikaverbrauch und die psychomotorischen Funktionen nach einem orthopädischen Eingriff in Allgemein-anästhesie ausgewertet [89]. Es wurden ausschließlich Patienten, die älter als 60 Jahren waren, eingeschlossen. Es wurden 68 Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt eine BIS-geführte Narkose und die andere Gruppe eine klinisch geführte Narkose. In der BIS-geführten Narkose wurde das Anästhetikum Isofluran so verabreicht, dass ein BIS-Wert zwischen 50 und 60 dokumentiert werden konnte. In der Kontroll-Gruppe erhielten die Patienten Isofluran nach klinischen Gesichtspunkten. Die Aufwachphase war im Vergleich zu der klinisch geführten Gruppe bei den Patienten der BIS-Gruppe kürzer ($9,5 \pm 3$ vs. $13,1 \pm 4$ min, $p < 0,001$). Zur Kontrolle der kognitiven Funktion wurde die MMSE, der Trieger dot test und der digit symbol substitution test angewandt. Diese Tests wurden vor dem Eingriff sowie 30; 60; 90 und 120 Minuten nach dem Eingriff im Überwachungsraum durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Patienten 24; 48 und 72 Stunden nach dem Eingriff diesen Tests unterzogen. In beiden Gruppen wurde postoperativ kein signifikanter Unterschied in den Testergebnissen dokumentiert. In der BIS-geführten Gruppe war der Verbrauch von Isofluran um 30% niedriger als in der Vergleichsgruppe ($5,6 \pm 3$ vs. $7,7 \pm 3$ ml; $p < 0,05$). Die Autoren führten den fehlenden Unterschied in den Testergebnissen beider Gruppen auf die kleine Patientenzahl sowie postoperative Gabe von Opioiden zurück, wobei eine detaillierte Angabe zum Bispektralen Index intraoperativ und dem Analgetikaverbrauch fehlt.

In einer Studie von Farag und Kollegen wurde der Einfluss der Narkosetiefe auf die kognitiven Funktionen sechs Wochen postoperativ untersucht [90]. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten BIS-Monitoring während eines Abdominaleingriffs. Eine Gruppe wurde mit einem BIS zwischen 50 und 60 (HIBIS-Gruppe) geführt. Die andere Gruppe wurde mit BIS zwischen 30 und 40 (LOBIS-Gruppe) geführt. Es wurde eine Testbatterie zur Untersuchung der psychomotorischen Schnelligkeit, Aufmerksamkeit und Gedächtnis präoperativ und vier bis sechs Wochen nach dem Eingriff durchgeführt. Die HIBIS-Gruppe hatte einen BIS-Wert von 51 (Median), die LOBIS-Gruppe von 39 (Median). Die Varianz der EEG-Daten in den beiden Gruppen wurde von Farag nicht untersucht. Die Testbatterie nahm jeweils 30-40 Minuten in Anspruch. Die Gruppe mit der tieferen Narkose erzielte bessere Ergebnisse der psychomotorischen Testbatterie vier bis sechs Wochen nach dem Eingriff. In den anderen beiden kognitiven Tests war kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Sie vermuteten, dass das bessere Ergebnis möglicherweise auf der neuroprotektiven Wirkung von Isofluran beruht, welches eine verminderte zerebrale metabolische Aktivität während einer

tiefen Narkose bewirkt [91]. Es wurde jedoch keine Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen. Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns ist diese Studie mit unserer Studie kaum vergleichbar, insbesondere variierte die mit dem Bispektralen Index und dem Narcotrend quantifizierte Narkosetiefe zwischen den beiden Studiengruppen in unserer Studie nicht so stark wie bei Farag et al. [90].

4.5 Klinische Relevanz von kognitiven Störungen

Inwiefern die Wiedererlangung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit, die mit den üblichen Tests zur kognitiven Funktion geprüft werden, mit der Bewältigung von Alltagsaufgaben zu vergleichen ist, bleibt unklar. Grundsätzlich gelten Patienten für die folgenden 24 Stunden nach einer Operation als nicht geschäftsfähig und dürfen z. B. kein Fahrzeug führen. Chung et al. untersuchten dazu die Fahrtüchtigkeit in den ersten 24 Stunden postoperativ [92]. Dabei wurden 20 Patienten, die sich einem orthopädischen Eingriff unterzogen, mit einer gesunden Kontrollgruppe von 20 Probanden hinsichtlich ihrer Aufmerksamkeit im Straßenverkehr in einem Fahrsimulator untersucht. Während der Simulation wurden das EEG sowie die beidseitige Elektrookulographie (EOG) aufgezeichnet. Diese Aufzeichnung wurde zur Dokumentation der Augenbewegung und damit der Schlafphasen während des Fahrens genutzt. Die Patienten erzielten sowohl vor dem Eingriff als auch zwei Stunden nach dem Eingriff schlechtere Ergebnisse im Fahrsimulator als die Kontrollgruppe. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe traten zwei Stunden nach dem Eingriff häufiger Fahrfehler und längere Reaktionszeiten auf als vor dem Eingriff oder 24 Stunden danach. Die Autoren führten die schlechten Werte vor dem operativen Eingriff auf möglicherweise bestehende Müdigkeit wegen Schlafmangels zurück. Vierundzwanzig Stunden nach dem Eingriff waren jedoch keine Einschränkungen in der Fahrtüchtigkeit nachweisbar. Mit dieser Studie hat die Arbeitsgruppe gezeigt, dass Patienten zwei bis drei Stunden nach einem ambulanten Eingriff tatsächlich noch nicht in der Lage sind, am Straßenverkehr teilzunehmen, jedoch ihre Fahrtüchtigkeit nach 24 Stunden wiedererlangen.

4.6 Nutzen und Limitierungen des EEG-Monitorings

4.6.1 Nutzen des Narcotrend-Monitorings

4.6.1.1 Aufwachzeit und Einsparung der Anästhetika

Es wird aktuell kontrovers über den Nutzen des EEG-Monitorings diskutiert. Wilhelm und Kollegen stellten fest, dass in einer Narcotrend-geführten Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl eine signifikante Verkürzung der Aufwachzeit gegenüber einer Kontrollgruppe vorlag [93]. Darüber hinaus konnte Kreuer et al. eine kürzere Zeit bis zum Öffnen der Augen, eine schnellere Extubation und einen niedrigeren Verbrauch an Propofol bei Narcotrend-geführter Narkose zeigen [17]. In einer weiteren Studie von Kreuer wurde eine Einsparung des Desfluranverbrauchs im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unter Narcotrend-Monitoring nachgewiesen [47]. Jedoch konnte hierbei keine Verkürzung der Aufwachzeit dokumentiert werden.

Weber und Kollegen untersuchten das Aufwachverhalten der Kinder unter Narcotrend-Monitoring. Bei Kindern zwischen einem und elf Jahren während eines urologischen Eingriffs in Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl konnte eine signifikante Reduktion des Propofolverbrauchs im Vergleich zur Standardgruppe nachgewiesen werden. Auch hier waren keine Unterschiede in der benötigten Aufwachzeit in den beiden Gruppen aufzuweisen [94].

In dieser Studie konnten keine Unterschiede in Bezug auf Propofolverbrauch oder Aufwachzeit aufgezeigt werden, aber eine raschere Erholung der kognitiven Funktionen war demgegenüber durchaus nachweisbar [73]. Es ist ohnehin in Frage zu stellen, ob die Gesamtdosis des Anästhetikums oder auch eine pro Zeiteinheit applizierte Menge adäquat die Narkosetiefe reflektiert, wie es in o.g. Studien vorausgesetzt wurde. Da die chirurgische Stimulation intraoperativ in Abhängigkeit vom durchgeführten Eingriff variiert, die Narkosetiefe sich aus der Summe der zentralnervösen Effekte der Anästhetika und der sensorischen Stimulation ergibt, ist vielmehr zu fordern (und entspricht der klinischen Realität), dass die Anästhetikadosierung entsprechend der chirurgischen Stimulation angepasst wird, unabhängig von der Gesamtmenge, die über die Zeit verbraucht wird. Dies spiegelt sich jedoch nicht unbedingt im Gesamtverbrauch der Anästhetika wider.

4.6.1.2 Unterscheidung zwischen verschiedenen Stadien der Narkose

Ein idealer Narkosetiefe-Index sollte zwischen den verschiedenen Stadien der Narkose (z.B. wach versus bewusstlos und anästhesiert versus erste Reaktion während der Ausleitung) eindeutig differenzieren können. Idealerweise sollten keine Überschneidungen des Index zwischen dem Stadium der Bewusstlosigkeit und dem Wachzustand bestehen [95]. Die Untersuchung von verschiedenen Narkose-Indices erfolgt mittels der Vorhersagewahrscheinlichkeit, Prediction Probability (P_k), die von Smith et al. eingeführt wurde [96]. Ein P_k -Wert von 1 sagt aus, dass der angezeigte Narkosetiefe-Index den tatsächlichen Bewusstseinszustand des Patienten widerspiegelt. Ein P_k -Wert von 0 dagegen zeigt an, dass der Index genau das Gegenteil vom tatsächlichen klinischen Zustand des Patienten wiedergibt, beispielsweise ein bewusstloser Patient wird vom Narkosemonitor als wach interpretiert. Ein P_k -Wert von 0,5 gibt an, dass der Narkoseindex nur zufällig zwischen den untersuchten Zeitpunkten unterscheiden kann.

Die Unterscheidung von verschiedenen Zeitpunkten der Anästhesie wurde anhand von Narcotrend in diversen Studien überprüft. Es wurden nur geringe Überschneidungen zwischen wachen Patienten und Patienten mit einem Verlust des Lidreflexes oder der Reaktionsantwort auf Ansprache und anästhesierten Patienten gezeigt. [95,48]. Hingegen untersuchten Schneider et al. die Fähigkeit des Narcotrends unter Narkose, den Übergang von wachem Bewusstseinszustand zum gerade nicht mehr bewussten Zustand zu unterscheiden. Dabei stellten sie fest, dass das Gerät diese beiden Bewusstseinszustände nicht sicher differenzieren konnte. Der P_k -Wert für den Narcotrend-Monitor wurde in dieser Studie mit 0,501 erfasst [97].

4.6.2 Limitationen des Narcotrend-Monitorings

4.6.2.1 Artefakte und nicht berechnete Stadien

Es liegen Studienergebnisse vor, die belegen, dass Narcotrend bei wachen Patienten nicht immer ein Stadium berechnet. Weber et al. untersuchten den Narcotrend-Monitor an 16

Patienten. Während der Narkose wurde nahezu immer ein Narcotrend-Stadium berechnet, was jedoch während der Wachphase nur in 59% der Fälle geschah [98].

In einer Studie von Ellerkmann et al. wurde die Häufigkeit von nichtberechneten Narcotrend-Stadien aufgrund von Artefakten im Vergleich zum BIS untersucht. Narcotrend wies eine höhere Anzahl an nichtberechneten Stadien (1%) als der BIS (0,1%) und damit eine höhere Artefaktanfälligkeit auf [99]. In unserer Studie wurden während 7% der erfassten Zeit keine Narcotrend-Stadien berechnet. Ebenso zeigte das BIS-Gerät einen Artefaktanteil von 3% [73].

4.6.2.2 Sensorischer Block

Keiner der bisher auf dem Markt erhältlichen Monitore ist in der Lage, den sensorischen Block, der durch die Anwendung von Remifentanyl entsteht, anzuzeigen. Auch der Narcotrend wurde diesbezüglich untersucht. Weder während der Narkoseeinleitung [100] noch während der Ausleitung [48] konnte eine visuelle Darstellung des sensorischen Blocks gezeigt werden.

4.6.2.3 Narcotrend-Stadium und Muskelrelaxierung

Russel untersuchte zwölf Frauen während einer gynäkologischen Operation. Nach der Narkoseeinleitung mit Propofol wurde ein Muskelrelaxans verabreicht. Er wandte die isolierte Unterarmtechnik zur Untersuchung der Motorik, wie weiter oben bereits beschrieben, an. Während des Eingriffs wurden den Patientinnen Tonbandaufnahmen vorgespielt. Um eine geplante Wachheit zu erzielen, wurde Propofol solange reduziert, bis die Patientinnen reagierten. Alle Patientinnen kamen der Aufforderung, die Hand zu drücken, nach. Dennoch wurde nur in 45% der Fälle ein Narcotrend-Stadium über C_0 angezeigt. In den übrigen Fällen waren keine höheren Narcotrend-Stadien zu verzeichnen, obwohl die Patientinnen die Hand nach Aufforderung drückten [101]. Etwa 60 Minuten nach dem Eingriff wurden die Patientinnen nach ihrer Erinnerung befragt. Dabei verneinten alle Patientinnen Erinnerungen an den operativen Eingriff. Von den zwölf Patientinnen hatten vier explizite Erinnerungen an die Tonbandaufnahmen. Russel kam zu dem Ergebnis, dass Narcotrend nicht adäquat die Narkosetiefe bzw. den Bewusstseinsverlust unter bestehender Muskelrelaxation abschätzen könne.

4.6.2.4 Awareness unter Narcotrend-Monitoring

Bisher sind keine Fälle von Awareness unter Narcotrend-geführter Narkose bekannt. Allerdings fehlen zu dieser Fragestellung Studien mit umfangreichen Patientenkollektiven, wie sie für den bispektralen Index vorliegen [102]. Es liegen jedoch Daten zur impliziten Erinnerung unter Narcotrend-Monitoring vor. Münte et al. stellten Ergebnisse vor, in denen 32 Patienten während einer leichten Anästhesie (Narcotrend- Stadium C₁ bis D₂) und einer tiefen Narkose (Narcotrend-Stadium E₀/E₁) standardisierte Geschichten vorgespielt wurden. Da man annimmt, dass eine bekannte Geschichte schneller gelesen wird, sollten die Patienten die gleichen Texte vorlesen, wobei die Lesegeschwindigkeit gemessen wurde. Eine schnellere Lesegeschwindigkeit konnte für Nomen, Verben und Adjektive, die während der leichten Narkose vorgespielt wurde, dokumentiert werden. Die Arbeitsgruppe schlussfolgerte, dass während einer leichten Narkose mit einem Narcotrend-Stadium zwischen C₁ bis D₂ eine implizite Erinnerung durch Wahrnehmung akustischer Informationen erfolgen kann [103]. In unserer Studie wurde per se ein tieferes Narkosestadium für die intraoperative Situation angestrebt entsprechend der Empfehlung der Hersteller.

4.6.3 Nutzen und Limitationen des BIS-Monitorings

Neben zahlreichen Publikationen, die vorwiegend Vorteile einer BIS-gesteuerten Allgemeinanästhesie nachweisen, gibt es auch diverse Publikationen, in denen die Limitationen des BIS aufgezeigt werden.

4.6.3.1 Aufwachzeit und Einsparung von Anästhetika

Eine Korrelation zwischen BIS-Wert, Plasmakonzentration bestimmter Anästhetika sowie der Tiefe der Sedation unter Anwendung der Anästhetika konnte für Propofol, Midazolam und Isofluran in einer Studie von Glass et al. gezeigt werden [50]. Auch wurden geringerer Verbrauch an Anästhetika wie Propofol, Desfluran und Sevofluran sowie verkürzte Zeiten bis zur Extubation und zur Erlangung der Orientierung unter BIS-geführter Narkose beschrieben [50, 51].

Der Einfluss des BIS-Monitors wurde ebenfalls beim Aufwachverhalten von Kindern untersucht. In einer Studie von Bannister und Kollegen konnte ein geringerer Verbrauch an Anästhetika, sowie eine schnellere Aufwachzeit in der Gruppe der Drei- bis Achtzehnjährigen unter BIS-Kontrolle gezeigt werden. Kinder unter drei Jahren profitierten nicht vom Einsatz des BIS-Monitors. Dies führte Bannister auf den unterschiedlichen Modus der Anästhesie mit daraus resultierender geringer Gabe an Anästhetika zurück [104].

Zohar und Kollegen beobachteten keine schnellere Aufwachzeit bei geriatrischen Patienten, die ambulante urologische Eingriffe in Allgemeinanästhesie und BIS-Kontrolle erhielten. Auch konnte eine Einsparung des verwendeten Anästhetikums Sevofluran im Vergleich zu der Kontrollgruppe nicht erzielt werden [56].

Ahmad et al. verglichen die Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum zwischen einer BIS-kontrollierten Narkose und einer klinisch geführten Narkose nach einem laparoskopischen gynäkologischen Eingriff in Allgemeinanästhesie. In beiden Gruppen war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der verwendeten Anästhetikamenge (Sevofluran) oder der Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum zu verzeichnen [105].

4.6.3.2 Unterscheidung zwischen verschiedenen Stadien der Narkose

Die Ergebnisse einer Studie von Schmidt et al. zeigten nur geringe Überschneidungen des BIS-Index zwischen wach versus Reaktionsverlust ($P_k=0,98$), wach versus Anästhesie ($P_k=1,0$), Anästhesie versus Extubation ($P_k=1,0$) und einen geringeren Index ($P_k>0,8$) zwischen Anästhesie versus erste Reaktion [106].

4.6.3.3 Awareness unter BIS-Monitoring

Myles und Kollegen schlossen nur Hochrisikopatienten in eine Studie zur Untersuchung der Häufigkeit von Awareness während der Narkose bei Allgemeinanästhesie ein. Von den 1225 Patienten, die eine BIS-Kontrolle hatten, berichteten zwei Patienten über intraoperative Wachheit. Von den 1238 Patienten, die eine klinisch geführte Narkose erhielten, berichteten elf Patienten über intraoperative Wachheit [35]. Damit reduzierte die Anwendung des BIS-Monitors die intraoperative Wachheit um 82%. Kritisch einwenden muss man jedoch, das in

der Gruppe ohne BIS nur die EEG-Elektroden aufgeklebt wurden und keine Aufzeichnung der BIS Werte erfolgte, so dass es keine Informationen darüber gibt, wie der bispektrale Index bei den elf Patienten mit Awareness war und ob ein zu flaches Anästhesieniveau vorlag.

Ekman untersuchte ebenfalls Fälle von Awareness unter Allgemeinanästhesie und verglich die Daten einer Kontrollgruppe ohne EEG-geführte Narkose mit einer BIS-geführten Gruppe. Während in der BIS-kontrollierten Gruppe eine Awareness bei 0,04% der Patienten aufgedeckt wurde, trat in der Kontrollgruppe in 0,18% der Fälle eine intraoperative Wachheit mit expliziter Erinnerung auf. Allerdings unterschieden sich die historische Kontrollgruppe und die BIS Gruppe in vielen der Ausgangs- und intraoperativen Bedingungen, so dass unklar bleibt, ob nicht noch andere Faktoren den signifikanten Unterschied im Auftreten von Awareness erklären könnten. In den beiden oben genannten Studien konnte ansatzweise unter den diskutierten Einschränkungen gezeigt werden, dass unter der Anwendung von BIS eine Reduktion von Awareness möglich ist [107].

In einer Studie von Messner et al. wurde von Anästhesisten im Selbstversuch ausschließlich Succinylcholin zur Muskelrelaxation verabreicht. Trotz fehlender Sedation und intaktem Bewusstsein der Probanden kam es zu einem Abfall der BIS-Werte [52]. Der kleinste BIS-Wert wurde mit 9 aufgezeichnet (Version 3.31, Aspect A-1000 Monitor). Messner und Kollegen schlussfolgerten daraus, dass der BIS mit der elektromyographischen Aktivität der Mm. faciales korreliert und nicht mit der Sedierungstiefe.

In der Literatur wurde auch ein Fall von Awareness während eines kardiochirurgischen Eingriffs beschrieben, obwohl zu diesem Zeitpunkt ein BIS-Wert von 47 dokumentiert wurde [53]. Während des Eingriffs wurden die BIS-Werte mit einem A-2000 Monitor aufgezeichnet und von einem Anästhesisten alle 15 Minuten dokumentiert. Eine nachträgliche Bewertung der aus dem Monitor gewonnenen Daten zeigte 15 Minuten vor der intraoperativen Wachheit einen BIS-Wert von 20 und 15 Minuten danach einen BIS-Wert von 70. Eine abschließende Bewertung dieses Falls war nicht möglich, da die Uhrzeit auf dem Monitor mit der Uhrzeit im Operationssaal nicht abgeglichen wurde. Dieser Fall verdeutlicht die Notwendigkeit, das EEG kontinuierlich zu verfolgen.

In einer Untersuchung von Schneider et al. wurde nach einer Narkoseeinleitung und Intubation eine geplante Wachheit durch Beendigung der Anästhetikagabe hervorgerufen. Sie

wandten die isolierte Unterarmtechnik nach der Narkoseeinleitung und vor der Muskelrelaxansgabe an, so dass bei der Wiedererlangung des Bewusstseins der Patient in der Lage war, den Unterarm zu bewegen, da dort aufgrund des Blutstaus kein Muskelrelaxans anfluten konnte. Nachdem die Anästhetikazufuhr gestoppt wurde, wurden die Patienten aufgefordert den Unterarm zu bewegen. Von den untersuchten 60 Patienten konnten fünf Patienten dieser Aufforderung trotz eines aufgezeichneten BIS-Wertes von <60 nachkommen, obwohl laut Herstellerangaben ein BIS-Wert zwischen 40 und 60 eine adäquate Narkose darstellt [108].

Im B-Unaware-Trial wurden 1941 Patienten, die ein hohes Risiko für eine intraoperative Wachheit haben, eingeschlossen. Hierbei erhielten alle Patienten volatile Anästhetika. In der einen Gruppe wurde die Narkose mittels BIS gesteuert, in der anderen Gruppe waren sehr enge Grenzen für die endtidale Konzentration des volatilen Anästhetikums vorgegeben. Avidan und Kollegen konnten weder einen geringeren Verbrauch an volatilen Anästhetika, noch eine Verringerung an intraoperativer Wachheit verzeichnen [102]. Aber in beiden Gruppen war die Inzidenz für Awareness in Anbetracht des hohen Risikoprofils der Patienten niedrig. Jedoch wiesen die Autoren darauf hin, dass die flächendeckende Anwendung der Methode Kosten von über US\$ 360 Millionen jährlich allein für die BIS-Elektroden verursachen würde. In einer aktuellen weiteren Untersuchung aus derselben Arbeitsgruppe zeigte sich sogar eine Überlegenheit einer klinischen Narkoseführung mit engen Grenzen für die endtidale Anästhetikakonzentration gegenüber der BIS-gesteuerten Narkose. So berichteten sieben von 2861 Patienten (0.24%) der BIS Gruppe über Awareness, während zwei von 2852 der Kontrollgruppe darüber klagten. In diese Studie wurden nur Patienten mit einem hohen Risiko für Awareness eingeschlossen [55].

Bisherigen Studien zufolge hat das EEG-Monitoring einen gewissen Nutzen zum Erkennen von intraoperativer Awareness. Der generelle Nutzen, dass die Monitore dazu beitragen, das Auftreten von Awareness, insbesondere bei Hochrisikopatienten, zu verhindern, ist insbesondere unter Berücksichtigung der jüngsten Studien nicht belegt. Einige Studien geben Hinweise, dass durch das EEG-Monitoring der Verbrauch häufig eingesetzter Anästhetika reduziert werden kann, und damit eine schnellere Aufwachzeit erzielt wird, andere hingegen konnten diese Effekte nicht aufzeigen.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Erholung der psychomotorischen Funktionen in der EEG-Gruppe rascher erfolgte als in der Non-EEG-Gruppe. Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied 90 Minuten nach dem Eingriff. Eventuell ist dadurch eine frühere Verlegung aus dem Aufwachraum möglich, eine frühere Entlassung aus dem Krankenhaus ist jedoch oftmals von der Grundkrankheit und sozialen Faktoren abhängig. Inwiefern die schnellere postoperative Wiedererlangung der psychomotorischen Funktionen und damit eine schnellere Verlegung, bzw. schnelle Rekonvaleszenz des Patienten die Kosten von Gebrauch und Wartung der EEG-Geräte überwiegt, bleibt offen und war nicht Gegenstand unserer Untersuchung.

4.6 Limitationen unserer Studie

Der geringe Gruppenumfang von 44 Patienten in unserer Studie macht eine allgemeingültige Aussage schwierig. Ob der Unterschied in den psychomotorischen Fähigkeiten in den ersten 30 Minuten einen entscheidenden Vorteil im Narkosemanagement darstellt, muss sich noch erweisen.

Wir führten den IQ-Test nicht durch, um die Patienten nicht vor der Teilnahme an unserer Studie abzuschrecken. Wir nahmen für alle Patienten einen IQ von 100 an. Somit ist aber nicht sicher auszuschließen, ob zwischen den beiden Gruppen ein Unterschied bestanden hat und somit die Ergebnisse dadurch modifiziert sein könnten.

Ein weiterer Punkt ist die Beschränkung der Untersuchung auf die SKT Subtests 3-5 bei Patienten, die einen operativen Eingriff an der oberen Extremität hatten. Wie bereits oben erwähnt, wurden die Subtests 3-5 von Engelhardt und Kollegen ebenfalls zur Kontrolle der psychomotorischen Fähigkeiten nach Kurznarkosen nach S-Ketamin und Ketamin Racemat angewandt [14]. Die Durchführung aller neun Subtests in der Phase bis 30 Minuten nach Ende der Narkose hielten wir jedoch für die Patienten für belastend, zumal die Durchführung der gesamten Testbatterie jeweils mehr als zehn Minuten beanspruchte.

Durch eine einmalige Befragung zur expliziten Erinnerung kann ein tatsächlicher Fall von Awareness eventuell nicht aufgedeckt werden. Hierfür werden bis zu drei Befragungen innerhalb von 14 Tagen nach der Narkose für sinnvoll erachtet. Inwieweit bei unseren Patienten eine implizite Erinnerung bestand, wurde nicht untersucht.

Die Ausführung des Syndrom-Kurz-Tests ist (wie alle psychomotorischen Tests) abhängig von der Mitarbeit und damit von der Motivation des Patienten. Daher strebten wir eine kontinuierliche Betreuung der Patienten vom ersten präoperativen Test bis zum abschließenden postoperativen Test durch jeweils den gleichen Untersucher an. Außerdem ist unklar, inwiefern die Umgebung in einem Überwachungsraum nach einer Narkose die Aufmerksamkeit des Patienten beeinträchtigt.

Es ist möglich, dass eine bestimmte Diagnose Einfluss auf die Konzentration hat und somit eventuell die Leistungen reduziert wird. Eine Veränderung der Motivation nach einer Operation könnte die Testergebnisse ebenfalls beeinflussen.

4.7 Perspektiven

Wir untersuchten die Erholung der psychomotorischen Fähigkeiten nach einer Allgemeinanästhesie mit Propofol/Remifentanyl unter Narcotrend-Monitoring. In Zukunft sollten jedoch auch Untersuchungen über die psychomotorischen Funktionen mit anderen Anästhetika erfolgen, um einen eventuellen Nutzen aufzudecken. Auch eine Untersuchung der verschiedenen Altersgruppen bezüglich ihrer postoperativen Erholung ist erstrebenswert.

Die in der Klinik angewandten psychomotorischen Tests können jeweils nur Teile der komplexen kognitiven Funktionen überprüfen. Daher ist eine direkte Aussage über die Fähigkeiten des Patienten im Alltag nur eingeschränkt möglich. Es sollten kognitive Tests, die die Bewältigung des Alltags besser widerspiegeln, zur Untersuchung der postoperativen psychomotorischen Funktionen mit herangezogen werden, um die Diskrepanz zwischen der subjektiv empfundenen Einschränkung des Patienten und den Ergebnissen der kognitiven Funktionstests zu vermindern. Eine Einschränkung in einem psychomotorischen Test bedeutet nicht zwangsweise, dass der Patient tatsächlich eine Einschränkung im täglichen Leben erleidet. Vice versa bedeutet ein unauffälliges Ergebnis nicht, dass der Patient bei sehr komplexen Aufgaben nicht eingeschränkt ist. Eventuell sollten sich die psychomotorischen Tests stärker am alltäglichen Leben orientieren (Einkaufsliste abarbeiten, nach Rezept kochen usw.). Erschwerend kommt hinzu, dass der Patient mit mehreren Reizen bzw. mehreren Aufgaben gleichzeitig konfrontiert wird, beispielsweise klingelt während des Kochens das Telefon, so dass eine gezielte Konzentration auf eine Aufgabe nicht möglich ist. Im Rahmen eines standardisierten Tests ist dies jedoch am Krankenbett schwer abzubilden.

Sollten die Patienten mit umfangreichen Testbatterien untersucht werden, um möglichst vollständige Aussagen zu ihren kognitiven Leistungen erheben zu können, müssen die Tests eventuell gestaffelt in mehreren gematchten Gruppen leicht zeitversetzt durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

Während eines operativen Eingriffs soll eine Narkose eine ausreichende Tiefe aufweisen, um eine intraoperative Wachheit (Awareness) zu vermeiden. Andererseits jedoch kann eine zu tiefe Narkoseführung zur intraoperativen Kreislaufinstabilität, einer verlängerten Aufwachphase, einem erhöhten Anästhetikaverbrauch und einer verlängerten postoperativen Überwachungszeit führen. Bisher liegen keine allgemeingültigen Kriterien für eine ideale Narkosetiefe vor. Mithilfe von EEG-Monitoren wird versucht, die Narkosetiefe zu objektivieren und zu quantifizieren und damit einer besseren Steuerung zugänglich zu machen. Eines dieser Geräte ist der Narcotrend, dessen klinischer Einsatz in Studien eine Einsparung bestimmter Anästhetika, sowie eine schnellere Aufwachzeit nach Allgemeinanästhesien ermöglicht hat. Daten zu psychomotorischen Funktionen und deren Erholung nach einer Narcotrend-geführten Narkose fehlten jedoch bisher. Diese stellen wichtige Parameter zur Abschätzung der postoperativen Leistungsfähigkeit der Patienten und damit deren Entlass- bzw. Verlegungsfähigkeit dar. In der vorliegenden Arbeit wurden Narcotrend-geführte mit klinisch-geführten Narkosen in Bezug auf die Erholung der psychomotorischen Funktionen verglichen.

Es konnten 44 Patienten, die einen operativen Eingriff mittlerer Dauer benötigten, in die Studie eingeschlossen werden. Diese wurden zufällig in eine EEG- und Non-EEG-Gruppe unterteilt. Als Anästhetika wurde bei allen Patienten Propofol und Remifentanyl eingesetzt. In der Non-EEG-Gruppe wurde die Narkose entsprechend der gängigen klinischen Routine geführt. In der EEG-Gruppe wurde das EEG kontinuierlich erfasst und alle 20 Sekunden von einem Narcotrendmonitor ein Narkosestadium errechnet. Zur Narkosesteuerung wurde ein Stadium D2 bis E0 nach Kugler angestrebt. Beide Gruppen wurden zusätzlich mit einem BIS-Monitor überwacht. Die EEG-Monitore waren in der klinischen Kontrollgruppe verblindet. Die Narkosen wurden alle von einem Facharzt für Anästhesiologie durchgeführt.

Zur Auswertung der Erholung der psychomotorischen Fähigkeiten wurden präoperativ, zehn, 30 und 90 Minuten nach dem Eingriff die Subtests 3 bis 5 des Syndrom-Kurz-Tests in den verschiedenen Parallelversionen durchgeführt. Zusätzlich wurden die möglichen Einflussgrößen Müdigkeit, Übelkeit und Schmerzen mit visuellen Analogskalen erfasst. Am

ersten postoperativen Tag befragten wir unsere Patienten nach expliziter Erinnerung während des operativen Eingriffs.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass alle Patienten eingeschränkte kognitive Leistungen postoperativ aufwiesen. Die postoperative Erholung der kognitiven Funktionen verlief in der EEG-Gruppe rascher als in der klinisch geführten Gruppe ($F=4,53$; $p=0,04$). Die posthoc Analysen zeigten jedoch, dass bereits 90 Minuten nach dem operativen Eingriff der Gruppenunterschied nicht mehr nachweisbar war. Die Faktoren Müdigkeit und Schmerzen hatten keinen Einfluss auf die psychomotorischen Leistungen beider Gruppen. Zehn Minuten nach der Extubation verspürten allerdings mehr Patienten der Non-EEG Gruppe Übelkeit als in der EEG- Gruppe.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Narcotrend-geführte Narkose im Vergleich zu einer klinisch-geführten Narkose eine raschere Erholung der psychomotorischen Leistung nach einem operativen Eingriff in Propofol-Remifentanyl Anästhesie ermöglicht. Da dieser Unterschied nur in den ersten 30 Minuten statistisch signifikant war, sind daraus kaum Konsequenzen für die Entlassung, eventuell jedoch für die Verlegung der Patienten aus dem Aufwachraum abzuleiten. Denkbar ist der Einsatz psychomotorischer Tests als Screening – Kriterium für die Entlassungsfähigkeit der Patienten auf die periphere Station. Weiterführende Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen und anderen Anästhetika könnten darüber Auskunft geben. Die geringere postoperative Übelkeit lässt sich auf eine stabilere/gleichmäßigere Narkoseführung zurückführen. Weitere Untersuchungen zur „idealen“ Narkosetiefe intraoperativ und deren Objektivierung durch verschiedene EEG-Monitore im Zusammenhang mit postoperativen psychomotorischen Leistungen sind sinnvoll, um zukünftig offene Fragen beantworten zu können und den Einsatz dieser Monitore zu rechtfertigen.

Literaturverzeichnis

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn (DSM-IV). International version. Washington DC:American Psychiatric Association, 1995.
2. Rasmussen LS. Defining postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:761-764.
3. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;II: 259-263.
4. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995;155:461-46.
5. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *Lancet* 1998;351:857-861.
6. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T et al. and the ISPOCD Group. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110:548–55.
7. Ihl R, Frölich L, Dierks T, Martin E, Maurer K. Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatr Res* 1992;44:93-106.
8. Agrell B, Dehlin O. The clock-drawing test. *Age and Ageing* 1998;27:399-403
9. Erzigkeit H. SKT- Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen- Manual. Weinheim:Beltz-Test 1989b
10. Arnold K. Untersuchungen zu Aspekten der Normierung, Reliabilität und Validität eines Testsystems zur Erfassung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen. Dissertation an der FAU Erlangen. 1983
11. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneimittel Forschung /Drug Research*, 1991; 41: 773-780.
12. Hindmarch I, Fuchs H H, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes. *International Clinical Psychopharmacology* 1991;6:31-43.
13. Sold M, Mueller H, Och KH, Weis KH, Lehr S. Das Aufwachverhalten nach Enflurane-Narkose und Neurolept-Anaesthesie. *Anaesthesist* 1981;31:421-426.
14. Engelhardt W, Stahl K, Marouche A, Hartung E. Aufwachzeit nach (S)-Ketamin oder Ketamin-Razemat. *Anaesthesist* 1998;47:184-192.

15. Schwender D. Das Phänomen Narkosetiefe. *Anaesthesist* 2008;57:7-8.
16. Gan TJ, Glass PS, Windsor A et al. Bispectral Index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:808-815.
17. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:34-41.
18. Taylor TH, Major E. *Risiken und Komplikationen in der Anästhesie*. Elsevier, 1997
19. Myles PS, McIlroy D. Fast-track cardiac anesthesia: choice of anesthetic agents and techniques. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:5-16.
20. Schmidt GN, Bischoff P. Neuromonitoring für die Abschätzung der Narkosetiefe. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004;39:33-63.
21. Bonhomme V, Hans P. Monitoring depth of anaesthesia: is it worth the effort? *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:423-428.
22. Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957;18:536-550.
23. Schmidt GN, Müller J, Bischoff P. Messung der Narkosetiefe. *Anaesthesist* 2008;57:9-36.
24. Jones JG et al.: *Consciousness, Awareness and Pain in general Anaesthesia*, ed. Rosen, Butterworth, London: 1987:99-111.
25. Dauderer M, Schwender D. Messung der Narkosetiefe, Awareness und EEG. *Anaesthesist* 2001;50:231-241.
26. Domino KB, Posner KL, Caplan RA, Cheney FW. Awareness during anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999;90:1053-1061.
27. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 2009;108:527-535
28. Xu L, Wu AS, Yue Y. The incidence of intra-operative awareness during general anesthesia in China: a multi-center observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:873-882
29. Evans JM. Clinical signs and automatic responses. In: Rosen M, Lunn JN (eds) *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. Butterworth, London:1987: 18-34.

30. Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section
BMJ 1977;1:1321.
31. Meyer BC, Blacher RS. A traumatic neurotic reaction induced by succinylcholine
chloride. N Y State J Med 1961;61:1255-1261.
32. Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, Beck JE. Intraoperative awareness in a regional
medical system. Anesthesiology 2007;106:269-274.
33. Liu WH, Thorp TA, Graham SG, Aitkenhead AR. Incidence of awareness with recall
during general anaesthesia. Anaesthesia 1991;46:435-437.
34. American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness.
Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring.
Anesthesiology 2006;104:847-864.
35. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral Index monitoring to
prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. Lancet
2004;363:1757-1763.
36. Kerssens C, Klein J, Bonke B. Awareness. Anesthesiology 2003;99:570-575.
37. Berger H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen:I. Mitteilung. Arch Psychiatr
Nervenkr 1929; 87:527-528.
38. Rundshagen I, Schröder T, Prichep LS, John ER, Kox WJ. Changes in cortical
electrical activity during induction of anaesthesia with thiopental/fentanyl and tracheal
intubation: a quantitative electroencephalographic analysis. Br J Anaesth 2004;92:33-
38.
39. Mena-Segovia J, Sims HM, Magill PJ, Bolam JP. Cholinergic brainstem neurons
modulate cortical gamma activity during slow oscillations. J Physiol 2008;586.12:2947-
2960
40. Lloyd-Thomas AR, Cole PV, Prior PF. Quantitative EEG and brainstem auditory
evoked potentials: comparison of isoflurane with halothane using the cerebral function
analysing monitor. Br J Anaesth 1990;65:306-312.
41. Clark DL, Rosner BS. Neurophysiologic effects of general anesthetics:I. The
electroencephalogram and sensory evoked responses in man. Anesthesiology 1973;
38:564-580.
42. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W. The Narcotrend™ - a
new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. Anaesthesist 2001;50:
921-925.

43. Kugler J. Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Thieme, Stuttgart New York 1981.
44. Loomis AL, Harvey EN, Hobart CA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol* 1937;21:127-144.
45. Schultz B, Grouven U, Schultz A. Automatic classification algorithms of the EEG monitor Narcotrend for routinely recorded EEG data from general anaesthesia: a validation study. *Biomed. Technik* 2002;47:09-13.
46. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A. Der Narcotrend®- Monitor Entwicklung und Interpretationsalgorithmus. *Anaesthesist* 2003;52:1143-1148.
47. Kreuer S, Bruhn J, Stracke C et al. Narcotrend or Bispectral Index monitoring during desflurane- remifentanil anesthesia: A comparison with a standard practice protocol. *Anesth Analg* 2005;101:427-434.
48. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Voigt M, Papavero L, Schulte am Esch J. Narcotrend, Bispectral Index, and classical electroencephalogram variables during emergence from propofol/remifentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2002;95:1324-1330.
49. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89: 980-1002.
50. 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;86:836-847.
51. Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using Bispectral Index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:842-848.
52. Messner M, Beese U, Romstock J, Dinkel M, Tschakowsky K. The Bispectral Index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003;97: 488-491.
53. Mychaskiw G, Horowitz M, Sachdev V, Heath BJ. Explicit intraoperative recall at a bispectral index of 47. *Anesth Analg* 2001;92:808-809.
54. Guignard B, Menigaux C, Dupont X et al. The effect of Remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* 2000; 90:161-167
55. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA et al. for the BAG-RECALL Research Group. Prevention of Intraoperative Awareness in a High-Risk Surgical Population. *N Engl J Med* 2011;365:591-600.

56. Zohar E, Luban I, White PF, Ramati E, Shabat S, Fredman B. Bispectral Index monitoring does not improve early recovery of geriatric outpatients undergoing brief surgical procedures. *Can J Anesth* 2006;53:20-25.
57. Litvan H, Jensen EW, Revuelta M et al. Comparison of auditory evoked potentials and the A-Line ARX Index for monitoring the hypnotic level during sevoflurane and propofol induction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:245-251.
58. Bischoff P, Schmidt GN. Akustisch evozierte Potentiale: Grundlagen, Indexberechnungen und klinische Erfahrungen. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2003;44:27-30.
59. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lankenau G, Schulte am Esch J. Alaris AEP monitor's „click detection“ does not help to detect inadvertent disconnection of headphones during anesthesia. *Anesth Analg* 2004;98:123-127.
60. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P et al. Timefrequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, Propofol and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:145-153.
61. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on bispectral index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94:336-340.
62. Zhong T, Guo QL, Pang YD et al. Comparative evaluation of the cerebral state index and the bispectral index during target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 2005; 95:798-802.
63. Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG. Cerebral state index during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 750-753.
64. Striebel. *Anästhesie und Intensivmedizin*, 3. Auflage
65. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:95-106.
66. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side- effects. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3639-3649.
67. Michelsen LG, Hug CC. The pharmacokinetics of remifentanyl. *J Clin Anesth* 1996; 8:679-682.
68. Wicks TC. The pharmacology of rocuronium bromide (ORG 9426). *AANA J* 1994; 62:33-38.

69. Raftery S, Sherry E. Total intravenous anaesthesia with propofol und alfentanil protects against postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 1992;39:37-40.
70. Kenny GNC, Sutcliffe NP. Target-controlled infusions: Stress free anesthesia? *J Clin Anesth* 1996;8:15S-20S.
71. Hardt, T. Narcotrend-Monitoring versus klinische Einschätzung der Narkosetiefe – Auf welche Weise verändert der Einsatz des Elektroenzephalogramms die Narkose? Dissertation an der medizinischen Fakultät Charite-Mitte
72. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970;42:535-542.
73. Rundshagen I, Hardt T, Cortina K, Pragst F, Fritzsche T, Spies C. Narcotrend-assisted propofol/remifentanil anaesthesia vs clinical practice: does it make a difference? *Br J Anaesth* 2007;99:686-693.
74. Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA. The effects of small-dose ketamine on Propofol sedation: Respiration, postoperative mood, perception, cognition and pain. *Anesth Analg* 2001;92:1465-9.
75. Helkala EL, Kivipelto M, Hallikainen M, Alhainen K, Heinonen H, Tuomilehto J et al. Usefulness of repeated presentation of Mini-Mental State Examination as a diagnostic procedure-a population based study. *Acta Neurol Scand* 2002;106:341-346.
76. Larsen B, Anette S, Larsen R. Recovery of cognitive function after Remifentanil-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2000;90:168-74.
77. Newman MG, Trieger N, Miller JC. Measuring recovery from anesthesia. A simple test. *Anesthesia and analgesia* 1969; 48:136-140.
78. Tewes U. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene-Revision 1991(Hawie R.)Huber, Bern, Stuttgart, Toronto 1991.
79. Bekker AY, Berklyd P, Osborn I, Bloom M, Yarmush J, Turndorf H. The recovery of cognitive function after Remifentanil-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients. *Anesth Analg* 2009;91:117-22.
80. Kubitz J, Epple J, Bach A, Motsch J, Martin E, Schmidt H. Psychomotor recovery in very old patients after total intravenous or balanced anaesthesia for cataract surgery. *Br J Anaesth* 2001;86:203-8.
81. Frühauf A, Graupner K, Kalman E, Wilde U. Die Flimmer-Verschmelzungs-Frequenz unter dem Einfluß verschiedener Pharmaka. *Psychopharmacologia* 1971;21:382-389.

82. Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K. Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:194-197.
83. Biedler A, Juckenhöfel S, Feisel C, Wilhelm W, Larsen R. Kognitive Störungen in der frühen postoperativen Phase nach Remifentanyl/Propofol- und Sevofluran/Fentanyl-Anästhesie. *Anaesthesist* 2000;49:286-290.
84. Brand N, Jolles J. Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *Journal of General Psychology* 1985;112:201-210.
85. Steinmetz J, Rasmussen LS, ISPOCD Group. Choice reaction time in patients with post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:95-98.
86. Raeder J, Gupta A, Pedersen FM. Recovery characteristics of sevoflurane- or Propofol-based anaesthesia for day-care surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:988-994.
87. Motsch J, Wandel C, Neff S, Martin E. Eine vergleichende Untersuchung zum Einsatz von Sevofluran und Propofol bei tageschirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 1996;45:S57-S62.
88. Winterhalter M, Adams HA, Engels T, Rahe-Meyer N, Zuk J, Hagl C et al. Endocrine stress response any myocardial outcome under balanced anesthesia with sevoflurane or TIVA with propofol in patients undergoing CABG. *Intensivmed* 2007;44:166-177.
89. Wong J, Song D, Blanshard H, Grady D, Chung F. Titration of isoflurane using BIS index improves early recovery of elderly patients undergoing orthopaedic surgeries. *Can J Anaesth* 2002;49:13-18.
90. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of Anesthesia, as assessed by the Bispectral index, related to postoperative dysfunction and recovery? *Anesth Analg* 2006;103:633-640.
91. Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998;89:323-333.
92. Chung F, Kayumov L, Sinclair DR, Edward R, Moller HJ, Shapiro CM. What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? *Anesthesiology* 2005;103:951-6.
93. Wilhelm W, Kreuer S, Larsen R und die Narcotrend-Studiengruppe. Narcotrend-EEG-Monitoring bei total intravenöser Anästhesie. *Anaesthesist* 2002;51:980-988.
94. Weber F, Pohl F, Hollnberger H, Taeger K. Impact of the Narcotrend Index on Propofol consumption and emergence times during total intravenous anaesthesia with

- Propofol and Remifentanil in children: a clinical utility study. *European Journal of Anaesthesiology* 2005; 22:741-747.
95. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Jensen K, Voigt M, Schulte am Esch J. Narcotrend and Bispectral Index Monitor are superior to classic electroencephalographic parameters for the assessment of anesthetic states during propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology* 2003;99:1072-1077.
 96. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology* 1996; 84:38-51.
 97. Schneider G, Kochs EF, Horn B, Kreuzer M, Ningler M. Narcotrend does not adequately detect the transition between awareness and unconsciousness in surgical patients. *Anesthesiology* 2004;101:1105-1111.
 98. Weber F, Zimmermann M, Bein T. The impact of acoustic stimulation on the AEP monitor/2 derived composite auditory evoked potential index under awake and anesthetized conditions. *Anesth Analg* 2005;101:435-439.
 99. Ellerkmann RK, Kreuer S, Wilhelm W, Wenningmann I, Roepcke H, Hoeft A. et al. The correlation of the bispectral index with propofol effect site concentrations is not altered by epochs indicated as artefact-loaded by Narcotrend. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2004;18:283-287.
 100. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Lankeau G, Hilbert M, Schulte am Esch J. Comparative evaluation of Narcotrend, Bispectral Index and Classical Electroencephalographic variables during induction, maintenance and emergence of a Propofol/Remifentanil anesthesia. *Anesth Analg* 2004;98:1346-1353.
 101. 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;96:346-352.
 102. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA et al. Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. *N Engl J Med* 2008;358: 1097-1108.
 103. Münte S, Münte TF, Grotkamp J, Haeseler G, Raymondos K, Piepenbrock S et al. Implicit memory varies as a function of hypnotic electroencephalogram stage in surgical patients. *Anesth Analg* 2003;97:132-138.
 104. Bannister CF, Brosius KK, Sigl JC, Meyer BJ, Sebel PS. The effect of Bispectral Index monitoring on anesthetic use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001;92:877-881.

105. Ahmad S, Yilmaz M, Marcus RJ, Glisson S, Kinsella A. Impact of Bispectral Index Monitoring on fast tracking of gynaecologic patients undergoing laparoscopic surgery. *Anesthesiology* 2003;98:849-852.
106. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte am Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 entropy module and the Bispectral Index monitor during propofol/remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2004;101:1283-1290.
107. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:20-26.
108. Schneider G, Gelb AW, Schmeller B, Tschakert R, Kochs E. Detection of awareness in surgical patients with EEG-based indices-bispectral index and patient state index. *Br J Anaesth* 2003;91:329-335.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	SKT-Subtest 1 (Form C)	31
Abbildung 2	SKT-Subtest 3 (Form C)	32
Abbildung 3	SKT-Subtest 4 und 5 (Form C)	33
Abbildung 4	SKT-Subtest 6 (Form C)	34
Abbildung 5	SKT-Subtest 7 (Form C)	35
Abbildung 6	SKT-Subtest 9 (Form C)	36
Abbildung 7	SKT Ergebnisprotokoll (Form C)	38
Abbildung 8	SKT Summenscore Subtest 3-5	45
Abbildung 9	Ergebnisse des SKT-Subtests 3	47
Abbildung 10	Ergebnisse des SKT-Subtests 4	48
Abbildung 11	Ergebnisse des SKT-Subtests 5	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Frequenzen des spontanen EEGs	16
Tabelle 2	Narcotrend-EEG-Stadien und zugehörige Indexbereiche	19
Tabelle 3	ASA-Klassifikation	24
Tabelle 4	Strukturiertes Interview nach Brice	39
Tabelle 5	Gruppenverteilung	42
Tabelle 6	Charakteristika der Anästhesie	42
Tabelle 7	Summenscores der Subtests 1-9	43
Tabelle 8	Ergebnisse der Summenscores ST 3-5	44
Tabelle 9	Ergebnisse der Einzeltests	46
Tabelle 10	Schmerzempfinden und subjektive Wachheit zehn Minuten postoperativ	50
Tabelle 11	Postoperative Übelkeit	51

Abkürzungsverzeichnis

μg	Mikrogramm
AAI	Alaris AEP Index
ADAS	Alzheimer Disease Assessment Scale
AEP	akustisch evozierte Potentiale
Ag	Silber
AgCl	Silberchlorid
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CDT	Clock Drawing Test
CSI	Cerebral State Index
CSM	Cerebral State Monitor
d.h.	das heißt
DSST	Digit-symbol-substitution test
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie
EOG	Elektrookulogramm
FFT	Fast-Fourier-Transformation
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
IQ	Intelligenzquotient
iv.	intravenös
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilber

MMSE	Mini-Mental-State-Examination
N ₂ O	Stickstoffdioxid, Lachgas
POCD	Postoperative cognitive Dysfunktion
PONV	postoperative nausea and vomiting
PTSD	Post traumatic stress disorder
s	Sekunde
s.u.	siehe unten
SEF	Spektrale Eckfrequenz
SKT	Syndrom-Kurz-Test
SPSS	Social package for statistical sciences
TCI	Target-Controlled-Infusion
TDT	Trieger dot test
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
u.a.	unter anderem
VAS	visuelle Analogskala
vs	versus
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Ingrid Rundshagen für die Überlassung des Themas sowie die Durchführung der Doktorarbeit an der Charité Campus Mitte bedanken. Sie hat mich von Anfang an bei der Planung und Durchführung intensiv beraten und unterstützt. Sie hat ihr umfangreiches Wissen und ihre große Erfahrung gern mit mir geteilt, dafür bin ich ihr sehr dankbar. Ihrem kontinuierlichen Engagement habe ich es zu verdanken, dass die Dissertation fertig gestellt werden konnte.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Mitdoktoranden Iris Dressler und Thomas Hardt, deren Zusammenarbeit die Erhebung der Daten zu dieser Studie ermöglichte. Dr. med. Thomas Fritzsche danke ich für die Durchführung der Narkosen und die Betreuung im Operationssaal. Darüber hinaus möchte ich mich bei Prof. Dr. phil. Kai Schnabel, Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken. Die Danksagung gilt auch Herrn Dipl.-Psych. Claas Güthoff, der mir bei der Erstellung der Graphiken half.

Natürlich wäre die Zusammenstellung der Daten ohne die Mitwirkung der Schwestern und Pfleger der Anästhesie, sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im Operationssaal, im Überwachungsraum sowie auf den Stationen der Charité Campus Mitte nicht möglich gewesen. Ein ganz besonderer Dank gilt allen Patienten und Patientinnen, die an dieser Studie teilnahmen.

Als nächstes möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinen Eltern und meinem Ehemann für ihre Unterstützung bedanken, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte beenden können. Insbesondere bei meinen Eltern und meiner Schwiegermutter möchte ich mich für die liebevolle Betreuung meines Kindes während der letzten und schwierigen Phase dieser Arbeit bedanken. Ausserdem danke ich meiner Freundin Dr. med. Miriam Stengel für ihr Korrekturlesen und ihre Ermunterung.

Erklärung

„Ich, Nancy Kretschmar, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Beeinflusst die Narcotrend gestützte Narkose die psychomotorischen Funktionen in der frühen postoperativen Phase? 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

Lebenslauf

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