

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
DIREKTOR: PROF DR. BERNHARD M. GRAF
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**POSTOPERATIVES ERWACHEN NACH PROPOFOLNARKOSE UND IHRE
UNTERSTÜTZUNG DURCH SUGGESTIONEN**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Hamit Cananoğlu**

2019

**AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
DIREKTOR: PROF DR. BERNHARD M. GRAF
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**POSTOPERATIVES ERWACHEN NACH PROPOFOLNARKOSE UND IHRE
UNTERSTÜTZUNG DURCH SUGGESTIONEN**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Hamit Cananoğlu**

2019

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. Ernil Hansen
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Marianne Federlin
Betreuung:	Dr. Nina Zech
Tag der mündlichen Prüfung:	14. August 2019

Meinen Eltern

1	Einleitung	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Literaturübersicht	2
1.2.1	Die Narkose.....	2
1.2.1.1	Anästhesieverfahren	2
1.2.1.2	Besonderheiten in der Neurochirurgie	4
1.2.2	Einflussfaktoren auf das postoperative Erwachen	4
1.2.2.1	Patientenspezifische Einflussfaktoren.....	4
1.2.2.2	Operationsspezifische Einflussfaktoren	7
1.2.3	Die Vigilanz	9
1.2.3.1	Die Vigilanz aus anästhesiologischer Sicht	9
1.2.3.2	Die Vigilanz aus Sicht der Neurologie.....	10
1.2.4	Hypnotische Kommunikation	12
1.2.4.1	Trance und Trance-Phänomene.....	12
1.2.4.2	Suggestionen und Suggestibilität	14
1.2.4.3	Hypnotische Kommunikation	14
1.2.4.4	Suggestionen und ihre Wirkung unter Allgemeinanästhesie	16
2	Zielsetzung der Studie	19
3	Methodik	21
3.1	Studiendesign	21
3.2	Einschlusskriterien	21
3.3	Standardisierung der Narkoseführung und des postoperativen Ablaufs	22
3.4	Intervention	23
3.5	Datenerfassung	25
3.6	Neuropsychologische Tests.....	26
3.6.1	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)	26
3.6.2	Trail Making Test (TMT).....	27
3.6.3	Zahlennachsprechen (Digit Span Test, DST).....	27
3.7	Weitere Parameter	28
3.7.1	Extubationszeit	28
3.7.2	Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)	28
3.7.3	Numerische Rating-Skala von Schmerz (NRS)	29
3.7.4	Kapnometrie und Blutgasanalyse.....	30

3.8	Datenaufarbeitung und Statistik	30
3.8.1	Einfluss der Propofolgabe auf die neuropsychologische Testung	31
3.8.2	Multivariate Analyse	31
4	Ergebnisse	34
4.1	Patienten	34
4.2	Postoperative Erholung neurokognitiver Tests	36
4.2.1	RWT	37
4.2.2	TMT	38
4.2.3	DST	39
4.2.4	Einflussfaktoren	40
4.3	Einfluss verschiedener Faktoren auf die Aufwachzeit	43
4.3.1	Multivariate Analyse	43
4.3.2	Einfluss einzelnen Faktoren auf die Aufwachzeit	44
4.4	Sekundärer Zielparameter: postoperativer Schmerz und Übelkeit	47
4.5	Matched-Pair-Analyse	48
5	Diskussion	51
5.1	Tiefe Beeinträchtigung und langsame Erholung neurokognitiver Tests	51
	nach Hirnoperationen	51
5.2	Einflüsse auf die Aufwachzeit, insbesondere durch positive Suggestionen	55
5.3	Limitationen der Studie	55
5.4	Resultat der Matched Pair Analyse	57
6	Zusammenfassung	58
7	Anhang	60
7.1	Abkürzungsverzeichnis	60
7.2	Abbildungsanhang	61
8	Danksagung	65
9	Lebenslauf	66
10	Literaturverzeichnis	67

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Anforderungen an eine erfolgreiche Operation und Allgemeinanästhesie bestehen in der Regel in der Auswahl des passenden Anästhesieverfahrens, der patientenindividuellen Medikamentenauswahl und -dosierung und einer technisch erfolgreichen Durchführung der Operation. Außerdem benötigen Patienten vor, während und nach einer Allgemeinanästhesie Beistand und Kommunikation. Dabei wird im klinischen Alltag die Wichtigkeit der Kommunikation immer noch zu oft unterschätzt und nicht mit der gleichen Selbstverständlichkeit, wie zum Beispiel der richtigen Medikamentenauswahl, behandelt. So sind Neben- und Nachwirkungen wie Schmerzen und postoperative Übelkeit und Erbrechen typische Komplikationen einer Vollnarkose und werden primär medikamentös therapiert. Dabei soll die Kommunikation keinesfalls die konventionellen und bewährten Methodiken der Anästhesie ersetzen; vielmehr dient sie als Ergänzung und Komplementierung und muss als Bestandteil der Therapie angesehen werden.

Neben dem Befinden des Patienten ist bei neurochirurgischen Eingriffen ein zeitnahe postoperatives Erwachen essenziell. Nur der wache Patient kann neurologisch untersucht und im Hinblick auf neurologische Defizite (als Operationsfolge) oder eine neurologische Verschlechterung (z.B. bei einer Nachblutung) beurteilt werden. Hierbei besteht durchaus ein Konflikt zwischen einer angemessen tiefen Narkose und dem Wunsch, eine möglichst zügige postoperative Extubation mit anschließend uneingeschränkter Vigilanz und Beurteilbarkeit zu erreichen.

Sowohl die Kraniotomie und die damit in Verbindung stehende Allgemeinanästhesie als auch der intensivstationäre Aufenthalt bringen den Patienten in eine für ihn ungewohnte Extremsituation. Dieser besondere, tranceähnliche Ausnahmezustand führt zu einer erhöhten Suggestibilität, das heißt, zu einer verstärkten Empfänglichkeit für Einflüsse von außen (Kammerer 2006, Hansen 2010), welche vom Patienten zu einer positiven oder negativen Interpretation seines Umfelds führen kann. Durch Kommunikation mit dem Patienten können psychologische Phänomene, wie Angst, Schmerz und Stress, sowie autonome Körperfunktionen, wie Immunreaktionen, Kreislauf, Peristaltik und Wundheilungsprozesse, beeinflusst werden (Montgomery 2002, Wobst 2007). Es gibt Hinweise, dass Suggestionen

nicht nur am wachen Patienten wirksam sind, sondern auch während Koma oder Allgemeinanästhesie (Levinson 1965, Cheek 1964).

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, welche Faktoren, einschließlich einer Intervention durch die Gabe positiver Suggestionen, Einfluss auf das Aufwachverhalten von Patienten mit neurochirurgischen Eingriffen (Kraniotomie) und ihre postoperative kognitive Leistungsfähigkeit haben.

1.2 Literaturübersicht

1.2.1 Die Narkose

1.2.1.1 Anästhesieverfahren

Der Zahnarzt William Thomas Green Morton demonstrierte am 16. Oktober 1846 bei einer Operation vor Ärzten und Studenten der Harvard University am Massachusetts General Hospital in Boston die analgesierende Wirkung des Schwefeläthers. Es sollte die Geburtsstunde der modernen Anästhesie sein (Brandt 1996).

Die Anästhesie (griechisch: „an-“ - ohne und „aisthesis“ - Wahrnehmung, Empfindung) ermöglicht bei operativen und diagnostischen medizinischen Eingriffen eine Schmerzfreiheit. Eine Form der Anästhesie ist dabei die Allgemeinanästhesie (Narkose). Sie ist abzugrenzen von der Regionalanästhesie, welche nur lokal wirksam ist und keinen Einfluss auf das Bewusstsein des Patienten nimmt.

Definitionsgemäß ist die Narkose (griechisch: „narkan“ - erstarren) ein während der Operation durch Narkosemittel bewirkter schlafähnlicher Zustand mit dem Ziel, die Ausschaltung des Bewusstseins und der Schmerzempfindung zu bewirken (Bibliographisches Institut 2013).

Etwas genauer beschrieben betreut der Narkosearzt perioperativ drei verschiedenen Phasen. Die präoperative Phase besteht im Wesentlichen aus der Evaluation des Patienten (Beurteilung des Gesundheitszustandes und der Narkosefähigkeit sowie dem Festlegen des idealen Narkoseverfahrens) begleitet von einer anxiolytischen Prämedikation. Intraoperativ soll der Patient abhängig von der entsprechenden Operationsphase neben der Analgesie, Muskelrelaxation und Unterdrückung vegetativer Reflexe eine Bewusstlosigkeit erfahren. In der postoperativen Phase steht vor allem die Analgesie im Vordergrund. Im Sinne einer „balanced anaesthesia“, welche heute den Anästhesiestandard stellt, können je nach Kombination, Verwendung und Dosierung der einzelnen Anästhetika diese Komponenten

mehr oder minder im Vordergrund stehen. Durch die Kombination der Medikamente wird eine Potenzierung der Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen nicht zunehmen (Kretz 2008).

Alle Allgemeinanästhesieverfahren haben gemein, dass sie eine Atemdepression auslösen. Folglich ist die Atemwegssicherung eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung einer Narkose. Dies kann entweder über eine Larynxmaske oder als Intubation erfolgen, welche mit einem Endotrachealtubus durchgeführt wird. Die Intubation ist zwar invasiver, dafür aber der sicherere Atemwegsschutz und nach wie vor der Goldstandard der Atemwegssicherung. Es wird ein Beatmungsschlauch nach Gabe von Muskelrelaxantien über Mund oder Nase zwischen den Stimmbändern hindurch bis in die Trachea geführt. Mit Hilfe einer Blockmanschette (Cuff) wird die Luftröhre abgedichtet. Das Verfahren hält den Atemweg frei, um somit Sauerstoff und Narkosemittel verabreichen zu können. Der Vorteil ist, dass eine Aspiration von Speichel oder Mageninhalt vermieden werden kann (DGAI 2011).

Man unterscheidet zwei grundlegende Narkoseverfahren. Bei der Inhalationsanästhesie wird Narkosegas inhalativ verabreicht; bei der intravenösen Narkose erfolgt die Gabe eines Narkosemittels intravenös (zum Beispiel über einen peripheren Venenzugang). Bei längeren Eingriffen wird die Applikation kontinuierlich durchgeführt. Wird ausschließlich mit intravenösen Medikamenten gearbeitet, spricht man von einer totalintravenösen Anästhesie (TIVA). Heutzutage werden bei einer TIVA häufig Propofol und ein Opioid (zum Beispiel Remifentanyl) miteinander kombiniert verwendet. Die technische Durchführung einer TIVA erleichtert dem Anästhesisten aufgrund der kurzen Halbwertszeit beider Medikamente und der guten Dosiermöglichkeit die Anästhesie und ermöglicht eine gute Steuerung. Während Opioide für gewöhnlich über die Leber abgebaut werden, wird Remifentanyl über Esterasen bereits im Blut abgebaut, womit die kurze Halbwertszeit zu erklären ist. Die kurze Halbwertszeit stellt aber auch ein Nachteil dar, da mit keiner ausreichenden postoperativen Analgesie des Opioids zu rechnen ist. Folglich muss postoperativ zusätzlich ein länger wirksames Opioid (zum Beispiel Piritramid) verabreicht werden. Eine TIVA ist eine Komponente, die zur Vermeidung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen, genannt PONV (postoperative nausea and vomiting), beitragen kann (Kretz 2008).

Die Allgemeinanästhesie ist ein medikamenteninduzierter Zustand und wird nach der Intensivität und der damit verbundenen Sedierungstiefe der Anästhesie in verschiedene Stadien eingeteilt (*Abb.1*). Dabei ist bei Kraniotomien, wie in der vorliegenden Studie gezeigt, ein Stadium IV, d.h. eine vollständige Allgemeinanästhesie notwendig.

1.2.1.2 Besonderheiten in der Neurochirurgie

Die Haupteinsatzgebiete der Allgemeinanästhesie sind chirurgische Eingriffe und diagnostische Untersuchungen. Bei der Auswahl des Narkoseverfahrens steht neben der Gewährleistung von Operationstoleranz primär die Patientensicherheit im Mittelpunkt.

Bei der Durchführung einer Allgemeinanästhesie für eine Kraniotomie sind einige Besonderheiten zu beachten. Ein erweitertes Monitoring mit einer arteriellen Blutdruckmessung, einem zentralen Venenkatheter und einem Blasenkatheter sind obligat. Nach Möglichkeit wird ein neurophysiologisches EEG-Monitoring empfohlen. Sowohl ein starker Blutdruckanstieg als auch extreme Abfälle können die zerebrale Perfusion beeinträchtigen, vor allem dann, wenn die zerebrale Autoregulation beeinträchtigt ist. Wichtig ist, dass der Patient bereits bei der Intubation ausreichend tief sediert ist, um Husten oder Pressen zu vermeiden. Beides könnte den intrakraniellen Druck (ICP = intracranial pressure) erhöhen. Auch alle weiteren den ICP steigernden Aktionen sind mit höchster Vorsicht zu betrachten und zu vermeiden. Gleichzeitig könnte ein zu starker Blutdruckabfall zu lokalen Minderdurchblutungen führen, weshalb eine möglichst genaue Druckregulation nötig ist. Heute wird eine tiefe Normotension angestrebt. Der intraoperative Idealblutdruck ist also die Untergrenze des patienteneigenen Blutdrucks. Da unmittelbar nach einer Kraniotomie hämodynamische Schwankungen auftreten können, bietet es sich an, den Patienten erst auf der Intensivstation zu extubieren. Eine TIVA mit Propofol und einem Opioid sind hier auch aufgrund der guten Steuerbarkeit eine bewährte Kombination (Kretz 2008).

1.2.2 Einflussfaktoren auf das postoperative Erwachen

1.2.2.1 Patientenspezifische Einflussfaktoren

Zu den patientenspezifischen Einflussfaktoren zählen all solche, welche durch das jeweilige Individuum selbst vorgegeben werden. Hierzu zählen das Alter, das Gewicht, das Geschlecht, das gegenwärtige Allgemeinbefinden sowie gegebenenfalls bestehende Grunderkrankungen und bereits erfolgte Vorbehandlungen des Patienten.

a) Geschlecht:

Das männliche Geschlecht neigt zu einer 1,4-fach verzögerten Erholung von einer Vollnarkose im Vergleich zum weiblichen Geschlecht. Ursächlich werden hier die weiblichen Geschlechtshormone angeführt, wodurch Frauen eine erhöhte Toleranz, bzw. eine verminderte Empfindlichkeit, gegenüber Allgemeinanästhetika aufweisen (Apfelbaum 1993, Buchanan 2006, Ziegler 2011).

Des Weiteren gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede bei den Nebenwirkungen einer Vollnarkose bezüglich des postoperativen Befindens. So sind Frauen (39%) signifikant häufiger von PONV betroffen als Männer (21,9%) (Vedder 2006), wobei die höchste Inzidenz bei gynäkologischen Eingriffen festgestellt wurde (Koivuranta 1997). Eine weitere Studie bestätigt, dass Frauen häufiger unter einer unspezifischen Narkoseangst leiden. Im Vergleich zu Männern scheinen sie eher Angst vor einem Nichterwachen aus der Narkose oder einer intraoperativen Wachheit zu haben (Vogelsang 2012).

b) Alter:

Insbesondere sehr junge und sehr alte Menschen weisen ein erhöhtes Narkoserisiko auf. Mit steigendem Alter nimmt das perioperative Risiko nicht unbedingt durch das Alter selbst, sondern durch die mit fortschreitendem Alter vermehrt auftretenden Begleiterkrankungen zu. Aufgrund der noch schwach ausgeprägten kardiopulmonalen Kompensationskapazität gelten auch Neugeborene und Säuglinge als Patienten mit einem erhöhten Komplikationsrisiko und postoperativen Nebenwirkungen (Roewer 2013).

Ebenso lässt sich bei älteren Patienten und Kindern eine erschwerte Regeneration von einer Vollnarkose feststellen und dementsprechend auch eine verzögerte Aufwachzeit. Vor allem bei geriatrischen Patienten zeigt sich aufgrund des Rückgangs der ZNS-Aktivität eine erhöhte Sensibilität gegenüber Allgemeinanästhetika, Opioiden und Benzodiazepinen. Außerdem lässt sich mit steigendem Patientenalter nachweislich eine Abnahme der Clearance-Rate und der Plasmaproteinbindung erkennen, welche zu einer erhöhten freien Plasmakonzentration von Arzneimitteln und folglich zu einem verlangsamten Abbau der Anästhetika führt. Patienten im fortgeschrittenen Alter können somit diversen Studien zufolge mit bis zu 50% weniger Medikamenten anästhesiert werden (Frost 2014, Bowie 2007, Tsai 2011).

Die Häufigkeit von PONV nimmt mit steigendem Alter zu. Eine Studie an der Universität Saarland von 2006 bestätigt, dass Patienten unter 20 Jahren am geringsten (26,2%) von PONV betroffen sind. Eine stetige Zunahme (> 40%) erfolgt dann bei 31-40 Jährigen und bleibt relativ konstant bei ca. 40% bis zum 80igsten Lebensjahr (Vedder 2006).

Des Weiteren steigt mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines postoperativen kognitiven Defizits (POCD = postoperative cognitive dysfunction), das u.a. mit einer verlängerten Aufwachphase einhergeht. Die Verteilung ergibt sich wie folgt: 36,6% der 18-39 Jährigen, 30,4% der 40-59 Jährigen und 41,4% bei Patienten über 60 Jahre zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (Monk 2008). Außerdem konnte bei Patienten über 60

Jahren sogar noch drei Monate postoperativ eine POCD-Rate von über 10% nachgewiesen werden (Coburn 2010).

c) Grunderkrankungen:

Hauptinflussfaktoren auf die Morbidität und Mortalität einer Vollnarkose sind Grund- oder Vorerkrankungen, wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder ein Lungendefizit (Larsen 2006). Eine Studie aus Finnland ergab, dass 95,3% der perioperativen Todesfälle mit Grunderkrankungen assoziiert sind. Dem entgegen machten primär anästhesie- und operationsbedingte Todesfälle nur einen sehr geringen Anteil aus (Tikkanen 1995).

Ebenso können Grunderkrankungen ursächlich für ein verzögertes Erwachen aus einer Vollnarkose sein. Herz-Kreislauf- oder pulmonale Insuffizienzen sowie Leber- oder Niereninsuffizienzen haben eine zerebrale Leistungsminderung zur Folge. So beeinflussen Leber- und Nierenerkrankungen zum Beispiel den Anästhetikametabolismus, aber auch den Abbau von Muskelrelaxantien, und führen dementsprechend zu einer verlängerten Wirkungsdauer (Aitkenhead 2001). Auch bei Herz- und Lungenerkrankungen ist mit direkten Auswirkungen auf den Metabolismus zu rechnen; sie erfordern folglich eine Anpassung der Anästhetikadosen. Lungenerkrankungen kennzeichnen sich durch die verminderte Auswaschung von Inhalationsanästhetika und führen zu einem verzögerten Abbau und einer verlängerter Aufwachphase.

Eine adäquate Sauerstoffversorgung ist für alle lebenswichtigen Organe intraoperativ wesentlich, um eine postoperative Beeinträchtigung der zerebralen Funktionen zu vermeiden. Kognitive Einschränkungen sind außerdem Leitsymptom bei einer Störung der Homöostase. Auch äußerst sich eine intraoperative Hyperglykämie (>200mg/dl) bei Nichtdiabetikern noch sechs Wochen postoperativ mit einer deutlichen kognitiven Leistungsminderung (Reijmer 2012). Des Weiteren scheinen sowohl Adipositas (erhöhte Anästhetikadosis nötig um eine adäquate Plasmakonzentration zu erreichen) als auch Untergewicht (erhöhtes Narkoserisiko mit verzögerter Genesungsdauer) Auswirkungen zu haben (Frost 2014, Tsai 2011).

Grunderkrankungen können indirekt Einfluss auf Übelkeit und Erbrechen haben. Die periphere Stimulation des Brechzentrums erfolgt im Wesentlichen über vagale Afferenzen des Gastrointestinaltraktes, kann aber auch aus Organen, wie zum Beispiel der Leber und dem Herzen, herrühren. Schmerzen, Hypotension, Hypoxie und erhöhter kranialer Druck sind wesentliche Einflussfaktoren der PONV und können als Folgeerscheinungen von Grunderkrankungen auftreten (Vedder 2006).

d) Vorerkrankungen: ASA - Klassifizierung

Eine Klassifizierung der Patienten auf Basis ihrer Grunderkrankung und der zu erwartenden organischen Funktionsstörungen erfolgt mit Hilfe der Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA) in fünf Stufen. Patienten in einer höheren ASA-Klasse weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen auf und bedürfen zusätzlicher Vorsichtsmaßnahmen für einen positiven Verlauf der Anästhesie. Zwischen der steigenden ASA-Klasse und der perioperativen Mortalität wurde in zahlreichen Studien eine hohe Korrelation festgestellt (Vacanti 1970, Hopkins 2016).

ASA-Klassifikation der „American Society of Anesthesiologists“ für den Allgemeinzustand der Patienten (Dripps 1963):

- I gesunder Patient
- II Patient mit leichter, systemischer Erkrankung ohne Einschränkungen
- III Patient mit systemischer Erkrankung und deutlichen Einschränkungen
- IV Patient mit lebensbedrohlicher Erkrankung
- V Moribunder Patient, welcher mit oder ohne Operation keine 24 Stunden Lebenserwartung hat

1.2.2.2 Operationsspezifische Einflussfaktoren

Jedes Anästhesieverfahren hat aufgrund der kardiorespiratorischen Wirkung der Sedativa und Anästhetika Einfluss auf die narkosebedingte Krankheits- und Sterblichkeitsrate. Es muss dem klinischen Zustand des Patienten sowie der Art und Dauer des Eingriffes angepasst werden.

a) Narkosedauer und -vorbereitung:

Die Dauer einer Narkose ist ein entscheidender Faktor für die Nebenwirkungen der Allgemeinanästhesie. Mit zunehmender Operationsdauer steigt die Dosis der verabreichten Anästhetika. Folglich summieren sich die unerwünschten Begleiteffekte einer Narkose, wie eine ungenügende Gewebeperfusion, Hypoxämie und Störungen des Säure/Basenhaushaltes. Zudem erschwert sich die Aufrechterhaltung der Homöostase mit zunehmender Narkosedauer und äußert sich unter anderem in der Unterkühlung des Patienten und der Entstehung extrazellulärer Flüssigkeitsdefizite (Roewer 2013).

Eine verlängerte Narkosedauer und die damit verbundene Überdosierung von Anästhetika wird als Hauptursache für ein verzögertes Erwachen angesehen und sollte somit vor allem in der Neurochirurgie vermieden werden (Sinclair 2006, Miller 2009). Ebenso kann eine

überdosierte Prämedikation in einer verlängerten Aufwachzeit resultieren (Miller 2006). Des Weiteren führen eine Vielzahl von Medikamenten und Analgetika (z.B. Benzodiazepine, Opioide, Antihypertensiva, Anticholinergika, Clonidin, Antihistaminika, Penicillin, Amphotericin B, Immunsuppressiva, Lidocain und Alkohol) zu einer Potenzierung der Narkosewirkung von Anästhetika (Miller 2009, Radhakrishnan 2001).

Bei steigender Narkosedauer nehmen auch die postoperativen Nebenwirkungen zu. Je länger die Narkosedauer, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eine PONV zu entwickeln (Bardenheuer 1997, Vedder 2006). Studien ergaben, dass die Wirkzeit eines Anästhetikums die Wahrscheinlichkeit einer POCD-Entwicklung beeinflusst. Es gilt: Je kürzer die Wirkzeiten, desto kürzer sind die unmittelbar postoperativen kognitiven Einschränkungen. Auch die Häufigkeit der operativen Eingriffe ist ein entscheidender Faktor (Rundshagen 2014).

b) Operationsausmaß (Lokalisation und Größe von Tumoren):

Das Ausmaß des chirurgischen Traumas ist ein wesentlicher Einflussfaktor auf das perioperative Risiko. Aus klinischen Beobachtungsstudien ist bekannt, dass ausgedehnte Operationen in Narkose, Sekundäreingriffe und postoperative Komplikationen zu kognitiven Störungen führen können. Da sowohl die Lokalisation als auch die Größe eines Tumors entscheidend für den Umfang des chirurgischen Eingriffs sind, wird dadurch auch das perioperative Risiko wesentlich beeinflusst. Ob minimalinvasive Operationstechniken grundsätzlich mit einer niedrigeren Inzidenz von Komplikationen vergesellschaftet sind, ist nicht ausreichend untersucht. Bei minimalinvasiven Techniken kann jedoch aufgrund des kleineren Gewebetraumas mit einer geringeren postinflammatorischen Antwort und folglich mit weniger Nebenwirkungen gerechnet werden (Gameiro 2008, Monk 2008).

Ein die Aufwachzeit entscheidend beeinflussender Trigger ist Schmerz. In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Vorhandensein von Schmerz die Aufwachzeit verkürzt. Werden während eines minimal invasiven Eingriffs verstärkt Analgetika und Anästhetika verwendet, führt dies folglich, im Gegensatz zu einem invasiveren Operationseingriff, tendenziell zu einer verlängerten Aufwachzeit (Aitkenhead 2001).

Außerdem besteht auch ein entscheidender Zusammenhang zwischen der Operationsart/-lokalisierung und PONV. Die Entwicklung von PONV innerhalb von 24 Stunden unmittelbar nach einem operativen Eingriff ist je nach Operationsart/-lokalisierung statistisch signifikant unterschiedlich. Am häufigsten tritt PONV bei invasiven Eingriffen auf, wie zum Beispiel

einer Thyreoidektomie, vaginalen Operationen, Laparotomien sowie Laparoskopien. Auch bei neurochirurgischen Operationen ist die PONV-Inzidenz erhöht (Vedder 2006).

1.2.3 Die Vigilanz

Vigilanz bedeutet Wachheit, beschreibt also einen Zustand andauernder Aufmerksamkeit (Bibliographisches Institut 2013). Die Wachheit eines Patienten wird in der konservativen Medizin in vier oberflächlich beschriebene quantitative Stufen unterteilt (Striebel 2012).

- wach und adäquat: Der Patient ist wach und kommt Aufforderungen korrekt nach.
- leicht erweckbar: schlaftrunkener (= somnolenter) Zustand. Der Patient kann leicht erweckt werden. Wird er in Ruhe gelassen schläft er wieder ein.
- schwer erweckbar: Nur auf lautes Zurufen versucht sich ein schwer erweckbarer (soporöser) Patient kurz zu orientieren. Auf Schmerzreize reagiert er mit gezielten Abwehrbewegungen. Er ist aber unfähig zu jeglicher spontaner Aktivität.
- nicht erweckbar: Der Patient ist bewusstlos (komatös).

Etwas spezifischer als die Vigilanz, aber dennoch im engen Zusammenhang stehend mit dieser, erklärt sich die Begrifflichkeit des Bewusstseins. Das Bewusstsein umfasst die Gesamtheit aus Gedanken, Eindrücken und Willensvorgängen. Außerdem beschreibt das Bewusstsein die Fähigkeit der persönlichen, zeitlichen und örtlichen Orientierung.

1.2.3.1 Die Vigilanz aus anästhesiologischer Sicht

In der Anästhesie werden die Vigilanz (bzw. das Bewusstsein), ebenso wie die Atmung, die Körpertemperatur und der Kreislaufzustand (Puls und Blutdruck) des Patienten, als ein Teil der Vitalfunktionen beschrieben. Die Vitalfunktionen wiederum sind definiert als die Körperfunktionen zur Sicherung der Lebensvorgänge des Organismus (Pschyrembel 2011). Eine Störung dieser Vitalfunktionen könnte zu einer unzureichenden Sauerstoffzufuhr des Gehirns führen und somit einen Hirntod als Folge haben. Die Kontrolle, Überwachung und Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen sind fester Bestandteil des anästhesiologischen Aufgabenbereichs.

Eine hohe Vigilanz des Patienten bietet dem Anästhesisten eine wichtige Kontrollmöglichkeit der Vitalfunktionen. Im Idealfall kann er den direkten Kontakt mit dem Patienten aufnehmen und sich über dessen Befinden informieren.

Da das Gehirn das Organ mit der geringsten Hypoxie-, Ischämie- und Hypoglykämietoleranz darstellt (Ellinger 2011), sind diese Vitalveränderungen eng einhergehend mit einer Synkope bis hin zu einem komatösen Zustand. Eventuell auftretende Bewusstseinsveränderungen können somit ein Anzeichen für physiologische Störungen des Patienten sein. Ein physiologisches Ungleichgewicht bezüglich der Sauerstoffversorgung und der Durchblutung des Gehirns, aber auch eine Epilepsie, werden als primäre Ursachen für eine Bewusstseinsveränderung beschrieben. Es können aber auch neurologische Veränderungen sekundär als Folgeerscheinung von Stoffwechselstörungen, Herzrhythmusstörungen oder Vergiftungen entstehen und bedürfen daher einer genauen Anamnese.

Die Erfassung des Wachheitsgrads und die objektive Bewertung einer Bewusstseinsstörung erfolgt im klinischen Alltag anhand der Glasgow Koma Skala (GKS, engl. GCS). Sie ist reproduzierbar und erlaubt eine Verlaufsbeobachtung. Sie besitzt eine hohe Validität und Reliabilität. Der GCS-Score kann minimal 3 Punkte bis maximal 15 Punkte betragen. Patienten, die einen GCS-Score von 7 Punkten oder weniger erreichen, werden als komatös bezeichnet (Van Aken 2014) (**Abb.2**).

1.2.3.2 Die Vigilanz aus Sicht der Neurologie

Während die Unterteilung der Vigilanz nach Quantität hilfreich bei der Früherkennung von Komplikationen sein kann, ist die qualitative Bestimmung des Bewusstseins vor allem für die neurologische Beurteilung von besonderer Wichtigkeit.

Viele neurologische Erkrankungen gehen mit einer Störung der Vigilanz einher. Ursächlich kommen zum Beispiel entzündliche Hirnprozesse, Traumata oder ein intrakranieller Druckanstieg in Betracht. Qualitative Bewusstseinsveränderungen äußern sich als eine Art Dämmerzustand oder Zustand der Verwirrtheit und können ein Hinweis für neurologische Beeinträchtigungen sein. Die Trübung des Bewusstseins kann von kurzer Dauer sein oder sich langfristig äußern.

Die Vigilanz wird in der Neuropsychologie als ein Teilbereich der Aufmerksamkeit beschrieben. Die Aufmerksamkeit wird in verschiedene spezifische Komponenten unterteilt und nach Intensitäts- und Selektivitätsaspekten unterschieden. Der Intensitätsaspekt wird unterteilt in die Alertness (allgemeine Wachsamkeit, basale Prozesse von kurzfristiger und lang anhaltender Dauer) und die Vigilanz (aufrecht halten dieser Prozesse). Die Selektivität beschreibt die Unterscheidung zwischen selektiver / fokussierter Aufmerksamkeit und geteilter Aufmerksamkeit (Zomeran 1994).

Eine Weiterentwicklung und detaillierte Beschreibung der Aufmerksamkeit bietet das Modell nach Sturm von 1996. Hier wird die langfristige Aufmerksamkeitsaktivierung in Daueraufmerksamkeit und Vigilanz unterteilt und somit die aufgenommene Reizdichte mit berücksichtigt. Die Daueraufmerksamkeit beschreibt eine Aufmerksamkeitsleistung über einen langen Zeitraum mit einem hohen Anteil relevanter Stimuli. Als Vigilanz wird dem gegenüber die Aufmerksamkeitsleistung unter monotonen Bedingungen mit einem niedrigen Anteil an relevanten Stimuli bezeichnet (Sturm 2004).

W. Sturm definiert die Begrifflichkeiten der Daueraufmerksamkeit und Vigilanz wie folgt:

Unter Daueraufmerksamkeit oder Vigilanz wird die Fähigkeit verstanden, die Aufmerksamkeit unter Einsatz mentaler Anstrengung (mental effort) auch über einen längeren Zeitraum hinweg aufrecht zu erhalten. Der Unterschied zwischen „Daueraufmerksamkeit“ und „Vigilanz“ wird in der Reizbedingung gesehen, indem unter Vigilanz die Aufrechterhaltung des Aufmerksamkeitsniveaus unter extrem monotonen Bedingungen mit einer sehr geringen Frequenz der kritischen Signale verstanden wird (z. B. Radarbeobachtung, nächtliche Autobahnfahrt, Kontrolltätigkeit am Fließband). Der Begriff der Daueraufmerksamkeit ist hingegen allgemeiner und umfasst alle Situationen, die unter relativ hoher Reizdichte eine längere Aufmerksamkeitszuwendung verlangen, einschließlich Leistungen mit einer größeren kognitiven Beanspruchung. Vigilanzbedingungen stellen an die kognitive, interne Kontrolle der lang andauernden Aufrechterhaltung eines ausreichenden Niveaus der Aufmerksamkeitsintensität auf Grund mangelnder externer Stimulation wesentlich höhere Anforderungen als Situationen, in denen Daueraufmerksamkeit bei hoher Reizdichte gefordert ist (Sturm 2004).

Eine weitere Kategorisierung nach Sturm erfolgt anhand von typischen Untersuchungs-Paradigmen (**Abb.3**). Diese werden den entsprechenden Aufmerksamkeitsaspekten zugeordnet und bilden die Basis der meisten diagnostischen Untersuchungsverfahren.

Genau an diesem Punkt stellt sich jedoch die Frage, ob die Wachheit und Aufmerksamkeit des Patienten wirklich so einfach zu unterteilen ist. Viele Studien beschreiben beispielsweise Zustände einer erhöhten Erregbarkeit während einer Narkose (Maroof 1997, Lebovits 1999, Nilsson 2001). Selbst in einem Koma sollen Patienten erreichbar für Kontakt und Kommunikation sein (Ammann 2012). Die Erforschung der Grenzen des menschlichen Bewusstseins stellt ein anspruchsvolles und völlig neues Gebiet der modernen Psychologie und Neurophysiologie dar. Beim Umgang mit sedierten Patienten oder solchen in der

Aufwachphase ist das Wissen um die Abläufe und Funktionen des menschlichen Unbewussten sicherlich sehr hilfreich.

Während es für den Anästhesisten demnach bei „Vigilanz“ hauptsächlich um das Wiedererlangen der Schutzreflexe und um Sicherheit geht, liegt dem Neurochirurgen und dem Neurologen nach einem neurochirurgischen Eingriff an einem Erhalt, ggf. sogar an einer Verbesserung der neurologischen Funktionen. Dies weist auf die Bedeutung von neurologischer, insbesondere neurokognitiver Testung hin. Die postoperative neurologische Leistungsfähigkeit ist dabei vor allem durch die vorbestehende Kompetenz, bzw. Einschränkung bestimmt, kann aber entscheidend auch durch die Operation am Gehirn und durch die Anästhesie beeinträchtigt sein. Die Unterscheidung ihres Beitrags ist zu dem frühen Zeitpunkt, zu dem auf Komplikationen (z.B. Nachblutung) noch reagiert werden könnte, oft schwierig.

1.2.4 Hypnotische Kommunikation

1.2.4.1 Trance und Trance-Phänomene

Per Definition beschreibt die Trance (lateinisch: „transire“ – hinübergehen, überschreiten) den Übergang in einen veränderten Bewusstseinszustand. Es ist ein subjektiver Zustand minderen rationalen Denkens und einer verstärkten bildlichen Vorstellungskraft (Hansen 2010). Das Erreichen einer Trance ist in der Hypnose keine neue Errungenschaft. Die Ursprünge der Hypnose finden sich bereits bei den frühen Kulturen der Sumerer und Ägypter. Bei den Naturvölkern des Schamanismus ist die hypnotische Trance schon seit Jahrhunderten Bestandteil von Heilungsritualen.

Auch wenn die Trance als Bestandteil der Hypnose auf den ersten Blick fremd und mysteriös erscheint, ist sie doch ein natürliches Phänomen des menschlichen Wesens und in einem gewissen Maß Teil unseres Alltags. Die Trance beschreibt die Verlagerung der Konzentration von dem Äußeren in das Innere. Unter Hypnose kann der Zustand einer induzierten Trance verstanden werden. Die bekannte und in den Medien für Show-Effekte verwendete Hypnose wird als Fremdhypnose bezeichnet und geschieht unter Anleitung eines anderen. Jede Hypnose ist aber im engeren Sinn eine Selbsthypnose, da ohne das Mitwirken des Patienten keine Trance erreicht werden kann. Der Trancezustand bildet also die Voraussetzung für jede Hypnose.

Wie schon erwähnt ist die Trance aber sehr wohl auch eine natürliche und alltägliche Veränderung des menschlichen Wahrnehmens. So wird man aus eigener Erfahrung Momente kennen, in denen man „abwesend“ ist oder gewisse Extremsituationen erlebt hat, in denen die

Umgebung auf den ersten Blick ausgeblendet scheint. Genauer betrachtet werden äußere Einflüsse konzentrierter als sonst und verstärkt detailliert wahrgenommen. Solche Erlebnisse erfährt man zum Beispiel beim Sporttreiben oder Puzzeln. Anders beschrieben handelt es sich bei der Trance um einen unbewussten Schutzreflex, mit dem Ziel, die Konzentration zu steigern und fokussiert nach der Lösung für ein vorhandenes Problem zu suchen.

Eine Extremsituation ergibt sich für Patienten, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen müssen. Das medizinische Umfeld und die Angst vor der Operation stellen einen Ausnahmezustand dar. In EEG-Analysen zeigen sich Aktivierungen und Deaktivierungen in spezifischen Hirnarealen. Während eine Reduktion der linken Hirnhälfte eintritt, kommt es zu einer Steigerung und Konzentrierung der rechten Hirnhälftenaktivität (Kammerer 2006).

Die bei Patienten in Extremsituationen eintretende natürliche Trance kann sich durch eine Reihe von Erscheinungen und Anzeichen bemerkbar machen, welche als Trance-Phänomene bezeichnet werden (Edgette 1995):

- Katalepsie: Zustand des Verharrens in einer starren Körperhaltung
Der Muskeltonus ist maximal erhöht.
- Selektive Amnesie: Form der Gedächtnisstörung, die sich durch einen zeitlichen und/oder inhaltlichen Verlust der Erinnerungsfähigkeit bemerkbar macht
- Hyponotische Regression (Altersregression): Natürlicher oder hypnotischer Prozess, bei dem eher kindlich gedacht und gehandelt wird
- Vegetative Beeinflussbarkeit: Beispielweise von Blutdruck, Puls aber auch Hämostase
- Ausgeprägte Anästhesie: Stark erhöhte Schmerztoleranz
- Erhöhte Suggestibilität: Die Bereitschaft, sowohl positive als auch negative Worte und Gedanken eines anderen anzunehmen

Ob Trance-Phänomene zu unerwünschten Nebenwirkungen führen oder zum Vorteil des Patienten und somit zu therapeutischen Zwecken genutzt werden können, hängt im

Wesentlichen von den Umgebungseinflüssen ab. Die moderne klinische Forschung zeigt, dass für kleinere chirurgische Eingriffe die Kombination von Analgesie und Hypnose gegenüber der herkömmlichen pharmakologischen Anästhesie überlegen scheint. Durch diese Kombination lässt sich die Operation sowohl für den Patienten als auch den Chirurgen angenehmer gestalten (Wobst 2007). In der Hypnotherapie wird zum Beispiel die erhöhte Suggestibilität von sich in Trance befindenden Patienten gebraucht um Heil- und Lernprozesse zu fördern.

1.2.4.2 Suggestionen und Suggestibilität

Der schottische Arzt James Braid (1795-1860) war es, der Anfang des 19. Jahrhundert die moderne Hypnose entscheidend prägte, indem er die Trance als Voraussetzung für eine Hypnose differenziert betrachtete (Braid 2012).

Die Begriffe Suggestion und Suggestibilität wurden von Braid erstmals in diesem Zusammenhang erwähnt. Unter einer Suggestion beschreibt man in der Psychologie Gedanken und Vorstellungen, welche einer zweiten Person überzeugend dargeboten und von dieser aufgegriffen sowie imaginativ umgesetzt werden. Die Suggestibilität ist die Bereitschaft, sowohl positive als auch negative Suggestionen an- und aufzunehmen.

Studien beschreiben, dass ca. 10-15 Prozent der Menschen gering suggestibel und somit für die klinische Hypnose ungeeignet scheinen. Weitere 70-80 Prozent sind normal suggestibel, die restlichen 10-15 Prozent sogar hoch suggestibel und sprechen somit auf Hypnose besonders gut an; sie lassen sich relativ einfach in eine Trance überführen (Rogovik 2007). Des Weiteren zeigt sich bei der Suggestibilität ein geschlechterspezifischer Unterschied. So ist die Suggestibilität von Frauen signifikant höher als die von Männern (Schrödinger 2019).

1.2.4.3 Hypnotische Kommunikation

In der Hypnotherapie wird die hypnotische Kommunikation bereits seit Jahrzehnten genutzt, um das Wissen von Trance und Suggestionen therapeutisch nutzen zu können. Meist werden gezielt ermittelte Heilungs- oder Lernprozesse nach Hypnoseinduktion gefördert.

Hypnotische Kommunikation kann jedoch auch ohne vorangegangene Hypnose im Zustand einer natürlichen Trance genutzt werden (Hansen 2010). Hierbei sollen Suggestionen therapeutisch wirksam werden und die konstitutive medizinische Versorgung unterstützen.

Es gibt eine Vielzahl von Kommunikationsstrategien, mit welchen während eines Trancezustandes auf den Patienten eingewirkt werden kann. Voraussetzung ist zunächst einmal ein vertrauenswürdiges Verhältnis zwischen Patient und Therapeut zu erzeugen

(Rapport), um auf diesen Einfluss nehmen zu können. Dies gilt sowohl auf verbaler als auch auf nonverbaler Ebene. Eine verbale Kommunikationsanpassung erfolgt über die Auswahl ähnlicher Worte, gleicher Sprachrhythmik und –lautstärke, Sprechgeschwindigkeit und auch einer Anpassung an die Tonlage des Gegenübers. Nonverbale Kommunikation umfasst jegliche zwischenmenschliche Kommunikation, welche ohne Lautsprache, Gebärdensprache oder Schriftsprache erfolgt. Nonverbale Kommunikation kann zum Beispiel über die Anpassung und Synchronisation von Gestik und Mimik geführt werden. Auch können die Atemfrequenz und -rhythmik angeglichen werden. Das Konzept von Pacing (Anpassen, Mitgehen) und Leading (Führen) ist eine häufig angewandte und wirksame Methode um einen effektiven Rapport zu schaffen. Die Grundstrategie dieses Konzepts beinhaltet dabei zunächst die oben beschriebene Anpassung an den Patienten, um diesen im zweiten Schritt führen und therapieren zu können. Je stärker der Rapport zwischen Arzt und Patient ist, desto tiefer ist der Zustand der induzierten Trance zu erwarten (Becker-Carus 2009, Stumm 2000).

Nachdem ein entsprechendes Vertrauensverhältnis geschaffen wurde, kann nun durch verschiedene Kommunikationstechniken auf den Patienten Einfluss genommen werden. Hierbei gibt es Strategien um von ungewünschten Umständen abzulenken beziehungsweise diese zu bewältigen (Coping).

Eine Möglichkeit der hypnotischen Kommunikation bildet die Umdeutung (Reframing) von Situationen sowohl im Alltag als auch für medizinische Anwendungsgebiete. Ziel ist es dabei, dem Patienten dessen gewohnte, eventuell negative Einstellung zu gewissen Sachlagen, positiv auf eine eloquente Art und Weise zu umschreiben. Somit wird durch Umdeutung einer Situation dieser ein anderer Sinn zugewiesen. Der Patient beginnt unbewusst der vorher für ihn misslich scheinenden Sachlage etwas Positives abzugewinnen.

Des Weiteren gilt es den Patienten aus belastenden Situationen zu entführen und diesem zu einer objektiven Sichtweise zu verhelfen. Das menschliche Gehirn verbindet aktuelle Wahrnehmungen und Empfindungen mit Erfahrungswerten (Assoziation). Durchlebte Alltagssituationen werden im Gehirn gespeichert, nach Ort und Zeit sortiert, jedoch als ganze Einheit empfunden. Bei der Dissoziation gilt es diese Einheit zu unterbrechen. Vor allem die Fähigkeit, Erlebnisse in einen Bezug zu stellen, ist in einer dissoziativen Phase unterbrochen. Diese dissoziative Phase tritt oftmals in Notfallsituationen auf und wird als Desorientierung wahrgenommen. Therapeutisch besteht die Möglichkeit, einen persönlichen Bezug zu einem Erlebnis aufzuheben und von einer subjektiven Anschauung zu einer neuen Metaebene zu wechseln.

Eine ebenfalls therapeutisch gewünschte, örtliche Dissoziation ist der sogenannte „safe place“ („innerer Ruheort“). So kann beispielweise eine derartige unbewusste Dissoziation vor Lärm und Hektik an einem Unfallort schützen. Eine zeitliche Dissoziation ermöglicht zum Beispiel akute Schmerzen durch eine Zeitwanderung in die Vergangenheit zu verdrängen (Hansen 2010).

1.2.4.4 Suggestionen und ihre Wirkung unter Allgemeinanästhesie

Patienten in einem natürlichen Trancezustand sind durch eine subtile Form der Kommunikation erreichbar (Revenstorf 2001). Der Zustand ist durch eine veränderte Wahrnehmung, Kognition und Reaktion auf Suggestionen gekennzeichnet (Hansen 2010). Somit ist ein besonderes Feingefühl bei der Wortwahl aufzubringen.

So können vor allem Negativsuggestionen, welche im medizinischen Tagesablauf allgegenwärtig sind, Empfindungen wie Schmerz und Angst verstärken (Zech 2014). Des Weiteren können aber auch Suggestionen in Form von Positivsuggestionen im Gegensatz dazu motivierend, aufmunternd und sogar heilend wirken.

Wie also bereits erwähnt, können Menschen in einem Wachzustand oder auch unter Hypnose empfängnisbereit für Suggestionen sein. Wie verhält sich aber die Suggestibilität speziell bei Patienten unter Narkose? Und wie wirkt sie sich aus? Eine Vielzahl von Studien und Untersuchungen beschäftigen sich mit dieser Fragestellung. Dazu muss erwähnt werden, dass die konservative Definition einer Allgemeinanästhesie, also die vollständige Ausschaltung sämtlicher Wahrnehmungsleistungen und Bewusstseinsfunktionen, nur in den seltensten Fällen erreicht wird. Vielmehr handelt es sich um eine unterschiedlich intensive, graduelle Beeinflussung genau dieser Funktionen (Dauderer 2004).

Oftmals wird in diesem Zusammenhang der Begriff „awareness“ (aufmerksame Wachheit/bewusstes Wahrnehmen) genannt. Dabei wird eine „explicit memory“ (bei 0,2% aller Narkosen) von einer „implicit memory“ (bei 2 % aller Narkosen) unterschieden (Jones 1994). Während die explizite Erinnerung postoperativ erfolgt oder relativ einfach erfragt werden kann, lässt sich die implizite Wahrnehmung nur aufwendig über psychologische Tests nachweisen. Genau an diesem Punkt knüpft die therapeutische Suggestion neben verbalen Gedankenaufgaben und Verhaltensänderungen als eine von drei Testkategorien an. Die in diesem Zusammenhang durchgeführten Studien bestärken, aufgrund der beobachteten Effekte bei unterschiedlichsten Testungen, die Möglichkeit auf das Vorhandensein von unbewusster impliziter Informationsverarbeitung (Dauderer 2004).

Bereits 1965 teste Levinson die Wahrnehmung von Patienten während einer Allgemeinanästhesie. Hierbei wurden zehn Patienten intraoperativ Negativsuggestionen in Form einer simulierten Narkosekomplikation ausgesetzt. Einen Monat später wurden die Patienten hypnotisiert und in die Operationssituation zurückgeführt. Das Ergebnis war, dass vier Patienten, die während der Narkose gesprochenen Worte des Anästhesieteams, wiedergeben konnten. Weitere vier Patienten verfielen in einen Angstzustand und die Hypnose wurde abgebrochen. Nur zwei Patienten zeigten keine Reaktion (Levinson 1965). Das heißt, dass 8 von 10 Patienten die intraoperative Situation mitbekommen haben.

Weitere Studien beschäftigten sich spezifischer mit der Fragestellung, ob peri- und intraoperativ gezielt gerichtete positive Suggestionen den postoperativen Schmerz reduzieren können und ob man vielleicht infolge dessen die Menge an den zu verabreichenden Analgetika reduzieren könnte. An der West Chester University of Pennsylvania wurden in einer randomisierten, geblindeten und kontrollierten Studie die Effekte von hypnotisch-therapeutischen Suggestionen als Zusatz zur intravenösen Sedierung bei der Entfernung von Weisheitszähnen getestet. Die Menge an intraoperativ verabreichtem Propofol, die postoperativen Schmerzurteile der Patienten sowie die Menge an postoperativ verschriebenen Schmerzmitteln waren in der Behandlungsbedingung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert (Mackey 2010). Eine weitere Versuchsreihe führten McLintock et al. 1990 an 63 weiblichen Patienten während einer abdominalen Hysterektomie durch. Sie hörten intraoperativ über ein Tonband gesprochene, positive Suggestionen. Auch hier ergab sich innerhalb der ersten 24 Stunden postoperationem ein reduzierter Morphinbedarf der Patienten (McLintock 1990).

Varga testete 2007 in einer randomisierten, prospektiven Studie die Wirkung von psychologischer Unterstützung bei beatmeten Patienten. Ebenfalls wurden hierbei auf Prinzipien der hypnotischen Kommunikation basierende, positive Suggestionen genutzt. Die Unterstützung erfuhren die Patienten vor, während und direkt nach der Beatmung. Insgesamt wurden 60 Patienten untersucht, wobei 33 Patienten Suggestionen erhielten und 27 Patienten als Kontrollgruppe fungierten. Die Untersuchung ergab bei den unterstützten Patienten eine schnellere Beatmungsentwöhnung, einen verkürzten Krankenhausaufenthalt und eine höhere Überlebensrate. Es ergaben sich zusätzlich Unterschiede bei der Frage, ob die Suggestionen von einer Person oder von verschiedenen Personen gesprochen wurden, wobei sich hier ein positiveres Ergebnis für einen Ansprechpartner ergab (Varga 2007, Szilágyi 2007).

Eine aktuellere Studie (2014) von Varga et al. an der Semmelweis Universität Budapest bestätigt die Ergebnisse von 2007. Diese Untersuchung umfasste 39 Patienten (nach

Ausschluss endgültig 26 Patienten), wobei sie randomisierte positive Suggestionen in Form eines gesprochenen Textes oder eine entspannende Musikauswahl über einen Mp3-Player zu hören bekamen. Die Kontrollgruppe wurde nach den klassischen Regeln der Intensivmedizin betreut. Für die Suggestionen Gruppe mit dem gesprochenen Text ergaben sich eine signifikant niedrigere Dosierung an Benzodiazepinen, eine verkürzte Beatmungsdauer und ein verkürzter intensivstationärer Aufenthalt (Szilágyi 2014).

Eine aktuelle Meta-Analyse von 32 Studien, in denen während Operationen in Allgemeinanästhesie positive Suggestionen vom Band gespielt wurden, ergab eine deutliche und signifikante Reduzierung von Medikamenten und Übelkeit postoperativ (Rosendahl 2016). Außerdem scheinen motivierende Suggestionen auch eine verbessernde Wirkung auf das Wohlbefinden des Patienten zu haben. Diese Hinweise werden derzeit in einer multizentrischen Studie an 400 Patienten überprüft, wobei sich eine Bestätigung und zusätzlich eine Verminderung postoperativer Schmerzen abzeichnen.

2 Zielsetzung der Studie

Die Methodik und praktische Umsetzung der Studie wurden bewusst so gewählt, dass eine Integration in den intensivstationären Alltag für das Personal mit kleinstem Aufwand realisierbar ist. Ein positives Ergebnis der Studie würde bedeuten, dass mit einfachen Mitteln, wie zum Beispiel dem Hören einer Audioaufnahme, eine Verbesserung des postoperativen Zyklus und gegebenenfalls eine Reduktion oder Anpassung der postoperativen Medikation erreicht werden könnten.

Die vorliegende Arbeit wird in vier Teile gegliedert:

- I. Zum einen wird das Aufwachen von Patienten nach neurochirurgischen Eingriffen und einer Propofol-basierten Narkose (TIVA) differenziert betrachtet. Um eine Beurteilung der Erholung von cerebralen Funktionen nach TIVA zu ermöglichen, werden der zeitliche Verlauf der Vigilanz sowie ihre Beeinträchtigung und Wiedererholung innerhalb von 24 Stunden mit drei neurokognitiven Tests gemessen. Außerdem wird ermittelt, ob die postoperative Vigilanz von Einflussfaktoren wie Intervention, Geschlecht, Alter, Hirnhemisphäre, Tumorlokalisierung, Tumorgröße, OP-Dauer und intraoperativer Ödembildung beeinflusst wird.
- II. Ziel der vorliegenden Studie ist es herauszufinden, ob durch positive Suggestionen ein schnelleres Erwachen nach einer Operation unter Allgemeinanästhesie erreicht werden kann. Dabei wird auch die Wirkung weiterer Einflussfaktoren auf den primären Zielparameter Aufwachzeit untersucht. Auch hierbei werden Geschlecht, Alter, Hirnhemisphäre, Tumorlokalisierung, Tumorgröße, OP-Dauer und intraoperative Ödembildung als mögliche Einflussfaktoren definiert.
- III. Als weitere, sekundäre Zielgrößen der Intervention werden postoperativer Schmerz und Übelkeit ermittelt. Es wird untersucht, ob durch die Mitteilung von positiven Suggestionen, das postoperative Empfinden der Patienten positiv beeinflusst werden kann.

-
- IV. Falls die Heterogenität des Patientengutes und der Operationen die Ergebnisse der primären Zielgröße Aufwachzeit durch zu große Variabilität verfälschen würde, wird eine „Matched-Pair-Analyse“ durchgeführt, d.h., vergleichbare Patienten werden untersucht.

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie. Ein Ethikvotum wurde durch die Kommission des Universitätsklinikums Regensburg am 24.1.2012 (Nr. 12-101-0007, Vorsitzender: Prof. Dr. Ch. Stroszczyński) erteilt. Einen Tag vor Operation wurden die Patienten mündlich und schriftlich über Zweck, Dauer und Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Ein Widerruf war zu jedem Zeitpunkt möglich.

Im Rahmen der Studie wurde bei 40 Patienten, die sich einem neurochirurgischen Eingriff unterziehen mussten, das postoperative Aufwachen und Befinden untersucht. Um den Einfluss der intraoperativen Anästhetikagabe zu untersuchen, wurden wiederholt neuropsychologische Tests durchgeführt. Außerdem wurde untersucht ob das Aufwachen und die postoperative Vigilanz durch das Hören positiver Suggestionen beeinflusst werden kann.

Die Randomisierung in eine Interventions- und Kontrollgruppe erfolgte nach Ankunft auf der Intensivstation. Es wurden Briefumschläge, welche im Inneren mit I (Intervention) oder ohne Kennzeichnung (ohne Intervention) markiert waren, durch eine nicht in die Studie involvierte Person gezogen. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden bei der Ankunft auf der Intensivstation persönlich durch den Doktoranden begrüßt und hörten während des Aufwachens eine Audio-Aufnahme mit positiven Suggestionen. Die Patienten der Kontrollgruppe erfuhren diese Intervention nicht. Bei allen Patienten wurden prä- und postoperativ eine Beurteilung der Vigilanz durch neuropsychologische Tests durchgeführt und Daten zu Schmerz und Übelkeit erhoben sowie die Zeit bis zum Erwachen gemessen.

3.2 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien waren relevant für den Studieneinschluss:

- Neurochirurgische Operation mit Eröffnung des knöchernen Schädels (Kraniotomie), genauer bei Hirntumor oder Hirngefäßaneurysma
- Alter zwischen 18 und 70 Jahren
- ASA I-III, nach der Klassifizierung des körperlichen Zustandes entsprechend der American Society of Anesthesiologists

Nicht eingeschlossen werden konnten:

- Patienten mit vorbestehender Vigilanzminderung oder relevantem neurologischem Defizit
- Patienten mit Sprachbarriere
- Patienten mit schwerer Vorerkrankung, d.h. ASA IV-V

3.3 Standardisierung der Narkoseführung und des postoperativen Ablaufs

Narkoseführung:

Um ein Höchstmaß an Standardisierung zu erreichen, wurde Folgendes festgelegt: Die Narkose erfolgte als totale intravenöse Anästhesie (TIVA), eine Prämedikation mit Benzodiazepinen erfolgte nicht. Die Narkose wurde mit Fentanyl (0,2-0,3mg), Propofol (2-3mg/kg KG) und Rocuronium (0,5-0,6mg/kg KG) eingeleitet. Die Aufrechterhaltung erfolgte mit Remifentanyl (ca. 0,3 µg/kg KG/min) und Propofol (6-10 mg/kg KG/h) über Perfusoren. Die Narkosetiefe wurde mit Hilfe des Bispektralindex (BIS) überwacht. Der Bispectralindex ist ein statistisch basierter, empirisch abgeleiteter, komplexer Parameter, der über Signalanalysen eines mit wenigen Elektroden an der Stirn abgeleiteten EEGs geräteseitig errechnet wird (Kaul 2002, Kelley 2010). Ein Wert von 100 entspricht hierbei einem wachen Patienten. Bei ca. 70 ist der Patient tief sediert und für eine ausreichende Narkose zu Operationen wird ein BIS-Wert zwischen 40 und 60 angesehen. Im Rahmen der Studie wurde ein BIS von 40 +/- 5 angestrebt.

Analgetika:

Jeder Patient erhielt nach Maßgabe des betreuenden Anästhesisten als Nichtopioidanalgetikum Metamizol 1,25mg oder Parecoxib 40mg unter Beachtung von Kontraindikationen.

PONV-Prophylaxe:

Allen Patienten wurde zur Prophylaxe gegen operationsbedingtes Hirnödem Dexamethason 8 mg i.v. verabreicht, welches darüber hinaus antiemetische Effekte besitzt. Das Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen wurde zusätzlich mit dem Score nach Apfel ermittelt (Apfel 1999). Ab drei vorhandenen Risikofaktoren (Nichtraucher, weibliches Geschlecht, PONV-Anamnese, hoher postoperativ zu erwartender Opioidbedarf) erfolgte zusätzlich die Gabe von 4 mg Ondansetron als Antiemetikum.

Transport und Patientenaufnahme auf die Intensivstation:

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden postoperativ auf die neurochirurgische Intensivstation (St. 91) transportiert und dort nachbetreut. Die Propofoldosierung der letzten Stunde intraoperativ wurde für den Transport des beatmeten Patienten beibehalten.

Nach Ankunft auf der Intensivstation wurde der Patient an das Beatmungsgerät und zur kontinuierlichen, elektronischen Überwachung (Monitoring) an den Vitaldatenmonitor angeschlossen. Im Anschluss wurde der Patient durch das Krankenpflegepersonal gebettet und dann die Propofolgabe durch den Stationsarzt beendet. Dies war der Zeitpunkt des Beginns der Intervention.

3.4 Intervention

Die Intervention bestand aus positiven Suggestionen, zuerst nach persönlichem Ansprechen des Patienten (Teil 1), dann anhand einer Tonaufnahme (Teil 2, Text zusammengestellt und gesprochen durch Prof. Dr. Dr. Ernil Hansen), und schließlich mit einem erneuten, direkten Ansprechen nach dem ersten selbstständigen Atemzug (Teil 3). Musikalisch war der gesprochene Text des Bandes von dem Instrumentalstück „Going Home“ von Mark Knopfler untermalt.

Die Texte beinhalteten Worte der Beruhigung und positive Suggestionen gegen Schmerzen und Übelkeit. Die Suggestionen sollten außerdem den Patienten zum suffizienten Atmen und zu baldigem Erwachen anregen und ihm als Hilfe zur Reorientierung dienen.

(1) Erstes persönliches Ansprechen nach Abschalten der Sedierung:

Herr/ Frau

Hallo, ich bin ihr Arzt. Ich bin bei Ihnen.

Sie haben die Operation gut überstanden. Sie haben es geschafft.

Sie sind in Sicherheit. Alles ist gut.

Sie sind in unserer Fürsorge hier auf der Intensivstation. Wir sind für sie da.

Sie können jetzt aufatmen.

(2) Text der Intervention auf der Audio-Aufnahme:

*Es ist nun Zeit aufzuatmen
die Operation ist geschafft, die Heilung hat bereits begonnen.*

*Holen sie tief Luft, atmen Sie fest ein,
kräftig...tief...kräftig und tief
und immer weiter und weiter atmen, atmen Sie tief durch,
tauchen Sie auf und holen Sie fest Luft.
Achten Sie darauf, wie es langsam immer leichter und leichter wird tiefer und tiefer zu atmen.
Atmen Sie tief ein, gleichmäßig, atmen Sie ruhig durch.*

*Kommen Sie zurück ins Hier und Jetzt,
spüren Sie wie Ihre Kraft zurück kommt.*

*Schauen sie sich um, da ist ein Treppe
und Sie führt Stufe um Stufe aufwärts, höher und höher,
und mit jedem Schritt, wird es heller und heller, frischer und weiter
und der Nebel lichtet sich.
Sie sind wohl behütet, alles um Sie herum dient zu Ihrer Sicherheit;
die Menschen, die Sie umgeben, achten auf Sie.*

*Lenken Sie Ihre Aufmerksamkeit nun wieder von innen nach außen um aufzuwachen.
Nehmen Sie wahr... das Licht der Umgebung... die Töne und Geräusche im Raum,
Ihr weiches Bett, die Wärme auf der Haut die wiederkehrende Kraft.
Sehen Sie das Licht im Zimmer, hören Sie die Geräusche die Sie umgeben.*

*Spüren Sie Ihre Arme und Beine, Ihren ganzen Körper,
schmecken Sie mit Appetit, riechen Sie die frische Luft,
wachen Sie auf und werden aktiv.
Bewegen Sie Ihre Füße, Beine, Ihre Hände und Arme.*

*Ihre Kraft kehrt zurück, Sie könne nun aufwachen.
Sein Sie erfrischt und erholt, hungrig auf Neues.
Spüren Sie das wohlige Hungergefühl, wie der Appetit zurückkehrt.*

*Sie können sich rundum wohlfühlen
und wenn die richtige Zeit für sie gekommen ist, dann öffnen Sie jetzt die Augen,
erwachen Sie nun, mit regem und klarem Geist,
mit Zuversicht und Neugier in Wohlbefinden und Frische.*

(3) Zweites persönliches Ansprechen nach dem ersten Atemzug:

*Herr/ Frau
Hallo, ich bin ihr Arzt. Ich bin bei Ihnen.
Sie haben die Operation gut überstanden. Sie haben es geschafft.
Sie sind in Sicherheit. Alles ist gut.
Sie sind in unserer Fürsorge hier auf der Intensivstation. Wir sind für sie da.
Sie können jetzt aufwachen.*

3.5 Datenerfassung

Die Datenerfassung der Studie lässt sich zeitlich in vier Abschnitte unterteilen:

Am Vortag der Operation wurden die Patienten aufgeklärt und die neuropsychologischen Tests zum ersten Mal durchgeführt, um Ausgangswerte ohne medikamentösen Einfluss zu erhalten.

Daten bezüglich Aufwachzeiten und Parameter der suffizienten Atmung wurden während der Aufwachphase, also nach dem Abstellen der Sedierung bis zur Extubation, erhoben.

Abschnitt drei stellte die postoperative neuropsychologische Testung nach Extubation dar. In dieser Phase werden auch die postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) und der postoperative Schmerz anhand der numerischen Rating-Skala (NRS, 0= kein Schmerz, 10= maximal vorstellbarer Schmerz) erfragt.

Am ersten postoperativen Tag wurde erneut eine Testung durchgeführt, und der Patient zu seinem Befinden befragt (PONV, NRS). Des Weiteren wurde die Medikation (Analgetika und Antiemetika), die auf der Intensivstation verabreicht wurde, dokumentiert.

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe des in **Abb.4** dargestellten Dokumentationsblattes. Dieses beinhaltete außerdem die Diagnose des Patienten, die durchgeführte Operation mit Lokalisation und eventuelle präoperative Ausfälle bzw. neurologische Auffälligkeiten.

Schematische Darstellung der Testphasen:

Testphase 1 (Vortag der OP):	1	Patientenaufklärung und Vigilanztestung (Baseline)	
Testphase 2 (Aufwachphase):	2a	(Sedierung aus)	} Zeitpunkt BIS etCO ₂ artCO ₂
	2b	(erster Atemzug)	
	2c	(suffiziente Atmung)	
	2d	(Extubation)	
Testphase 3 (nach Extubation):	3a	(10 min nach Extubation)	} Vigilanztestung* PONV NRS
	3b	(30 min nach Extubation)	
	3c	(60 min nach Extubation)	
Testphase 4 (Folgetag der OP, nach ca. 22-26 Stunden <i>post extubationem</i>)	4	Vigilanztestung, PONV, NRS	

* In der Testphase 3 wurde der Trail Making Test erst nach 60 Minuten *post extubationem* durchgeführt, da regelhaft nach zehn Minuten bzw. 30 Minuten die Patienten noch zu stark benommen waren, um die motorischen Anforderungen des Tests zu erfüllen. Der

Regensburger Wortflüssigkeitstest und das Zahlennachsprechen wurden zu allen Zeitpunkten der Testphase 3 durchgeführt.

3.6 Neuropsychologische Tests

Um einen generellen kognitiven Status und kognitive Teilleistungen der Studienpatienten zu erheben, wurden drei etablierte neuropsychologische Tests eingesetzt. Die Tests wurden zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholt, um den klinischen Verlauf des Patientenzustandes erfassen zu können.

3.6.1 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Wortflüssigkeitsaufgaben werden in der neuropsychologischen Diagnostik zur Beurteilung des divergenten Denkens genutzt. Divergentes Denken ist flüssiges, originelles Denken, bei dem die Produktion möglichst vieler Lösungsmöglichkeiten angestrebt wird und ist somit subsumiert unter allgemeine Problemlösefähigkeit. Zudem haben sich Wortflüssigkeitsaufgaben zur Untersuchung hirngeschädigter Patienten als sehr sensitiv erwiesen.

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest RWT erfasst die verbale Flüssigkeit, wobei innerhalb von einer Minute nach bestimmten Regeln verbale Lösungen vom Patienten generiert werden müssen. Grundsätzlich besteht der RWT aus zwei Untertests zur formallexikalischen und zur semantischen Wortflüssigkeit sowie je einem Untertest zum Wechsel innerhalb formallexikalischer bzw. innerhalb semantischer Kategorien. Die Regeln für alle Untertests besagen, dass keine Eigen- und Ortsnamen genannt werden dürfen, und dass ein Wortstamm nicht mehrfach verwendet werden darf. Es werden nur Wörter gezählt, die der deutschen Schriftsprache entlehnt sind (Aschenbrenner 2000).

Bei allen Untertests wird die Summe der genannten Wörter abzüglich der Fehler als Rohwert für die statistische Berechnung festgehalten.

Im Rahmen der Studie wurde der Untertest „Flüssigkeitsparadigma formallexikalische Flüssigkeit“ eingesetzt. Für die formallexikalische Wortflüssigkeit sollte der Proband möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „B“ präoperativ am Vortag der Operation, „K“ nach zehn Minuten, „M“ nach 30 Minuten, „S“ nach 60 Minuten und „K“ postoperativ am Folgetag nennen (*Abb.5*).

3.6.2 Trail Making Test (TMT)

Seit den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts ist der Trail Making Test Bestandteil der Halstead-Reitan-Testbatterie (Reitan 1958), die vor allem in den USA über viele Jahrzehnte häufig als neuropsychologische Standard-Testbatterie eingesetzt wurde.

Der Test besteht aus den Teilen A und B, denen jeweils ein Übungsdurchgang vorausgeht. In Teil A soll der Proband die Zahlen 1 bis 25, die zufällig über ein DIN A4 Blatt verteilt sind, möglichst schnell miteinander aufsteigend verbinden. Hiermit soll die kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die visuomotorische Grundgeschwindigkeit erfasst werden. In Teil B müssen die Zahlen 1 bis 13 sowie die Buchstaben A bis L (ebenfalls über ein DIN A4 Blatt verteilt) abwechselnd und ebenfalls in aufsteigender Reihenfolge möglichst rasch verbunden werden (1-A-2-B-etc.). Mit dem Testteil B sollen zusätzlich zur Grundgeschwindigkeit sowohl die kognitive Umschaltfähigkeit bzw. die kognitive Flexibilität unter Zeitdruck als auch das Arbeitsgedächtnis überprüft werden.

Bei der Durchführung nach Reitan sind die einzigen Rohwerte des TMT die Sekunden, die der Patient oder die Patientin für die Bearbeitung der beiden Testteile braucht. Fehler werden nicht einzeln notiert, sondern im Verlauf korrigiert und erhöhen dadurch die Durchführungszeit. Folglich erübrigt sich eine getrennte Aufzeichnung der Fehler. Es gibt letztlich nur zwei Testroherte, die Durchführungszeiten für Teil A und Teil B.

In der Studie wurde Teil A des TMT benutzt und dieser zu drei Zeitpunkten durchgeführt. Präoperativ am Vortag der Operation, postoperativ 60 Minuten nach Extubation auf der Intensivstation und am Folgetag der Operation (**Abb. 6**).

3.6.3 Zahlennachsprechen (Digit Span Test, DST)

Die in der neurophysiologischen Diagnostik eingesetzte und ursprünglich englischsprachige Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS-IV) misst verschiedene Gedächtnisfunktionen (Wechsler 2008). Der Test stellt eine zuverlässige und fundierte Methode zur Beurteilung der geistigen Fähigkeiten in einem abgekürzten Format dar (Meyers 2013).

Der für die Studie verwendete Subtest Zahlennachsprechen aus der WAIS-IV misst das Arbeitsgedächtnis. Zahlennachsprechen vorwärts überprüft dabei die Kapazität des auditiv-mechanischen, seriellen Kurzzeitgedächtnisses im Sekundenbereich für Zahlen. Das Zahlennachsprechen rückwärts misst zusätzlich noch die Exekutivfunktionen des Arbeitsgedächtnisses, also die Koordination der erhaltenen Informationen (Rauschelbach 2007).

Dem Probanden werden Zahlenreihen von zunehmender Länge vorgelesen, die er im Anschluss nachsprechen soll. Die erste Reihe beginnt dreistellig, die längste Reihe beinhaltet neun Zahlen. Es werden immer zwei Reihen von gleicher Länge durchgeführt. Der Test wird abgebrochen wenn der Proband beide Zahlenreihen der gleichen Länge nicht korrekt wiedergeben kann. Anschließend wird Zahlennachsprechen rückwärts durchgeführt, wobei die vorgelesenen Zahlenreihen in umgekehrter Vorlesereihenfolge wiedergegeben werden müssen. Bei dem Test Zahlennachsprechen rückwärts besteht die erste Reihe aus zwei Zahlen und die letzte Reihe aus acht Zahlen. Es gelten ansonsten die gleichen Regeln. Für beide Bedingungen wird die Anzahl der richtig wiedergegebenen Zahlenreihen notiert.

In der vorliegenden Studie wurde der Test zu fünf Zeitpunkten durchgeführt. Präoperativ am Vortag der Operation, postoperativ zehn Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten nach Extubation auf der Intensivstation und am Folgetag der Operation (*Abb. 7*).

3.7 Weitere Parameter

3.7.1 Extubationszeit

Die Narkoseausleitung beginnt durch die Beendigung der Hypnotikazufuhr nach Überprüfung der vollständigen Erholung der neuromuskulären Blockade. Voraussetzung ist zusätzlich eine Normothermie und hämodynamische Stabilität.

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten ausschließlich auf der Intensivstation extubiert. Voraussetzung für die Extubation waren ein suffizient atmender Patient mit wiedererlangten Schutzreflexen. Zusätzlich wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt um Normokapnie und Normoxämie sicher zu stellen.

In der vorliegenden Studie wurde als **Aufwachzeit** der Zeitraum zwischen Ausschaltung der Sedierung und der Extubation definiert.

3.7.2 Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Übelkeit und Erbrechen nach einer Operation (Post Operative Nausea and Vomiting, PONV) sind typische und häufige Nebenwirkungen. Erbrechen nach einer Operation ist nicht nur unangenehm für den Patienten, sondern auch relevant für die Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum und die Balance des perioperativen Flüssigkeitshaushaltes.

Eine Risikostratifizierung der PONV lässt sich anhand des Apfel simplified risk scores erstellen. Sichere Risikofaktoren bilden hierbei (Gan 2014):

- weibliches Geschlecht 1Punkt
- Nichtraucher 1Punkt
- PONV-Anamnese 1Punkt
- vermuteter postoperativer Opiatbedarf 1Punkt

Die einzelnen Risikofaktoren werden addiert und wie folgt bewertet:

Anzahl vorhandener Risikofaktoren	PONV Inzidenz nach Apfel (gerundet)
0	10%
1	20%
2	40%
3	60%
4	80%

Im Rahmen der Studie erhielten die Patienten ab einem Risikoscore von 3 eine intraoperative Prophylaxe mit Ondansetron, zusätzlich zur Dexamethasongabe (auch zur Vermeidung einer operativ bedingten Hirnschwellung). Außerdem wurden die Patienten zu vier Zeitpunkten (zehn Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten nach Extubation auf der Intensivstation und am Folgetag der Operation) bezüglich Übelkeit und Erbrechen befragt bzw. beobachtet. Eine Behandlung erfolgte nach klinikinternem Standard und nach Maßgabe des betreuenden Anästhesisten.

3.7.3 Numerische Rating-Skala von Schmerz (NRS)

Schmerzen sind individuelle Erfahrung, die für Außenstehende nicht objektiv beurteilbar sind. Eine standardisierte Erhebung des postoperativen Schmerzniveaus ist notwendig, um eine angemessene Behandlung zu gewährleisten. Bewährt ist hierbei die numeric rating scale (NRS). Die Einschätzung der Schmerzintensität erfolgt durch den Patienten selbst, es wird lediglich die Schmerzintensität erfragt, die Schmerzqualität wird vernachlässigt. Den Anfang der Skala bildet die Schmerzfreiheit (0) das Ende beschreibt einen maximal vorstellbaren Schmerz (10). Als behandlungswürdig wird im klinischen Alltag eine NRS von ≥ 3 angesehen. Im Rahmen der Studie wurde der Patient 10, 30 und 60 Minuten nach der Operation, sowie am Folgetag nach seinem Schmerzniveau gefragt. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte nurse controlled nach Rücksprache mit dem Stationsarzt mit

Piritramid als intravenöser Bonus bzw. Metronidazol als Kurzinfusion (bei Fehlen von Kontraindikationen).

3.7.4 Kapnometrie und Blutgasanalyse

Die Kapnometrie ist ein medizinisches Verfahren zur Messung des Kohlenstoffdioxidgehalts der Ausatemluft eines Patienten. Als wesentlicher Bestandteil der medizinischen Überwachung (Monitoring) ist der endexpiratorische $p\text{CO}_2$ (etCO_2) der empfindlichste Parameter für eine suffiziente Spontanatmung im Sinne eines ausreichenden Atemminutenvolumen (Kretz 2008). Um diese zusätzlich zu klinischen Parametern (Anzahl und Tiefe der Atemzüge, Regelmäßigkeit) beurteilen zu können, erfolgte die Überwachung des etCO_2 kontinuierlich bis zum Zeitpunkt der Extubation.

Bei der Übernahme des Patienten auf die Intensivstation wurde außerdem eine Blutgasanalyse durchgeführt. Der hierbei ermittelte Blutgaswert für CO_2 wird in der Studie als artCO_2 (arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, auch arterieller $p\text{CO}_2$) aufgeführt. Ziel war es eine Hyperkapnie (insuffiziente Atmung/Beatmung) auszuschließen und auch eine Hypokapnie im Sinne einer Hyperventilation zu vermeiden.

3.8 Datenaufarbeitung und Statistik

Für die Analyse erfolgte das Umrechnen der Testergebnisse (Scorewerte) von RWT, DST und TMT in z-Werte. z-Werte stellen alters- und geschlechtsbasierte normierte Daten dar, die anhand populationsbasierter Normdaten erhoben werden (Lezak 2012). Hierbei bedeutet ein z-Wert von -1, dass die individuelle Leistung unterhalb einer Standardabweichung einer gesunden, alters- und geschlechtsangepassten Population liegt. Im Rahmen der Studie wird ab einem z-Wert von -1 von „eingeschränkter Testleistung“ gesprochen. Um zusätzlich eine Beurteilung unabhängig von der individuellen Leistungsfähigkeit des Patienten zu erhalten, wurden die Durchführungszeiten und Ergebnisse für jeden einzelnen Patienten in Prozent vom Ausgangswert umgerechnet, wobei die Ergebnisse vom Vortag der OP als 100% (Referenzgröße) festgelegt wurden.

Biometrische Daten und Studienergebnisse wurden tabellarisch unter Angabe von Häufigkeiten und Mittelwerten (mit Standardabweichungen) dargestellt, zusätzlich wurden Maxima und Minima ermittelt. Die Darstellung erfolgte außerdem deskriptiv mit absoluten

und prozentualen Häufigkeiten. Zur besseren Visualisierung erfolgte außerdem eine beschreibende Darstellung mit Balkendiagrammen (Mittelwerte und SD).

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS in der Version 25.0 durchgeführt.

3.8.1 Einfluss der Propofolgabe auf die neuropsychologische Testung

In einer ersten Datenanalyse wurden die Ergebnisse aller Patienten, ohne Abhängigkeit von der Zugehörigkeit in Interventions- bzw. Kontrollgruppe betrachtet. Hierbei sollte der Einfluss der intraoperativen Propofolgabe auf die Aufwachzeit und die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung beurteilt werden. Um eventuelle Einflüsse von Tumorlokalisierung und Operationsseite einschätzen zu können, wurden zusätzlich Subgruppen von Patienten gebildet, bei denen diese Parameter einen maßgeblichen Einfluss auf die neuropsychologischen Tests vermuten ließen (linksseitige oder frontale Lokalisation).

Die Variablen wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors Test auf Normalverteilung überprüft. Parametrische Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt und zwischen den Gruppen mit einer ANOVA (Analysis of Variance) verglichen. Posthoc erfolgte ein paarweiser Vergleich mit dem T-Test für abhängige bzw. unabhängige Parameter. Nichtparametrische Daten (TMT) wurden als Median mit Interquartilsrange (IQR) dargestellt. Gruppen wurden hier mit dem Wilcoxon rank-sum-Test verglichen. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem $p \leq 0.05$ gewertet.

3.8.2 Multivariate Analyse

Zur Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Aufwachzeit und auf die Veränderung neurokognitiver Tests wurden Multivarianzanalysen durchgeführt:

- bezüglich der primären Zielgröße Aufwachzeit

Als mögliche Einflussfaktoren wurden als unabhängige Variablen in die Analyse aufgenommen:

- Alter der Patienten gruppiert in über und unter 60-Jährige
- Geschlecht
- Operationsdauer
- Operationsseite
- Tumorlokalisierung, unterschieden in frontal, temporal, parietal und hintere Schädelgrube

- Tumorgöße. Das Tumolvolumen wurde unterschieden in >10ml und <10ml.
- das Vorhandensein eines Ödems
- die Anwendung der Intervention (intraoperative Suggestionen)

bezüglich der abhängigen Variablen:

- Aufwachzeit
- Veränderung des RWT Scores nach 1h
- Veränderung des RWT Scores nach 24h
- Veränderung des DST Scores nach 1h
- Veränderung des DST Scores nach 24h
- Veränderung des TMT Scores nach 1h
- Veränderung des TMT Scores nach 24h
- Veränderung des RWT z-Scores nach 1h
- Veränderung des RWT z-Scores nach 24h
- Veränderung des DST z-Scores nach 1h
- Veränderung des DST z-Scores nach 24h
- Veränderung des TMT z-Scores nach 1h
- Veränderung des TMT z-Scores nach 24h

Aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl von 35 für die Auswertung verbliebenen Patienten wurden mittels „forward selection“ die Prädiktoren gesucht, die einen signifikanten Zusammenhang zu den abhängigen Variablen zeigen, um ein Overfitting zu vermeiden. Da die Veränderung eines Scores auch stark abhängig von dem Ausgangswert ist, wurde zusätzlich in jedes Modell auch der jeweilige prä-Wert mit aufgenommen.

Als Modelle wurden multiple lineare Regressionen gerechnet. Ein p-Wert <0.05 wurde dabei als signifikant erachtet.

3.8.3 Matched pair Analyse

In der anschließenden matched pair Analyse mussten Patienten in mindestens 3 der 6 Kategorien (Alter, Geschlecht, Operationsseite, Tumorgöße, Tumorlokalisierung und Ödembildung) übereinstimmen. Vorrangig wurde nach Übereinstimmung in Geschlecht und Tumorlokalisierung gesucht, weil diese Faktoren die größten Unterschiede in der

Extubationszeit zeigten, d.h. den größten Einfluss darauf hatten. Der Einfluss der Intervention innerhalb der gebildeten Gruppen wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentest berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

In dieser Studie wurden insgesamt 40 Patienten untersucht, welche alle die Einschlusskriterien erfüllten. 20 Patienten wurden in die Interventionsgruppe, 20 in die Kontrollgruppe randomisiert. *Abb.8* zeigt das Flussdiagramm der Patientenrekrutierung und -auswertung.

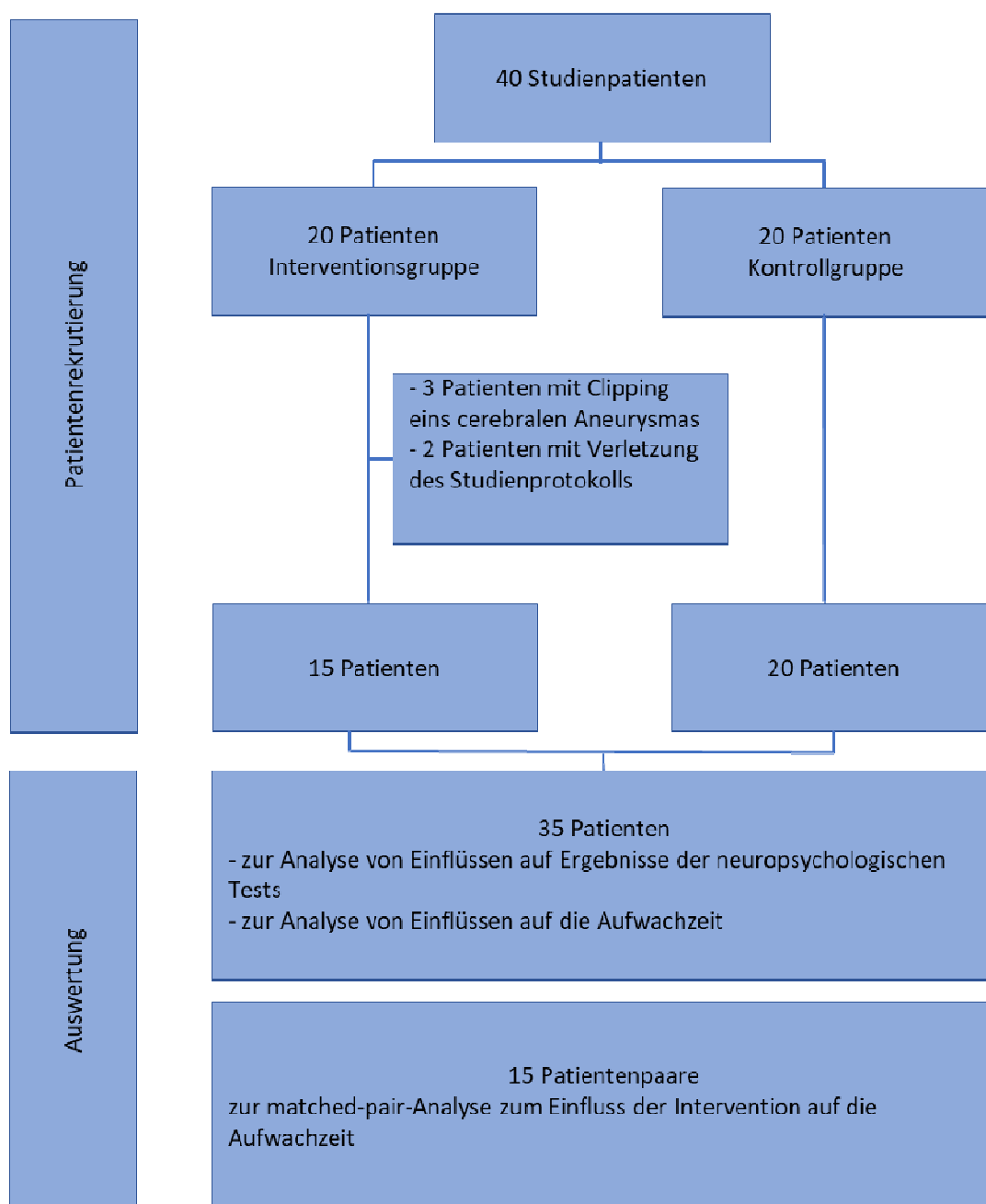


Abb.8 Flussdiagramm zur Patientenrekrutierung und -auswertung

Aufgrund der deutlich längeren Operationszeit und um ein Vielfaches längeren Extubationszeit der drei Patienten mit Operationen bei cerebralen Gefäßaneurysmen im Vergleich zu den Patienten mit Tumoroperationen, wurden diese Patienten aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei zwei weiteren Patienten wurde das Studienprotokoll nicht korrekt eingehalten, was zum Studienausschluss führte. Dadurch ergaben sich 15 Patienten in der Interventionsgruppe (42,9%) und 20 Patienten in der Kontrollgruppe (57,1%).

Eine Übersicht über die Patientencharakteristika gibt *Tab.1*.

	Gesamt	Interventions- gruppe	Kontroll- gruppe	<i>p-Wert</i>
Patientenzahl	35 (100%)	15 (43%)	20 (57%)	
Geschlecht				
weiblich	23 (65,7%)	10 (67%)	13 (65%)	
männlich	12 (34,3%)	5 (33%)	7 (35%)	
Patientenalter (J) < 60 Jahre	55,4±15,4 19 (54,3%)	53,8±13,9 9 (60%)	56,7±16,7 10 (50%)	0,586
≥ 60 Jahre	16 (45,7%)	6 (40%)	10 (50%)	
OP Zeit (min)	195±787	220±86	177±67	0,122
Anästhesiezeit (min)	349±86	373±101	327±68	0,147
Tumorlokalisation:				
1 – frontal	15 (43%)	7 (47%)	8 (40%)	
2 – temporal	8 (23%)	4 (27%)	4 (20%)	
3 – parietal	3 (9%)	1 (7%)	2 (10%)	
4 – HSG nicht-frontal	9 (25%) (57%)	3 (20%) (53%)	6 (30%) (60%)	
Operationsseite:				
links	9 (26%)	5 (33%)	4 (20%)	
nicht-links	26 (74%)	10 (67%)	16 (80%)	
Tumorvolumen:				
<10mL	26 (74%)	11 (73%)	15 (75%)	
≥10mL	9 (26%)	4 (27%)	5 (25%)	
Ödem:				
ohne Ödem	28 (80%)	13 (87%)	15 (75%)	
mit Ödem	7 (20%)	2 (13%)	5 (25%)	

Tab.1 Übersicht zur Charakterisierung des Patientenguts

Angegeben sind absolute und relative Häufigkeiten (%) der einzelnen Merkmale in Bezug auf die gesamte Studienpopulation (N=35).

Von den 35 Patienten waren 23 (65,7%) weiblich und 12 (34,3%) männlich. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 55,4 Jahre. Entsprechend des Medians bei 59 Jahren wurden zwei Altersgruppen gebildet: 45,7% (N=16) der Patienten waren ≥ 60 Jahre alt und 54,3% (N=19) waren < 60 Jahre alt. Die Operationszeit, gerechnet als Schnitt-Naht-Zeit, lag zwischen 70 und 350 Minuten, im Mittel bei etwa 3 Stunden 15 Minuten. Die Anästhesiezeit, gerechnet als Zeit zwischen Narkoseeinleitung und Abschalten der Propofolsedierung, lag zwischen 4 Std. 3 min und 10 Std. 32 min, im Mittel bei 5 Std. 49 min. Sie umfasste in dieser Studie nicht nur die Narkose während der Hirnoperation, sondern zusätzlich die postoperative Propofolsedierung für Transport und Ankunft auf der Intensivstation.

Tumor- und Operationslokalisation: 42,9% (n=15) der Operationen fanden in der Frontalregion des Gehirns statt. Weitere 22,9% (n=8) der Eingriffe wurden temporal und 8,6% (n=3) wurden parietal durchgeführt. 25,7% (n=9) der Kraniotomien wurden in der hinteren Schädelgrube (HSG) durchgeführt.

Tumolvolumen: Das Tumolvolumen wurde nach folgender Formel berechnet: $\frac{1}{2}$ Länge x Breite x Höhe. Demnach war bei 74,3% (n=26) das Volumen < 10 ml; 25,7% (n=9) der Patienten waren an einem Tumor mit einem Volumen > 10 ml erkrankt.

Auftreten eines Hirnödems: Bei 20% (n=7) der Patienten kam es intraoperativ zu einer Ödembildung.

Die Patienten der beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant in der Geschlechts- und Altersverteilung, in der Tumorlokalisation und -größe und dem Anteil mit Ödembildung. Kontroll- und Interventionsgruppe unterschieden sich in Operationszeit und Anästhesiezeit, jedoch nicht signifikant. In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Operationsdauer 2 Std. 57 min, in der Interventionsgruppe war sie mit einem Mittelwert von 3 Std. 40 min um etwa 43 Minuten länger ($p=0,122$). Die Patienten waren in der Kontrollgruppe durchschnittlich für 5 Std. 27 min dem Propofol ausgesetzt, in der Interventionsgruppe 6 Std. 13 min.

4.2 Postoperative Erholung neurokognitiver Tests

Im Rahmen der Studie wurden drei verschiedene neuropsychologische Tests durchgeführt. Die mehrfache Wiederholung innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden erlaubte eine Beurteilung der Erholung der cerebralen Funktionen nach Propofol-basierter Narkose bei neurochirurgischen Eingriffen.

4.2.1 RWT

Der RWT wurde am Vortag der Operation 10 min, 30 min und 60 min nach Extubation und am Folgetag der Operation durchgeführt, die Ergebnisse in **Abb.9** sind als z-Werte, d.h. alters- und geschlechtsnormiert, angegeben.

Der Ausgangswert (präoperativ) des RWT war 9.26 ± 3.37 . Der entsprechende z-Wert betrug -0.91 und lag somit nahe der Untergrenze des Normwertes. Postoperativ, d.h. nach Propofolgabe, war die Wortflüssigkeit signifikant beeinträchtigt (**Abb.9**). 10min nach Extubation ergab der RWT einen Wert von 30% des Ausgangswerts. 60 min nach Extubation ergab sich eine Erhöhung der Leistungsfähigkeit der Patienten auf 50 % des Ausgangswerts und damit keine signifikante Verbesserung ($p=0,057$). Am Folgetag der Operation war die Leistungsfähigkeit wieder bei 87% (8.06 ± 3.75 , $z = -1.29 \pm 0.88$), jedoch immer noch signifikant abweichend vom Ausgangswert ($p=0,009$). 11 der betroffenen Patienten konnten den RWT innerhalb der ersten Stunde nicht durchführen (Punktzahl 0). Auch nach Ausscheiden dieser Patienten aus der Analyse bleiben die Unterschiede prä- und postoperativ signifikant.

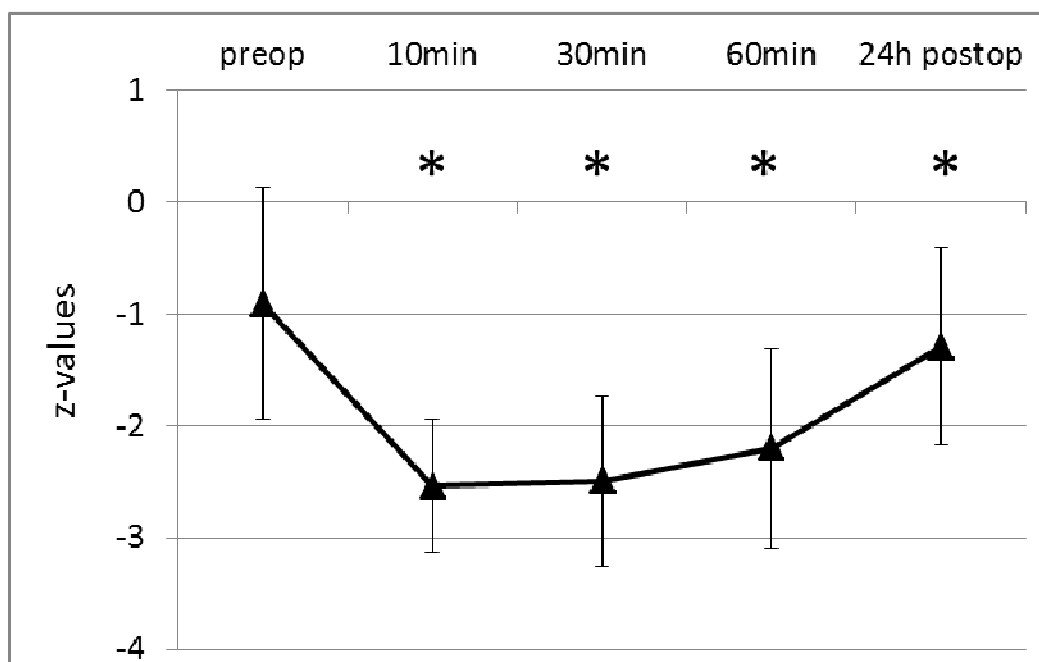


Abb.9 RWT vor und nach Propofolgabe

Die lexikale Wortflüssigkeit wurde mit dem RWT zu fünf Zeitpunkten getestet. Angegeben sind Mittelwerte und SD des z-Werts. Die Differenz zum präoperativen Wert wurde bei einem $p < 0.05$ im Student-T-Test als signifikant (*) angesehen.

4.2.2 TMT

Der TMT wurde am Vortag der Operation 60 min nach Extubation und am Folgetag der Operation durchgeführt. Der Ausgangswert lag bei 32 Sekunden mit einem z-Wert von -0,88 noch innerhalb des Normbereichs. Nur 21 der getesteten 35 Patienten waren 60 min nach Extubation motorisch in der Lage den Test durchzuführen und konnten somit in der Analyse bewertet werden. Die Ergebnisse der verbliebenen 21 Patienten sind in **Abb.10** als z-Werte, d.h. alters- und geschlechtsnormiert, angegeben.

Der entsprechende Ausgangs-z-Wert lag bei -0,17. Nach Narkose, d.h. nach Propofolgabe, zeigte sich im TMT eine signifikante Beeinträchtigung. 60 min nach Extubation benötigen die Patienten durchschnittlich die doppelte Zeit zur Testdurchführung (88s, $z = -5.54$, $p = 0,000$). Da die Werte nicht normalverteilt waren, wurde die Signifikanz mit dem Wilkoxon-Rangsummen-Test analysiert. Nach 24 Stunden war die Leistungsfähigkeit wieder rehabilitiert ($z = -0,02$).

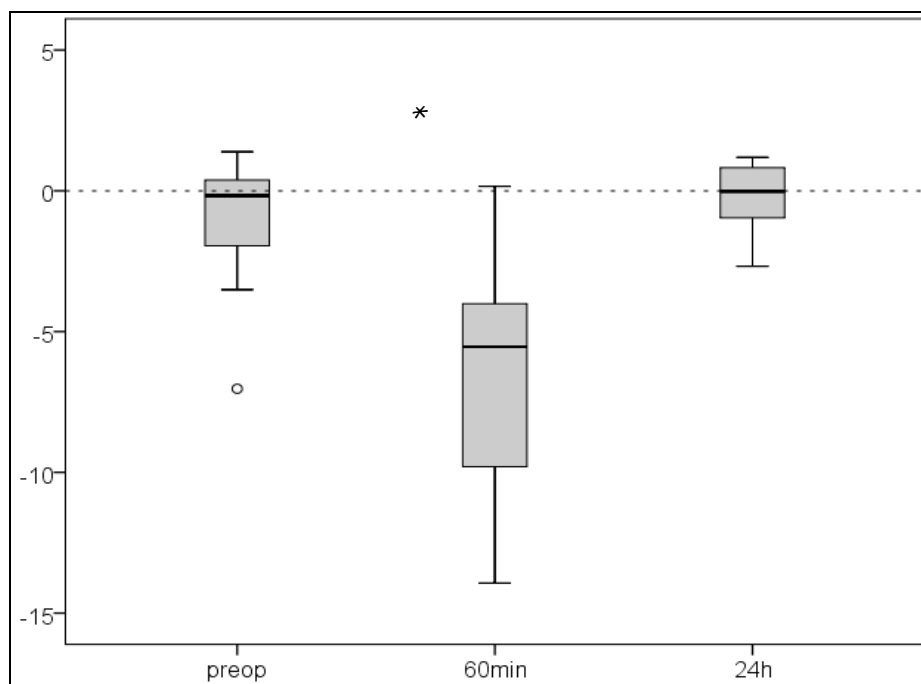


Abb.10 TMT vor und nach Propofolgabe

Die Fähigkeit zufällig über ein Blatt Papier verteilte Zahlen zu verbinden, wurde vor der Operation und 1h bzw. 24h danach getestet. Angegeben werden Mediane und IQR des z-Werts der 21 Patienten, die in der Lage waren den Test nach einer Stunde auszuführen. Die Differenz zum Ausgangswert wurde bei einem $p < 0.05$ im Wilkoxon-Rangsummentest als signifikant (*) angesehen.

4.2.3 DST

Das Zahlennachsprechen wurde am Vortag der Operation 10 min, 30 min und 60 min nach Extubation und am Folgetag der Operation durchgeführt, die Ergebnisse in **Abb.11** sind als z-Werte, d.h. alters- und geschlechtsnormiert, angegeben.

Der Ausgangswert im Zahlennachsprechen betrug $13,46 \pm 3,23$ mit einem z-Wert von $-0,53$ innerhalb des Normbereichs. Die Propofolanästhesie hat die Leistungsfähigkeit signifikant beeinträchtigt. 10 min nach Extubation war der Testwert durchschnittlich auf 41% des Ausgangswerts reduziert. Nach 60 min war die Leistungsfähigkeit bei durchschnittlich 55% und somit signifikant verbessert ($p = 0,003$). Am Folgetag war die Leistungsfähigkeit im Zahlennachsprechen mit 86% ($11,57 \pm 3,18$, $z = -1,12 \pm 0,97$) wieder erreicht, jedoch weiterhin signifikant abweichend vom Ausgangswert ($p = 0,000$). Sieben Patienten waren postoperativ innerhalb der ersten 60 min nach Extubation nicht in der Lage das Zahlennachsprechen durchzuführen. Nach Ausscheiden der entsprechenden Patienten bleiben die Ergebnisse ebenfalls signifikant ($p = 0,000 - 0,006$).

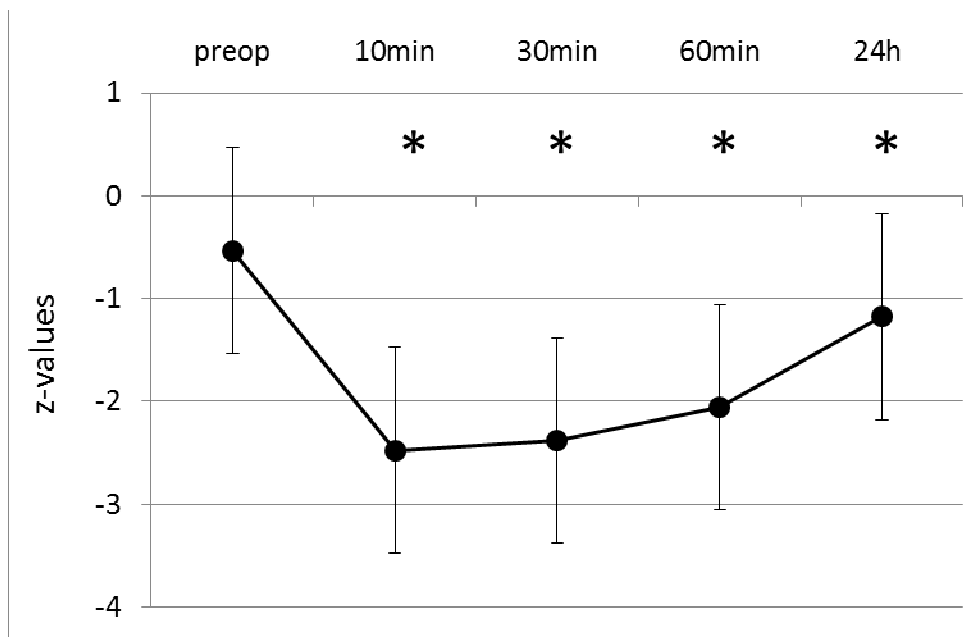


Abb.11 Zahlennachsprechen vor und nach Propofolgabe

Das Wiederholen von Ziffernfolgen vorwärts und rückwärts wurde mit dem DST zu fünf Zeitpunkten getestet. Angegeben werden Mittelwerte und SD des z-Werts, als signifikant* gilt $p < 0.05$ beim Vergleich mit dem präoperativen Wert.

4.2.4 Einflussfaktoren

Da die Einschränkung der neurokognitiven Funktion auch noch 24 Stunden nach Gabe des „kurzwirksamen“ Anästhetikums Propofol besonders bemerkenswert ist, wurden die Testergebnisse von RWT und DST zu diesem Zeitpunkt bezüglich des Einflusses von Geschlecht, Alter, operierter Hemisphäre und Tumorlokalisation untersucht. Damit sollte geklärt werden, ob die Beeinträchtigung auf andere Faktoren als die Propofolgabe, z.B. die Tumorerkrankung und die Tumoroperation, zurückzuführen ist. Die Ergebnisse sind in **Tab.2** zusammengefasst. In dieser Tabelle wird die frontale Tumorlokalisation und die linksseitige Operation gesondert betrachtet, da der linke Mittellappen besonders wichtig für die Durchführung des RWT ist und der linke dorsolaterale präfrontale Cortex für den DST. Mit Student-T-Test wurden sowohl die Signifikanz von Unterschieden innerhalb der Gruppen zwischen präoperativem und 24 Std.-postoperativem Wert geprüft (p-Werte rechts von den z-Werten) als auch Unterschiede zwischen den Gruppen (p-Werte unterhalb der z-Werte).

Geschlecht:

Es konnten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt werden.

	RWT			DST		
	prä	24h	<i>p</i> *	prä	24h	<i>p</i> *
Alle Patienten (N=35)	-0.91	-1.29	<i>0.009</i>	-0.53	-1.12	<i>0.004</i>
<60 Jahre (N=19)	-1.10	-1.40	<i>0.265</i>	-0.67	-1.00	<i>0.460</i>
≥60 Jahre (N=16)	-0.35	-1.15	<i>0.009</i>	-0.33	-0.99	<i>0.010</i>
<i>p</i> **	<i>0.043</i>	<i>0.379</i>		<i>0.503</i>	<i>0.821</i>	
Linksseitig operiert (N=9)	-1.44	-2.08	<i>0.100</i>	-0.59	-0.85	<i>0.609</i>
Andere OP-Seite (N=26)	-0.72	-1.02	<i>0.053</i>	-0.51	-1.22	<i>0.001</i>
<i>p</i> **	<i>0.070</i>	<i>0.001</i>		<i>0.832</i>	<i>0.336</i>	
Tumor frontal (N=8)	-0.64	-1.34	<i>0.097</i>	-0.75	-1.21	<i>0.414</i>
ohne frontal (N=27)	-0.99	-1.28	<i>0.054</i>	-0.47	-1.10	<i>0.004</i>
<i>p</i> **	<i>0.406</i>	<i>0.877</i>		<i>0.46</i>	<i>0.78</i>	

Tab.2 Einfluss von Alter, Tumorlokalisation und Operationsseite auf RWT und DST
Angegeben sind die Mittelwerte der z-Werte.

RWT= lexikaler Wortflüssigkeitstest, DST= Digit Span Test= Zahlennachsprechen
Statistische Analyse von unabhängigen (*p***) und abhängigen (*p**) Variablen mit dem Student-T-Test

Alter:

Das Alter zeigte einen Einfluss auf die Testergebnisse. Sowohl bei den jüngeren (<60 Jahre) als auch bei den älteren (>60 Jahre) Patienten waren die Leistungen im RWT und DST auch noch 24 Stunden nach der Extubation eingeschränkt (z-Score < -1) und niedriger als die Ausgangswerte, jedoch nur bei den Älteren signifikant. Allerdings lag der Ausgangswert bei den jüngeren Patienten niedriger als bei den älteren (>60 Jahre). Im RWT war dieser Unterschied signifikant ($p = 0,043$). Mit einem z-Wert von -1,10 lag er hier bei den Jüngeren außerhalb des alters- und geschlechtskorrigierten Normbereichs. Vermutlich war der Unterschied zum Ausgangswert aufgrund des besseren Ausgangsniveaus nur bei den älteren Patienten signifikant.

Hirnhemisphäre:

Es ergaben sich Unterschiede in der neurokognitiven Leistungsfähigkeit im Bezug auf die betroffene Hirnhemisphäre, jedoch nur in den Ausgangswerten und nicht in der Beeinträchtigung nach 24 Stunden. Patienten mit operativen Eingriffen beziehungsweise Tumoren in der linken Hirnhemisphäre begannen im Gegensatz zu Patienten mit Eingriffen in der rechten Hemisphäre mit einem niedrigeren Ausgangswert, im RWT mit einem Wert außerhalb des Normbereichs ($z = -1,44$). Die Unterschiede waren jedoch, vermutlich aufgrund der kleinen Testgruppe, nicht signifikant. Die Verschlechterung in beiden Tests noch nach 24 Stunden war nicht auf die linksseitig operierten Patienten beschränkt, sondern blieb auch nach Ausschluss der Linksoperierten deutlich (RWT: $p = 0,053$) oder signifikant (DST: $p = 0,001$), wie in der Gesamtpopulation. Die Bedeutung der Operationsseite war nur für den 24-Std.-Wert d im RWT signifikant ($p = 0,001$ bei einem z-Wert der Linksoperierten von -2,08), voraussichtlich wegen des schon deutlich eingeschränkten Ausgangswertes von $z = -1,44$.

Tumorlokalisation:

Bei unterschiedlicher Tumorlokalisation, wobei dem Frontalhirn bei beiden Tests die größte Bedeutung zukommt, waren weder die Ausgangswerte noch die 24-Std-Werte signifikant unterschiedlich. Auch hier blieb nach Ausschluss der Patienten mit Operation am Frontalhirn der Unterschied zwischen präoperativem Ausgangswert und postoperativem 24-Std-Wert deutlich (RWT: $p = 0,054$) bzw. signifikant (DST: $p = 0,004$) wie in der Gesamtpopulation.

Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die drei neurokognitiven Tests:

Zusätzlich zu den oben behandelten vier Einflussfaktoren wurden in einer Multivarianzanalyse auch noch die Faktoren Tumorgröße, Operationsdauer, intraoperative Ödembildung, die Intervention, d.h. die Gabe positiver Suggestionen in der Narkoseausleitungsphase, und der präoperative Wert eingeschlossen. Es ergaben sich nur wenige signifikante Korrelationen (**Tab.3**).

Prädiktor	Δz RWT1Std		Δz RWT24Std		Δz DST1Std		Δz DST24Std		Δz TMT1Std		Δz TMT24Std	
	RK	p	RK	p	RK	p	RK	p	RK	p	RK	p
Alter	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Geschl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OPdauer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OPseite	-	-	-0.74	0.06	-	-	-	-	-	-	-	-
Tumor-lokalisat.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tumorgr.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ödem	-	-	-	-	-	-	-	-	-4.29	0.036	-	-
Interv.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Präop	0,56	<0,001	0,56	<0,001	0,86	<0,001	0,70	<0,001	-	-	-	-

Tab.3 Multivarianzanalyse von Einflussfaktoren auf die neurokognitiven Tests

Angegeben sind der Korrelationskoeffizient B (RK) und der p -Wert (p) für nachgewiesene Zusammenhänge zwischen den Faktoren (linke Spalte) und der Veränderung der z -Werte zum Ausgangswert nach einer und nach 24 Std. für

RWT= lexikaler Wortflüssigkeitstest, DST= Digit Span Test= Zahlennachsprechen, TMT= Trail making test.

Für den RWT und den DST zeigte sich nur der präoperative Ausgangswert als signifikanter Prädiktor für die Veränderung nach einer und nach 24 Stunden. Es gab einen Trend ($p=0,06$), dass im RWT 24-Std.-Wert die Veränderung zum Ausgangswert, d.h. der Anstieg von -1,44 auf -2,08 im z -Wert, neben dem erhöhten Ausgangswert auch der Befall und die Operation der linken Hemisphäre eine Rolle spielen. Für den TMT war nur das Auftreten eines Ödems ein signifikanter Prädiktor für die Propofol-bedingte Einschränkung einer Stunde nach Extubation, nicht aber der Ausgangswert.

4.3 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Aufwachzeit

Entsprechend des Zieles II (s. S.21) der Studie wurden Einflussfaktoren auf den primären Zielparameter Aufwachzeit untersucht, insbesondere die Wirkung einer Intervention, durch Gabe positiver Suggestionen in der Narkoseausleitungsphase.

4.3.1 Multivariate Analyse

Wie **Tab.4** zeigt wurde als einzig statistisch signifikanter Einflussfaktor mit einem Regressionskoeffizient B von 15,3 und einem 95%-CI von 0,2-30,4 das Patientengeschlecht ermittelt ($p = 0,047$). Variablen mit leeren Zellen haben keinen signifikanten Zusammenhang zeigen können. Der Regressionskoeffizient zeigt den linearen Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen (linke Spalte) und der abhängigen Variablen „Aufwachzeit“ an.

Prädiktor	Aufwachzeit	
	Korrelationskoeff. B (95%-CI)	p-Wert
Alter	-	-
Geschlecht (m)	15.3 (0.2, 30.4)	0.047
OP- Dauer	-	-
OP- Seite	-	-
Tumorlokalisation	-	-
Tumorgröße	-	-
Ödem	-	-
Intervention	-	-

Tab.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse der möglichen Einflussfaktoren

Bei OP-Seite wurden Operationen an der linken Hemisphäre von den Übrigen, bei der Tumorlokalisation Frontalhirnoperationen von den Übrigen unterschieden, bei der Tumorgröße ein Volumen von >10mL oder < 10mL.

4.3.2 Einfluss einzelner Faktoren auf die Aufwachzeit

Auch die univariate Analyse ergab, dass außer dem Geschlecht kein Faktor einen signifikanten Einfluss auf die Aufwachzeit hatte (*Tab.5*).

	Aufwachzeit [min] Mittelwert \pm SD	p-Wert
Intervention		
Interventionsgruppe	41,7 \pm 19,3	0,638
Kontrollgruppe	38,2 \pm 24,7	
Patientengeschlecht:		
weiblich	33,7 \pm 19,0	0,041
männlich	51,3 \pm 24,3	
Patientenalter:		
\leq 60 Jahre	39,2 \pm 18,0	0,880
\geq 60 Jahre	40,4 \pm 27,2	
Tumorlokalisation:		
frontal	35,0 \pm 22,0	0,285
temporal	44,1 \pm 17,2	
parietal	17,7 \pm 2,5	
HSG	51,0 \pm 25,0	
nicht frontal		
Operationsseite:		
links	36,1 \pm 21,7	0,577
Nicht-links	41,0 \pm 22,8	
Tumorvolumen:		
< 10ml	39,7 \pm 21,6	0,995
> 10ml	39,7 \pm 25,5	
Ödembildung:		
ohne Ödem	40,1 \pm 20,2	0,880
mit Ödem	38,1 \pm 31,4	

Tab.5 Einfluss einzelner Faktoren auf die Aufwachzeit

Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen sowie der p-Wert aus dem Student-t-Test, der bei $<0,05$ als signifikant angesehen wurde.

Insbesondere zeigte die **Intervention**, d.h. die Gabe positiver Suggestionen in der Aufwachphase, keinen Effekt (*Abb.5*). Die durchschnittliche Aufwachzeit in der Interventionsgruppe betrug 41,7 min und 38,2 min in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus lag

die kürzeste Aufwachzeit in der Interventionsgruppe bei 11 min und die längste Zeit bei 74 min. In der Kontrollgruppe betragen dieselben Zeiten 10 min und 95 min. Allerdings weist die große Streubreite der Werte auf eine hohe Heterogenität der Patienten hin, die deshalb anschließend in einer matched-pair-Analyse verringert wurde (s. Kapitel 4.5).

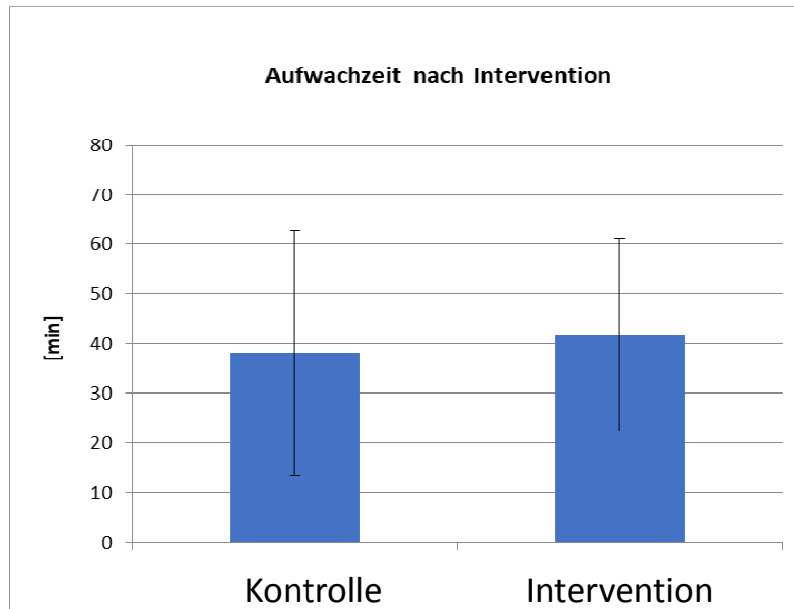


Abb.12 Einfluss positiver Suggestionen in der Aufwachphase auf die Aufwachzeit

Sowohl der Vergleich zweier Altersgruppen, nämlich $<$ und $>$ 60 Jahre, (**Tab. 5**) als auch die Korrelationsanalyse (**Abb.13**) ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen **Patientenalter** und Aufwachzeit, nur einen Trend zu einer leichten Verzögerung im Alter.

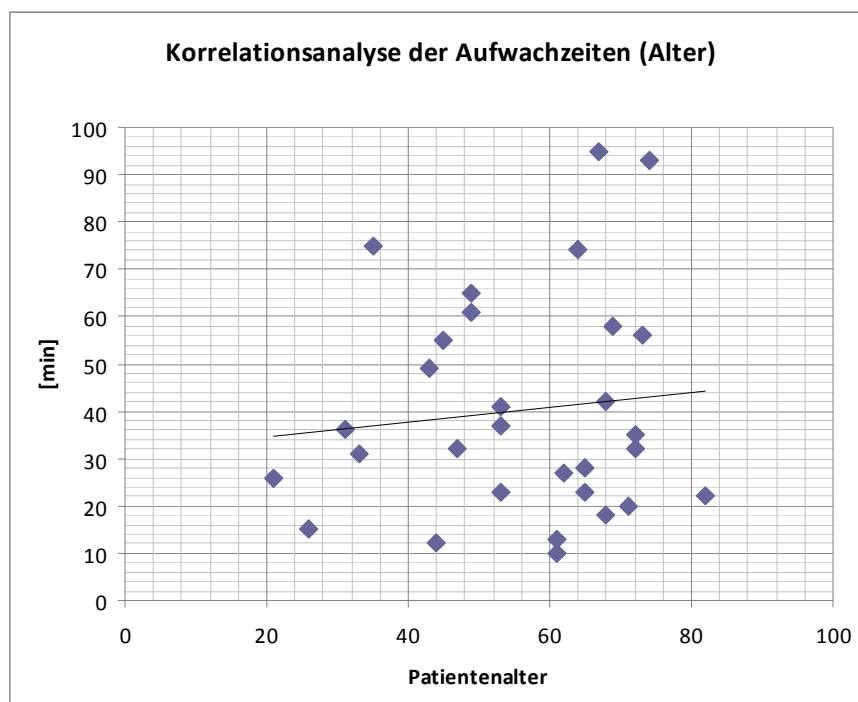


Abb.13 Korrelationsanalyse der Aufwachzeiten in Abhängigkeit vom Patientenalter

Nur für das **Geschlecht** ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Aufwachzeit (*Tab.5* und *Abb.14*). Bei weiblichen Patienten lag der Mittelwert der Aufwachzeit bei 33,7 min. Im Gegensatz dazu lag die durchschnittliche Aufwachzeit bei männlichen Patienten bei 51,3 min und damit signifikant länger ($p=0,041$).

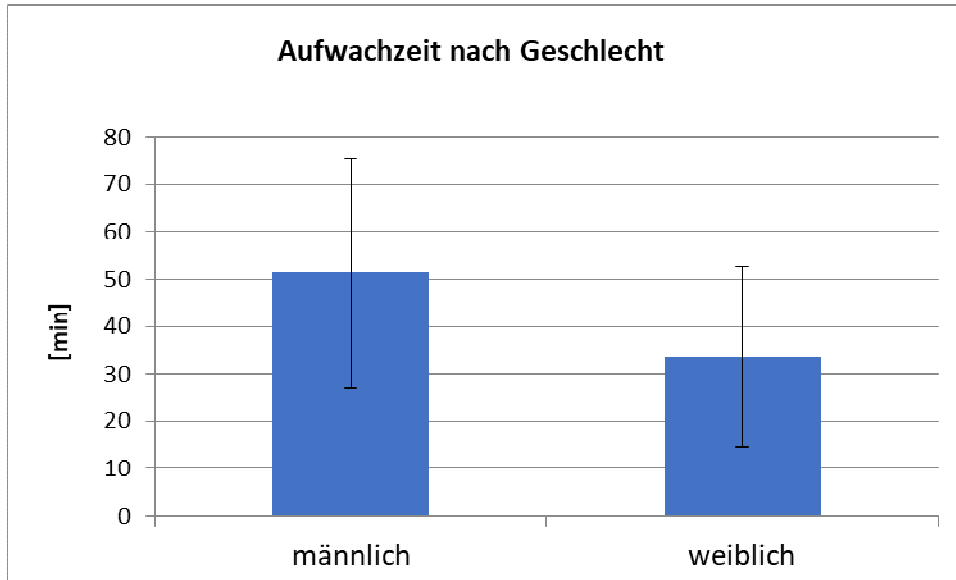


Abb.14 Aufwachzeiten in Abhängigkeit vom Patientengeschlecht

Zwischen Aufwachzeit und Anästhesiezeit, d.h. der Expositionsdauer gegenüber Propofol, bestand in der Kontrollgruppe eine lineare Korrelation (mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von 0,365, $p=0,114$), in der Interventionsgruppe nicht (*Abb.15*).

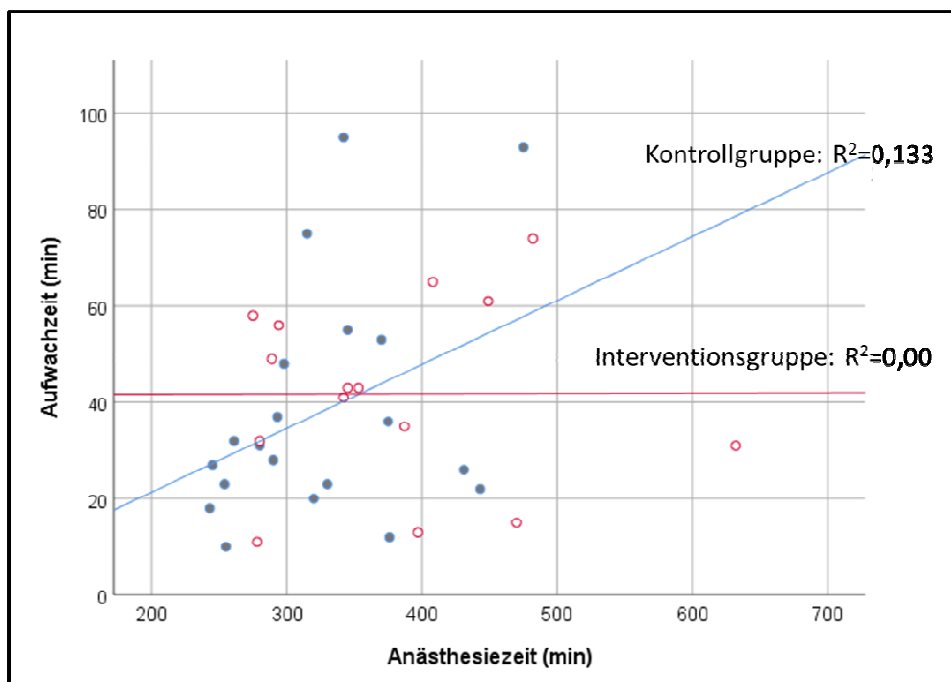


Abb.15 Korrelation zwischen Aufwachzeit und Anästhesiezeit
(Korrelationskoeffizient = 0,000, $p=0,991$).

Für die **Tumor- und Operationslokalisierung** ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Aufwachzeit zwischen frontal und parietal operierten Patienten ($p= 0,29$) oder Operationen in der hinteren Schädelgrube ($p= 0,13$) (**Abb.16**).

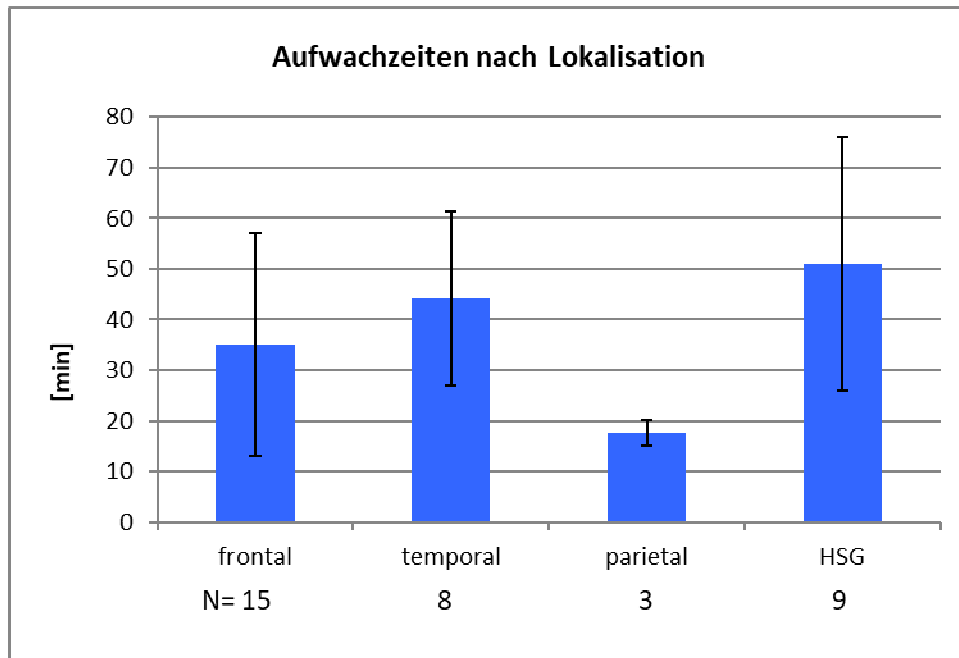


Abb.16 Aufwachzeiten in Abhängigkeit der Tumorlokalisierung

Die Aufwachzeit bei parietaler Operation war zwar signifikant kürzer, betraf aber nur 3 Patienten (**Abb.16**). Der Vergleich von frontal Operierten mit den restlichen Patienten (s. **Tab.5, S.46**) ergab keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,285$).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Aufwachzeiten der Patienten in Abhängigkeit vom **Tumorvolumen, Operationsseite** oder einer **Ödembildung** (s. **Tab.5**).

4.4 Sekundärer Zielparameter: postoperativer Schmerz und Übelkeit

Entsprechend des Zieles III (s. S.21) der Studie, wurden zum anderen die Wirkung der Intervention, nämlich der Gabe positiver Suggestionen in der Narkoseausleitungsphase, auf postoperativen Schmerz und Übelkeit untersucht.

In beiden Gruppen traten postoperativ in der ersten Stunde bei etwas über der Hälfte der Patienten Schmerzen auf, in der Kontrollgruppe in einer mittleren Schmerzstärke von 4,5 (von

10) und in der Interventionsgruppe von 4,1 (**Tab. 6**), wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ($p=0,056$).

Schmerzen in erster Stunde nach Extubation	Patienten mit Schmerz	NRS MW von Patienten mit Schmerz
Kontrollgruppe	11/20 = 55%	5,1
Interventionsgruppe	8/15 = 53%	4,0

Tab.6 Wirkung der Intervention auf postoperative Schmerzen

PONV wurde 10 min, 30 min, 60 min nach Extubation und am Folgetag der Operation ermittelt. In der ersten Stunde nach Extubation entwickelten in beiden Gruppen etwa ein Viertel der Patienten Übelkeit, in den ersten 24 postoperativen Stunden 40% (**Tab.7**). Auch die Schwere der Übelkeit und das Auftreten von Erbrechen waren in beiden Gruppen gleich.

PONV	Patienten mit PONV in erster Stunde	Patienten mit PONV in 24 Stunden	Schwere
Kontrollgruppe	5 =25%	8 =40%	5 x leicht, 1 x mittel, 2 x schwer 1 Erbrechen
Interventionsgruppe	4 =27%	6 =40%	4 x leicht, 2 x schwer 1 x Erbrechen

Tab.7 Wirkung der Intervention auf Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

4.5. Matched-Pair-Analyse

Aufgrund der Heterogenität des Patientengutes und der Operationen wurde eine Matched-Pair-Analyse durchgeführt, d.h., vergleichbare Patienten untersucht. Es konnten 12 Paare gebildet werden, bei denen mindestens 3 der 6 Parameter übereinstimmten: Geschlecht (vorrangig), Altersgruppe (<60Jahre / >60Jahre), Lokalisationsgruppe (frontal/nichtfrontal), Operationsseite (links/nichtlinks), Tumolvolumen (<10ml / >10ml) und Ödembildung. Innerhalb der Paare wurden die Aufwachzeit verglichen (**Tab.8**).

Patienten -paar	Übereinstimmung (von 6 Parametern)	Kontroll- gruppe	Interventions- gruppe	Differenz (min)	Differenz (%)
21/37	4	95	61	34	-36
7/10	4	53	43	10	-19
9/11	5	28	13	15	-53
22/13	5	23	11	12	-52
19/12	4	31	31	0	0
23/30	4	37	32	5	-14
2/36	4	48	41	7	-15
38/24	5	55	49	6	-11
20/18	3	20	15	5	-25
3/31	4	93	74	19	-20
34/17	3	75	58	17	-23
26/25	4	32	42	-10	+31
MW	4,1	49,2	39,2	10,0	-19,8
SD	0,7	26,1	20,0	10,9	22,4
<i>p-Wert</i>		0,009			

Tab.8 Übersicht zu den Aufwachzeiten nach Paarbildung

Nach Bildung von Matched-Pairs zeigte sich bei der Interventionsgruppe eine durchschnittliche Aufwachzeit von 39,2 min, in der Kontrollgruppe lag die durchschnittliche Aufwachzeit mit 49,2 min signifikant höher (*Abb.17*). Durch die Intervention ergab sich damit eine um 10 Minuten kürzere Aufwachzeit, bzw. eine Verkürzung um durchschnittlich 20%. Die kürzeste und längste Aufwachzeit betragen in der Suggestionstherapiegruppe 11 min und 74 min, in der Kontrollgruppe dagegen 20 min und 95 min.

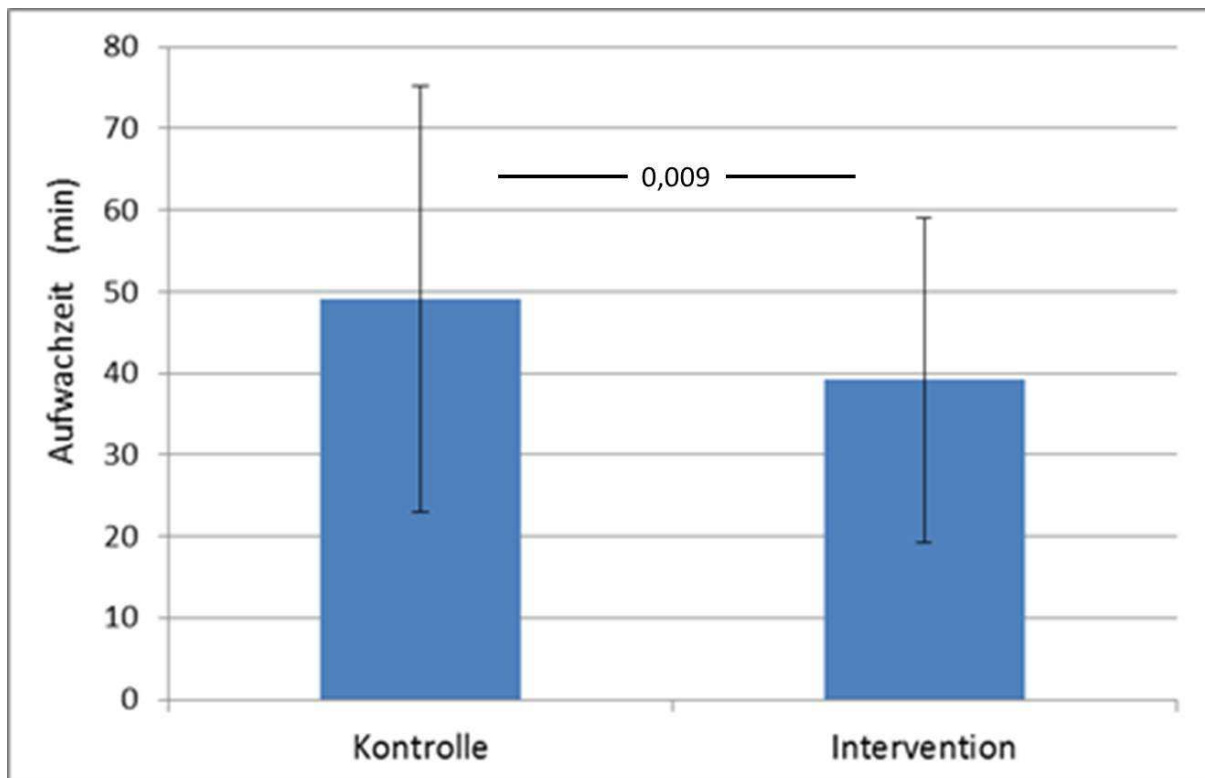


Abb.17 Aufwachzeiten nach Paarbildung

5 Diskussion

Ganz unterschiedliche Anforderungen werden an die Wachheit von Patienten nach Operationen gestellt. Für den Anästhesisten geht es darum, die ausreichende Eigenatmung und die Rückkehr der Schutzreflexe vor und nach der Extubation zu überprüfen. Es genügen der wiedererlangte Schluck- und Hustenreflex, eine Kreislaufstabilität, die Befolgung der Aufforderung die Augen zu öffnen und die Zunge herauszustrecken, um einen Patienten als „wach“ zu bezeichnen. Später geht es dann darum, vor einer Verlegung auf die Normalstation Orientierung und vernünftige Reaktion zu überprüfen. Gewöhnlich besteht hierbei kein Zeitdruck, da ein langsames Erwachen für den Patienten angenehm ist. Nach neurochirurgischen Eingriffen ist dagegen die baldigst mögliche neurologische Testung erstrebenswert. Insbesondere vor und nach Hirnoperationen kommt neurokognitiven Tests eine besondere Bedeutung zu. Sie können schon präoperativ eingeschränkt sein und postoperativ durch die Operation selbst oder durch Nachwirkungen der Anästhesie beeinträchtigt sein. So kann es erschwert sein, eine Operationskomplikation wie eine Nachblutung zu erkennen und dann auch noch schnell genug, um sie rechtzeitig zu behandeln, um eine weitere Hirnschädigung abzuwenden. Für die Möglichkeit einer baldigen Testung werden heute besonders kurz wirksame, gut steuerbare Anästhetika verwendet, insbesondere Propofol als Total Intravenöse Anästhesie (TIVA).

5.1 Tiefe Beeinträchtigung und langsame Erholung neurokognitiver Tests nach Hirnoperationen

In der vorliegenden Studie wurde das Wiedererlangen neurokognitiver Funktionsfähigkeit nach Hirnoperationen unter einer Propofol-basierter Narkose mit drei verschiedenen in Neurologie und Neurochirurgie gebräuchlichen und etablierten Tests untersucht. Es wurde eine erhebliche und signifikante Beeinträchtigung in Wortflüssigkeit (RWT), Zahlennachsprechen (DST) und Spurverfolgung (TMT) für mindestens eine Stunde nachgewiesen. Die Messwerte, alters- und geschlechtsnormiert als z-Werte dargestellt, erholten sich nur auf -2,2 oder -2,0 für den RWT bzw. den DST. Das bedeutet, dass die Tests sich von einem präoperativ eingeschränkten aber immer noch im Normbereich liegenden Ausgangswert nur sehr eingeschränkt erholten. Innerhalb der ersten Stunde nach Extubation,

also in anästhesiologisch definierter „Wachheit“, lagen die Werte mehr als zwei Standardabweichungen niedriger als der Normalwert (s. *Abb.9, S.37* und *Abb.11, S. 39*). Die Minderung im TMT eine Stunde nach Extubation war noch ausgeprägter mit mehr als einer Verdoppelung der für den Test notwendigen Zeit und einem z-Wert von -5,5. Diese hier dokumentierte Einschränkung ist nicht nur für die neurologische Testung nach Hirnoperationen relevant, sondern besonders auch für die intraoperative neurologische Testung bei Wachkraniotomie. Hier wird nach Kraniotomie die Narkose unterbrochen, um möglichst bald am wachen Patienten mit der Testung zur Lokalisation der Schrittmachersonde für die Tiefe Hirnstimulation (THS) fortfahren zu können, z.B. bei Parkinson- oder Tremorpatienten bzw. für ein Brain Mapping der Sprachregion bei Tumoroperationen. Gewöhnlich geschieht dies nach 10-15 Minuten. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Werte für RWT und DST in dieser Untersuchung noch bei unter 50% der Ausgangswerte. Die Studie ergab jedoch überraschenderweise für RWT und DST auch noch eine nachweisbare und signifikante Einschränkung nach 24 Stunden.

So steht nach Propofol-Narkose einer raschen Erholung der Wachheit, der Vitalfunktionen und der Schutzreflexe eine deutliche und langanhaltende Beeinträchtigung höherer mentaler Funktionen gegenüber. Dies könnte seinen Grund in der komplexen Pharmakokinetik von Propofol haben. Aus pharmakologischer Sicht ist Propofol durch seinen schnellen Wirkeintritt, seine rasche Elimination, sein großes Verteilungsvolumen und seine hohe Clearance eines der am besten steuerbaren Anästhetika (Larsen 2006). Das aktuelle pharmakokinetische Modell ist ein lineares mit drei Kompartimenten, nämlich einem zentralen, einem flachen und einem tiefen peripheren. Entsprechend wird seine Elimination mit drei verschiedenen Halbwertszeiten und einer gewissen Abhängigkeit von Alter, Gewicht und Geschlecht beschrieben (Schüttler 2000). Es ergibt sich eine relative Eliminationsrate, die noch höher als der hepatische Blutfluss liegt. Allerdings akkumuliert es aufgrund seiner ausgeprägten Verteilung in periphere Kompartimente und hat eine terminale Eliminations-Halbwertszeit von 6 Stunden. Nach einer Propofolinfusion für 2-4 Stunden fiel die Blutkonzentration erst zwei bis drei Stunden nach Infusionsende auf unter 10% ab (Gepts 1987). Es ist wahrscheinlich, dass die lange terminale Halbwertszeit und langsame Elimination von einer langsamen Rückdiffusion aus peripheren Kompartimenten, wie dem Fettgewebe, herrührt. Andererseits ist auch der rasche Konzentrationsabfall im Blut auf subanästhetische Werte und damit das rasche Aufwachen auf Rückverteilung zurückzuführen (Schüttler 2000). Auch wenn der Zeitpunkt zum Aufwachen und zur Extubation nach Beendigung einer Propofolgabe zuverlässig rasch erreicht wird, ist eine lange Beeinträchtigung höherer kognitiver

Fähigkeiten deshalb durchaus vorstellbar und mit der bekannten Pharmakokinetik von Propofol vereinbar. Zu bedenken ist, dass Pharmakodynamik und –kinetik von Propofol in Patienten mit Hirnerkrankungen und-operation verändert sein kann, wie im hier untersuchten Patientengut.

Zu den Auswirkungen dieser Pharmakokinetik auf neurokognitive Tests liegen allerdings nur wenige Veröffentlichungen vor. Für den DST wurde eine Beeinträchtigung nach einer Stunde, nicht aber nach drei oder 24 Stunden gemessen (Sanders 1989). Nach einer TIVA mit Propofol für interventionelle Embolisation von Hirngefäßaneurysmen war er für eine Stunde signifikant eingeschränkt, für zwei Stunden nicht-signifikant erniedrigt. Ein kontrollierter Test für Wortassoziationen war in derselben Studie für bis zu zwei Stunden vermindert (Münste 2001). In einer vorausgegangenen Studie am Universitätsklinikum Regensburg war der Effekt von Propofol auf neurocognitive Tests inklusive RWT und DST bei nicht-neurochirurgischen Patienten untersucht worden, nämlich nach einer TIVA bei HNO-Operationen und nach einer Propofol-Sedierung von orthopädischen Patienten unter Regionalanästhesie. Zu zwei Zeitpunkten innerhalb von 35 Minuten nach Propofol-Ende wurde eine deutliche Einschränkung gemessen, obwohl die Patienten höhere, uneingeschränkte Ausgangswerte im Gegensatz zu dem hier untersuchten Patientengut hatten (Ott 2014). Mit der vorliegenden Studie wurden all diese Befunde bestätigt und auf neurochirurgische Patienten ausgedehnt, zudem aber auf eine messbare Beeinträchtigung für mindestens 24 Stunden erweitert.

In komplexeren neurokognitiven Tests, wie dem subjektiven Cognitive Failure Questionnaire oder computergestützten Testbatterien, wurden nach Inhalationsanästhesie oder Propofolnarkosen Einschränkungen über mehrer Tage beschrieben (Ward 2005). Dabei ist das Thema allerdings das Postoperative Kognitive Defizit (POCD), wie es hauptsächlich nach herzchirurgischen Eingriffen (Royse 2011), aber auch nach anderen Operationen (Höcker 2009), beschrieben wird. Die Definition dieser Störung ist nicht einheitlich, aber gewöhnlich wird mit Testbatterien gearbeitet und einem Patienten bei einem Versagen in 2 von 12 kognitiven Teilbereichen eine POCD diagnostiziert. Hauptzielgröße ist dann, wieviel Prozent einer Patientenpopulation von POCD betroffen sind. Der Beitrag des Anästhetikums wird dauerhaften Veränderungen an entsprechenden Rezeptoren oder Genexpression oder Zellapoptosis zugeschrieben. Für Propofol wird zudem ein Polymorphismus angenommen, der eine weite interindividuelle Variabilität z.B. in der Bildung von Metaboliten, wie dem 4-Hydroxy-Propofol, bedingt (Höcker 2009). Allerdings wird POCD auch nach

Regionalanästhesie beobachtet, sodass neben der Anästhesie auch die Operation oder bei herzchirurgischen Eingriffen der künstliche Herz-Lungen-Kreislauf als Erklärung herangezogen werden muss. Im Gegensatz dazu betrifft die hier beschriebene Beeinträchtigung neurokognitiver Tests für viele Stunden nicht nur einen Teil der Patienten, sondern alle. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass nach 24 Stunden die Werte für DST und RWT normalverteilt waren (Daten hier nicht gezeigt), so dass als Grund für die zum Ausgangswert immer noch veränderten Mittelwerte eine besonders starke Reaktion einzelner Patienten ausgeschlossen werden kann. Außerdem sollte die Normalisierung auf z-Werte den Einfluss des Patientenalters ausschließen, der ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines POCD darstellt (Höcker 2009). Die hier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf eine Einschränkung von Testergebnissen und nicht auf die Zahl an Patienten mit nichtbestanden Tests. Zwar sind DST und RWT oft Teil der Testbatterie zur POCD-Erkennung, doch führen in den meisten Fällen Versagen in anderen Tests zu der Diagnose. Insofern stellt die Beschreibung einer Einschränkung in neurokognitiven Tests für bis zu 24 Stunden etwas anderes als POCD dar und ist ein neuer, beachtenswerter Befund.

Beachtenswert ist auch, dass die verwendeten Tests für Wortflüssigkeit (RWT) und Zahlennachsprechen (DST) eine besondere Rolle bei der Durchführung von Wachkraniotomien zur Operation maligner Tumore in der Nähe der Sprachregion spielten. Dabei ist es wichtig, möglichst bald nach Beendigung der Propofolzufuhr mit der neurologischen Testung zum Brain Mapping, d.h. der funktionellen Lokalisation der Sprachregion, zu beginnen, um die eigentliche Operation nicht zu verzögern. Nach einer BIS-kontrollierten Propofol-Narkose, d.h. mit Narkosetiefe-Monitoring über Bispektralanalyse des EEGs, wurde ein Aufwachen bei einem BIS von 77 und einer Blut-Propofolkonzentration von $1,2\mu\text{g/ml}$ beobachtet und eine neurologische Testung bei einem BIS-Wert über 92 und einer Plasmakonzentration unter $0,82\mu\text{g/ml}$ als möglich erachtet (Soehle 2018). Dies wurde 23 ± 12 Minuten nach dem Aufwachen erreicht. Die vorliegende Studie weist zu diesem Zeitpunkt und für noch viel länger eine erhebliche Beeinträchtigung der neurokognitiven Kompetenz nach. Entsprechend sollte alles unternommen werden, um die Propofolgabe vor der neurologischen Testung zu verringern oder ganz zu vermeiden. Letzteres ist am Universitätsklinikum Regensburg inzwischen etabliert: Bei Wachkraniotomien wird sowohl für THS (Zech 2018) als auch zur Tumoroperation im Bereich der Sprachregion (Hansen 2013) durch kraniale Nervenleitungsblockaden und eine Therapeutische Kommunikation auf eine Sedierung für die gesamte Operationsdauer von fünf bis sechs Stunden gänzlich verzichtet. Bei diesem Vorgehen wurde nachgewiesen, dass der DST unmittelbar nach der

Kraniotomie unbeeinträchtigt blieb (Ott 2014). Weitere Studien müssen klären, ob diese bessere intraoperative Testmöglichkeit auch zu besseren Operationsergebnissen führt.

5.2 Einflüsse auf die Aufwachzeit, insbesondere durch positive Suggestionen

Die Analyse von Einflussgrößen auf die verlängerte Aufwachzeit, die für eine baldige neurologische Untersuchung nach Hirnoperationen besonders kritisch ist, ergab nur für das Geschlecht einen signifikanten Effekt (s. *Tab.4, S.43* und *Tab.5, S.44*). Männer zeigten eine deutlich verzögerte Aufwachphase. Da die Geschlechtsverteilung in Kontrollgruppe und Interventionsgruppe weitgehend gleich war, besitzt das negative Ergebnis für die anderen Einflussgrößen durchaus Aussagekraft. Alter, OP-Dauer, Tumorlokalisierung, OP-Seite, Tumorgöße und vorbestehendes Ödem haben alle keine dominierende Bedeutung für die Aufwachzeit in diesem neurochirurgischen Patientengut. Entweder wurde ein entscheidender Faktor hier nicht untersucht oder es gibt ihn gar nicht. Vielmehr setzt sich vielleicht das individuelle Verhalten aus so vielen verschiedenen Einflüssen zusammen, dass es „unvorhersehbar“ bleibt und innerhalb von Patientengruppen, sei es das gesamte untersuchte Patientengut oder Interventions- und Kontrollgruppe, die beobachtete große Streuung der Werte bedingt.

Ein interessanter Befund ist, dass zu einem der Einflussfaktoren, nämlich die Dauer der Narkose und damit der Propofolgesamtexposition, eine Korrelation zur Aufwachzeit besteht (s. *Abb.15, S.46*), allerdings nur in der Kontrollgruppe. Durch die Intervention ist dieser Zusammenhang verloren gegangen. Während erfahrungsgemäß und logischerweise die notwendige Zeit bis zur Extubation sich mit der Gesamtdosis an Propofol verlängert, spielt diese Einflussgröße offensichtlich nach positiven Suggestionen in der Aufwachphase keine Rolle mehr.

5.3 Limitationen der Studie

Bei dem untersuchten Patientengut handelte es sich um ein sehr spezielles, nämlich um Patienten mit Hirnoperation, bei denen andere Faktoren als die Propofolgabe oder die positiven Suggestionen in der Aufwachphase die Zielgrößen Aufwachzeit oder Abschneiden bei neurokognitiven Tests beeinträchtigt haben können. Hier sind insbesondere die zentralnervöse Vorerkrankung selbst und die Operation am Gehirn zu berücksichtigen, weil

beide sowohl die Reaktionsfähigkeit bei der Wachheitsfeststellung und den neurologischen Test beeinflussen können, als auch die Reaktion auf die Propofolnarkose. Diese Problematik könnte durch die Untersuchung anderer Patienten mit weniger einschneidender Vorerkrankung und Operation umgangen werden. Jedoch sind es ja gerade diese neurochirurgischen Patienten, für die Wachheit, neurologische Überprüfung und neurokognitive Leistungsfähigkeit eine besondere, eine entscheidende Rolle spielen.

Durch die Analyse der Einflussfaktoren auf die neurokognitiven Testergebnisse (s. **Tab.2, S.40**) konnte ausgeschlossen werden, dass die Resultate wesentlich durch die Vorerkrankung und Operation des Gehirns erklärbar sind. Nach Ausschluss der Patienten mit linkseitigem oder frontalem Tumor blieb die signifikante postoperative Beeinträchtigung in RWT und DST erhalten, obwohl die genannten Hirnbereiche für die Lösung der gestellten Aufgaben wesentlich verantwortlich sind. Es wurden demnach wirklich Auswirkungen der Propofolnarkose gemessen, mindestens für 24 Stunden.

Auch die Aufwachzeit war nicht signifikant durch Operationsseite oder Tumorlokalisierung beeinflusst (s. **Tab.5, S.44**), allerdings auch nicht durch die untersuchte Intervention, nämlich die Gabe positiver Suggestionen in der Aufwachphase. Hierfür könnte die große Heterogenität der Operationen verantwortlich sein. So stellt der Einschluss unterschiedlichster Tumorerkrankungen, Tumorlokalisationen, Patienteneigenschaften und Operations- und Anästhesiezeit zwar eine gute Voraussetzung dar, die Ergebnisse auf möglichst alle Kraniotomien beziehen zu können, jedoch sind die Gesamtheit der verschiedenen Einflussfaktoren und die Besonderheit der individuellen Konstellation so hoch, dass die Heterogenität in den Aufwachzeiten immens ist. Das zeigt sich an der großen Streubreite der Werte (s. **Abb.12, Abb.14** oder **Abb.15, S.45f**), wo die Standardabweichung größer als die Hälfte des Mittelwertes beträgt. Der Einfluss jedes einzelnen Faktors (außer dem Geschlecht) ist offensichtlich zu gering, als dass er sich signifikant auf die Aufwachzeit auswirkt (s. **Tab.5, S.44**). Die Summe der Einflüsse bedingt jedoch individuell eine sehr unterschiedliche Aufwachzeit. Ebenso konnte auch kein Effekt der Suggestionen auf postoperative Schmerzen oder Übelkeit (PONV) nachgewiesen werden. Bei einer so großen Streuung der Ausgangslage (Kontrolle), kann eine Intervention, wie die Kommunikation noch unter Narkose, keinen signifikanten Unterschied ausmachen. Deshalb spricht das nicht signifikante Ergebnis nicht grundsätzlich gegen die Wirksamkeit solcher Suggestionen, wie sie in anderen Untersuchungen eindeutig belegt ist (Varga 2007, Szilágyi 2014, Rosendahl 2016). Allerdings bleibt damit auch unklar, wie effektiv die einzelnen verwendeten Suggestionen und ihre

Zusammenstellung für die Verbesserung und Beschleunigung der Aufwachphase wirklich sind.

5.4 Resultat der Matched Pair Analyse

Die Limitation in der Aussagekraft durch die Heterogenität des Patientengutes, ob positive Suggestionen die Aufwachzeit verkürzen können, konnte durch eine matched-pair-Analyse behoben werden. Dabei werden Patienten mit ähnlichen Eigenschaften und Bedingungen zu Paaren zusammengefasst, die sich wesentlich nur darin unterscheiden, dass sie zur Kontrollgruppe oder zur Interventionsgruppe gehören. Diese Übereinstimmung kann natürlich nicht hundertprozentig sein, jedoch wurde im Mittel immerhin eine Übereinstimmung in mehr als 4 von 6 Einflussgrößen erreicht. Statistisch wird das Paar dann nicht mehr als „unabhängig“ gewertet, sondern die Aufwachzeiten als abhängige Variable behandelt, so als hätte ein und dieselbe Person zweimal eine Narkose erhalten, einmal ohne und einmal mit Suggestionen. Der Test für abhängige Stichproben ergab dann eine signifikante Veränderung durch die Suggestionen, nämlich eine Verkürzung der Aufwachzeit um immerhin 10 Minuten oder 20%. Dies kann jedoch nur als Hinweis auf einen positiven Effekt solcher Suggestionen gewertet werden. Weitere Studien an einem streng definierten, homogenerem Patientengut sind nötig, um diese Resultat zu bestätigen oder zu widerlegen.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie zu ermitteln, ob durch positive Suggestionen ein schnelleres Erwachen nach einer Operation unter Allgemeinanästhesie erreicht werden kann. Außerdem wurde der Einfluss von positiven Suggestionen auf Vigilanz und postoperativen Schmerz und Übelkeit untersucht. Des Weiteren wurde der Frage nachgegangen, welche Wirkung Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter, Hirnhemisphäre, Tumorlokalisierung, Tumorgröße, OP-Dauer und intraoperative Ödembildung auf die Aufwachzeit und die postoperative Vigilanz haben. Dazu wurden 40 Patienten nach neurochirurgischen Eingriffen auf ihr postoperatives Aufwachen und Befinden untersucht. Neben der Dokumentation von Aufwachzeiten und postoperativem Schmerz und Übelkeit wurden drei neurokognitive Tests zur Vigilanzermittlung durchgeführt.

Für die primäre Zielgröße Aufwachzeit, zeigte diese Studie einen geschlechtspezifischen Unterschied. So lagen die Aufwachzeiten durchschnittlich bei Frauen bei 33,7 min und bei Männern bei 51,3 min und unterschieden sich somit signifikant ($p=0,047$ und $0,041$). Alle weiteren Einflussgrößen zeigten keine signifikante Wirkung auf die Aufwachzeit. Dieses Ergebnis konnte mit Hilfe einer Matched-Pair Analyse zum Teil widerlegt werden, da sich hier ein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Aufwachzeiten zwischen Interventionsgruppe (39,2 min) und Kontrollgruppe (49,2 min) mit einer Verkürzung um 20% ergab.

Bei postoperativen Schmerzen und Übelkeit zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zu den Einflussfaktoren.

In dieser Studie konnte eine signifikante Beeinflussung der postoperativen Vigilanz für mindestens eine Stunde nachgewiesen werden. Die Messwerte, alters- und geschlechtstnormiert als z-Werte dargestellt, erholten sich nur auf -2,2 oder -2,0 für den RWT bzw. den DST. In allen Vigilanztests zeigte sich eine postoperative Verschlechterung der Vigilanz im Vergleich zum Vortag der Operation. Im RWT und DST waren die Patienten einen Tag nach der Operation immer noch nicht ausreichend erholt, um ihre Leistungsfähigkeit wieder zu rehabilitieren (RWT 87% und DST 86% des Ausgangswerts). Im TMT war ebenfalls eine signifikante Verschlechterung postoperativ (ca. doppelter

Zeitbedarf und ein z-Wert von -5,5) festzustellen, jedoch war hier am Folgetag der Operation die Leistungsfähigkeit wiederhergestellt. Bei der Betrachtung der Abhängigkeit der Vigilanz von Einflussfaktoren ergaben sich nur wenige signifikante Korrelationen.

Als Fazit der vorliegenden Studie konnte, vermutlich aufgrund der Testvoraussetzungen und Patientenheterogenität, der direkte Einfluss von positiven Suggestionen auf eine verkürzte Aufwachzeit nicht nachgewiesen werden. Dennoch lassen die Testergebnisse einen positiven Einfluss vermuten (*vgl. Pkt. 5.4*). Weitere, optimierte Versuchsreihen sind nötig, um definitive Aussagen treffen zu können.

Eine weitere wichtige Erkenntnis ist die lange Wirkungsdauer der Propofolnarkose über mindestens 1 Stunde, zum Teil bis zu 24 Stunden. Die vorliegende Studie bestätigt den gegenwärtigen Forschungsstand zur neurokognitiven Beeinträchtigung nach Propofolnarkose und erweitert diese um Untersuchungen an neurochirurgischen Patienten. Die Propofolnarkose bietet eine Möglichkeit der raschen postoperativen Regeneration von Wachheit und Vitalfunktionen, bewirkt jedoch gleichzeitig eine deutliche und andauernde Beeinträchtigung höherer mentaler Funktionen.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
artCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, auch arterieller pCO ₂
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
DST	Digit Span Test
etCO ₂	endexpiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck
GKS	Glasgow Koma Skala (engl. GCS).
HSG	hintere Schädelgrube
ICP	intracranial pressure = intrakranieller Druck
IQR	Interquartilsrange
NRS	numerische Rating-Skala
POCD	postoperative cognitive dysfunction = postoperative kognitive Disfunktion
PONV	postoperative nausea and vomiting = postoperative Übelkeit und Erbrechen
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SPSS	Statistik- und Analysesoftware
THS	tiefe Hirnstimulation
TIVA	totalintravenöse Anästhesie
TMT	Trail Making Test
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition
ZNS	zentrales Nervensystem

7.2 **Abbildungsanhang****Abb.1 Stadien der Sedierungstiefe (ASA House of Delegates 2009)**

	leichte Sedierung - Anxiolyse	mäßige Sedierung - Analgesie	tiefe Sedierung - Analgesie	Allgemeinanästhesie
Empfänglichkeit	normal ansprechbar	gezielt ansprechbar oder nach Stimulation	gezielt ansprechbar nach wiederholter Stimulation oder Schmerz	nicht erweckbar
Atemweg	unbeeinflusst	keine Sicherung notwendig	möglicherweise Sicherung notwendig	in der Regel Sicherung notwendig
Spontane Atmung	unbeeinflusst	adäquat	möglicherweise reduziert	in der Regel nicht mehr vorhanden
kardiovaskuläre Funktion	unbeeinflusst	in der Regel nicht beeinträchtigt	in der Regel nicht beeinträchtigt	möglicherweise beeinträchtigt

Abb.2 Glasgow-Koma-Skala (GKS, GCS)

	Funktion	Punkte
Öffnen der Augen	spontan	4
	bei Ansprache/ auf Geräusche	3
	bei Schmerzreizen	2
	Augen werden nicht geöffnet	1
Verbale Äußerungen	konversationsfähig, orientiert und koordiniert	5
	unkoordiniert, wirr	4
	unangemessen Einzelworte	3
	unverständliche Laute	2
	keine	1
Motorische Reaktionen	der Aufforderung entsprechend	6
	gerichtete Bewegung bei Schmerzreiz	5
	ungerichtete Bewegung bei Schmerzreiz	4
	Beugen bei Schmerzreiz	3
	Strecken bei Schmerzreiz	2
	keine	1

Abb.3 *Aufmerksamkeitsdimensionen und zugeordnete Paradigmen*
(entnommen aus: Sturm, W., „Aufmerksamkeitsstörungen“ (2004))

Dimension	Bereich	Paradigma
Intensität	Aufmerksamkeits-aktivierung (Alertness) (intrinsisch, tonisch und phasisch)	Einfache visuelle oder auditive Reaktionsaufgaben <i>ohne</i> (intrinsische Kontrolle des Aktivierungsniveaus, tonischer Verlauf des A.niveaus) oder <i>mit Warnreiz</i> (phasische A.aktivierung)
	Daueraufmerksamkeit	Langandauernde Signalentdeckungs-Aufgaben, <i>hoher</i> Anteil relevanter Stimuli
	Vigilanz	Langandauernde monotone Signalentdeckungs-Aufgaben, <i>niedriger</i> Anteil relevanter Stimuli
Selektivität	Selektive oder fokussierte Aufmerksamkeit	Wahlreaktionsaufgaben, Aufgaben mit Störreizen zwecks Distraction
	Visuell-räumliche selektive Aufmerksamkeit, Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus	Aufgaben, welche den Wechsel der Aufmerksamkeit von einem räumlichen Fokus zum nächsten verlangen
	Geteilte Aufmerksamkeit	Aufgaben, welche eine Verteilung der Aufmerksamkeit auf mehrere „Informationskanäle“ erfordern (z. B. „Dual task“-Aufgaben); Aufgaben zur Erfassung der „kognitiven Flexibilität“

Abb.4 Datenerfassungsbogen

Intervention: mit ohne

OP-Datum: _____ Etikett _____

OP, Lokalisation, Diagnose: _____

Präoperative Ausfälle: _____

	P/U aus	1. Atemzug	Suff. Atmung	Extubation
Zeit				
BIS				
etCO2	(et/ (art.)			

	10min	30min	60min nach Extubation	Am Folgetag
Übelkeit				
Erbrechen				
NAS				

Auf ICU verabreichte Medikation (Schmerzmittel, Antiemetika, je mit Zeitpunkt): _____

Postoperatives CT-Ergebnis: _____

Besonderheiten: _____

Abb.5 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Controlled Oral Word Association Test
 1 min Zeit
 möglichst viele Wörter mit jew. Anfangsbuchstaben
 keine Namen, keine Städte
 keine Wörter mit gleichem Wortstamm

	B - präOP	K - 10min	M - 30min	S - 60 min	K - postOP
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

Abb.6 Teil A des TrailMakingTest (TMT)

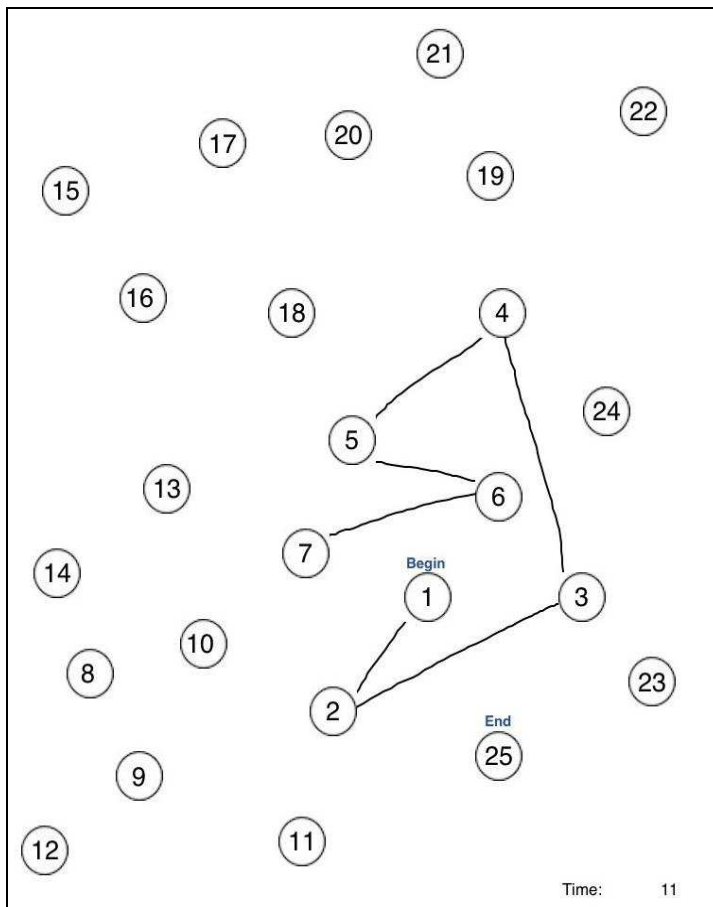


Abb.7 Subtest Zahlennachsprechen aus der WAIS IV

Zahlennachsprechen

Abbruch, wenn beide Versuche der gleichen Zahlenlänge mißlingen.
Rückwärts auch dann, wenn bei vorwärts 0 Punkte erzielt wurden.

Zahlen vorwärts	2, 1 od. 0	Zahlen rückwärts	2, 1 od. 0
5 - 8 - 2		1. 2 - 4	
6 - 9 - 4		5 - 8	
6 - 4 - 3 - 9		2. 6 - 2 - 9	
7 - 2 - 8 - 6		4 - 1 - 5	
4 - 2 - 7 - 3 - 1		3. 3 - 2 - 7 - 9	
7 - 5 - 8 - 3 - 6		4 - 9 - 6 - 8	
6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		4. 1 - 5 - 2 - 8 - 6	
3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		6 - 1 - 8 - 4 - 3	
5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		5. 5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8	
4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6	
5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		6. 8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5	
3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4		4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8	
2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		7. 9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8	
7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3	
Summe vorwärts	Max. = 14	Summe rückwärts	Max. = 14

+ =
 vorwärts rückwärts gesamt Max. = 28

8 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. rer. nat E. Hansen für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit sowie der Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Frau Dr. N. Zech und Frau Dr. M. Seemann danke ich für alle tatkräftigen und nützlichen Ratschläge und für die Unterstützung zur Verwirklichung dieser Arbeit. Insbesondere danke ich ihnen für die geopfert Zeit und für die freundliche, geduldige und sehr engagierte Beantwortung jeglicher Fragen.

Ein großes Dankeschön gilt auch allen beteiligten Patienten und dem gesamten Team der Neurochirurgisch-anästhesiologischen Intensivstation 91 des Universitätsklinikums Regensburg unter der ärztlichen Leitung von Prof. Dr. B. M. Graf für die große Unterstützung und letztendlich für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Danken möchte ich außerdem Herrn K. Liebenow für das geduldige Korrekturlesen meiner Arbeit.

Unendlicher Dank gebührt meinen Eltern und meinem Onkel Yusuf, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben und denen ich alles verdanke.

Ich bedanke mich bei meiner Ehefrau und meiner kleinen Schwester. Ich liebe euch sehr. Genauso danke ich Freunden, Familie und meinem Praxis-Team, die mich stets moralisch unterstützt haben.

9 Lebenslauf

Hamit Cananoğlu

Tel.: 0179/ 148 140 7 ▪ E-Mail: H.Cananoglu@arcor.de

• Persönliche Daten

Adresse	Maurerweg 107 12351 Berlin
Geburtsdatum, -ort	03.06.1989, Berlin
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet

• Schulischer Werdegang

Schulausbildung	1995 bis 1999 Kurt-Schumacher-Grundschule, Berlin
	1999 bis 2007 Lessing-Gymnasium, Berlin
Schulabschluss	2007 Abitur
Hochschulausbildung	WS 2007/08 Beginn des Studiums für Maschinenbau an der TU Berlin
	SS 2008 Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der Universität Regensburg
Hochschulabschluss	Juli 2013 Staatsexamen Zahnmedizin

• Referenzen

2012	Beginn der Dissertation in der Abteilung für Anästhesiologie bei Prof. Dr. Dr. Ernil Hansen (Universitätsklinikum Regensburg)
08/2013 – 10/2013 und 11/2014 - 07/2015	Anstellung als Assistenz Zahnarzt in der Zahnarztpraxis Cananoğlu
10/2013 - 07/2015	Anstellung als Assistenz Zahnarzt in der Zahnarztpraxis Pawlik und Partner
08/2015 – 08/2018	Anstellung als Zahnarzt in der Zahnarztpraxis Pawlik und Partner (Leitung Überweisungsbetrieb Endodontie)
Seit 08/2015	Anstellung als Zahnarzt in der Zahnarztpraxis Cananoğlu

10 Literaturverzeichnis

- Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ (2001). *textbook of anaesthesia. 4th edition.* London: Churchill Livingstone: Elsevier Health Sciences
- Ammann P (2012). *reaching out to people in comatose states: contact and communication.* Norderstedt: Books on Demand
- Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N (1999). *a simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers.* Anesthesiology 91 (3): 693–700.
- Apfelbaum JL, Grasela TH, Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, Walawander CA, White PF (1993). *the initial clinical experience of 1819 physicians in maintaining anesthesia with propofol: characteristics associated with prolonged time to awakening.* Anesthesia and Analgesia 77 (4): 10-14.
- Aschenbrenner A, Tucha O, Lange K (2000). *RWT-Regensburger Wortflüssigkeitstest - Handanweisung.* Göttingen: Hogrefe Verlag
- Bardenheuer HJ, Taut F (1997). *incidence and aetiology of postoperative nausea and vomiting.* Anasthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS 32 (10): 617–19.
- Becker-Carus C, Dorsch F, Häcker HO, Stapf KH (2009). *Dorsch Psychologisches Wörterbuch.* Bern: Huber.
- Bibliographisches Institut et F. A. Brockhaus AG (Mannheim) (2013). *Duden, die deutsche Rechtschreibung.* Mannheim: Dudenverlag
- Bowie MW, Slattum PW (2007). *pharmacodynamics in older adults: a review.* The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 5 (3): 263–303.
- Braid J (2012). *neurypnology; or, the rationale of nervous sleep, considered in relation with animal magnetism.* London: Hardpress Publishing.
- Brandt L, Krauskopf KH (1996). *150 Jahre Anästhesie: 'Eine Entdeckung in der Chirurgie.* Deutsches Ärzteblatt; 93 (45): A-2957 / B-2293 / C-2089
- Buchanan FF, Myles PS, Leslie K, Forbes A, Cicuttini F (2006). *gender and recovery after general anesthesia combined with neuromuscular blocking drugs.* Anesthesia and Analgesia 102 (1): 291–297.
- Cheek DB (1964). *surgical memory and reaction to careless conversation.* The American Journal of Clinical Hypnosis 6 (3): 237–240.
- Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G (2010). *postoperative cognitive dysfunction: incidence and prophylaxis.* Der Anaesthesist 59 (2): 177-184.
- Dauderer M, Schwender D (2004). *Unerwünschte Wachheit während Allgemeinanästhesie.* Der Anaesthesist 53 (6): 581–594.
- DGAI - Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (2011). *DGAI - Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. - Entschließungen und Vereinbarungen.*
- Dripps RD (1963). *new classification of physical status.* Anesthesiology 24: 111
- Edgette JH, Edgette JS (1995). *the handbook of hypnotic phenomena in psychotherapy.* New York: Brunner/Mazel.
- Ellinger K, Osswald PM, Genzwürker H (2011). *Kursbuch Notfallmedizin: orientiert am bundeseinheitlichen Curriculum Zusatzbezeichnung Notfallmedizin : mit 138 Tabellen.* Köln: Deutscher Ärzteverlag.

- Frost EAM (2014). *differential diagnosis of delayed awakening from general anesthesia: a review*. Middle East Journal of Anaesthesiology 22 (6): 537–548.
- Gameiro M, Eichler W, Schwandner O, Bouchard R, Schön J, Schmucker P, Bruch HP, Hüppe M (2008). *patient mood and neuropsychological outcome after laparoscopic and conventional colectomy*. Surgical Innovation 15 (3): 171–178.
- Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M (2014). *consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting*. Anesthesia and Analgesia 118 (1): 85–113.
- Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ (1987). *disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans*. Anesthesia and Analgesia 66 (12): 1256-1263.
- Hansen E, Bejenke C (2010). *negative and positive suggestions in anaesthesia: improved communication with anxious surgical patients*. Der Anaesthesist 59 (3): 199–209
- Hansen E, Zimmermann M, Dünzl G (2010). *Hypnotische Kommunikation mit Notfallpatienten*. Notfall + Rettungsmedizin, Ausgabe 4/2010:314-321
- Hansen E, Seemann M, Zech N, Doenitz C, Luerding R, Brawanski A (2013). *Awake craniotomies without any sedation: the awake-awake-awake technique*. Acta Neurochirurgica 155(8): 1417-1424
- Höcker J, Stapelfeldt C, Leinendecker J (2009). *postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery*. Anesthesiology 110: 1068-1076.
- Hopkins TJ, Raghunathan K, Barbeito A, Cooter M, Stafford-Smith M, Schroeder R, Grichnik K, Gilbert R, Aronson S (2016). *associations between ASA physical status and postoperative mortality at 48H: a contemporary dataset analysis compared to a historical cohort*. Perioperative Medicine 5: 29.
- Jones JG (1994). *perception and memory during general anaesthesia*. British Journal of Anaesthesia 73 (1): 31–37.
- Kammerer T (2006). *Traumland Intensivstation: veränderte Bewusstseinszustände und Koma ; interdisziplinäre Expeditionen*. Norderstedt: Books on Demand.
- Kaul HL (2002). *monitoring depth of anesthesia*. Indian Journal of Anaesthesia 46 (4): 323-332
- Kelley SD (2010). *monitoring consciousness - using the bispectral index (BIS) during anesthesia*. USA: Covidien.
- Koivuranta M, Läärä E, Snare L, Alahuhta S (1997). *a survey of postoperative nausea and vomiting*. Anaesthesia 52 (5): 443–449.
- Kretz FJ, Schäffer J (2008). *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Berlin: Springer.
- Larsen R (2006). *Anästhesie*. 8. Edition. München: Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH.
- Lebovits AH, Twersky R, McEwan B (1999). *intraoperative therapeutic suggestions in day-case surgery: are there benefits for postoperative outcome?* British Journal of Anaesthesia 82 (6): 861–866.
- Levinson BW (1965). *states of awareness during general anaesthesia. preliminary communication*. British Journal of Anaesthesia 37 (7): 544–546.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D (2012). *neuropsychological assessment 5th edition*. New York: Oxford University Press.
- Mackey EF (2010). *effects of hypnosis as an adjunct to intravenous sedation for third molar extraction: a randomized, blind, controlled study*. The International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 58 (1): 21–38.
- Maroof M, Ahmed SM, Khan RM, Bano SJ, Haque AW (1997). *intra-operative suggestions reduce incidence of post hysterectomy emesis*. The Journal of the Pakistan Medical Association (JPMA) 47 (8): 202–204.

- McLintock TT, Aitken H, Downie CF, Kenny GN (1990). *postoperative analgesic requirements in patients exposed to positive intraoperative suggestions*. British Medical Journal (BMJ) 301 (6755): 788–790.
- Meyers JE, Zellinger M, Kockler T, Wagner M, Miller RM (2013). *a validated seven-subtest short form for the WAIS-IV*. Applied Neuropsychology: Adult 20 (4): 249-256.
- Miller RD, Stoelting RK (2006). *basics of anesthesia. 5th edition*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Miller RD (2009). *miller's anesthesia 2 volume set. 7th edition*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS (2008). *predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery*. Anesthesiology 108 (1): 18–30.
- Montgomery GH, David D, Winkel G, Silverstein JH, Bovbjerg DH (2002). *the effectiveness of adjunctive hypnosis with surgical patients: a meta-analysis*. Anesthesia and Analgesia 94 (6): 1639–1645
- Münste S, Münste T, Kuche HC (2001). *general anesthesia for interventional neuroradiology: propofol versus isoflurane*. Journal of Clinical Anesthesia 13 (3): 186-192.
- Nilsson U, Rawal N, Unestahl LE, Zetterberg C, Unosson M (2001). *improved recovery after music and therapeutic suggestions during general anaesthesia: a double-blind randomised controlled trial*. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 45 (7): 812–817.
- Ott C, Kerscher C, Luerding R (2014). *the impact of sedation on brain mapping: a prospective, interdisciplinary, clinical trial*. Neurosurgery 75 (2): 117-123.
- Pschyrembel W (2011). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin: De Gruyter.
- Radhakrishnan J, Jesudasan S, Rebecca J (2001). *delayed awakening or emergence from anaesthesia*. Update in Anaesthesia 13: 4–6.
- Rauschelbach HH, Cording C (2007). *Begutachtung in der Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Reijmer YD, van den Berg E, Dekker J, Nijpels G, Stehouwer CDA, Kappelle LJ, Biessels GJ (2012). *development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: the hoorn study*. Journal of the American Geriatrics Society 60 (8): 1426–1433.
- Reitan RM (1958). *validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage*. Perceptual and Motor Skills 8: 271–276.
- Revenstorf D (2001). *Hypnose in Psychotherapie, Psychosomatik und Medizin: Manual für die Praxis ; mit 20 Tabellen*. Berlin: Springer.
- Roewer N, Thiel H (2013). *Taschenatlas Anästhesie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rogovik AL, Goldman RD (2007). *hypnosis for treatment of pain in children*. Canadian Family Physician 53 (5): 823–825.
- Rosendahl J, Koranyi S, Jacob D, Zech N, Hansen E (2016). *efficacy of therapeutic suggestions under general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. BMC Anesthesiology 16 (1): 125.
- Royse C, Andrews D, Newma S (2011). *the influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. Anesthesia 66 (6): 455-464.
- Rundshagen I (2014). *postoperative kognitive dysfunktion*. Deutsches Ärzteblatt Int. 111 (8): 119-125
- Sanders L, Isaac P, Yeomans W (1989). *propofol-induced anaesthesia*. Anaesthesia 44 (3): 200-204.
- Schrödinger M (2019). *Wirkung von Suggestionen aus dem medizinischen Alltag auf die maximale Armmuskelfraft von Patienten in Abhängigkeit von der Nähe zum Operationstermin*. Dissertation: Universitätsklinikum Regensburg.

- Schüttler J, Ihmen H (2000). *population pharmacokinetics of propofol: a multicentre study*. *Anesthesiology* 92 (3): 727-738.
- Soehle M, Wolf CF, Priston MJ (2018). *propofol pharmacodynamics and bispectral index during key moments of awake craniotomy*. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 30 (1): 32–38
- Striebel HW (2012). *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin für Studium und Ausbildung*. Stuttgart: Schattauer.
- Stumm G, Pritz A, Voracek M (2000). *Wörterbuch der Psychotherapie*. Wien; New York: Springer.
- Sturm W (2004). *Aufmerksamkeitsstörungen. 1. Edition*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Szilágyi AK, Dioszeghy C, Frituz G, Gal J, Varga K (2014). *shortening the length of stay and mechanical ventilation time by using positive suggestions via mp3 players for ventilated patients*. *Interventional Medicine & Applied Science* 6 (1): 3–15.
- Tikkanen J, Hovi-Viander M (1995). *death associated with anaesthesia and surgery in finland in 1986 compared to 1975*. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 39 (2): 262–267.
- Tsai HJ, Chen CC, Chang KY (2011). *patients and surgery-related factors that affect time to recovery of consciousness in adult patients undergoing elective cardiac surgery*. *Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)* 74 (8): 345–349.
- Vacanti CJ, van Houten RJ, Hill RC (1970). *a statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68.388 Cases*. *Anesthesia and Analgesia* 49 (4): 564–566.
- Van Aken HK, Reinhart K, Welte T, Weigand M (2014). *Intensivmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Varga K, Dioszeghy C, Frituz G (2007). *suggestive communication with the ventilated patient*. *European Journal of Mental Health* 2 (2): 137–147.
- Vedder I (2006). *Hat die Art der Operation Einfluss auf postoperative Übelkeit und Erbrechen*. Dissertation: Universität des Saarlandes.
- Vogelsang V (2012). *Einfluss einer Prämedikation mit Dikaliumchlorazepat auf den affektiven Zustand des Patienten vor einer Anästhesie*. Dissertation: Philipps-Universität Marburg
- Ward B, Imarengiaye C, Peirovy J (2005). *cognitive function is minimally impaired after ambulatory surgery*. *Canadian Journal of Anesthesia* 52 (10): 1017-1021.
- Wechsler D (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale—4th edition (WAIS-IV)*. London: Pearson
- Wobst AH (2007). *hypnosis and surgery: past, present, and future*. *Anesthesia and Analgesia* 104 (5): 1199–1208.
- Zech N, Seemann M, Hansen E (2014). *Nocebo-Effekte und Negativsuggestionen in der Anästhesie*. *Anaesthesist* 63: 816-824
- Zech N, Seemann M, Seyfried TF, Lange M, Schlaier J, Hansen E (2018). *deep brain stimulation surgery without sedation*. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 96: 370–378
- Ziegler, I, Oertelt-Prigione S (2011). *Frauenspezifische Risiken für unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln in der Anästhesie – ein systematisches Review*, Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House.
- Zomeran AH, Brouwer WH (1994). *clinical neuropsychology of attention*. New York: Oxford University Press.