

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktorin: Prof. Dr. Daniela Berg)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Einfluss einer Propofol-induzierten Narkose auf die Hippocampus-abhängige  
und unabhängige Gedächtniskonsolidierung**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Fee Hoppe (geb. Assmann)

aus Kiel

Kiel, 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thorsten Bartsch, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Peer Wulff, Physiologisches Institut

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 19.09.2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	III
Ablürzungsverzeichnis.....	IV
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Die verschiedenen Gedächtnisformen.....	1
1.2 Die Gedächtniskonsolidierung.....	3
1.3 Der Hippocampus.....	4
1.4 Der Zusammenhang zwischen Gedächtnis und Schlaf.....	4
1.5 Das Elektroenzephalogramm.....	5
1.6 Das Elektroenzephalogramm im Schlaf.....	7
1.7 Der Vergleich zwischen Schlaf und Narkose.....	9
1.8 Propofol.....	9
1.9 Veränderung des Elektroenzephalogramms unter einer Propofol-induzierten Narkose.....	10
1.10 Veränderung der zerebralen Netzwerkkonnektivität unter einer Propofolnarkose ..	11
1.11 Der Zusammenhang zwischen Gedächtnis und Narkose.....	12
1.12 Fragestellung.....	13
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>15</b>
2.1 Studiendesign.....	15
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.3 Umgebungstests vor der Narkose.....	17
2.3.1 Rey Auditory Verbal Learning Test.....	17
2.3.2 Zahlenmerkspanne.....	18
2.3.3 Wortflüssigkeit.....	19
2.3.4 Trail Making Test.....	19
2.3.5 Positive and Negative Affect Schedule.....	20
2.3.6 Delirium Rating Scale-Revised-98.....	20
2.3.7 Ramsay Sedation Score.....	20
2.4 Haupttest zur Beurteilung des Hippocampus-abhängigen Lernens: Virtuelles Water-Maze	21
2.5 Spiegelzeichnen.....	23
2.6 EEG-Messung.....	25

2.7	<i>Bispektraler Index</i> .....	26
2.8	<i>Cortisolmessung im Speichel</i> .....	27
2.9	<i>Ablauf der Narkose</i> .....	28
2.9.1	<i>Vorbereitung der Narkose</i> .....	28
2.9.2	<i>Narkoseeinleitung</i> .....	28
2.9.3	<i>Aufrechterhaltung der Narkose und Ablauf der Operation</i> .....	29
2.9.4	<i>Narkoseausleitung</i> .....	29
2.10	<i>Statistische Auswertung</i> .....	30
2.11	<i>SpiSOP-Analyse</i> .....	30
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
3.1	<i>Patientenkollektiv</i> .....	31
3.2	<i>Kognitive Umgebungstests</i> .....	31
3.3	<i>Physiologische Parameter</i> .....	33
3.4	<i>Einfluss der Narkose auf die motorische und deklarative Gedächtniskonsolidierung</i> 33	
3.4.1	<i>Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung</i> .....	33
3.4.2	<i>Hippocampus-unabhängige Gedächtniskonsolidierung</i> .....	37
3.5	<i>Korrelationen zwischen den Narkoseparametern und der Hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung</i> .....	37
3.6	<i>Korrelationen zwischen den Narkoseparametern und der motorischen Gedächtniskonsolidierung</i> .....	40
3.7	<i>Korrelationen zwischen den physiologischen Parametern und der Hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung</i> .....	42
3.8	<i>Korrelationen zwischen den physiologischen Parametern und der motorischen Gedächtniskonsolidierung</i> .....	43
3.9	<i>Korrelationen zwischen der motorischen und Hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung</i> .....	44
3.10	<i>Korrelation der Ergebnisse der Umgebungstests und des Virtuellen Water Maze</i> ..	44
3.11	<i>Korrelation der Ergebnisse der Umgebungstests und des Spiegelzeichnens</i> .....	45
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>46</b>
4.1	<i>Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung</i> .....	46
4.2	<i>Hippocampus-unabhängige Gedächtniskonsolidierung</i> .....	47
4.3	<i>Einfluss der Narkosetiefe auf das Gedächtnis</i> .....	48
4.4	<i>Weitere Faktoren, die die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen könnten</i> .....	49
4.5	<i>Schlussfolgerungen</i> .....	51

4.6	<i>Limitationen und Ausblick für weitere Arbeiten</i> .....	51
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Anhänge</b> .....	<b>60</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Ergebnisse Umgebungstests .....	32
Tabelle 2:	Vergleich Narkoseparameter und der Pfadlänge .....	38
Tabelle 3:	Vergleich Narkoseparameter und Konsolidierungsleistung Verweildauer.....	40
Tabelle 4:	Vergleich Narkoseparameter und motorische Gedächtniskonsolidierung .....	42

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Die Unterteilung der verschiedenen Gedächtnisformen .....	2
Abbildung 2:	Verschiedene Frequenzbilder des EEGs .....	6
Abbildung 3:	Schlafstadien im EEG .....	8
Abbildung 4:	Vergleich EEG Wach und unter Narkose .....	11
Abbildung 5:	Ablaufplan der Studie .....	16
Abbildung 6:	Ablaufplan des Lernens im Virtuellen Water Maze .....	22
Abbildung 7:	Darstellung des virtuellen Water Maze .....	23
Abbildung 8:	Versuchsaufbau Spiegelzeichne .....	24
Abbildung 9:	mit dem EEG verkabelte Probandin .....	26
Abbildung 10:	Vier-Kanal-BIS-Sensor .....	27
Abbildung 11:	Vergleich der Pfadlänge in Blocks .....	34
Abbildung 12:	Vergleich der Pfadlänge der einzelnen Durchgänge.....	35
Abbildung 13:	Vergleich der Verweildauer im Zielquadranten .....	36
Abbildung 14:	Vergleich der Ergebnisse des Spiegelzeichnens .....	37

## Abkürzungsverzeichnis

AMPA-Rezeptor	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic-Rezeptor
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
Ca <sup>2+</sup>	Calcium-Ionen
C <sub>pt</sub>	Target plasma concentration
C <sub>e</sub>	Effect site concentration
DRS-R-98	Delirium Rating Scale Revised 98
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
LR	Lauftrate
LTD	Langzeit-Depression
LTP	Langzeit-Potenzierung
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NREM	Non-Rapid Eye Movement
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
px	Pixel
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
REM	Rapid Eye Movement
s	Sekunden
SpiSOP	Spindles, Slow Oscillations and Power density
SWS	Slow wave sleep
TCI	Target controlled infusion
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TMT	Trail Making Test

# 1 Einleitung

Ein funktionierendes Gedächtnis ist eine essentielle Voraussetzung, um sich in der Umgebung räumlich zu orientieren, Gespräche zu führen und selbstständig leben zu können. Besonders wichtig ist dabei die Gedächtniskonsolidierung. Sie überschreibt Gedächtnisinhalte des Kurzzeitgedächtnisses in das stabile Langzeitgedächtnis. Bei der Gedächtniskonsolidierung spielt der Tiefschlaf eine bedeutsame Rolle, denn die Gedächtniskonsolidierung beschreibt unter anderem die Überführung von deklarativen Hippocampus-abhängigen Gedächtnisinhalten in eine Hippocampus-unabhängige Form. Dies ist vermutlich auf die Kommunikation zwischen Hippocampus und Hirnrinde zurückzuführen, die während des Tiefschlafes erfolgt. Während dessen treten im Elektroenzephalogramm (EEG) langsame Wellen auf, die auf eine ausgeprägte Synchronisation der Neurone und einem Informationsfluss von Hippocampus zur Hirnrinde hindeuten (Mitra et al., 2016).

Die langsamen Wellen (slow oscillations) können auch unter der Narkose im EEG abgeleitet werden, allerdings ist noch nicht bekannt, inwiefern das Auftreten von langsamen Oszillationen in Abhängigkeit von der Narkosetiefe eine Gedächtniskonsolidierung unterstützt. So soll in dieser Arbeit der Einfluss einer Propofol-induzierten Narkose auf Lern- und Gedächtnisfunktionen untersucht werden.

## 1.1 Die verschiedenen Gedächtnisformen

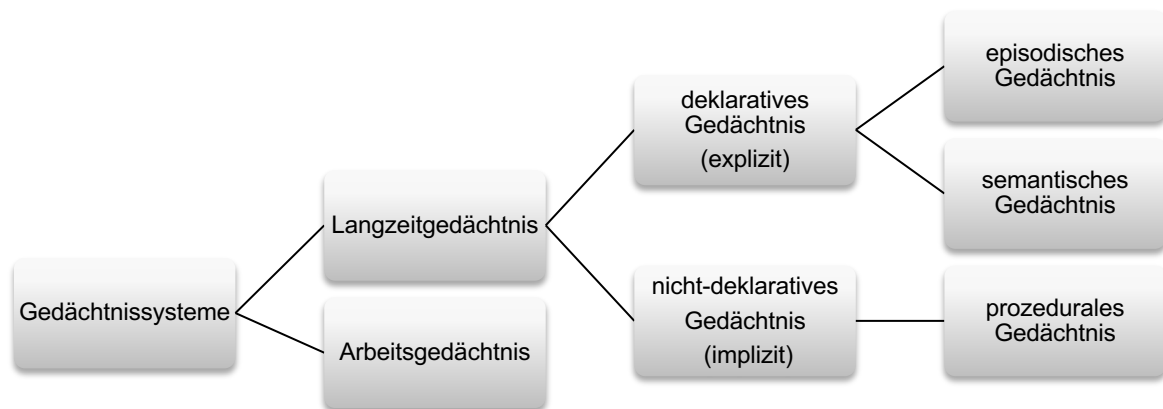
Das Gedächtnis kann man zum einen zeitlich in das sensorische oder Ultrakurzzeitgedächtnis, das Kurz- und das Langzeitgedächtnis unterteilen. Beim Wahrnehmen von Informationen gelangen diese zunächst in das sensorische Gedächtnis und werden dort circa eine Sekunde gespeichert. Wenn diese Information als wichtig aufgefasst wird, erfolgt anschließend die Übertragung in das Kurzzeitgedächtnis. Hier kann die Information schätzungsweise bis zu 30 Sekunden gespeichert werden. Allerdings ist der Speicher des Kurzzeitgedächtnisses auf  $7 \pm 2$  Informationseinheiten begrenzt. Für die dauerhafte Speicherung der Information ist nun ein Transfer in das Langzeitgedächtnis nötig (Miller, 1994).

Weiterhin kann man das Gedächtnis nach ihm spezifisch zugeordneten Hirnregionen einteilen. So unterscheidet man das Hippocampus-abhängige deklarative Gedächtnis von dem Striatum- und Cortex- basierten motorischen Gedächtnis (Dohring et al., 2016). Das deklarative Gedächtnis umfasst Erinnerungen an Ereignisse und autobiographische Fakten,

das sogenannte episodische Wissen, und Erinnerungen an Fakten und Tatsachen, das semantische Wissen (Rasch and Born, 2013). Es wird vermutet, dass die Gedächtnisbildung und Konsolidierung von deklarativem Wissen abhängig vom Hippocampus ist, denn bei der Entfernung beider Hippocampi bleibt das Langzeitgedächtnis mit den bis dahin erlernten Inhalten intakt, allerdings ist es den Patienten nach der Entfernung der Hippocampi nicht mehr möglich, neue Information für einen längeren Zeitraum als ein paar Minuten im Gedächtnis zu behalten (Squire and Bayley, 2007, Squire, 2004).

Zusätzlich wird das Ortsgedächtnis dem Hippocampus zugeordnet, denn im Hippocampus werden Orte sowie Umgebungen in einer Art kognitiven Karte abgebildet, sodass man mithilfe dieses Gedächtnisses erneut zu einem bereits besuchten Ort finden kann. Man erwirbt diese kognitive Leistung durch häufiges Aufsuchen des gesuchten Ortes. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als Platzlernen (place learning bzw. spatial learning) (Bartsch et al., 2010, Burgess et al., 2002). Es konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, dass dieser Lernprozess bei selektiven Hippocampuschädigungen gestört ist (O'Keefe and Dostrovsky, 1971).

Das prozedurale oder auch motorische Gedächtnis andererseits umfasst insbesondere das Erlernen von motorischen Fähigkeiten. Dieses ist vor allem mit Hilfe des Striatum, des Cortex und des Kleinhirns möglich (Doyon et al., 2003). Allerdings zeigen neuere Studien eine Beteiligung des Hippocampus an dem Erlernen und Konsolidieren von motorischen Fähigkeiten (Albouy et al., 2008).



**Abbildung 1: Die Unterteilung der verschiedenen Gedächtnisformen**

Außerdem kann man das Gedächtnis in das explizite und das implizite Gedächtnis einteilen (Squire and Zola, 1996). Hierbei erfolgen das Lernen und der Abruf der expliziten Gedächtnisinhalte mehrheitlich bewusst und meist bereits nach einem Versuch. Allerdings sind die Gedächtnisinhalte anfällig gegenüber Störungen und können schnell vergessen werden (Wixted, 2004).



Das implizite Gedächtnis hingegen umfasst vor allem erlernte Tätigkeiten wie Fahrradfahren. Diese Tätigkeiten werden unbewusst erlernt und häufig dauert dieses Erlernen länger als das von expliziten Gedächtnisinhalten. Ebenso ist das implizite Gedächtnis unabhängig vom medialen Temporallappen und somit dem Hippocampus und kann keiner spezifischen Hirnstruktur zugeordnet werden, sondern umfasst verschiedene Regionen des Gehirns (Rasch and Born, 2013).

## **1.2 Die Gedächtniskonsolidierung**

Es gibt drei wesentliche Funktionsarten des Gedächtnisses: das Kodieren von Informationen (Enkodierung), die Konsolidierung dieser Gedächtnisinhalte und das Abrufen des Gelernten. Das Enkodieren beschreibt die Aufnahme eines Gedächtnisinhalts beim Wahrnehmen eines neuen Reizes. Auf neuronaler Ebene sind vermutlich zwei Mechanismen der neuronalen Plastizität für die Gedächtnisbildung von Bedeutung, zum einen die Langzeit-Potenzierung (LTP) und zum anderen die Langzeit-Depression (LTD). Die Langzeit-Potenzierung beschreibt eine andauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung. Sie erfolgt mithilfe zweier Glutamaterezeptoren, den AMPA- und NMDA-Rezeptoren (Kandel, 2001). Hingegen kommt die verminderte synaptische Übertragung durch die Langzeit-Depression zustande. Sie spielt sich ebenfalls an Glutamaterezeptoren ab und kann durch Stress, Drogen oder neurodegenerative Krankheiten beeinflusst werden (Collingridge et al., 2010).

Das Model des zweistufigen Gedächtnisses geht davon aus, dass neu erlernte Erinnerungen zunächst in einen schnellen Lernspeicher kodiert werden, wo sie jedoch instabil und anfällig für Interferenzen sind (Marr, 1971). Die Gedächtniskonsolidierung beschreibt nun die Überführung von neukodierten, kurzzeitigen Inhalten in das stabilere Langzeitgedächtnis (Rasch and Born, 2013). Man unterscheidet zwei Arten der Gedächtniskonsolidierung, auf der einen Seite die synaptische Konsolidierung und auf der anderen Seite die systemische Konsolidierung. Die synaptische Konsolidierung beinhaltet die Neuorganisation von Synapsen und Neuronenfortsätzen und tritt bereits nach kurzer Zeit in Anschluss an das Lernen auf (Dudai, 2004). Die systemische Konsolidierung dauert hingegen wesentlich länger und beinhaltet die Überführung von deklarativen Hippocampus-abhängigen Gedächtnisinhalten in eine Hippocampus-unabhängige Form (Nader and Hardt, 2009, Dudai, 2004). Diese Art der Gedächtniskonsolidierung beruht vermutlich auf einem Dialog zwischen dem Hippocampus und der Hirnrinde. Im Wachzustand findet die Kommunikation vom Kortex zum Hippocampus statt, wo der Speicher des Kurzzeitgedächtnisses liegt. Während des Tiefschlafes erfolgt

vermutlich die Verständigung vom Hippocampus zur Hirnrinde, dort werden die übertragenen Informationen dann dauerhaft gespeichert (Mitra et al., 2016).

### **1.3 Der Hippocampus**

Der C-förmige Hippocampus befindet sich im Temporallappen medial der beiden Hemisphären. Er kann zum einen in Kopf, Körper und Schwanz und zum anderen in Gyrus dentatus, Cornu ammonis und Subiculum unterteilt werden. Weiterhin kann man das Cornu ammonis in die Regionen CA1 bis CA4 einteilen (Destrieux et al., 2013).

Wichtige Afferenzen erhält der Hippocampus vom Neokortex, der Amygdala, dem Riechhirn und dem Thalamus.

Die hippocampalen Efferenzen verlaufen größtenteils im Fornix und ziehen zu den Regionen, aus der die Afferenzen stammen. Dabei sind die von den CA1 Neuronen ausgehenden Bahnen die wichtigsten efferenten Verbindungen des Hippocampus. Bei Schädigungen dieser Bahnen kommt es zu erheblichen Funktionsstörungen des Hippocampus (Aggleton, 2012, Agster and Burwell, 2013).

Dem Hippocampus wird eine bedeutende Rolle bei der Gedächtnisbildung und Konsolidierung zugeschrieben. Im Tierexperiment konnten sogenannte Ortsfelder und Platzzellen im Hippocampus nachgewiesen werden, die für eine Beteiligung des Hippocampus an dem Ortsgedächtnis und der räumlichen Navigation sprechen. Insbesondere scheint die CA1 Region an diesen Prozessen beteiligt zu sein (O'Keefe and Dostrovsky, 1971).

### **1.4 Der Zusammenhang zwischen Gedächtnis und Schlaf**

Anfangs wurde ein Zusammenhang zwischen der deklarativen Gedächtnisbildung und dem Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf vermutet. Jedoch waren die Ergebnisse der Studien dazu sehr unterschiedlich, sodass Abstand von dieser Hypothese genommen wurde (Gais and Born, 2004). In späteren Studien zeigte sich dann der Verdacht, dass der Tiefschlaf, auch slow wave sleep (SWS) genannt, einen großen Einfluss auf das deklarative Gedächtnis hat (Yaroush et al., 1971).

Die langsamen Oszillationen spielen eine wichtige Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung, Ihr Auftreten in neokortikalen Netzwerken hängt mit der Verwendung dieser für die Encodierung von Informationen zusammen. Die langsamen Oszillationen synchronisieren hippocampal-

induzierte Wellen und thalamokortikale Spindeln (Born et al., 2006). Dies führt vermutlich im Tiefschlaf zu einer kortiko-hippocampalen Kommunikation, die für die Gedächtniskonsolidierung wichtig ist. So zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von Schlafspindeln in frühen Schlafphasen nach vorrangegangenem deklarativen Lernen (Siapas and Wilson, 1998, Sirota et al., 2003, Gais et al., 2002) und relevant für das Auftreten solcher Spindeln sind Gruppierungen von langsamen Wellen (Molle et al., 2002).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der frühe Nachtschlaf deklarative Gedächtnisleistungen steigerte und hingegen der späte Nachtschlaf zu einer Steigerung des prozeduralen Gedächtnisses führte. In den frühen Phasen des Schlafes war der Anteil des SWS fünfmal höher als der Anteil des REM-Schlafes, im Gegensatz dazu war in späten Schlafphasen der Anteil des REM-Schlafes doppelt so hoch im Vergleich zu frühen Schlafstadien, daraus leitete sich die Hypothese ab, dass im SWS die deklarative und im REM-Schlaf die prozedurale Gedächtnisbildung erfolgt (Plihal and Born, 1997).

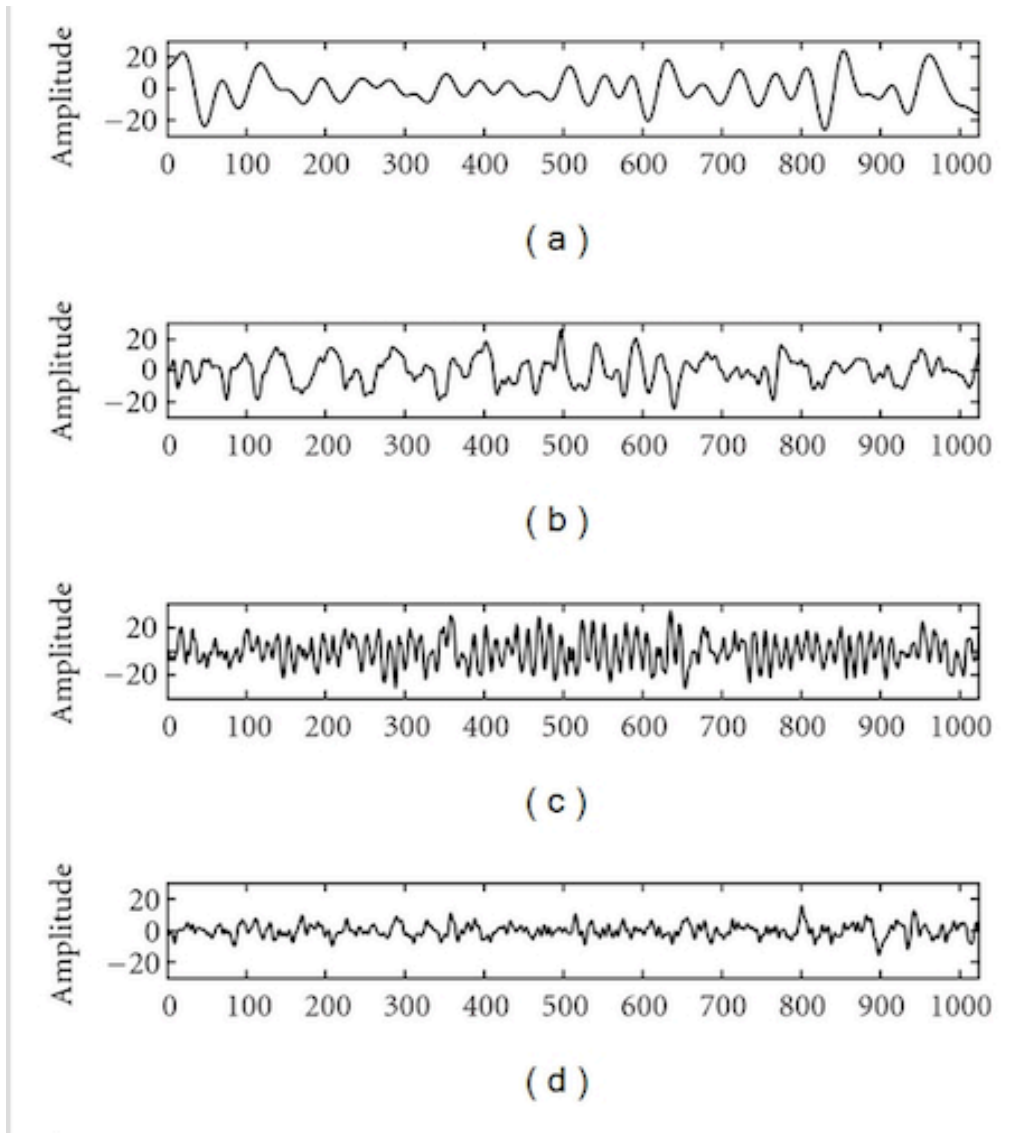
Allerdings werden im Schlaf keine neuen Erinnerungen gespeichert. Für das Erlernen neuer Erinnerungen muss eine Person wach sein und auch wach bleiben. Dies erklärt, warum Personen, die im Tiefschlaf durch einen Telefonanruf geweckt werden, ein adäquates Gespräch führen können, sich jedoch am nächsten Morgen nicht daran erinnern, denn es kommt für eine Periode von circa zwei Minuten vor dem Schlaf zu einer Amnesie (Wyatt et al., 1997, Wyatt et al., 1994).

## **1.5 Das Elektroenzephalogramm**

Das Elektroenzephalogramm (EEG) beruht auf der elektrischen Erfassung neuronaler Aktivität des Kortex. Es kann dient der Beurteilung der rhythmischen Hirnaktivität sowohl im Wach-, als auch im Schlafzustand und unter Narkose. Im EEG wird die Summe der exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentiale der kortikalen Pyramidenzellen abgeleitet. Dabei ist die Amplitude der EEG-Welle umso größer, je synchroner die Summenpotentiale erzeugt werden. Das führt allerdings auch zu einer Abnahme der Wellenfrequenz. Anhand der Frequenzen kann man die EEG-Wellen in Alpha-, Beta-, Gamma-, Theta- und Deltawellen unterscheiden.

Delta- (1-3 Hz) und Theta-Wellen (4-7 Hz) haben eine sehr niedrige Frequenz. Der Anteil dieser Wellen ist vor allem während des Tiefschlafs hoch und deutet auf eine ausgeprägte Synchronisation der Neurone hin. Den Alpha-Wellen ordnet man eine Frequenz zwischen acht und zwölf Hertz zu. Sie kommen im physiologischen, entspannten Wachzustand bei geschlossenen Augen vor. Öffnet man die Augen, werden diese vorherrschenden Alpha-

Wellen durch Beta-Wellen (13-30 Hz) ersetzt, dies bezeichnet man auch als Berger-Effekt. Gamma-Wellen haben eine sehr hohe Frequenz über 30 Hertz, sie treten insbesondere bei starker Konzentration oder Lernprozessen auf (Britton et al., 2016, Erwin, 1942, Hyland et al., 1939). Weiterhin kann man noch langsame Oszillationen (Slow Oscillations) unterscheiden, ihre Frequenz liegt unterhalb 1 Hz (Contreras and Steriade, 1995).



**Abbildung 2: Verschiedene Frequenzbilder des EEGs.** Die Abbildung zeigt in (a) Delta-Aktivität, in (b) Theta-Aktivität, in (c) Alpha-Aktivität und in (d) Beta-Aktivität im EEG (Pradhan et al., 2012). Copyright © 2012 Cauchy Pradhan et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 1.6 Das Elektroenzephalogramm im Schlaf

Bei dem Übergang vom Wachzustand in den Schlaf kommt es zu einer Umorganisation der neuronalen Funktionen des Gehirns. Der Schlaf-Wach-Prozess unterliegt einem zirkadianen Rhythmus und wird durch die Nuclei suprachiasmatici gesteuert. Sie erhalten für ihre Funktion wichtige Informationen von der Netzhaut. Der bedeutendste Faktor hierbei ist das Tageslicht (Takahashi et al., 2008).

Der Schlaf wird durch die hypnagoge Phase eingeleitet, sie zeichnet sich unter anderem durch Konzentrationsschwäche, Verminderung kognitiver Leistungen, Müdigkeit und Gähnen aus.

Im Schlaf kommt es zu periodisch wiederkehrenden EEG-Veränderungen, anhand derer man verschiedene Schlafstadien charakterisieren kann (Hori et al., 2001). In Abbildung 3 sind die EEG-Ableitungen der verschiedenen Schlafstadien abgebildet. Man unterscheidet zum einen den Non-Rapid-Eye-Movement (NREM)-Schlaf, der sich aus drei Schlafstadien zusammensetzt, und den Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf.

Im wachen Zustand mit geschlossenen Augen kommt es definitionsgemäß zu einer dominierenden alpha-Aktivität im EEG. Der Übergang zum Schlafstadium eins liegt vor, wenn der Alpharhythmus zunehmend durch langsamere Theta-Wellen ersetzt wird. Das zweite Schlafstadium ist durch das Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen charakterisiert. Schlafspindeln zeichnen sich als zeitlich kurze Wellenfolgen von relativ stabiler Frequenz mit an- und absteigender Amplitude aus. K-Komplexe zeigen primär eine negative und dann sekundär eine positive Signalauslenkung. Sie werden als Antwortpotenziale des Gehirns auf verschiedene Reize verstanden.

Die folgenden Schlafstadien drei und vier beschreiben den Tiefschlaf. Hier überwiegt der Anteil an Deltawellen im EEG (Brown et al., 2012).

Der REM Schlaf zeigt im EEG eine Grundaktivität, die dem Wachzustand sehr ähnlich ist. Er ist jedoch vor allem durch obligate schnelle Augenbewegungen (rapid eye movement) bei ansonsten stark vermindertem Muskeltonus charakterisiert (Aserinsky and Kleitman, 2003, Dement and Kleitman, 1957).

Bei gesunden Menschen folgt der Schlaf einer bestimmten Periodik, so beginnt der Schlaf in der Regel mit einer NREM-Periode, in der die Schlafstadien eins bis vier nacheinander durchlaufen werden. Anschließend folgt eine REM-Schlaf Episode. Es kommt in der Folge zu einem regelmäßigen Wechsel zwischen NREM und REM-Schlafphasen, wobei ein Zyklus etwa 90 Minuten dauert. Außerdem dominiert vor allem der Tiefschlaf die erste Nachthälfte, hingegen herrscht in der zweiten Hälfte insbesondere der REM-Schlaf vor.

## Human

Wakefulness



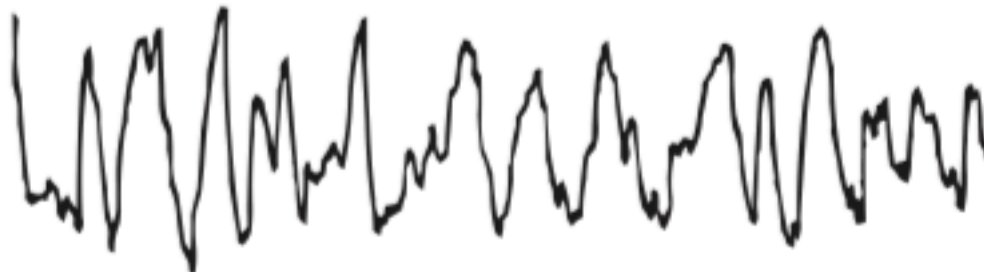
NREM (stage 1)



NREM (stages 2/3)



NREM (stage 4)



REM



**Abbildung 3: Schlafstadien im EEG.** Darstellung der EEG-Ableitungen in verschiedenen Schlafstadien des Menschen (Brown et al., 2012). Mit Erlaubnis der The American Physiological Society.

## 1.7 Der Vergleich zwischen Schlaf und Narkose

Der Schlaf kann als natürlich vorkommender, periodischer Ruhezustand definiert werden, in dem das Bewusstsein der eigenen Umgebung und die Reaktionen auf äußere Reize weitgehend ausgesetzt sind (Franks and Zecharia, 2011). Die Narkose hingegen ist medikamenteninduziert und führt zu einer reversiblen Bewusstlosigkeit, Amnesie, Analgesie und Akinesie. Häufig wird die Narkose durch die venöse Applikation von Propofol eingeleitet. Der physiologische Schlaf und die Narkose sind sich in vielerlei Dingen sehr ähnlich, so gehen sie beide mit einem veränderten Bewusstsein, reduzierten Bewegungen und geschlossenen Augen einher. Zudem treten in beiden Zuständen langsame Wellen im EEG auf, jedoch sind die Unterschiede zwischen den langsamen Wellen unter Narkose zu den im Schlaf auftretenden langsamen Wellen nicht ausreichend geklärt. So treten diese langsamen Wellen unter Narkose plötzlich mit Beginn der Propofolapplikation auf, während sich diese im Schlaf über Minuten entwickeln (Lewis et al., 2012). Zudem kommt es während der Narkose nicht zur Gruppierung von Spindelaktivitäten der langsamen Wellen, wie dies im Tiefschlaf auftritt (Murphy et al., 2011). Insgesamt gibt es jedoch wenig direkte Vergleichsuntersuchungen der langsamen Wellen im Schlaf und unter der Narkose.

Allerdings gibt es auch Unterschiede, so nimmt Schlaf seinen Ursprung in subkortikalen Regionen und beeinflusst in der Folge die kortikale Aktivität und die thalamo-kortikale Interaktionen. Die Narkose hingegen entsteht primär durch die Wirkung der Medikamente auf den Kortex und beeinflusst sekundär die Aktivität subkortikaler Netzwerke (Bonhomme et al., 2011). Die Narkose führt im Gegensatz zum Schlaf zu einem Verlust der eigenständigen Atmung, sodass ein Mensch in Narkose zumeist auf eine Beatmung angewiesen ist. Weiterhin kann die Tiefe der Narkose anhand der Vitalparameter abgeschätzt werden, so führt eine zu geringe Narkosetiefe unter einer Operation zum Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks (Brown et al., 2010).

## 1.8 Propofol

Der chemische Name von Propofol lautet 2,6-Diisopropylphenol. Es ist ein Hypnotikum mit keiner bis geringen analgetischen Wirkung und seit 1988 als Arzneimittel zugelassen (Godambe et al., 2003). Propofol wird einerseits für Sedierungen bei Magen- oder Darmspiegelungen oder bei intensivmedizinischen Behandlungen verwendet und andererseits in der Anästhesie zur Einleitung oder Aufrechterhaltung einer Narkose eingesetzt. Bei der

totalintravenösen Anästhesie, wie sie in unserer Studie bei den Probanden eingesetzt wurde, wird es zusammen mit dem kurzwirksamen Opioid Remifentanyl zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose verwendet.

Propofol wird intravenös verabreicht und ist aufgrund seiner Lipophilie in einer Lipidemulsion gelöst. Seine hypnotische Wirkung beruht auf der allosterisch verstärkten Wirkung von dem Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA) am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor. Dieser Rezeptor ist ein Chlorid-Kanal und seine Aktivierung erhöhte die Leitfähigkeit für Chlorid und bewirkt eine Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran. Dies bewirkt eine Inhibition der synaptischen Übertragung (Bai et al., 1999, Vanlersberghe and Camu, 2008). Weiterhin hat Propofol eine regulierende Wirkung auf die NMDA-Rezeptor-abhängige Aktivierung von intrazellulären Ereignissen, denn Propofol unterbricht die Serin-erleichterte Phosphorylierung der NMDA-Untereinheit 1, die die Ca<sup>2+</sup>-Einstrom in die Zelle verringert und somit die Langzeitpotenzierung dämpft (Kozinn et al., 2006).

## **1.9 Veränderung des Elektroenzephalogramms unter einer Propofol-induzierten Narkose**

Zu Beginn der Propofolgabe kommt es zum Auftreten eines frontalen Alpha-Rhythmus (8-13 Hz), der mit dem Beginn der Bewusstlosigkeit assoziiert ist (Feshchenko et al., 2004, Ching et al., 2010). Außerdem zeigt sich anfänglich im oberflächlich abgeleiteten EEG eine Verringerung der langsamen Frequenzen, bei Steigerung der Dosis kommt es dann jedoch wie in Abbildung 4 gezeigt zu einem zunehmend höheren Anteil an langsamen Frequenzen im EEG. Bei weiterer Erhöhung der Dosis kommt es zunächst zur sogenannten Burst Suppression, einem Wechsel zwischen hoher elektrischer Entladung und fehlender elektrischer Aktivität und darauffolgend bei weiterer Dosissteigerung zu einer isoelektrischen EEG-Linie.

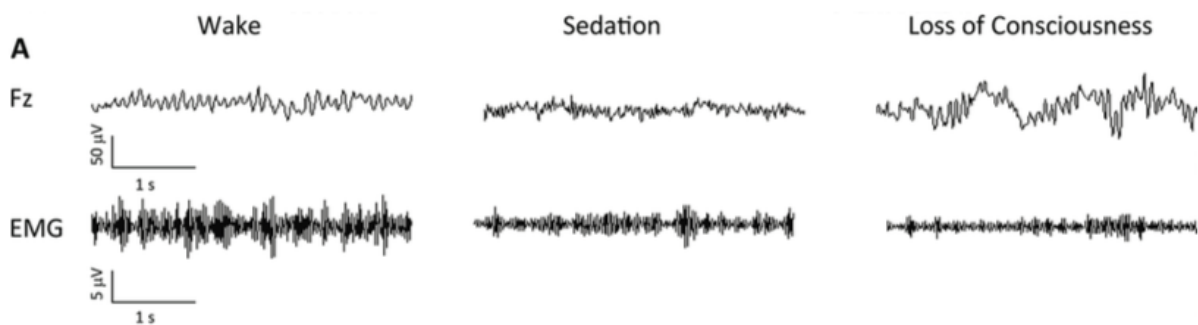
Im Vergleich dazu konnte in einer Studie gezeigt werden, dass es in tiefen EEG-Ableitungen des Mediotemporallappens, in dem in erster Linie der Hippocampus und der rhinalen Cortex lokalisiert sind, mit zunehmendem Anstieg der Propofoldosis zu einem höheren Anteil der hochfrequenten Gamma-Wellen im EEG kommt (Fell et al., 2005).

Die langsamen Wellen, die dosisabhängig unter Propofolgabe auftreten, ähneln den langsamen Wellen des Tiefschlafs (Murphy et al., 2011). Jedoch gibt es mehrere Unterschiede zwischen den langsamen Wellen im Schlaf und unter einer Propofolnarkose, so ist im Gegensatz zum Schlaf der Ursprung der langsamen Wellen unter Propofol diffuser im Gehirn



verteilt. Es gibt im Vergleich zum natürlichen Schlaf unter der Narkose vermehrt langsame Wellen des okzipitalen und des hinteren temporalen Kortex. Weiterhin fehlt die im Schlaf auftretende Asymmetrie der langsamen Wellen zwischen dem linken und rechten Kortex (Murphy et al., 2009). Dies bedeutet, dass es trotz ähnlicher EEG Phänomene im Schlaf und in der Narkose Unterschiede bezüglich der funktionellen Relevanz dieser oszillatorischen EEG Aktivität gibt. Möglicherweise sind die während der Propofolnarkose auftretenden langsamen Wellen desynchronisiert (Murphy et al., 2011), so dass es zu keiner hippocampal-assoziierten Gedächtniskonsolidierung kommt. Dieser Frage, über die es bislang keine experimentellen Untersuchungen gibt, wurde in der vorliegenden Arbeit nachgegangen.

Außerdem kommt es im Schlaf-EEG zu einer Spindelaktivität (12-15 Hz), die mit dem Auftreten von langsamen Wellen assoziiert ist (Molle et al., 2002). Jedoch treten unter der Narkose beim Setzen von Schmerzreizen im EEG ebenfalls Spindeln und K-Komplexen auf, die denen des physiologischen Schlafs ähneln, die allerdings nicht mit langsamen Wellen assoziiert sind.



**Abbildung 4: Vergleich EEG Wach und unter Narkose.** Die Abbildung zeigt den Vergleich einer EEG Ableitung (Fz) und das EMG im Wachzustand, unter Sedierung und zum Zeitpunkt der Bewusstlosigkeit (Murphy et al., 2011). Mir Erlaubnis von Oxford University Press.

## 1.10 Veränderung der zerebralen Netzwerkkonnektivität unter einer Propofolnarkose

Propofol bewirkt eine Verstärkung der Wirkung des Neurotransmitters Gammaaminobuttersäure (GABA) am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, so führt die Gabe von Propofol zu einer Veränderung der zerebralen Netzwerkkonnektivität. Besonders die Kommunikation zwischen Thalamus und Hirnrinde wird durch die Wirkung von Propofol am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor beeinflusst, so führt die Gabe eines Propofolbolus am Beginn einer Narkose zur Hemmung der exzitatorischen Einflüsse an den Synapsen von den präoptischen Bereichen des

Hypothalamus auf Erregungszentren im Hirnstamm und Hypothalamus. Dies bewirkt die Hemmung von exzitatorischen Reizen aus dem Hirnstamm, was wiederum die Hyperpolarisation der Hirnrinde und damit das Auftreten von langsamen Wellen begünstigt. Weiterhin kommt es zum Auftreten von Beta- und Alphaschwingungen im EEG, denn Propofol verringert die erregenden Eingänge vom Thalamus zum Cortex, da es die GABAerge Hemmung am Nucleus reticularis verstärkt (Purdon et al., 2015).

In einem Tierversuch konnte gezeigt werden, dass bei Ratten Propofol die Aktivität im medialen präfrontalen Kortex und im Thalamus durch die Induktion von hoch synchronisierten Schwingungen stört und damit zu einer Beeinträchtigung des Bewusstseins führt, denn wenn das Bewusstsein zurückkehrt, zerstreuen sich die synchronisierten Oszillationen wieder (Flores et al., 2017). Eine weitere Studie zeigte wiederum, dass der Bewusstseinsverlust durch den Zusammenbruch der kortikopetalen Projektionen vom Globus Pallidus charakterisiert ist, denn die effektive Konnektivität zwischen dem Globus Pallidus und dem ventralen posterioren cingulären Kortex nimmt mit zunehmendem Bewusstseinsverlust immer mehr ab und kehrt bei Rückkehr des Bewusstseins allmählich zurück (Crone et al., 2017).

So kommt es zum charakteristischen Auftreten von EEG-Veränderungen unter der Narkose, die jedoch mit gleichzeitigen Veränderungen der Kommunikation zwischen den einzelnen Hirnregionen einhergehen (Ishizawa et al., 2016).

## **1.11 Der Zusammenhang zwischen Gedächtnis und Narkose**

Das Ultrakurzzeitgedächtnis wird von leichten Anästhetika nicht beeinflusst, so kann ein Patient unter leichter Sedierung ein Gespräch führen und scheint dabei im Denken nicht beeinträchtigt zu sein. Allerdings fehlen dem Patienten die Erinnerungen unter der Narkose im Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis, vermutlich weil der Transfer vom Ultrakurzzeitgedächtnis gestört ist (Reasor and Poe, 2008).

In den meisten Studien wurde die Enkodierung des Gedächtnisses unter, d.h. während Propofol untersucht; dort bekamen Probanden nach Einleitung einer Propofolnarkose eine oder mehrere Wortlisten präsentiert. Häufig diente eine Wortliste wurde als Übungsliste und die andere als Distraktor. Postoperativ wurden den Probanden dann zufällig Wortstämme aus jeder Liste gespielt, wenn die Testpersonen glaubten, das Wort während der Narkose gehört zu haben, sollten sie mit „Ja“ antworten. Falls sie sich nicht das Wort erinnerten, sollten sie „Nein“ sagen. Darüber hinaus wurden die Teilnehmer aufgefordert, die Wortstämme impulsiv mit ihrer ersten Intuition zu vervollständigen. Der Ja / Nein-Erkennungstest wurde verwendet,

um das explizite Gedächtnis zu beurteilen. Das implizite Gedächtnis wurde durch die Wortstammvervollständigung untersucht (Deepröse et al., 2004, Lubke et al., 2000).

Insgesamt gibt es viele verschiedene Studien zu dem Gedächtnis und Propofol, allerdings sind die Ergebnisse jedoch widersprüchlich. So könnten einige Wissenschaftler zunächst eine explizite Gedächtnisbildung unter Narkose nachweisen, jedoch zeigte eine zweite Studie derselben Arbeitsgruppe dann keinen Nachweis einer Gedächtnisbildung unter Narkose (Kerssens et al., 2002, Kerssens et al., 2005).

Weiterhin wurde bereits der Einfluss von Propofol auf die Gedächtniskonsolidierung bei Tieren untersucht. Bekannt ist zum einen, dass Propofol in der CA1-Region des Hippocampus, die an der Gedächtniskonsolidierung maßgeblich beteiligt ist, die Langzeitdepression erleichtert und die Langzeitpotenzierung beeinträchtigt (Wei et al., 2002). Über die Gedächtniskonsolidierung unter der Narkose ist bisher wenig bekannt. In einem Tierversuch wurde der Einfluss von Propofol auf die räumliche Gedächtniskonsolidierung untersucht. In diesem Versuchsaufbau mussten Ratten mehrere Lerndurchgänge im Morris Water Maze absolvieren und erhielten anschließend verschiedene Dosierungen Propofol. Ein Tag später erfolgte dann der Abruf des Gelernten im Morris Water Maze. Es zeigte sich, dass Propofol die Gedächtniskonsolidierung des räumlichen Gedächtnisses beeinträchtigt (Zhang et al., 2013).

Ein ähnlicher Versuchsaufbau wurde in der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

Allerdings gibt es auch Studien, die eine gesteigerte Gedächtniskonsolidierung unter Propofol zeigen. Jedoch wurde dabei nicht die Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung betrachtet (Hauer et al., 2011).

## **1.12 Fragestellung**

In dieser Studie sollte die Gedächtniskonsolidierung unter einer Propofol-induzierten Narkose untersucht werden, denn eine Narkose mit Propofol führt in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel zu einer zunehmenden Bewusstlosigkeit, die sich in einer Änderung der EEG Aktivität und des EEG Spektrums äußert. Es kommt insbesondere im Stadium der Bewusstlosigkeit im EEG zum Auftreten von langsamen Oszillationen im Delta Frequenzbereich, welche den langsamen Oszillationen im natürlichen Tiefschlaf (slow-wave sleep, SWS) ähneln (Murphy et al., 2011). Zudem konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass insbesondere die langsamen Oszillationen im SWS an der Konsolidierung von Hippocampus-abhängigen, deklarativen Gedächtnisinhalten beteiligt sind (Born et al., 2006). Allerdings ist noch nicht bekannt, inwiefern das Auftreten von langsamen Oszillationen während der Narkose in Abhängigkeit

von der Narkosetiefe eine Gedächtniskonsolidierung unterstützt. So wird in diesem Versuchsaufbau der Einfluss der Narkose auf die verschiedenen Formen der Gedächtniskonsolidierung analysiert. Die Haupthypothese ist, dass eine Propofolnarkose trotz Schlaf-ähnlicher EEG Phänomene nicht zu einer Gedächtniskonsolidierung hippocampaler Gedächtnisinhalte führt.

Die folgenden Fragen dienen dabei als Leitfragen:

1. Welchen Einfluss hat die Propofol-induzierte Narkose auf die Gedächtniskonsolidierung des Hippocampus-abhängigen Ortsgedächtnisses?
2. Wie verändert sich die Hippocampus-unabhängige Gedächtniskonsolidierung unter dem Einfluss einer Propofol-induzierten Narkose?
3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Propofol-induzierten Narkose auf die Hippocampus-abhängige und unabhängige Gedächtniskonsolidierung?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den langsamen Oszillationen im EEG unter der Propofol-induzierten Narkose und der Gedächtniskonsolidierung?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Nach der Genehmigung der Ethikkommission der Universität Kiel wurde diese Studie im Rahmen einer Studie an 17 Probanden durchgeführt. Die vorliegende Studie ist Teil einer größeren Studie, bei der die Gedächtnismechanismen unter Narkose mit denen des physiologischen Schlafes verglichen werden. Die Kohorte, die während des natürlichen Schlafes untersucht wurde, ist Teil einer anderen experimentellen Doktorarbeit. Die Studie wurde in enger Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie durchgeführt.

Die Versuchspersonen wurden am Tag vor einer elektiv geplanten Operation rekrutiert. Ausgewählt wurden Personen, bei denen ein Eingriff in einer totalintravenösen Anästhesie in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins Campus Kiel geplant war. Die Probanden wurden ausführlich von einem im Ethikantrag benannten Arzt über die Studie und die geplanten Tests aufgeklärt. Nach dem Unterschreiben einer Einverständniserklärung wurden einige Umgebungstests, in dem Abschnitt 2.3 genauer beschrieben, mit den Probanden durchgeführt. Diese dienten zur Überprüfung und zum Vergleich des deklarativen Gedächtnisses, des Verbalen Lernens, des Kurzzeitgedächtnisses, der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit und der exekutiven Funktionen der Testpersonen.

Am Morgen der geplanten Operation wurden mit den Versuchspersonen die Gedächtnistests „Virtuelles Water Maze“ (hippocampus-abhängig) und das „Spiegelzeichnen“ (hippocampus-unabhängig) durchgeführt. Darüber hinaus wurde den Probanden eine Speichelprobe zur Bestimmung des Cortisolgehalts entnommen. Zudem beantworteten sie den Positive and Negative Affect Schedule und wurden anhand der Delirium Rating Scale-Revised-98 beurteilt. Anschließend wurden die Probanden mit einem tragbaren EEG zur Messung der Hirnströme während der Narkose verkabelt.

Die folgende Operation erfolgte in einer totalintravenösen Anästhesie, während dieser wurden die Patienten regelmäßig nach dem Ramsay Sedation Score beurteilt. Im Anschluss an die Operation nach Rückkehr auf die Normalstation und nach vollständigem Wiedererlangen des Bewusstseins wurden die Gedächtnistests sowie der Positive and Negative Affect Schedule erneut von den Versuchspersonen bearbeitet. Es erfolgte eine erneute Beurteilung der Probanden anhand der Delirium Rating Scale-Revised-98.

## am Abend vor der Operation

- Aufklärung über die Studie
- Umgebungstests:
  - RAVLT
  - Wortflüssigkeit
  - Zahlenmerkspanne,
  - Trail making

## am Morgen des Operationstags

- Anlegen des portablen EEG-Geräts
- Spiegelzeichnen prä OP
- Water Maze prä OP
- Cortisolmessung im Speichel
- PANAS prä OP
- DRS

## während der Operation

- Ramsay-Sedation-Scale
- Bispektraler Index
- Aufzeichnung des EEGs unter Narkose

## am Abend/Folgetag der Operation

- Erfragen von Schmerzen
- Spiegelzeichnen post OP
- Water Maze post OP
- PANAS post OP
- DRS

**Abbildung 5: Ablaufplan der Studie.** Am Abend vor der Operation wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt und absolvierten anschließend die Umgebungstests: Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), den Test zur Wortflüssigkeit, die Zahlenmerkspanne und das Trail making. Am Morgen des Operationstags wurde das portable EEG-Gerät angelegt, anschließend führten die Probanden das Spiegelzeichnen und das Water Maze vor der Operation durch, zusätzlich wurde den Testpersonen eine Speichelprobe zur Cortisolmessung entnommen, sie sollten den Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) beantworten und wurden anhand der Delirium Rating Scale (DRS) beurteilt. Während der Operation wurde die Ramsay-Sedation-Scale erhoben und der Bispektrale Index und das EEG abgeleitet. Am Abend bzw. am Folgetag der Operation wurden die Probanden zu Ihren Schmerzen befragt und absolvierten anschließend das Spiegelzeichnen und das Water Maze, beantworteten den PANAS und wurden erneut anhand des DRS beurteilt.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die folgenden Voraussetzungen mussten die Patientinnen und Patienten erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Die Einschlusskriterien lauteten:

- elektive Operationen in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik des UKSH Kiels in Allgemeinanästhesie,
- ASA Status (Klassifikation zur Einteilung eines Patienten in verschiedene Risikostadien anhand des körperlichen Zustands des Patienten vor Narkose) I, II oder III,
- Body-Mass-Index zwischen 20 und 28 kg/m<sup>2</sup>

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- Notfalloperationen,
- BIS- und EEG-Monitoring aufgrund des OP-Gebietes nicht möglich,
- fehlender Sinusrhythmus,
- Anamnese chronischer Schmerzen,
- Anamnese neurologischer Vorerkrankungen,
- Alter < 18 Jahre,
- arterielle Hypertonie

## 2.3 Umgebungstests vor der Narkose

Die nachfolgend näher beschriebenen Umgebungstests wurden mit den Probanden am Vorabend der geplanten Operation durchgeführt. Anhand der Umgebungstests soll gezeigt werden, dass die Probanden normale kognitive Fähigkeiten besitzen.

### 2.3.1 Rey Auditory Verbal Learning Test

Der Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) wurde 1941 von dem Schweizer Psychologen Andre Rey entwickelt und wird in vielen Studien zur Überprüfung des deklarativen Gedächtnisses verwendet (Schoenberg et al., 2006, Bartsch et al., 2011, Talley, 1986, Bartsch et al., 2010). Anhand dieses Tests kann das Kurzzeitgedächtnis, das verbale Lernen, die Anfälligkeit für proaktive und retroaktive Interferenz und der verzögerte Abruf beurteilt werden.

Der RAVLT umfasst zwei Listen aus 15 nicht verwandten Nomen. Es finden fünf Lerndurchgänge (I-V), ein Interferenzdurchgang mit einer anderen Wortliste (B) sowie zwei Abrufdurchgänge (VI, VII) statt.

In dem ersten Lerndurchlauf wird den Versuchspersonen eine Liste mit 15 Wörtern vorgelesen und diese sollen sich möglichst viele der Wörter merken. Die Vorlesegeschwindigkeit beträgt ein Wort pro Sekunde. Unmittelbar nach dem Vorlesen sollen die Probanden die Wörter wiederholen, die sie erinnern, wobei die Reihenfolge der Wörter keine Rolle spielt. In den darauffolgenden vier Lerndurchgängen wird den Probanden dieselbe Wortliste vorgelesen und sie sollen nach jeder Runde erneut alle Begriffe nennen, die sie erinnern. Anschließend wird den Probanden die zweite Wortliste (B) vorgelesen und sie sollen erneut möglichst viele Begriffe, die sie erinnern, aufzählen. Die Reihenfolge der Wörter spielt erneut keine Rolle. Diese Wortliste dient als Störfaktor der Gedächtniskonsolidierung. Im sechsten Durchgang wird den Versuchspersonen die Anweisung gegeben, die Wörter, die sie aus der ersten Liste noch erinnern, aufzuzählen. Dieser Durchgang wird als RAVLT-Retention bezeichnet, er misst die Anfälligkeit für Interferenzen, in diesem Fall die Wortliste B.

Schließlich sollen die Probanden 30 Minuten später erneut die Worte der ersten Wortliste wiederholen, dies dient der Überprüfung des verzögerten Abrufs (VII, delayed recall).

Die Anzahl der erinnerten Worte wird nach jedem Durchgang (I-V, B, VI, VII) notiert.

### **2.3.2 Zahlenmerkspanne**

Die Überprüfung der Zahlenmerkspanne dient der Beurteilung des Kurzzeitgedächtnisses und wird häufig in der Forschung eingesetzt (Talley, 1986, Kaufman, 1981). Dieser Test setzt sich aus der Zahlenmerkspanne vorwärts und rückwärts sowie der Summe aus beiden zusammen. Die Probanden beginnen mit der Testung ihrer Zahlenmerkspanne vorwärts. Zu Beginn werden drei Zahlen vorgelesen und die Versuchspersonen müssen diese in derselben Reihenfolge nachsprechen. Nach jedem zweiten Durchgang erhöht sich die Zahlenlänge um eine weitere Zahl, die die Versuchspersonen nachsprechen sollen. Für jede richtig wiederholte Zahlenfolge erhalten die Probanden einen Punkt. Der Test wird abgebrochen, wenn die Versuchspersonen beide Versuche der gleichen Zahlenlänge nicht erfolgreich nachsprechen oder endet nach zwei erfolgreichen Durchgängen mit einer Zahlenlänge von neun.

Darauf folgt die Überprüfung der Zahlenmerkspanne rückwärts, hierbei werden den Probanden zunächst zwei Zahlen vorgelesen, die sie in umgekehrter Reihenfolge wiederholen sollen. Ebenfalls erhalten die Versuchspersonen für jede richtig wiederholte Zahlenfolge einen Punkt. Der Abbruch der Überprüfung der Zahlenmerkspanne rückwärts erfolgt nach zwei



fehlerhaften Durchgängen derselben Zahlenlänge oder nach dem erfolgreichen Absolvieren der beiden Runden mit einer Zahlenlänge von acht.

Die Maximalpunktzahl der Zahlenmerkspanne beträgt 28 Punkte, sie setzt sich aus maximal 14 Punkten der Zahlenmerkspanne vorwärts und maximal 14 Punkten der Zahlenmerkspanne rückwärts zusammen.

### **2.3.3 Wortflüssigkeit**

Bei diesem Test wird zum einen die formallexikalische sowie die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit überprüft, er wird häufig in der neuropsychologischen Forschung verwendet (Ichihara-Takeda et al., 2016, Nemoto et al., 2007, Henry et al., 2004).

Die Aufgabe der Probanden ist es, bei der Testung der formallexikalischen Wortflüssigkeit innerhalb einer Minute so viele Worte wie möglich mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (S, M, K oder P) aufzuzählen. Die Worte müssen aus der deutschen Sprache stammen und Eigennamen sind ausgeschlossen. Pro Wort erhalten die Versuchspersonen einen Punkt. Für Wörter desselben Wortstammes gibt es nur einen Punkt.

Bei der semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit sollen die Versuchspersonen möglichst viele Worte zu einer Kategorie (Vorname, Tiere oder Berufe) aufzählen. Die aufgezählten Wörter müssen ebenfalls deutsch sein und bei der Kategorie Vorname gilt zusätzlich, dass es deutsche Vornamen sein müssen und dass diese nicht voneinander abgeleitet sein dürfen.

### **2.3.4 Trail Making Test**

Der Trail Making Test (TMT) dient der Überprüfung der exekutiven Funktionen, der visuellen Aufmerksamkeit und der kognitiven Flexibilität sowie der visuomotorischen Koordination und umfasst die Teile A und B (Lammers et al., 2016).

Bevor die Probanden mit dem Teil A beginnen, wird ihnen ein Beispiel vorgelegt. Ihre Aufgabe ist es, Zahlen in aufsteigender Folge innerhalb kürzester Zeit zu verbinden. Der Teil A umfasst die Zahlen von eins bis 25. Während des Tests wird die Zeit gestoppt, die die Versuchspersonen von dem Anfang bis zum Ende benötigen. Danach wird den Probanden ebenfalls ein Beispiel für den Teil B vorgelegt. Bei dem Teil B müssen sie abwechselnd Zahlen und Buchstaben der Reihenfolge nach so schnell wie möglich verbinden. So beginnen die

Probanden bei eins und müssen als nächstes das A ansteuern und darauffolgend die zwei bis sie zum Ende der Zahl 13 gelangt sind. Die benötigte Zeit wird ebenfalls notiert.

### **2.3.5 Positive and Negative Affect Schedule**

Der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen und dient der Evaluation der Gemütslage der Probanden (Watson et al., 1988). Er enthält zehn Adjektive, die eine positive Stimmung beschreiben, und zehn Adjektive, die mit einer negativen Gemütslage assoziiert sind. Der Test wird einmal am Morgen der Narkose und bei Wiederholung der Testung sieben bis 72 Stunden nach der Narkose mit dem Probanden durchgeführt. Die Probanden können bei den 20 Adjektiven auswählen, ob diese auf sie zutreffen, dabei gibt es fünf Abstufungen von gar nicht zutreffend (1) bis äußerst zutreffend (5). Der Positive Affect Score setzt sich aus der Summe der Abstufungen der Adjektive zusammen, die eine positive Stimmung beschreiben. Der Negative Affect Score ergibt sich dementsprechend aus der Summe der Abstufungen der negativ assoziierten Adjektive.

### **2.3.6 Delirium Rating Scale-Revised-98**

Die Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98) dient der Beurteilung und Diagnostik eines Delirs anhand der Evaluation von vielen Symptomen (Trzepacz et al., 2001). Mithilfe von 16 Elementen beurteilt man klinisch und anamnestisch den Probanden. So bewertet man unter anderem den Schlaf-Wach-Rhythmus, den Denkprozess, das Kurz- und Langzeitgedächtnis und die Aufmerksamkeit. Gescort werden die Elemente jeweils von null (keine Störung) bis drei (starke Störung) Punkten, mit Ausnahme der letzten beiden Items, dort reicht die Spanne nur von null bis zwei Punkten. Insgesamt können 46 Punkte erreicht werden.

### **2.3.7 Ramsay Sedation Score**

Der Ramsay Sedation Score dient der Beurteilung der Sedierungstiefe von Patienten. Er unterscheidet sechs Kategorien anhand derer man die Patienten klinisch einteilt. Ein Ramsay Score von eins wird ängstlichen, agierten oder unruhigen Patienten zugeordnet, ein Wert von zwei beschreibt kooperative, ruhige und orientierte Patienten. Patienten, die nur noch auf

Ansprache antworten, wird ein Ramsay Score von drei zugeordnet. Ein Wert von vier beschreibt Patienten, die prompt auf laute Ansprache oder Klopfen auf die Glabella reagieren, eine träge Reaktion beschreibt ein Wert von fünf und keine Reaktion ein Wert von sechs (Ramsay et al., 1974).

Die klinische Beurteilung der Probanden anhand des Ramsay Sedation Scores erfolgte regelmäßig ab Beginn der Propofolinfusion, um die Sedierungstiefe zu überwachen.

## **2.4 Haupttest zur Beurteilung des Hippocampus-abhängigen Lernens: Virtuelles Water-Maze**

Das Virtuelle Water Maze ist eine Variante des Morris-Water-Maze, bei dem Nagetiere auf trübem Wasser eine von weitem nicht erkennbare Plattform mithilfe von Landmarken finden müssen. Der Test wird zur Beurteilung von räumlichen Lernprozessen bei Nagetieren verwendet (Morris, 1984) und ist als besonders hippocampus-sensitiv anzusehen (Morris et al., 1982) (Bartsch et al., 2010).

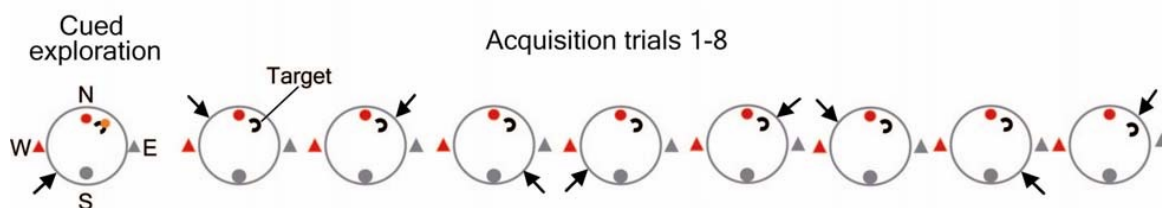
Bei der virtuellen Variante für den Menschen wird dieser Test am Computer nachgestellt. Die verwendete Software wurde von Robby Schönfeld (Univ. Halle-Wittenberg) entwickelt und dient der Beurteilung des menschlichen spatialen Gedächtnisses (Schoenfeld et al., 2010, Bartsch et al., 2010).

Die Durchführung des Virtuellen Water-Maze findet an einem Laptop mit einem 15 Zoll großen Bildschirm im Patientenzimmer statt. Die Patienten navigieren sich mit Hilfe eines Joysticks über die virtuelle Insel. Die Insel ist in vier Quadranten aufgeteilt, in jedem Quadranten gibt es eine Landmarke. Im ersten Quadranten steht ein Leuchtturm, im zweiten ein Segelboot, im dritten ein Windrad und im vierten eine Leuchtboje. Außerdem befindet sich auf der Insel im ersten Quadranten eine Schatzkiste, die sich versteckt in einer Senke befindet, sodass sie von den Versuchspersonen erst aus sehr kurzer Entfernung gesehen werden kann, das sogenannte „hidden target“.

Das Experiment ist in eine Lernphase, die wenige Stunden vor der OP stattfindet und eine Abrufphase nach Beendigung der Narkose unterteilt.

Damit Unterschiede im Ergebnis des Virtuellen Water Maze nicht aufgrund von ungewohnten Umgangsweisen mit dem Joystick und dem dreidimensionalen Computerspiel zurückzuführen sind, absolvieren Versuchspersonen ein Trainingsprogramm, bevor sie mit dem eigentlichen Virtuellen Water Maze starten. Bei diesem Durchgang werden die Probanden aufgefordert, sieben nummerierte Kisten der Reihe nach anzusteuern und zu öffnen. Die Kisten öffnen sich,

wenn man direkt auf sie zusteuert, und schließen sich, wenn man sich rückwärts von den Kisten entfernt. Die Trainingsergebnisse werden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Danach beginnen die Probanden mit der Lernphase. Anfangs bekommen die Versuchspersonen die Information, dass sie auf einer einsamen Insel ausgesetzt wurden und sich auf dieser Insel eine Schatzkiste befindet. Ihr Ziel ist es, diese Schatzkiste zu finden, die immer am gleichen Ort zu finden ist. Allerdings wird sich ihr Startpunkt im Laufe der Durchgänge verändern. Außerdem erhalten die Probanden den Hinweis, dass im ersten explorativen Durchgang die Stelle, an der sich die Schatzkiste befindet, mit einem in der Luft schwebenden Heißluftballon markiert ist. Die Versuchspersonen sollen nun auf die Schatzkiste zusteuern und sich danach die Umgebung einprägen, dafür haben sie 60 Sekunden Zeit. Die Schatzkiste ist im ersten Quadranten zwischen dem Leuchtturm und dem Segelboot aufzufinden. Nach der Exploration beginnen die Versuchspersonen mit dem ersten von insgesamt acht Übungsdurchgängen, in diesen wird die Schatzkiste nicht mehr durch den Heißluftballon markiert, sondern die Probanden sollen mit Hilfe der Landmarken die Stelle finden. Durch die vielen Wiederholungen, also inkrementelles Lernen (schrittweises Lernen), soll die Position der Schatzkiste im Referenzgedächtnis gespeichert werden.



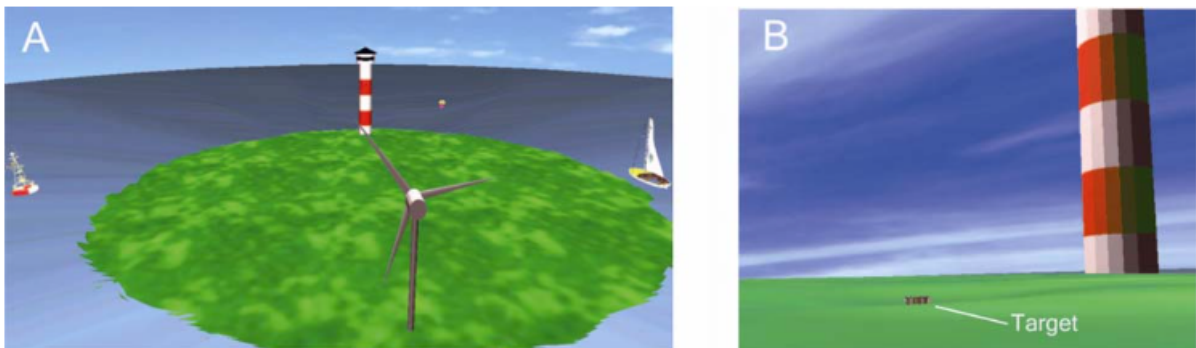
**Abbildung 6: Ablaufplan des Lernens im Virtuellen Water Maze.** Schematische Darstellung der acht Lerndurchgänge des Virtuellen Water Maze (Bartsch et al., 2010). Der Pfeil markiert die jeweilige Startposition der Probanden, die grauen und roten Kreise und Dreiecke stellen die vier Landmarken dar. Die Schatzkiste ist als schwarzer Halbkreis abgebildet.

Nach Beendigung der Narkose und im Abstand von sieben bis 72 Stunden ( $1504 \text{ min} \pm 1109$ ) nach der Lernphase erfolgt der Abruf des Gelernten. Dort haben die Probanden insgesamt vier Durchgänge zu absolvieren. Ihr Ziel ist es, erneut die Schatzkiste zu finden. Diesmal ändert sich der Startpunkt der Probanden zunächst allerdings nicht, sie starten in den ersten drei Durchgängen im vierten Quadranten. Im ersten Abrufdurchgang befindet sich die Schatzkiste wieder im ersten Quadranten, jedoch schwebt zur Überprüfung von Perseverationstendenzen über dem zweiten Quadranten ein Heißluftballon. Dadurch soll überprüft werden, ob sich die Probanden an den Landmarken oder an äußeren Hinweisen orientieren. Im zweiten Durchgang fallen zwei Landmarken weg. Im dritten Durchgang rotieren

die vier Landmarken um 180°, sodass sich die Schatzkiste nun zwischen Windrad und Leuchtboje befindet. Anhand dieses Durchgangs testet man die Gedächtnisleistung, als Parameter wird die Verweildauer im vermeintlichen Zielquadranten verwendet.

Der letzte Durchgang ähnelt dem dritten, außer dass in diesem Durchgang die Startposition der Probanden verändert wird. Mithilfe dieses Durchganges wird die Flexibilität des Ortsgedächtnisses überprüft, das sogenannte reversal learning.

Betrachtet bei der Auswertung wurden als Hauptkriterien die Verweildauer im Zielquadranten (Dwelltime) und die Pfadlänge. Als Maß für die Konsolidierungsleistung wird das Verhältnis der Verweildauer oder der Pfadlänge des ersten postoperativen Durchgangs zu der Verweildauer oder der Pfadlänge des dritten präoperativen Blocks bestimmt.



**Abbildung 7: Darstellung der Insel (A) und der Schatzkiste (B) des virtuellen Water Maze**

## 2.5 Spiegelzeichnen

Das Spiegelzeichnen ist ein visuomotorischer Test für die prozedurale Gedächtniskonsolidierung. Er wird seit 1910 regelmäßig in der Gedächtnisforschung verwendet (Julius and Adi-Japha, 2016, Voderholzer et al., 2011, Plihal and Born, 1997).

Die Probanden sollen einen Stern nachzeichnen, der aus fünf Zacken besteht und von einer äußeren Linie und einer inneren Linie begrenzt ist. An der Spitze der obersten Zacke ist ein Startpunkt S markiert. Dort sollten die Versuchspersonen beginnen und enden. Der nachzuzeichnende Stern befindet sich in einem 26x23x16 cm hölzernen Kasten. Das Rechteck ist an der Vorderseite offen, sodass die Probanden hier Zugang für ihre Hand und den Stift haben. An der Rückseite ist ein Spiegel angebracht. Damit die Probanden zwar Sicht auf den Spiegel haben, jedoch der direkte Blick auf das Motiv verwehrt ist, befindet sich an der Oberseite eine weitere Holzplatte, die diese nur auf der vorderen Hälfte bedeckt.

Ziel der Versuchspersonen ist es, den Stern innerhalb der beiden Begrenzungen nachzuzeichnen, ohne eine der beiden Linien zu berühren oder gar über die Linien zu malen und dabei möglichst schnell zu sein. Außerdem sollten die Probanden den Stift nicht absetzen. Während des Spiegelzeichnens wurde die Zeit, die die Probanden für das Umrunden des Sterns brauchten, mit einer Stoppuhr gestoppt. Zum Führen des Stiftes verwenden die Versuchspersonen ihre zum Schreiben genutzte Hand.

Wenn sie die Linien berühren, wird dies mit einem Fehler gescort, malen sie über die Linie, wird dies mit einem Fehler für das Verlassen des Sterns und einem Fehler für das Wiedereintreten des Sterns gescort. Zudem gibt es ein Fehler für das Unterbrechen der Linie. Während des Spiegelzeichnens wurde die Zeit, die die Probanden für das Umrunden des Sterns brauchten, mit einer Stoppuhr gestoppt.

Bei der Auswertung wurden die Fehleranzahl, die benötigte Zeit und die Konsolidierungsleistung, die sich aus dem Quotienten der Zeit oder der Fehleranzahl postoperativ durch die benötigte Zeit oder Fehleranzahl präoperativ berechnet.



**Abbildung 8: Versuchsaufbau Spiegelzeichne**

## 2.6 EEG-Messung

Die EEG-Messung während der Narkose erfolgte mit einem portablen EEG-Messgerät SomnoScreen EEG 10-20 von der Firma Somnomedics, Randersacker, Deutschland. Vor der Verkabelung mit dem EEG-Messgerät wurden die Probanden gebeten, sich die OP-Kleidung anzuziehen, um zu verhindern, dass sich während des Umziehens aus Versehen Elektroden ablösen. Als EEG-Elektroden wurden Napfelektroden verwendet. Zur Anbringung der Elektroden wurde zunächst die Stirn der Patienten und die beiden Processi Mastoidei mit Kodan® Tinktur forte der Firma Schülke&Meyer, Norderstedt, Deutschland desinfiziert, um die Haut zu entfetten. Danach wurde an allen Elektrodenstellen die Haut mit dem NuPreep EEG&ECG Skin Prep Gel der Firma Weaver and Company, Aurora, USA zur Entfernung von Hausschuppen und zur besseren Haftbarkeit der Elektroden gereinigt. Danach wurden die Elektroden mittels des Elektrodenklebers am Kopf der Versuchspersonen angebracht. Abgeleitet wurden die Positionen C3, C4, F3, F4, A1, A2 sowie das EOG. Als Referenzelektrode diente die Masseelektrode an der Stirn. Außerdem wurden zwei EKG-Elektroden zur Synchronisation des EEGs mit dem Herzschlag angeklebt.

Die EEG-Messung wurden anschließend ausgewertet und dabei nach den Kriterien des Schlafes in die entsprechenden Schlafstadien 1-3 nach Rechtschaffen und Kales eingeteilt. Außerdem wurden Bewegungsartefakte als solche gekennzeichnet.





**Abbildung 9: mit dem EEG verkabelte Probandin**

## **2.7 Bispektraler Index**

Der Bispektrale Index (BIS™ Vista, Covidien, Mansfield, USA) dient der Überwachung der Narkosetiefe (Liu et al., 1997). Mittels spezieller 2- oder 4-Kanalsensoren wird das EEG über dem frontalen Cortex abgeleitet. Durch einen speziellen Algorithmus, ein Betriebsgeheimnis des Herstellers, wird aus den EEG-Rohdaten ein dimensionsloser Wert zwischen null und 100 berechnet. Wache Patienten haben einen hohen Wert, mit zunehmender Narkosetiefe sinkt der Wert, sodass ein Wert von null einer isoelektrischen EEG-Ableitung und somit einem tiefen Koma entspricht.

Als adäquate Narkosetiefe wird ein Wert im Bereich zwischen 40 und 60 angenommen (Kerssens et al., 2001). Der Unterschied zwischen der Ableitung des BIS™ Complete 2-



Channel Monitor (BIS Vista, Covidien, Mansfield, USA) und der Ableitung des BIS™ Complete 4-Channel Monitor (BIS Vista, Covidien, Mansfield, USA) ist, dass die Zwei-Kanalableitung nur unilateral das EEG zur Berechnung des BIS verwendet. Die Vier-Kanalableitung berücksichtigt jedoch auch die andere Hemisphäre, so können Fehleinschätzungen der Narkosetiefe vermieden werden (Fudickar et al., 2011).

Vor Beginn der Narkoseeinleitung wurde die Stirnhaut der Patienten durch eine alkoholische Desinfektionslösung gereinigt und entfettet. Danach wurde der BIS-Sensor nach Herstellervorgaben an der Stirn des Patienten aufgeklebt und mit dem Monitor verbunden. Nach Selbsttest und Autokalibrierung des BIS- Monitors wurde die Dokumentation der Werte begonnen.



**Abbildung 10: Vier-Kanal-BIS-Sensor**

## **2.8 Cortisolmessung im Speichel**

Zur Bestimmung des präoperativen Stresslevels wird der Cortisolgehalt am Morgen der Operation aus dem Speichel bestimmt. Cortisol ist ein kataboles Hormon, welches in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet wird. Es wurde gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cortisolspiegel und Stress gibt (Kidd et al., 2011). Zudem gehen erhöhte Cortisolspiegel mit einer schlechteren Gedächtnisleistung einher (Segerstrom et al., 2016).

Zu dem Erhalt der Speichelprobe wurden die Probanden gebeten, eine Watterolle aus einer Salivette® zu entnehmen und anschließend diese unter die Zunge zu legen oder leicht zu

kauen, bis die Watterolle mit Speichel durchtränkt ist. Die Watterolle wurde danach wieder in die Salivette® gegeben und mit einem Stopfen verschlossen. Auf der Salivette wurde der Entnahmezeitpunkt und die Patientenidentität vermerkt. Die Salivette wurde anschließend bei -20°C im Gefrierschrank verwahrt, bis sie in ein endokrinologisches Labor der Universitätsklinik Schleswig-Holstein transportiert wurde. Dort erfolgte schließlich die Bestimmung des Cortisolgehalts durch einen Immunoassay im Speichel.

## **2.9 Ablauf der Narkose**

### **2.9.1 Vorbereitung der Narkose**

Die Probanden erhielten nach Ablauf der Gedächtnistests ca. 1 Stunde präoperativ eine Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam (Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) per os.

Während der Vorbereitungen für die folgende Narkose wurde in der Einleitung der korrekte Sitz der EEG-Elektroden überprüft. Zur Überwachung der Vitalparameter wurde kontinuierlich ein 5-Kanal-EKG abgeleitet, eine regelmäßige nicht invasive Blutdruckmessung am Arm sowie die periphere Pulsoxymetrie durch Ableitung am Finger durchgeführt, dazu wurde das S/5™ ADU Narkosegerät (GE Healthcare Finnland Oy, Helsinki, Finnland) verwendet.

Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose wurde den Patienten eine Venenverweilkanüle am Handrücken oder Unterarm gelegt.

### **2.9.2 Narkoseeinleitung**

Nach der Vorbereitung und ausreichenden Präoxygenierung des Patienten begann die Einleitung der Narkose. Zunächst erfolgte die kontinuierliche intravenöse Applikation des Opioids Remifentanil (GlaxoSmithKlein GmbH & Co KG, München, Deutschland) über eine TIVA-Pumpe (CareFusion Switzerland, Rolle, Schweiz). Diese Pumpe berechnet anhand der Konzentration der Medikamentenlösung, des Körpergewichts des Patienten und der gewünschten Dosis in  $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$  die Infusionsrauftrate in ml/h. Die Dosierung des Opioids lag zwischen 0,2-0,7  $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ .

Etwa eine Minute nach Beginn der Opioidgabe erfolgte der Beginn der kontinuierlichen intravenösen Applikation des Narkotikums Propofol 1%ig (B. Braun Melsungen AG,

Melsungen, Deutschland) über eine Target Controlled Infusion (TCI) Pumpe (CareFusion Switzerland, Rolle, Schweiz). An dieser computergesteuerten Pumpe kann eine gewünschte Plasmazielkonzentration ( $c_{pt}$ ) eingestellt werden, die dafür notwendige Dosis wird anhand des Gewichts und des Alters des Patienten mit Hilfe eines pharmakologischen Drei-Kompartiment-Modells und empirischen Daten berechnet und über die Venenverweilkanüle den Patienten verabreicht. Zudem errechnet sie während der gesamten Narkose die theoretische Konzentration des Medikamentes im ZNS ( $C_e$ ). Zum Erreichen der Bewusstlosigkeit und Anpassung der Narkosetiefe kann die  $c_{pt}$  an der TCI-Pumpe verändert werden.

Nach Eintreten der Bewusstlosigkeit des Patienten und Überprüfung der Durchführbarkeit der Maskenbeatmung erfolgte die intravenöse Applikation des kurzwirksamen Muskelrelaxans Rocuroniumbromid (Essex Pharma GmbH, München, Deutschland) für die endotracheale Intubation in der Dosierung von 0,6mg/kg Körpergewicht. Circa 90 Sekunden danach wurde die endotracheale Intubation durchgeführt. Die korrekte Tubuslage wurde durch endtidale  $CO_2$ -Messung und Auskultation der Lunge kontrolliert. Die Beatmung der Patienten erfolgte druckkontrolliert am S/5™ ADU Narkosegerät (GE Healthcare Finnland Oy, Helsinki, Finnland).

### **2.9.3 Aufrechterhaltung der Narkose und Ablauf der Operation**

Nach Abschluss der Einleitung erfolgte die Lagerung des Patienten sowie die Desinfektion des Operationsgebietes. Vor dem Hautschnitt wurde ein Team-Time-Out zur Qualitätssicherung durchgeführt.

Bei einigen Operationen wurde zudem vor dem Schnitt durch den Chirurgen eine Lokalanästhesie im Operationsgebiet durchgeführt. Während der Operation wurde die Narkosetiefe durch Veränderung der Applikation des Opioids und des Hypnotikums angepasst. Über die gesamte Dauer des Eingriffes wurde der Blutdruck, die Herzfrequenz, die Laufrate des Opioids, die  $C_{pt}$  und  $C_e$  des Hypnotikums und der BIS dokumentiert. Zudem wurden besondere Vorkommnisse wie Bewegungen des Patienten oder Medikamentengabe notiert.

### **2.9.4 Narkoseausleitung**

Kurz vor oder nach Beendigung der Operation wurde die Gabe des Opioids und des Hypnotikums eingestellt. Zur postoperativen Schmerztherapie erhielten die Patienten bereits vor der Narkoseausleitung 1g Paracetamol (Rotexmedica GmbH, Trittau, Deutschland)

intravenös. Bei Bedarf erhielten die Patienten weitere Schmerzmittel. Nach Erwachen des Patienten und Rückkehr der Schutzreflexe erfolgte die Extubation. Die postoperative Überwachung der Patienten erfolgte im Aufwachraum

## **2.10 Statistische Auswertung**

Die Analysen der statistischen Auswertung erfolgten mithilfe des Statistikprogramms SPSS. Zur besseren Übersicht wurden die Daten des Virtuellen Water Maze präoperativ in drei Dreierblöcke und einen postoperativen Viererblock zusammengefasst. Wenn die Voraussetzungen erfüllt waren (Intervallskalierung, Normalverteilung und Homogenität der Varianzen nach Levene Test), wurden die Korrelationen nach Pearson und mit einem zweiseitigen T-Test auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Korrelation nach Pearson ist ein Maß für den Zusammenhang zweier intervallskalierter Daten. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen  $r = -1$  und  $r = 1$  annehmen. Hierbei beschreibt ein Wert von 1 eine vollständige Korrelation der Daten, ein Wert von  $-1$  stellt eine vollständig negative Korrelation dar. Ein Korrelationskoeffizient von 0 gibt an, dass zwischen den beiden Merkmalen keine Korrelation besteht. Der zweiseitige T-Test überprüft die Signifikanz anhand des Vergleichs der Mittelwerte, angegeben ist zusätzlich der Standardfehler.

## **2.11 SpiSOP-Analyse**

SpiSOP steht für Spindles Slow Oscillation and Power-spectral-density und ist ein Programm zur Analyse von Spindeln und langsamen Wellen im EEG. Es wurde von Freddy Weber an der Universität Tübingen entwickelt (Hanert et al., 2017). Es basiert auf der FieldTrip Software und ist kostenfrei verfügbar. Das Programm erkennt automatisch Schlafspindeln und langsamen Oszillationen, deren gemeinsames Auftreten, sowie die Power von spezifischen Spektren oder Frequenzbändern (Molle et al., 2002, Ngo et al., 2013). Die Software wird in vielen Studien zur genaueren Analyse von Spindeln und langsamen Oszillationen verwendet (Klinzing et al., 2016, Zinke et al., 2016, Pereira et al., 2017).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Vor Beginn der eigentlichen Studie wurde eine Pilotstudie mit vier Probanden durchgeführt. Bei diesen Testpersonen wurde während einer Operation in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik des UKSH Kiels die Durchführbarkeit der kontinuierlichen EEG-Ableitung unter Narkose getestet. Nach zufriedenstellenden Ergebnissen begann die eigentliche Studie. Sie umfasst insgesamt 17 Probanden, acht Frauen und neun Männer. Das Alter der Testpersonen lag zwischen 20 und 46 Jahren (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung:  $28,94 \pm 9,12$ ). Von den Probanden waren 15 Rechtshänder und zwei Linkshänder.

### 3.2 Kognitive Umgebungstests

Tabelle 1: Ergebnisse Umgebungstests: Die Tabelle stellt das Abschneiden der Probanden anhand des Mittelwerts (MW) und der Standardabweichung (SD) in den Umgebungstests (Zahlenmerkspanne vorwärts, rückwärts und gesamt, Wortflüssigkeit 1 und 2, der Trail Making Test A (TMT A) und B (TMTB), der Positive und Negative Affect Score jeweils prä- und postoperativ, die Ergebnisse des Rey Auditory Learning Test (Stördurchgang (RAVLT Retention), des verzögerten Abrufs (RAVLT delayed recall), der Durchschnitt (RAVLT  $\bar{x}$ ) sowie das Konsolidierungsmaß (RAVLT Konsolidierungsmaß) dar. zeigt das Abschneiden der Probanden in den Umgebungstests. Zum einen wurde das Kurzzeitgedächtnis der Probanden mit Hilfe der Zahlenmerkspanne getestet, als Parameter galten die Zahlenmerkspanne vorwärts, die Zahlenmerkspanne rückwärts und die Addition der beiden Ergebnisse als Zahlenmerkspanne insgesamt. Hierbei waren die Ergebnisse der Testpersonen im Normbereich. Zur Beurteilung der verbalen Fähigkeiten der Probanden dienten die Wortlisten 1 und 2, auch hier gab es keine Auffälligkeiten gegenüber der Norm (Lezak, 2012). Die exekutiven Funktionen der Probanden wurden mittels des Trail Making Test A und B überprüft. Die benötigten Zeiten für das Trail Making zeigten sich ebenfalls im Normbereich. Zur Beurteilung der Stimmung der Patienten diente der Positive and Negative Affect Schedule. Als Parameter wurden hierbei der Positive Affect Score und der Negative Affect Score sowohl präoperativ als auch postoperativ erhoben.

Außerdem wurde das deklarative Gedächtnis anhand des Rey Auditory Learning Test beurteilt. Hierbei zeigten sich die Ergebnisse der Probanden im Normbereich. Betrachtet wurde der Stördurchgang (Retention), der verzögerte Abruf (delayed recall), das durchschnittliche Abschneiden im RAVLT und das Konsolidierungsmaß, das sich aus der Differenz zwischen dem delayed recall und dem Durchgang 5 berechnet (Schoenberg et al., 2006, Messinis et al., 2007).

<b>Funktion</b>	<b>Test</b>	<b>MW ± SD</b>
<b>Kurzzeitgedächtnis</b>	Zahlenmerkspanne vorwärts	8,88 ± 2,31
	Zahlenmerkspanne rückwärts	6,88 ± 2,13
	Zahlenmerkspanne gesamt	15,75 ± 3,59
<b>Verbale Funktionen</b>	Wortflüssigkeit 1	13,75 ± 3,99
	Wortflüssigkeit 2	12,75 ± 3,4
<b>Exekutive Funktionen</b>	Trail Making A in Sekunden	24,56 ± 8,94
	Trail Making B in Sekunden	62,31 ± 23,23
<b>Stimmung</b>	Positive Affect Score präoperativ	27,59 ± 6,60
	Negative Affect Score präoperativ	16,29 ± 3,89
	Positive Affect Score postoperativ	22,94 ± 7,27
	Negative Affect Score postoperativ	15 ± 5,33
<b>Verbales Gedächtnis</b>	RAVLT retention	13,38 ± 2,70
	RAVLT delayed recall	13,5 ± 2,48
	RAVLT Ø	10,9 ± 1,85
	RAVLT Konsolidierungsmaß	0 ± 1,15

**Tabelle 1: Ergebnisse Umgebungstests:** Die Tabelle stellt das Abschneiden der Probanden anhand des Mittelwerts (MW) und der Standardabweichung (SD) in den Umgebungstests (Zahlenmerkspanne vorwärts, rückwärts und gesamt, Wortflüssigkeit 1 und 2, der Trail Making Test A (TMT A) und B (TMTB), der Positive und Negative Affect Score jeweils prä- und postoperativ, die Ergebnisse des Rey Auditory Learning Test (Stördurchgang (RAVLT Retention), des verzögerten Abrufs (RAVLT delayed recall), der Durchschnitt (RAVLT )Ø sowie das Konsolidierungsmaß (RAVLT Konsolidierungsmaß) dar.

### **3.3 Physiologische Parameter**

Bei jedem Patienten wurde am Morgen der Operation der Cortisolspiegel im Speichel bestimmt, dieser lag bei jedem Patienten innerhalb des vom Labor angegebenen physiologischen Referenzbereichs. Es gab also keine erhöhten Cortisolspiegel, die auf ein erhöhtes Stresslevel deuten könnten.

Zusätzlich wurde vor der postoperativen Testung die subjektive Einschätzung der Schmerzen auf einer Skala von null bis zehn erhoben, es zeigte sich ein Mittelwert der Schmerzen von  $3,9 \pm 2,29$ .

Während der Operation lag die durchschnittliche Konzentration, von der TCI Pumpe berechnet, von Propofol im Gehirn bei  $2,53 \pm 0,45 \mu\text{g/ml}$ . Die kürzeste Narkose dauerte 40 Minuten und die längste Narkose hingegen 208 Minuten ( $106,35 \text{ min} \pm 47,57$ ).

Weiterhin war der Zeitraum zwischen den präoperativen und postoperativen Test sehr variabel, so war der kürzeste Abstand 490 Minuten und der längste 4200 Minuten. Dies lässt sich auf den unterschiedlichen Operationsbeginn und der damit verbundenen Dauer im Aufwachraum und dem Empfinden der Patienten nach der Operation erklären. Einige Patienten fühlten sich am Abend nach der Narkose noch sehr schlapp und hatten starke Schmerzen, sodass die postoperative Testung erst am nächsten Tag erfolgte.

Der Ramsay Sedation Score lag bei allen Probanden mit Beginn des Bewusstseinsverlusts während der Narkose konstant bei einem Wert von 6, die Probanden reagierten also nicht auf Berührungen oder laute Ansprache. Der prozentuale Anteil an „Schlafstadium 3“ war deutlich höher ( $93,56\% \pm 16,54$ ) als der Anteil an „Schlafstadium 2“ während der Narkose ( $6,44\% \pm 16,53$ ). Jedoch ist zu erwähnen, dass man diese nicht mit den natürlichen Schlafstadien gleichsetzen darf, da die Narkose nicht mit dem natürlichen Schlaf gleich zu setzen ist.

### **3.4 Einfluss der Narkose auf die motorische und deklarative Gedächtniskonsolidierung**

#### **3.4.1 Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung**

Zur besseren Übersicht wurden die Daten des Virtuellen Water Maze präoperativ in drei Dreierblöcke und einen postoperativen Viererblock zusammengefasst und spiegelt die durchschnittlichen Werte der Probanden in den Durchgängen der jeweiligen Blöcke wieder. Der erste Block umfasst die drei ersten Durchgänge der Probanden im Water Maze, der dritte

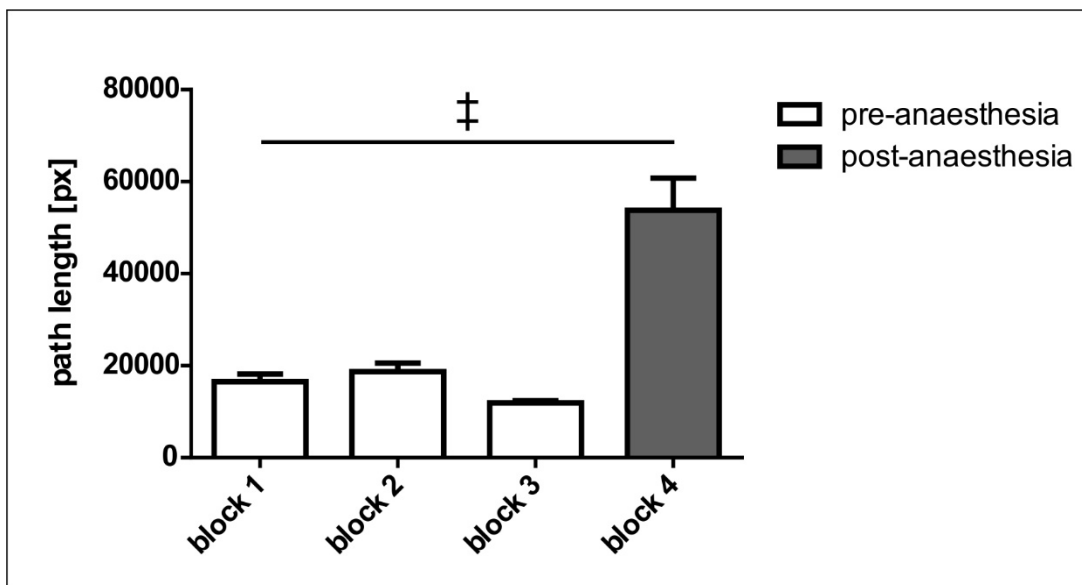
Block beschreibt die drei letzten Durchgänge des Water Maze vor der Narkose und der postoperative Block beinhaltet die vier Durchgänge nach der Narkose.

### 3.4.1.1 Pfadlänge

Die Pfadlänge in Pixel (px) beschreibt die Länge des Weges, den die Probanden bis zum Erreichen der Schatzkiste zurückgelegt haben.

Bei der Betrachtung der verschiedenen Pfadlängen des Virtuellen Water Maze in Abbildung 11 zeigt sich, dass die Pfadlänge im dritten Block vor der Narkose kürzer war ( $11883 \text{ px} \pm 474$ ) als im ersten Block vor der Narkose ( $16478 \text{ px} \pm 1687$ ). Die Probanden haben also eine geringere Weglänge in den drei letzten Durchgängen vor der Narkose benötigt zur Schatzkiste zu finden, als in den ersten drei Durchgängen. Es zeigte sich also ein Lerneffekt.

Hingegen zeigte sich, dass die Pfadlänge nach der Narkose im One-Way ANOVA signifikant ( $p < 0,001$ ) länger ( $53736 \text{ px} \pm 7021$ ) als in den Durchgängen vor der Narkose war. Dies deutet auf eine fehlende Konsolidierung des räumlichen Lernens hin.

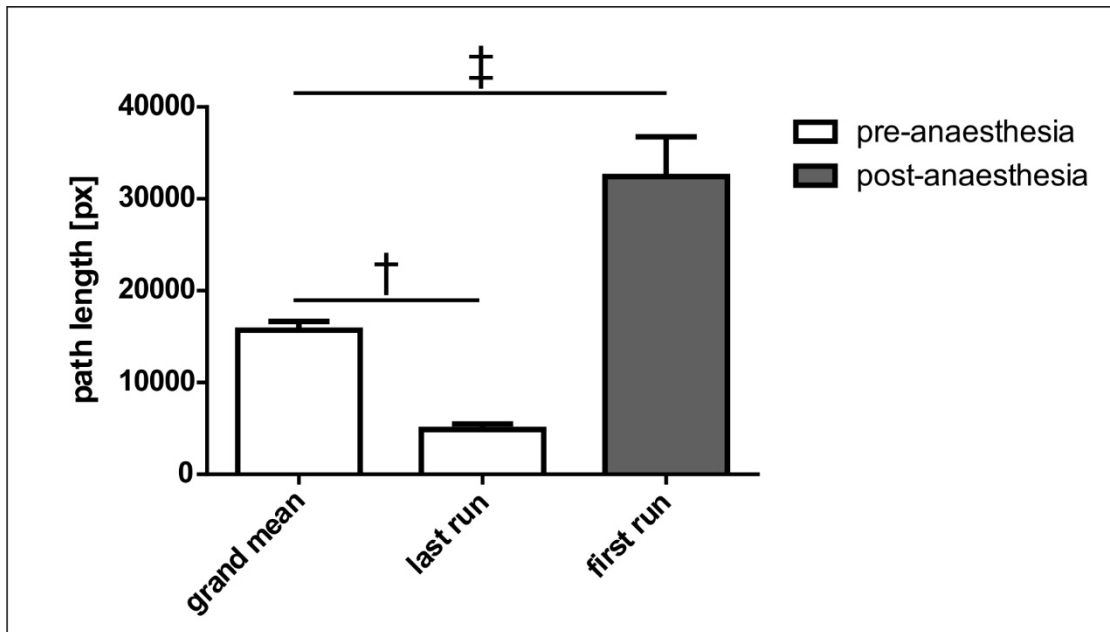


**Abbildung 11: Vergleich der Pfadlänge in Blocks.** Die Abbildung zeigt den Vergleich der Mittelwerte und Standardfehler der Pfadlängen in den verschiedenen Blocks vor und nach der Operation. Die Pfadlänge ist in Pixel (px) angegeben. Signifikanzniveau: †:  $p < 0,001$

Dies zeigt sich auch, wenn man die Pfadlänge nicht mehr in den Blöcken betrachtet, sondern sich gezielt die einzelnen Durchgänge wie in Abbildung 12 betrachtet. Dieser Abbildung kann man entnehmen, dass die Probanden in den einzelnen Durchgängen vor der Narkose gelernt haben, denn der Vergleich der durchschnittlichen Pfadlänge ( $15691 \text{ px} \pm 966$ ) mit dem Vergleich des letzten Durchgangs vor der Narkose ( $4895 \text{ px} \pm 575$ ) zeigt eine im One-Way ANOVA signifikante ( $p < 0,01$ ) Verkürzung der Pfadlänge.



Ein zweiseitiger t-Test, der den ersten Durchgang (32405 px  $\pm$  4343) nach der Operation mit dem letzten Durchgang (4895 px  $\pm$  575) vor der Operation vergleicht, belegt, dass der Unterschied zwischen den Pfadlängen in den jeweiligen getesteten Durchgängen signifikant ist ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 12: Vergleich der Pfadlänge der einzelnen Durchgänge.** Die Abbildung zeigt die verschiedenen Mittelwerte und Standardfehler der Pfadlängen in Pixel (px) der einzelnen Durchgänge. Zuerst ist die durchschnittliche Pfadlänge der Probanden vor der Operation dargestellt (grand mean). Dann folgt die Pfadlänge des letzten Durchgangs vor der Operation (last run). Als letztes ist die Pfadlänge des ersten Durchgangs nach der Narkose abgebildet (first run) abgebildet. Signifikanzniveaus: †:  $p < 0,01$ ; ‡:  $p < 0,001$

### 3.4.1.2 Konsolidierungsmaß Pfadlänge

Als Maß für die Konsolidierungsleistung wird das Verhältnis der Pfadlänge des ersten postoperativen Durchgangs zu der Pfadlänge des dritten präoperativen Blocks bestimmt. Betrachtet man dieses ( $2,80 \pm 0,12$ ) zeigt sich, dass die Probanden im ersten Durchgang nach der Operation eine fast dreimal so lange Pfadstrecke benötigten, um zum Ziel zu finden, als durchschnittlich im letzten Block vor der Operation. Dies lässt schlussfolgern, dass keine hippocampus-abhängige Konsolidierung während der Narkose stattgefunden hat.

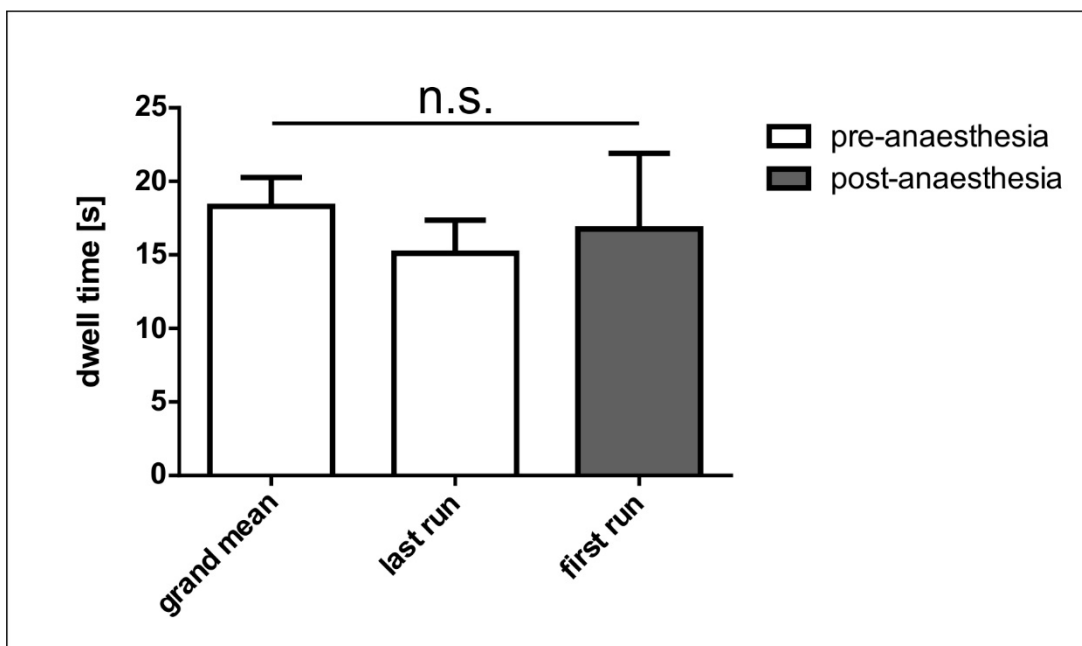
### 3.4.1.3 Verweildauer

Die Verweildauer gibt die Aufenthaltsdauer der Probanden in den Zielquadranten in Sekunden an.

Wie schon bei der Pfadlänge zeigt sich auch hier eine kürzere Verweildauer der Probanden im dritten Block ( $13,1 \text{ s} \pm 1,5$ ) vor der Narkose als in dem ersten Block ( $17,6 \text{ s} \pm 2,1$ ). Ebenso

zeigt sich dies, wenn man die Mittelwerte der Verweildauer in den einzelnen Durchgängen betrachtet. In der Abbildung 13 zeigt sich, dass die Verweildauer im letzten präoperativen Durchgang ( $15,1 \text{ s} \pm 2,2$ ) im Vergleich zum präoperativen Durchschnitt ( $18,3 \text{ s} \pm 2,0$ ) abgenommen hat. Die Probanden benötigten also vor der Narkose immer weniger Zeit im Zielquadranten, um die Schatzkiste zu finden.

Im ersten Durchgang nach der Narkose ( $16,8 \text{ s} \pm 5,2$ ) war die Verweildauer dann wieder länger. Ein zweiseitiger T-Test erbrachte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der Aufenthaltsdauer im Zielquadranten im letzten Durchgang vor der Operation und dem ersten Durchgang nach der Operation ( $p= 0,82$ ).



**Abbildung 13: Vergleich der Verweildauer im Zielquadranten.** Die Abbildung zeigt die Mittelwerte und die Standardfehler der Verweildauer in Sekunden (s) im Zielquadranten. Zuerst ist die durchschnittliche Verweildauer präoperativ (grand mean) dargestellt, dann folgt die Verweildauer im letzten präoperativen Durchgang (last run) und danach ist die Verweildauer im Zielquadranten im ersten postoperativen Durchgang dargestellt (first run). Signifikanzniveau: n.s.: nicht signifikant

#### 3.4.1.4 Konsolidierungsmaß Verweildauer

Als Maß für die Konsolidierungsleistung wird das Verhältnis der Verweildauer des ersten postoperativen Durchgangs zu der Verweildauer des dritten präoperativen Blocks bestimmt.

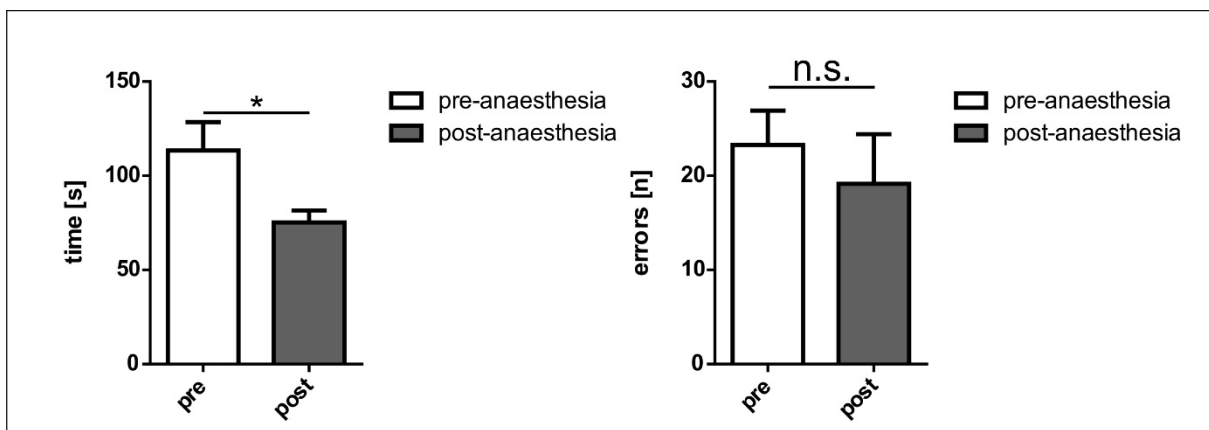
Wenn dieses ( $2,8 \pm 0,4$ ) betrachtet, so verweilten die Testpersonen im ersten Durchgang nach der Operation fast dreimal so lange im Zielquadranten, als durchschnittlich im dritten Block vor der Operation. Hieraus kann man ebenso wie bei der Betrachtung der Pfadlänge ableiten, dass unter der Narkose keine hippocampus-abhängige Konsolidierung stattgefunden hat.

### 3.4.2 Hippocampus-unabhängige Gedächtniskonsolidierung

Der Vergleich der Ergebnisse des Spiegelzeichnens prä- und postoperativ in Abbildung 14 zeigt einen keinen wesentlichen Unterschied zwischen der Fehleranzahl prä- ( $25,4 \pm 4,6$ ) und postoperativ ( $21,9 \pm 6,5$ ), dies bestätigt der t-Test, der keinen signifikanten Unterschied ergab ( $p=0,2$ ).

Hingegen zeigt sich bei der Betrachtung der Abbildung, dass die benötigte Zeit für das Spiegelzeichnen präoperativ viel länger ( $113,4 \text{ s} \pm 15,5$ ) als postoperativ ( $75,1 \text{ s} \pm 6,6$ ) war. Ein zweiseitiger t-Test belegt, dass dieser Unterschied signifikant ist ( $p=0,02$ ).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Probanden in dem hippocampus-unabhängigen Gedächtnistest zwar schneller geworden sind, jedoch nicht besser den Stern im Spiegel nachzeichnen konnten. Eine hippocampus-unabhängige motorische Gedächtniskonsolidierung hat also nur bezüglich der Geschwindigkeit stattgefunden.



**Abbildung 14: Vergleich der Ergebnisse des Spiegelzeichnens.** Die Abbildung zeigt den Vergleich der Ergebnisse des Spiegelzeichnens prä- und postoperativ. Dargestellt sind einerseits der Mittelwert und die Standardfehler der benötigten Zeit in Sekunden (s) für das Spiegelzeichnen sowohl prä- als auch postoperativ und andererseits die Fehler (n) im Spiegelzeichnen prä- und postoperativ. Signifikanzniveaus: \*:  $p=0,2$ , n.s.: nicht signifikant

### 3.5 Korrelationen zwischen den Narkoseparametern und der Hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung

Die Zusammenhänge zwischen den Pfadlängen im Virtuellen Water Maze und den Narkoseparametern ist in Tabelle 2 dargestellt.

Verglichen wurden die Narkoseparameter mit der Pfadlänge des postoperativen Blocks und dem Konsolidierungsmaß der Pfadlänge. Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Pfadlänge postoperativ und der Anzahl der Spindeln ( $r=0,65$ ,  $p=0,02$ ) ermittelt durch die SpiSOP-Analyse. Je mehr Spindeln während der Narkose im EEG auftraten, desto länger war die Pfadlänge der Testpersonen postoperativ. Hingegen zeigte sich, dass umso höher die Amplitude der Spindeln in der SpiSOP-Analyse war, desto kürzer waren die Pfadlängen der Probanden postoperativ ( $r=-0,62$ ,  $p=0,02$ ). Zudem deutet sich der Trend an, dass die Pfadlänge im postoperativen Block mit der Spindellänge korrelieren könnte ( $r=0,51$ ,  $p=0,07$ ). Weitere signifikante Zusammenhänge zwischen den Narkoseparametern und den Pfadlängen im Hippocampus-abhängigen Gedächtnistest Virtuelles Water Maze bestanden nicht.

	Pfadlänge Block postOP (N = 13)		Pfadlänge Konsolidierung (N = 13)	
	Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
<b>Bis Werte</b>				
Bis Select	$r=-0,41$	$p=0,19$	$r=-0,58$	$p=0,05$
<b>SpiSOP Frequenz-bänder</b>				
Delta-Aktivität	$r=-0,04$	$p=0,92$	$r=-0,16$	$p=0,68$
Schnelle Spindeln	$r=-0,28$	$p=0,39$	$r=-0,38$	$p=0,22$
Langsame Spindeln	$r=-0,41$	$p=0,19$	$r=-0,36$	$p=0,26$
slow waves	$r=-0,16$	$p=0,64$	$r=-0,06$	$p=0,87$
slow oszillation	$r=-0,13$	$p=0,73$	$r=-0,06$	$p=0,88$
Theta-Aktivität	$r=-0,29$	$p=0,42$	$r=-0,08$	$p=0,83$
<b>SpiSOP Spindelparameter</b>				
Anzahl Spindeln	$r=0,65$	$p=0,02$	$r=0,32$	$p=0,29$
Spindeldichte	$r=0,41$	$p=0,16$	$r=0,14$	$p=0,66$
Spindellänge	$r=0,51$	$p=0,07$	$r=0,44$	$p=0,13$
Spindelamplitude	$r=-0,62$	$p=0,02$	$r=-0,19$	$p=0,54$

**Tabelle 2: Vergleich Narkoseparameter und der Pfadlänge:** Die Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen dem ausgewählten BIS-Wert (BIS select), die mittels SpiSOP-Analyse ermittelten Frequenzbänder und der Power (delta, schnelle und langsame Spindeln, langsame Wellen (slow waves), langsame Oszillation (slow oszillation) und der Theta-Aktivität, sowie die Spindelparameter (Anzahl, Dichte, Länge und Amplitude) und der Pfadlänge im postoperativen Block (Pfadlänge Block postOP) und die Konsolidierung der Pfadlänge. Dargestellt sind die Korrelation nach Pearson ( $r$ ) und die zweiseitige Signifikanz ( $p$ ).

Die Narkoseparameter wurden in Tabelle 3 mit der Verweildauer im Zielquadranten im Virtuellen Water Maze verglichen. Als Narkoseparameter dienten die mittels SpiSOP-Analyse ermittelten Power der Frequenzbänder (delta, schnelle und langsame Spindeln, langsame Wellen, langsame Oszillation und theta) sowie die Spindelparameter (Anzahl, Dichte, Länge

und Amplitude) und der ausgewählte BIS-Wert. Betrachtet wurden bei den Ergebnissen des Hippocampus-abhängigen Gedächtnistest Virtuelles Water Maze die durchschnittliche Verweildauer im Zielquadranten im ersten postoperativen Durchgang und die Konsolidierungsleistung.

Dort zeigte sich der Trend, dass sowohl die langsamen Spindeln, die langsamen Wellen und die Theta-Aktivität mit der Konsolidierungsleistung der Verweildauer im Water Maze korrelieren könnten. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Parametern der SpiSOP Spindelparameter und der Verweildauer im Zielquadranten im ersten postoperativen Durchgang.

Weiterhin konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den BIS-Werten und der damit verbundenen Narkosetiefe und der Konsolidierungsleistung der Verweildauer im Water Maze gesehen werden. Darüber hinaus bestanden keine weiteren Korrelationen zwischen der Aufenthaltsdauer der Probanden im Zielquadranten und den weiteren Narkoseparametern.

Diese Ergebnisse zeigen keinen korrelativen Zusammenhang zwischen der Spindelaktivität bzw. anderer „physiologischer Schlaf-assoziiertes“ EEG Parameter unter der Propofol-induzierten Narkose und dem Abschneiden im Water Maze, obwohl sich der Trend zur Korrelation der langsamen Spindeln, der langsamen Wellen und der Theta-Aktivität mit der Konsolidierungsleistung andeutet.

	Verweildauer 1. Durchgang postOP		Verweildauer Konsolidierung	
	Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
<b>Bis Werte</b>				
Bis Select	r=-0,51	p=0,09	r=-0,16	p=0,62
<b>SpiSOP Frequenz-bänder</b>				
Delta-Aktivität	r=-0,44	p=0,24	r=-0,52	p=0,15
Schnelle Spindeln	r=-0,24	p=0,46	r=-0,3	p=0,34
Langsame Spindeln	r=-0,35	p=0,27	r=-0,56	p=0,06
slow waves	r=-0,43	p=0,19	r=-0,55	p=0,08
slow oszillation	r=-0,54	p=0,14	r=-0,49	p=0,18
Theta-Aktivität	r=-0,45	p=0,19	r=-0,62	p=0,06
<b>SpiSOP Spindelparameter</b>				
Anzahl Spindeln	r=-0,16	p=0,61	r=-0,01	p=0,98
Spindeldichte	r=-0,11	p=0,73	r=-0,19	p=0,53
Spindellänge	r=0,09	p=0,77	r=0,20	p=0,51
Spindelamplitude	r=-0,04	p=0,88	r=0,03	p=0,92

**Tabelle 3: Vergleich Narkoseparameter und Konsolidierungsleistung Verweildauer:** Die Tabelle zeigt die Korrelationen zwischen dem ausgewählten BIS-Wert (BIS select), die mittels SpiSOP-Analyse ermittelten Frequenzbänder und der Power (delta, schnelle und langsame Spindeln, langsame Wellen (slow waves), langsame Oszillation (slow oszillation) und der Theta-Aktivität, sowie die Spindelparameter (Anzahl, Dichte, Länge und Amplitude) und den Verweildauern im Zielquadranten im Virtuellen Water Maze des ersten Durchgangs postoperativ (Verweildauer 1. Durchgang postOP) und die Konsolidierung der Verweildauer. Dargestellt sind die Korrelation nach Pearson (r) und die zweiseitige Signifikanz (p).

### 3.6 Korrelationen zwischen den Narkoseparametern und der motorischen Gedächtniskonsolidierung

Der Vergleich zwischen den Konsolidierungsleistungen im motorischen Gedächtnistest Spiegelzeichnen und den Narkoseparametern ist in Tabelle 4 dargestellt. Als Narkoseparameter wurden der ausgewählte BIS Wert, die mittels SpiSOP-Analyse ermittelten Power der Frequenzbänder (delta, schnelle und langsame Spindeln, langsame Wellen, langsame Oszillation und theta) sowie die Spindelparameter (Anzahl, Dichte, Länge und Amplitude) betrachtet. Die Konsolidierungsleistungen der Probanden im Spiegelzeichnen wurden anhand der benötigten Zeit und der Fehleranzahl unterschieden.

Es zeigte sich der Zusammenhang zwischen den langsamen Wellen im EEG während der Narkose und der Konsolidierungsleistung der Fehler im Spiegelzeichen ( $r=0,63$ ,  $p=0,02$ ). Je höher der Anteil an langsamen Wellen mit einer Frequenz geringer als ein Hertz war, desto schlechter war die Konsolidierungsleistung gemessen anhand der Fehleranzahl im motorischen Gedächtnistest Spiegelzeichen.

Weitere signifikante Zusammenhänge zwischen den Narkoseparametern und den Konsolidierungsleistungen im motorischen Gedächtnistest Spiegelzeichen zeigten sich nicht.

	Spiegelzeichen Zeit Konsolidierung		Spiegelzeichen Fehler Konsolidierung	
	Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
<b>Bis Werte</b>				
Bis Select	r=-0,19	p=0,54	r=-0,38	p=0,18
<b>SpiSOP Frequenz-bänder</b>				
Delta-Aktivität	r=-0,19	p=0,60	r=-0,38	p=0,53
Schnelle Spindeln	r=-0,32	p=0,28	r=0,33	p=0,25
Langsame Spindeln	r=-0,14	p=0,64	r=0,26	p=0,35
slow waves	r=-0,19	p=0,56	r=0,63	p=0,02
slow oszillation	r=-0,09	p=0,80	r=0,14	p=0,66
Theta-Aktivität	r=0,39	p=0,24	r=-0,06	p=0,86
<b>SpiSOP Spindelparameter</b>				
Anzahl Spindeln	r=0,31	p=0,28	r=-0,09	p=0,76
Spindeldichte	r=0,24	p=0,40	r=-0,21	p=0,46
Spindellänge	r=0,28	p=0,34	r=-0,22	p=0,44
Spindelamplitude	r=0,07	p=0,82	r=0,40	p=0,14

**Tabelle 4: Vergleich Narkoseparameter und motorische Gedächtniskonsolidierung.** Die Tabelle zeigte die Korrelationen zwischen den Narkoseparametern (ausgewählter BIS-Wert (BIS select), die mittels SpiSOP-Analyse ermittelten Power der Frequenzbänder und der Power (delta, schnelle und langsame Spindeln, langsame Wellen (slow waves), langsame Oszillation (slow oszillation) und theta) sowie die Spindelparameter (Anzahl, Dichte, Länge und Amplitude)) und den Konsolidierungsleistungen der Probanden im Spiegelzeichnen anhand der benötigten Zeit (Spiegelzeichnen Zeit Konsolidierung) und der Fehleranzahl (Spiegelzeichnen Fehler Konsolidierung). Dargestellt sind die Korrelation nach Pearson (r) und die Signifikanz (p) im zweiseitigen T-Test.

### 3.7 Korrelationen zwischen den physiologischen Parametern und der Hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung

Zur Analyse der Korrelationen zwischen den physiologischen Parametern und den Ergebnissen des Virtuellen Water Maze wurden als physiologische Parameter der Cortisolspiegel im Speichel, subjektive Schmerzen postoperativ, durchschnittlich errechnete Propofolkonzentration  $c_e$  im Gehirn, Narkoselänge und prozentualer Anteil der Schlafstadien zwei und drei unter der Narkose, sowie die Zeitspanne zwischen den beiden Testzeitpunkten betrachtet. Bei dem Virtuellen Water Maze wurden die Aufenthaltsdauer der Testpersonen im



Zielquadranten und die Pfadlänge betrachtet. Dabei wurde ein besonderer Wert auf die durchschnittliche Verweildauer im Zielquadranten postoperativ und das Konsolidierungsmaß der Verweildauer im Zielquadranten gelegt.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Propofolkonzentration und der Verweildauer im Zielquadranten nachgewiesen werden. Außerdem zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Dauer der verschiedenen „Schlafstadien“ während der Narkose und der Gedächtnisleistung im Virtuellen Water Maze. Es bestand weiterhin kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Narkosedauer und der Konsolidierungsleistung der Verweildauer des Hippocampus-abhängigen Gedächtnistests ( $r=0,01$ ,  $p=0,98$ ). Außerdem gab es keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen der Aufenthaltsdauer im Zielquadranten und den physiologischen Parametern.

Außerdem wurden die Zusammenhänge der physiologischen Parameter und der Pfadlänge im postoperativen Block und die Konsolidierungsleistung der Pfadlänge betrachtet.

Es zeigt sich, dass die Pfadlänge der Probanden postoperativ umso größer war, je länger das „Schlafstadium 2“ während der Narkose dauerte ( $r=0,63$ ,  $p=0,02$ ). Außerdem gibt es auch einen Zusammenhang zwischen dem Konsolidierungsmaß der Pfadlänge und der Dauer des „Schlafstadiums 2“, wobei man diese nicht mit den natürlichen Schlafstadien gleichsetzen darf, da die Narkose nicht mit dem natürlichen Schlaf gleich zu setzen ist. Je länger das „Schlafstadium 2“ während der Narkose war, desto schlechter war die Konsolidierungsleistung der Testpersonen bezogen auf die Pfadlänge, denn umso größer war das Verhältnis zwischen der Pfadlänge des ersten postoperativen Durchgangs und der Pfadlänge im letzten präoperativen Durchgang. Weitere Zusammenhänge zwischen den physiologischen Parametern und der Pfadlänge im Virtuellen Water Maze bestanden nicht.

### **3.8 Korrelationen zwischen den physiologischen Parametern und der motorischen Gedächtniskonsolidierung**

Zum Vergleich der Ergebnisse der Probanden im Spiegelzeichnen und der Narkoseparameter wurden die Konsolidierungsmaße des Spiegelzeichnens berechnet.

Zur Analyse der physiologischen Parameter wurden der Cortisolspiegel im Speichel, die subjektiv angegebenen Schmerzen vor der postoperativen Testung, die durchschnittlich errechnete Propofolkonzentration im Gehirn ( $c_e$ ), die Länge der Narkose, die totale Schlafzeit während der Narkose, gemessen anhand des EEGs, die Dauer der Schlafstadien eins bis drei sowie die Zeitspanne zwischen den beiden Testzeitpunkten betrachtet.

Hierbei zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den verschiedenen physiologischen Parametern und der Konsolidierungsleistung der Patienten im motorischen Test Spiegelzeichnen, obwohl sich wie in 3.10 beschrieben ein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern des Spiegelzeichnens und dem Alter bestand.

### **3.9 Korrelationen zwischen der motorischen und Hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung**

Es bestand in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Konsolidierungsleistungen der Gedächtnistests. Man kann also keine Schlussfolgerung von den Ergebnissen der motorischen Gedächtniskonsolidierung auf die Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung ziehen. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die Konsolidierung des motorischen Gedächtnistests Spiegelzeichnen als unabhängig von jener des Hippocampus-abhängigen Gedächtnistest Virtuelles Water Maze zu betrachten ist und es keinen Zusammenhang zwischen dem Einfluss der Propofol-induzierten Narkose auf die Hippocampus-abhängige und unabhängige Gedächtniskonsolidierung gibt.

### **3.10 Korrelation der Ergebnisse der Umgebungstests und des Virtuellen Water Maze**

Zu dem Vergleich der Ergebnisse der Probanden in den Umgebungstest und den Resultaten im Virtuellen Water Maze wurde bei den Mazedaten zum einen die „Dwelltime“, die die Verweildauer im Zielquadranten beschreibt, und die Pfadlänge mit verschiedenen Parametern betrachtet. Dabei wurde die durchschnittliche Dwelltime präoperativ, postoperativ und die Konsolidierungsleistung der Verweildauer, die aus dem Verhältnis des ersten Blocks postoperativ zu dem dritten Block präoperativ besteht, mit den Ergebnissen der Umgebungstests verglichen.

Interessant ist der Zusammenhang zwischen dem Alter der Testpersonen und der durchschnittlichen Verweildauer im Zielquadranten postoperativ ( $r=0,74$ ,  $p=0,004$ ). Je älter also die Patienten waren, desto länger war ihre Verweildauer im Zielquadranten in den postoperativen Durchgängen des Virtuellen Water Maze. Allerdings besteht fast kein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Verweildauer präoperativ und dem Alter.

Weitere Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der Umgebungstests und der Verweildauer im Zielquadranten im Virtuellen Water Maze bestanden nicht.

Außerdem wurden die Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der Umgebungstests und der Pfadlänge im Virtuellen Water Maze untersucht. Hierbei wurden als Parameter der Pfadlänge, die durchschnittliche Pfadlänge prä- und postoperativ und die Konsolidierungspfadlänge, die aus dem Verhältnis der Pfadlänge zwischen dem ersten postoperativen Durchgang und der Pfadlänge im dritten präoperativen Block besteht, betrachtet.

Andere signifikante Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der Umgebungstests und der Pfadlänge im Virtuellen Water Maze bestanden nicht.

### **3.11 Korrelation der Ergebnisse der Umgebungstests und des Spiegelzeichnens**

Beim Vergleich der Umgebungstests mit den Ergebnissen der Probanden im Spiegelzeichnen zeigte sich vor allem ein signifikanter Zusammenhang des Alters der Probanden mit der benötigten Zeit vor der Narkose ( $r=0,53$ ,  $p=0,041$ ) sowie mit der Fehleranzahl präoperativ ( $r=0,684$ ,  $p=0,002$ ) und außerdem mit der postoperativ benötigten Zeit ( $r=0,65$ ,  $p=0,012$ ) und Fehleranzahl nach der Narkose im Spiegelzeichnen ( $r=0,6$ ,  $p=0,014$ ). Je älter also die Patienten waren, desto länger benötigten sie sowohl prä- als auch postoperativ für das Spiegelzeichnen und machten ebenfalls mehr Fehler.

Weitere Zusammenhänge zwischen den Resultaten in den Umgebungstests und dem Abschneiden im Spiegelzeichnen bestanden nicht.

## 4 Diskussion

### 4.1 Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung

Diese Arbeit untersuchte den Einfluss einer Propofol-induzierten Narkose auf die räumliche Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung und die motorische Hippocampus-unabhängige Gedächtniskonsolidierung.

Die bisherigen Erkenntnisse der Forschung weisen auf eine Beteiligung der langsamen Oszillationen im Tiefschlaf an der hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung hin (Murphy et al., 2011, Born et al., 2006). So könnte eine Verbesserung der hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung vermutet werden, denn es konnte bereits ein Zusammenhang zwischen den langsamen Wellen wie auch der Schlafspindeln während des physiologischen Schlafes und der Gedächtniskonsolidierung nachgewiesen werden (Plihal and Born, 1997).

Die Narkose hat viele Gemeinsamkeiten mit dem Schlaf, wie das veränderten Bewusstsein, reduzierten Bewegungen und geschlossenen Augen, langsame Wellen im EEG, aber andererseits kann man die Narkose auch mit dem Koma vergleichen, denn die Patienten sind zu dem Zeitpunkt nicht bei Bewusstsein, die Hirnstammreflexe sind herabgesetzt und sie reagieren nicht auf Schmerzreize. Jedoch ist die Narkose im Vergleich zum Koma reversibel (Plum and Posner, 1972, Brown et al., 2010). Außerdem wird vermutet, dass eine Propofol-induzierte Narkose den thalamischen Informationstransfer beeinträchtigt (Kochs et al., 2001). Zudem kommt es sowohl während einer Propofol-induzierten Narkose als auch im Tiefschlaf zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses im Thalamus (Fiset et al., 1999). Zusätzlich kommt es während der Narkose zu einer Veränderung der zerebralen Netzwerkkonnektivität (Purdon et al., 2015).

So war unsere Hypothese, dass eine Propofolnarkose trotz Schlaf-ähnlicher EEG Phänomene nicht zu einer Gedächtniskonsolidierung hippocampaler Gedächtnisinhalte führt. In dieser Studie konnte, wie vermutet, keine hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung nachgewiesen werden. Weiterhin bestand kein Zusammenhang zwischen den langsamen Oszillationen und Wellen oder einem hohen Anteil an Delta-Wellen mit der Konsolidierungsleistung der Probanden im hippocampus-abhängigen Water Maze.

Außerdem zeigten diese Ergebnisse, dass die hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung während der Narkose umso schlechter war je mehr Spindeln im EEG nachzuweisen waren. Zudem deutet der Trend auf eine Korrelation der Spindellänge mit der postoperativ benötigten Pfandlänge hin, sowie auf eine Korrelation der langsamen

Spindeln, der langsamen Wellen und der Theta-Aktivität mit der Konsolidierungsleistung der Verweildauer.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Studien, die sich mit dem physiologischen Schlaf und der Gedächtniskonsolidierung befassen, denn es konnte gezeigt werden, dass ein Nachmittagsschlaf im Anschluss an eine deklarative Lernaufgabe zu einer besseren deklarativen Gedächtniskonsolidierung führt. Dabei zeigte sich, dass es während des Nachmittagsschlafs zu einem erhöhten Auftreten von Schlafspindeln, langsamen Oszillationen und Wellen während des Schlafstadiums zwei kommt. Dies konnte mit einer besseren deklarativen Gedächtniskonsolidierung assoziiert werden (Ruch et al., 2012). Dies deutet darauf hin, dass die Induktion von langsamen Wellen und Schlafspindeln durch die Propofolnarkose nicht an der Gedächtniskonsolidierung beteiligt sind.

## **4.2 Hippocampus-unabhängige Gedächtniskonsolidierung**

Es wurde keine Verbesserung der motorischen, hippocampus-unabhängigen Gedächtniskonsolidierung während der Narkose vermutet, denn diese Gedächtniskonsolidierung findet vermutlich im REM-Schlaf statt (Plihal and Born, 1997).

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich schließen, dass die motorische Gedächtniskonsolidierung im Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von langsamen Wellen im EEG während der Narkose beeinträchtigt ist.

Dies weist einen Unterschied zu anderen Studien auf, welche die motorische Gedächtniskonsolidierung während des physiologischen Schlafes untersucht haben, denn es konnte bereits gezeigt werden, dass das Auftreten von Spindeln und langsamen Wellen im Nachtschlaf mit einer Gedächtniskonsolidierung sowohl von deklarativen als auch motorischen Gedächtnisinhalten assoziiert ist (Holz et al., 2012). Wie auch in dieser Studie mussten die Testpersonen am Abend vor dem Schlafen das Spiegelzeichnen durchführen und am nächsten Morgen wiederholen, dabei konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen den langsamen Wellen und der Konsolidierungsleistung im Spiegelzeichnen besteht. Es konnte generell nachgewiesen werden, dass ein besseres Abschneiden im Spiegelzeichnen durch eine Schlafphase im Anschluss an eine Lernphase im Spiegelzeichnen gefördert wird (Schonauer et al., 2015), so deutet das Ergebnis dieser Studie auf einen Unterschied zwischen dem natürlichen Schlaf und der Narkose auch auf die Hippocampus-unabhängige Gedächtniskonsolidierung hin.

### 4.3 Einfluss der Narkosetiefe auf das Gedächtnis

Die Ergebnisse, dass die Probanden eine umso längere Pfadlänge nach der Narkose hatten, je mehr Spindeln während der Narkose im EEG aufgetreten waren und desto länger das „Schlafstadium 2“ während der Narkose war, lassen darauf schließen, dass die Narkosetiefe ein wichtiger Parameter ist, der die Gedächtniskonsolidierung beeinflusst, denn sowohl mehr „Schlafstadium 2“ als auch mehr Spindeln deuten auf eine tiefere Narkose hin. Dies zeigt sich nicht nur bei der Hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung, sondern auch bei der Hippocampus-unabhängigen, denn dort war die Konsolidierungsleistung gemessen anhand der Fehleranzahl im motorischen Gedächtnistest Spiegelzeichnen umso schlechter, je höher der Anteil an langsamen Wellen mit einer Frequenz geringer als ein Hertz war, dies deutet ebenfalls auf eine tiefe Narkose hin.

Weiterhin bestand ein Zusammenhang zwischen einer schlechteren Gedächtniskonsolidierung und einem niedrigen BIS-Wert während der Narkose. Ein niedriger BIS-Wert beschreibt ebenfalls eine tiefe Narkose.

Bekannt ist bereits über das Lernen während der Narkose, dass Propofol konzentrationsabhängig das Lernen während der Narkose unterdrückt und dass der BIS-Index sowohl mit dieser Unterdrückung des Lernens und der Propofolkonzentration im Blut korreliert (Leslie et al., 1995). Allerdings konnte in der Studie ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem EEG und der Propofolkonzentration nachgewiesen werden und außerdem war der BIS-Index in dieser Studie dem EEG bezüglich der Vorhersage der Unterdrückung des Lerneffekts überlegen (Leslie et al., 1995). Allerdings sollte man auch beachten, dass der BIS-Index zur Überwachung einer konstanten Narkosetiefe entwickelt wurde und nicht zur genauen Hirnstromanalyse. In unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Gedächtniskonsolidierung und der Propofolkonzentration.

Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine implizite, unbewusste Gedächtnisbildung in leichten bis moderaten, aber jedoch nicht in tiefen Narkosestadien erfolgt (Munte et al., 2003). Hingegen gab es in einer anderen Studie keinen Hinweis sowohl für eine bewusste als auch eine unbewusste Gedächtnisbildung in einer Narkose ohne einen chirurgischen Eingriff (Andrade et al., 2001). Dies lässt vermuten, dass der chirurgische Eingriff an sich auch einen Störfaktor darstellt. Allerdings befassen sich die oben beschriebenen Studien mit der Gedächtnisneubildung während der Narkose und nicht mit der Gedächtniskonsolidierung, sodass man die Studien nicht mit dieser Studie vergleichen kann. Gerade die bewusste Gedächtnisbildung soll während der Narkose bei einem chirurgischen Eingriff vermieden werden und beruht vermutlich auf der anterograden Amnesie hervorgerufen durch Propofol und Midazolam. Hingegen gibt es bis jetzt keine Studien, die den Zusammenhang zwischen

der Gedächtniskonsolidierung und der Narkosetiefe untersucht haben, sodass hier noch Forschungsbedarf besteht.

#### **4.4 Weitere Faktoren, die die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen könnten**

Obwohl der Altersunterschied zwischen den 17 Probanden nicht besonders groß war (20-46 Jahre), zeigte sich ein signifikant schlechteres Ergebnis der älteren Probanden im Spiegelzeichnen. Je älter die Probanden waren, desto länger benötigten sie und desto mehr Fehler machten diese im postoperativen Durchgang des Spiegelzeichnens.

Allerdings zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Konsolidierungsmaßen des motorischen Gedächtnistests Spiegelzeichnen und dem Alter. Trotzdem lässt dieses Ergebnis die Vermutung zu, dass unter Narkose die motorische Gedächtnisleistung altersabhängig ist. Weiterhin zeigte sich bezüglich der Hippocampus-abhängigen Gedächtnisleistung, dass die Probanden nach der Narkose umso länger im Zielquadranten verweilten umso älter sie waren. Hingegen konnte in dem Hippocampus-abhängigen Test vor der Narkose kein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Verweildauer und dem Alter nachgewiesen werden.

Es ist bereits durch verschiedene Studien bekannt, dass ältere Menschen länger für das Absolvieren von motorischen Aufgaben brauchen. Allerdings zeigte sich in diesen Studien erst eine Einschränkung der motorischen Leistung ab einem Alter über 60 Jahren (Smith et al., 1999, Smith et al., 2005). Hingegen war der älteste Proband in unserer Studie 46 Jahre alt. Außerdem ist bereits bekannt, dass ältere Patienten ein höheres Risiko für postoperative Gedächtnisstörungen haben (Oomens et al., 2015). Allerdings kann es auch in jedem Alter zu einer postoperativen kognitiven Dysfunktion kommen, das Risiko beträgt in der Altersgruppe von 18 bis 39 Jahren 36,6 %, hingegen bei Patienten zwischen 40 und 59 Jahren nur 30,4% und bei Patienten über 60 Jahren liegt das Risiko bei über 40% (Monk et al., 2008). Jedoch ist eine lange Narkosedauer ein Risikofaktor für eine postoperative kognitive Dysfunktion und in dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Narkosedauer und den Gedächtnisleistungen.

Außerdem bestand ein Zusammenhang zwischen Verweildauer im Zielquadranten im Virtuellen Water Maze und dem Alter, aber nur in den postoperativen Durchgängen. So hielten sich die Testpersonen postoperativ umso länger im Zielquadranten auf, je älter sie waren. Allerdings gab es keinen Zusammenhang zwischen der Pfadlänge und dem Alter. Dies lässt

vermuten, dass dieser Zusammenhang nicht auf den fehlenden technischen Umgang zurückzuführen ist, denn die Probanden hatten keine längeren Wege im Water Maze und präoperativ gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Alter und der Verweildauer im Zielquadranten.

Der Einfluss des prä- und perioperativen Stresses wurde durch nicht erhöhte Cortisolspiegel zu der Testzeit am Morgen vor der Operation ausgeschlossen.

Zusätzlich sollte man beachten, dass die Probanden am Morgen der Operation eine Prämedikation mit dem Benzodiazepin Midazolam erhielten. Die Gabe erfolgte zwar aufgrund der anterograden Amnesiewirkung erst nach der präoperativen Gedächtnistestung. Trotzdem konnte in einem Tierversuch gezeigt werden, dass Midazolam den Lernprozess im Water Maze beeinflusst, allerdings nicht die Gedächtniskonsolidierung (Timic et al., 2013). Außerdem wird neben der anterograden Amnesie auch gelegentlich von einer retrograden Amnesie berichtet, die durch Midazolam hervorgerufen wird (Timic et al., 2013). Jedoch sind die Forschungsergebnisse hier uneinheitlich, denn es gibt auch Studien, die keinen Anhalt für eine retrograde Amnesiewirkung von Midazolam gezeigt haben (Bulach et al., 2005). Insgesamt gibt es jedoch wenige Studien, die die Gedächtniskonsolidierung unter Midazolam untersuchen. In einem Tierversuch konnte gezeigt werden, dass geringe Dosen von Midazolam die räumliche Gedächtniskonsolidierung und die Hirnintegrität nicht beeinflussen (Valentim et al., 2013) In zukünftigen Studien sollte man jedoch zur Sicherheit versuchen, auf die Prämedikation zu verzichten.

Neben dem Midazolam und dem Propofol erhielten die Probanden während der Narkose eine kontinuierliche Infusion mit dem kurzwirksamen Opioid Remifentanil. Es konnte in dieser Studie kein Zusammenhang sowohl zwischen der motorischen, Hippocampus-unabhängigen als auch der räumlichen, Hippocampus-abhängigen Gedächtniskonsolidierung nachgewiesen werden, jedoch ist im Allgemeinen recht wenig über die Auswirkungen von Opioiden auf die Gedächtnisfunktionen bekannt und zusätzlich sind die Ergebnisse dieser Studien oft widersprüchlich. In einer neueren Studie wurde bei chronischen Schmerzpatienten keine Einschränkung des Gedächtnisses im Zusammenhang mit Opioiden nachgewiesen (Kamboj et al., 2014). Im Tierversuch wurde bei der Ratte das räumliche Gedächtnis, getestet im Virtuellen Water Maze, nicht durch Remifentanil beeinträchtigt (Wang et al., 2016). Zusätzlich wurden die humanen Studien außerdem meist an Krebs- oder chronischen Schmerzpatienten durchgeführt und beinhalteten eine langfristige Medikation mit Opioiden (Kurita et al., 2009). In einer neueren Studie wurde bei chronischen Schmerzpatienten allerdings keine Einschränkung des Gedächtnisses im Zusammenhang mit Opioiden nachgewiesen (Kamboj et al., 2014).



## 4.5 Schlussfolgerungen

Insgesamt zeigt diese Studie, dass die positiven Eigenschaften des Schlafes auf die Gedächtniskonsolidierung nicht auf die Narkose zutreffen, denn in dieser Studie konnte weder eine Hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung noch ein Zusammenhang zwischen langsamen Oszillationen und Wellen mit der Konsolidierungsleistung der Probanden nachgewiesen werden. Ebenso konnte bei der Hippocampus-unabhängigen Gedächtniskonsolidierung eine Beeinträchtigung der Konsolidierungsleistung im Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von langsamen Wellen im EEG während der Narkose gezeigt werden.

So haben der physiologische Schlaf und die künstlich herbeigeführte Narkose trotz der vielen Gemeinsamkeiten große Unterschiede hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Gedächtnisfunktionen des Gehirns.

## 4.6 Limitationen und Ausblick für weitere Arbeiten

In dieser Arbeit wurde der Einfluss der Propofol-induzierten Narkose auf die auf die Hippocampus-abhängige und unabhängige Gedächtniskonsolidierung untersucht, jedoch wurde diese nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen, die zwischen den Tests morgens und abends ein Mittagsschlaf absolviert. So konnte man genauer den Einfluss der Narkose auf die Gedächtniskonsolidierung untersuchen.

Weiterhin sollte in weiteren Studien das Alter noch näher untersucht werden, denn in dieser Studie verweilten die Probanden nach der Narkose umso länger im Zielquadranten umso älter sie waren. Hingegen konnte in dem Hippocampus-abhängigen Test vor der Narkose kein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Verweildauer und dem Alter nachgewiesen werden. Ähnliches zeigte sich bei der Hippocampus-unabhängigen Gedächtnisleistung, denn auch dort benötigten die Probanden nach der Narkose umso länger für das Spiegelzeichnen und machten umso mehr Fehler je älter sie waren. So sollte in künftigen Studien vor allem der Einfluss der Narkose auf die Gedächtniskonsolidierung im Alter untersucht werden.

Außerdem ist es jedoch sicherlich sinnvoll, dass die Patienten eine Operation und Narkose eines ähnlichen Umfangs erhalten um weitere Störvariablen zu reduzieren. Zusätzlich wäre es von Nutzen, die prä- und postoperative Testung in einem definierten Zeitraum stattfinden zu lassen. Dies stellt jedoch auch ein schwierig umsetzbares Problem dar, denn häufig ändert sich der Operationsplan, es kommen Notfalloperationen dazwischen, die Patienten haben ein

Überhang an Narkosemitteln oder leiden postoperativ unter Übelkeit oder starken Schmerzen. Außerdem stellen die Operationsvorgänge Bewegungsartefakte im EEG dar, so wäre es bestimmt die beste Methode Probanden nur mit Propofol tief zu sedieren und so den Einfluss der Propofol-induzierten Narkose auf die Gedächtniskonsolidierung zu untersuchen.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat den Einfluss der Narkose auf die Gedächtniskonsolidierung untersucht. Es wurde trotz der Ähnlichkeit der Narkose im EEG mit dem natürlichen Tiefschlaf und der in beiden Stadien vorkommenden langsamen Wellen keine Verbesserung der Hippocampus-abhängigen räumlichen Gedächtniskonsolidierung erwartet.

Die Studie wurde an 17 gesunden Probanden durchgeführt, die eine elektive Operation in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikum Schleswig-Holsteins Campus Kiel erhielten. Zur Untersuchung der Hippocampus-abhängigen, räumlichen Gedächtniskonsolidierung wurde in einem Abstand von zwei bis sechs Stunden vor der geplanten Narkose eine virtuelle Version des „Morris Water Maze“ und zur Beurteilung der Hippocampus-unabhängigen, motorischen Gedächtniskonsolidierung das Spiegelzeichnen durchgeführt.

Zusätzlich zur routinemäßigen Überwachung der Narkose mit Propofol wurde bei den Probanden ein EEG mittels eines mobilen EEG-Aufnahmegerätes abgeleitet sowie die Narkosetiefe anhand des Bispektralen Index gemessen. Postoperativ absolvierten die Testpersonen nach vollständigem Erwachen und einer Erholungszeit das Virtuelle Water Maze und das Spiegelzeichnen, umso den Einfluss der Narkose auf die Gedächtniskonsolidierung beurteilen zu können.

Die Auswertung der Ergebnisse zeigten wie erwartet keine hippocampus-abhängige Gedächtniskonsolidierung. Größtenteils wiesen die Ergebnisse also auf eine schlechtere Gedächtniskonsolidierung während der Narkose hin, vor allem konnte kein Zusammenhang zwischen der räumlichen Gedächtniskonsolidierung und den langsamen Oszillationen nachgewiesen werden. Wie erwartet zeigte sich keine Verbesserung der Hippocampus-unabhängigen, motorischen Gedächtnisleistung während der Narkose.

Insgesamt lässt sich aus diesen Resultaten schließen, dass die Gedächtniskonsolidierung durch die Narkose gestört wird. Zusätzlich lassen die Resultate vermuten, dass man den physiologischen Schlaf in Hinblick auf die Gedächtniskonsolidierung nicht mit der Narkose vergleichen kann, denn die EEG-Parameter des Schlafes, die, wie in vorangegangenen Forschungsarbeiten schon bewiesen, mit der Gedächtniskonsolidierung korrelieren, zeigen während der Narkose entweder keinen Zusammenhang mit der Gedächtniskonsolidierung oder gehen mit einer schlechteren Leistung einher.

## 6 Literaturverzeichnis

- AGGLETON, J. P. 2012. Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: implications for hippocampal function. *Neurosci Biobehav Rev*, 36, 1579-96.
- AGSTER, K. L. & BURWELL, R. D. 2013. Hippocampal and subicular efferents and afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *Behav Brain Res*, 254, 50-64.
- ALBOUY, G., STERPENICH, V., BALTEAU, E., VANDEWALLE, G., DESSEILLES, M., DANG-VU, T., DARSAUD, A., RUBY, P., LUPPI, P. H., DEGUELDRE, C., PEIGNEUX, P., LUXEN, A. & MAQUET, P. 2008. Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron*, 58, 261-72.
- ANDRADE, J., ENGLERT, L., HARPER, C. & EDWARDS, N. D. 2001. Comparing the effects of stimulation and propofol infusion rate on implicit and explicit memory formation. *Br J Anaesth*, 86, 189-95.
- ASERINSKY, E. & KLEITMAN, N. 2003. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. 1953. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15, 454-5.
- BAI, D., PENNEFATHER, P. S., MACDONALD, J. F. & ORSER, B. A. 1999. The general anesthetic propofol slows deactivation and desensitization of GABA(A) receptors. *J Neurosci*, 19, 10635-46.
- BARTSCH, T., DOHRING, J., ROHR, A., JANSEN, O. & DEUSCHL, G. 2011. CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and autonoetic consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 17562-7.
- BARTSCH, T., SCHONFELD, R., MULLER, F. J., ALFKE, K., LEFLOW, B., ALDENHOFF, J., DEUSCHL, G. & KOCH, J. M. 2010. Focal lesions of human hippocampal CA1 neurons in transient global amnesia impair place memory. *Science*, 328, 1412-5.
- BONHOMME, V., BOVEROUX, P., VANHAUDENHUYSE, A., HANS, P., BRICHANT, J. F., JAQUET, O., BOLY, M. & LAUREYS, S. 2011. Linking sleep and general anesthesia mechanisms: this is no walkover. *Acta Anaesthesiol Belg*, 62, 161-71.
- BORN, J., RASCH, B. & GAIS, S. 2006. Sleep to remember. *Neuroscientist*, 12, 410-24.
- BRITTON, J. W., FREY, L. C., HOPP, J. L., KORB, P., KOUBEISSI, M. Z., LIEVENS, W. E., PESTANA-KNIGHT, E. M. & ST. LOUIS, E. K. 2016. In: ST. LOUIS, E. K. & FREY, L. C. (eds.) *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infants*. Chicago.
- BROWN, E. N., LYDIC, R. & SCHIFF, N. D. 2010. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*, 363, 2638-50.
- BROWN, R. E., BASHEER, R., MCKENNA, J. T., STRECKER, R. E. & MCCARLEY, R. W. 2012. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, 92, 1087-187.
- BULACH, R., MYLES, P. S. & RUSSNAK, M. 2005. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 94, 300-5.
- BURGESS, N., MAGUIRE, E. A. & O'KEEFE, J. 2002. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35, 625-41.
- CHING, S., CIMENSER, A., PURDON, P. L., BROWN, E. N. & KOPELL, N. J. 2010. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 22665-70.
- COLLINGRIDGE, G. L., PEINEAU, S., HOWLAND, J. G. & WANG, Y. T. 2010. Long-term depression in the CNS. *Nat Rev Neurosci*, 11, 459-73.
- CONTRERAS, D. & STERIADE, M. 1995. Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *J Neurosci*, 15, 604-22.

- CRONE, J. S., LUTKENHOFF, E. S., BIO, B. J., LAUREYS, S. & MONTI, M. M. 2017. Testing Proposed Neuronal Models of Effective Connectivity Within the Cortico-basal Ganglia-thalamo-cortical Loop During Loss of Consciousness. *Cereb Cortex*, 27, 2727-2738.
- DEEPROSE, C., ANDRADE, J., VARMA, S. & EDWARDS, N. 2004. Unconscious learning during surgery with propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 92, 171-7.
- DEMENT, W. & KLEITMAN, N. 1957. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 9, 673-90.
- DESTRIEUX, C., BOURRY, D. & VELUT, S. 2013. Surgical anatomy of the hippocampus. *Neurochirurgie*, 59, 149-58.
- DOHRING, J., STOLDT, A., WITT, K., SCHONFELD, R., DEUSCHL, G., BORN, J. & BARTSCH, T. 2016. Motor skill learning and offline-changes in TGA patients with acute hippocampal CA1 lesions. *Cortex*.
- DOYON, J., PENHUNE, V. & UNGERLEIDER, L. G. 2003. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41, 252-62.
- DUDAI, Y. 2004. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, 55, 51-86.
- ERWIN, H. J. 1942. Electroencephalography at Homer Phillips Hospital. *J Natl Med Assoc*, 34, 103-7.
- FELL, J., WIDMAN, G., REHBERG, B., ELGER, C. E. & FERNANDEZ, G. 2005. Human mediotemporal EEG characteristics during propofol anesthesia. *Biol Cybern*, 92, 92-100.
- FESHCHENKO, V. A., VESELIS, R. A. & REINSEL, R. A. 2004. Propofol-induced alpha rhythm. *Neuropsychobiology*, 50, 257-66.
- FISSET, P., PAUS, T., DALOZE, T., PLOURDE, G., MEURET, P., BONHOMME, V., HAJJ-ALI, N., BACKMAN, S. B. & EVANS, A. C. 1999. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci*, 19, 5506-13.
- FLORES, F. J., HARTNACK, K. E., FATH, A. B., KIM, S. E., WILSON, M. A., BROWN, E. N. & PURDON, P. L. 2017. Thalamocortical synchronization during induction and emergence from propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114, E6660-E6668.
- FRANKS, N. P. & ZECHARIA, A. Y. 2011. Sleep and general anesthesia. *Can J Anaesth*, 58, 139-48.
- FUDICKAR, A., VOSS, D., SEROCKI, G., JECKSTROM, W., AMBROSCH, P., STEINFATH, M. & BEIN, B. 2011. Clinically relevant asymmetry of bispectral index during recovery from anaesthesia for ear-nose-throat surgery in adults and children. *Anaesthesia*, 66, 936-41.
- GAIS, S. & BORN, J. 2004. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem*, 11, 679-85.
- GAIS, S., MOLLE, M., HELMS, K. & BORN, J. 2002. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, 22, 6830-4.
- GODAMBE, S. A., ELLIOT, V., MATHENY, D. & PERSHAD, J. 2003. Comparison of propofol/fentanyl versus ketamine/midazolam for brief orthopedic procedural sedation in a pediatric emergency department. *Pediatrics*, 112, 116-23.
- HANERT, A., WEBER, F. D., PEDERSEN, A., BORN, J. & BARTSCH, T. 2017. Sleep in Humans Stabilizes Pattern Separation Performance. *J Neurosci*, 37, 12238-12246.
- HAUER, D., RATANO, P., MORENA, M., SCACCIANOCE, S., BRIEGEL, I., PALMERY, M., CUOMO, V., ROOZENDAAL, B., SCHELLING, G. & CAMPOLONGO, P. 2011. Propofol enhances memory formation via an interaction with the endocannabinoid system. *Anesthesiology*, 114, 1380-8.

- HENRY, J. D., CRAWFORD, J. R. & PHILLIPS, L. H. 2004. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42, 1212-22.
- HOLZ, J., PIOSZYK, H., FEIGE, B., SPIEGELHALDER, K., BAGLIONI, C., RIEMANN, D. & NISSEN, C. 2012. EEG Sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation. *J Sleep Res*, 21, 612-9.
- HORI, T., SUGITA, Y., KOGA, E., SHIRAKAWA, S., INOUE, K., UCHIDA, S., KUWAHARA, H., KOUZAKA, M., KOBAYASHI, T., TSUJI, Y., TERASHIMA, M., FUKUDA, K., FUKUDA, N. & SLEEP COMPUTING COMMITTEE OF THE JAPANESE SOCIETY OF SLEEP RESEARCH, S. 2001. Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55, 305-10.
- HYLAND, H. H., GOODWIN, J. E. & HALL, G. E. 1939. Clinical Applications of Electroencephalography. *Can Med Assoc J*, 41, 239-46.
- ICHIHARA-TAKEDA, S., TAKEDA, K., IKEDA, N., MATSUYAMA, K. & FUNAHASHI, S. 2016. Neuropsychological Assessment of a New Computerized Cognitive Task that Was Developed to Train Several Cognitive Functions Simultaneously. *Front Psychol*, 7, 497.
- ISHIZAWA, Y., AHMED, O. J., PATEL, S. R., GALE, J. T., SIERRA-MERCADO, D., BROWN, E. N. & ESKANDAR, E. N. 2016. Dynamics of Propofol-Induced Loss of Consciousness Across Primate Neocortex. *J Neurosci*, 36, 7718-26.
- JULIUS, M. S. & ADI-JAPHA, E. 2016. A Developmental Perspective in Learning the Mirror-Drawing Task. *Front Hum Neurosci*, 10, 83.
- KAMBOJ, S. K., CONROY, L., TOOKMAN, A., CARROLL, E., JONES, L. & CURRAN, H. V. 2014. Effects of immediate-release opioid on memory functioning: a randomized-controlled study in patients receiving sustained-release opioids. *Eur J Pain*, 18, 1376-84.
- KANDEL, E. R. 2001. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. *Biosci Rep*, 21, 565-611.
- KAUFMAN, A. S. 1981. The WISC-R and learning disabilities assessment: state of the art. *J Learn Disabil*, 14, 520-6.
- KERSSENS, C., KLEIN, J., VAN DER WOERD, A. & BONKE, B. 2001. Auditory information processing during adequate propofol anesthesia monitored by electroencephalogram bispectral index. *Anesth Analg*, 92, 1210-4.
- KERSSENS, C., LUBKE, G. H., KLEIN, J., VAN DER WOERD, A. & BONKE, B. 2002. Memory function during propofol and alfentanil anesthesia: predictive value of individual differences. *Anesthesiology*, 97, 382-9.
- KERSSENS, C., OUCHI, T. & SEBEL, P. S. 2005. No evidence of memory function during anesthesia with propofol or isoflurane with close control of hypnotic state. *Anesthesiology*, 102, 57-62.
- KIDD, T., HAMER, M. & STEPTOE, A. 2011. Examining the association between adult attachment style and cortisol responses to acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 771-9.
- KLINZING, J. G., MOLLE, M., WEBER, F., SUPP, G., HIPPEL, J. F., ENGEL, A. K. & BORN, J. 2016. Spindle activity phase-locked to sleep slow oscillations. *Neuroimage*, 134, 607-16.
- KOCHS, E., STOCKMANN, G., THORNTON, C., NAHM, W. & KALKMAN, C. J. 2001. Wavelet analysis of middle latency auditory evoked responses: calculation of an index for detection of awareness during propofol administration. *Anesthesiology*, 95, 1141-50.
- KOZINN, J., MAO, L., ARORA, A., YANG, L., FIBUCH, E. E. & WANG, J. Q. 2006. Inhibition of glutamatergic activation of extracellular signal-regulated protein kinases in

- hippocampal neurons by the intravenous anesthetic propofol. *Anesthesiology*, 105, 1182-91.
- KURITA, G. P., LUNDORFF, L., PIMENTA, C. A. & SJOGREN, P. 2009. The cognitive effects of opioids in cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*, 17, 11-21.
- LAMMERS, F., MOBASCHER, A., MUSSO, F., SHAH, N. J., WARBRICK, T., ZABORSZKY, L. & WINTERER, G. 2016. Effects of Ncl. Basalis Meynert volume on the Trail-Making-Test are restricted to the left hemisphere. *Brain Behav*, 6, e00421.
- LESLIE, K., SESSLER, D. I., SCHROEDER, M. & WALTERS, K. 1995. Propofol blood concentration and the Bispectral Index predict suppression of learning during propofol/epidural anesthesia in volunteers. *Anesth Analg*, 81, 1269-74.
- LEWIS, L. D., WEINER, V. S., MUKAMEL, E. A., DONOGHUE, J. A., ESKANDAR, E. N., MADSEN, J. R., ANDERSON, W. S., HOCHBERG, L. R., CASH, S. S., BROWN, E. N. & PURDON, P. L. 2012. Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, E3377-86.
- LEZAK, M. D. 2012. *Neuropsychological assessment*, Oxford ; New York, Oxford University Press.
- LIU, J., SINGH, H. & WHITE, P. F. 1997. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg*, 84, 185-9.
- LUBKE, G. H., KERSSSENS, C., GERSHON, R. Y. & SEBEL, P. S. 2000. Memory formation during general anesthesia for emergency cesarean sections. *Anesthesiology*, 92, 1029-34.
- MARR, D. 1971. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 262, 23-81.
- MESSINIS, L., TSAKONA, I., MALEFAKI, S. & PAPATHANASOPOULOS, P. 2007. Normative data and discriminant validity of Rey's Verbal Learning Test for the Greek adult population. *Arch Clin Neuropsychol*, 22, 739-52.
- MILLER, G. A. 1994. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. 1956. *Psychol Rev*, 101, 343-52.
- MITRA, A., SNYDER, A. Z., HACKER, C. D., PAHWA, M., TAGLIAZUCCHI, E., LAUFS, H., LEUTHARDT, E. C. & RAICHLE, M. E. 2016. Human cortical-hippocampal dialogue in wake and slow-wave sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, E6868-E6876.
- MOLLE, M., MARSHALL, L., GAIS, S. & BORN, J. 2002. Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, 22, 10941-7.
- MONK, T. G., WELDON, B. C., GARVAN, C. W., DEDE, D. E., VAN DER AA, M. T., HEILMAN, K. M. & GRAVENSTEIN, J. S. 2008. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108, 18-30.
- MORRIS, R. 1984. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*, 11, 47-60.
- MORRIS, R. G., GARRUD, P., RAWLINS, J. N. & O'KEEFE, J. 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297, 681-3.
- MUNTE, S., MUNTE, T. F., GROTKAMP, J., HAESLER, G., RAYMONDOS, K., PIEPENBROCK, S. & KRAUS, G. 2003. Implicit memory varies as a function of hypnotic electroencephalogram stage in surgical patients. *Anesth Analg*, 97, 132-8, table of contents.
- MURPHY, M., BRUNO, M. A., RIEDNER, B. A., BOVEROUX, P., NOIRHOMME, Q., LANDSNESS, E. C., BRICHANT, J. F., PHILLIPS, C., MASSIMINI, M., LAUREYS, S., TONONI, G. & BOLY, M. 2011. Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep*, 34, 283-91A.
- MURPHY, M., RIEDNER, B. A., HUBER, R., MASSIMINI, M., FERRARELLI, F. & TONONI, G. 2009. Source modeling sleep slow waves. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 1608-13.
- NADER, K. & HARDT, O. 2009. A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci*, 10, 224-34.

- NEMOTO, T., KASHIMA, H. & MIZUNO, M. 2007. Contribution of divergent thinking to community functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 517-24.
- NGO, H. V., MARTINETZ, T., BORN, J. & MOLLE, M. 2013. Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 78, 545-53.
- O'KEEFE, J. & DOSTROVSKY, J. 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, 34, 171-5.
- OOMENS, M. A., BOOIJ, L. H. & BAART, J. A. 2015. [The risk of general anaesthesia and sedation in the older people]. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 122, 674-9.
- PEREIRA, S. I., BEIJAMINI, F., WEBER, F. D., VINCENZI, R. A., DA SILVA, F. A. & LOUZADA, F. M. 2017. Tactile stimulation during sleep alters slow oscillation and spindle densities but not motor skill. *Physiol Behav*, 169, 59-68.
- PLIHAL, W. & BORN, J. 1997. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9, 534-47.
- PLUM, F. & POSNER, J. B. 1972. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser*, 10, 1-286.
- PRADHAN, C., JENA, S. K., NADAR, S. R. & PRADHAN, N. 2012. Higher-order spectrum in understanding nonlinearity in EEG rhythms. *Comput Math Methods Med*, 2012, 206857.
- PURDON, P. L., SAMPSON, A., PAVONE, K. J. & BROWN, E. N. 2015. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology*, 123, 937-60.
- RAMSAY, M. A., SAVEGE, T. M., SIMPSON, B. R. & GOODWIN, R. 1974. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*, 2, 656-9.
- RASCH, B. & BORN, J. 2013. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93, 681-766.
- REASOR, J. D. & POE, G. R. 2008. Learning and memory during sleep and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*, 46, 105-29.
- RUCH, S., MARKES, O., DUSS, S. B., OPPLIGER, D., REBER, T. P., KOENIG, T., MATHIS, J., ROTH, C. & HENKE, K. 2012. Sleep stage II contributes to the consolidation of declarative memories. *Neuropsychologia*, 50, 2389-96.
- SCHOENBERG, M. R., DAWSON, K. A., DUFF, K., PATTON, D., SCOTT, J. G. & ADAMS, R. L. 2006. Test performance and classification statistics for the Rey Auditory Verbal Learning Test in selected clinical samples. *Arch Clin Neuropsychol*, 21, 693-703.
- SCHOENFELD, R., MOENICH, N., MUELLER, F. J., LEHMANN, W. & LEFLOW, B. 2010. Search strategies in a human water maze analogue analyzed with automatic classification methods. *Behav Brain Res*, 208, 169-77.
- SCHONAUER, M., GRATSCHE, M. & GAIS, S. 2015. Evidence for two distinct sleep-related long-term memory consolidation processes. *Cortex*, 63, 68-78.
- SEGERSTROM, S. C., GEIGER, P. J., BOGGERO, I. A., SCHMITT, F. A. & SEPHTON, S. E. 2016. Endogenous Cortisol Exposure and Declarative Verbal Memory: A Longitudinal Study of Healthy Older Adults. *Psychosom Med*, 78, 182-91.
- SIAPAS, A. G. & WILSON, M. A. 1998. Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*, 21, 1123-8.
- SIROTA, A., CSICSVARI, J., BUHL, D. & BUZSAKI, G. 2003. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 2065-9.
- SMITH, C. D., UMBERGER, G. H., MANNING, E. L., SLEVIN, J. T., WEKSTEIN, D. R., SCHMITT, F. A., MARKESBERY, W. R., ZHANG, Z., GERHARDT, G. A., KRYSCIO, R. J. & GASH, D. M. 1999. Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology*, 53, 1458-61.
- SMITH, C. D., WALTON, A., LOVELAND, A. D., UMBERGER, G. H., KRYSCIO, R. J. & GASH, D. M. 2005. Memories that last in old age: motor skill learning and memory preservation. *Neurobiol Aging*, 26, 883-90.



- SQUIRE, L. R. 2004. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, 82, 171-7.
- SQUIRE, L. R. & BAYLEY, P. J. 2007. The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol*, 17, 185-96.
- SQUIRE, L. R. & ZOLA, S. M. 1996. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 13515-22.
- TAKAHASHI, J. S., HONG, H. K., KO, C. H. & MCDEARMON, E. L. 2008. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet*, 9, 764-75.
- TALLEY, J. L. 1986. Memory in learning disabled children: digit span and the Rey Auditory Verbal Learning Test. *Arch Clin Neuropsychol*, 1, 315-22.
- TIMIC, T., JOKSIMOVIC, S., MILIC, M., DIVLJAKOVIC, J., BATINIC, B. & SAVIC, M. M. 2013. Midazolam impairs acquisition and retrieval, but not consolidation of reference memory in the Morris water maze. *Behav Brain Res*, 241, 198-205.
- TRZEPACZ, P. T., MITTAL, D., TORRES, R., KANARY, K., NORTON, J. & JIMERSON, N. 2001. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 13, 229-42.
- VALENTIM, A. M., RIBEIRO, P. O., OLSSON, I. A. & ANTUNES, L. M. 2013. The memory stages of a spatial Y-maze task are not affected by a low dose of ketamine/midazolam. *Eur J Pharmacol*, 712, 39-47.
- VANLERSBERGHE, C. & CAMU, F. 2008. Propofol. *Handb Exp Pharmacol*, 227-52.
- VODERHOLZER, U., PIOSCZYK, H., HOLZ, J., LANDMANN, N., FEIGE, B., LOESSL, B., KOPASZ, M., DOERR, J. P., RIEMANN, D. & NISSEN, C. 2011. Sleep restriction over several days does not affect long-term recall of declarative and procedural memories in adolescents. *Sleep Med*, 12, 170-8.
- WANG, Y. Y., LIU, S., ZHANG, N., YANG, J. & ZHANG, Y. 2016. Impaired hippocampal synaptic plasticity and NR2A/2B expression ratio in remifentanyl withdrawal rats. *Neurotoxicology*, 53, 115-23.
- WATSON, D., CLARK, L. A. & TELLEGEN, A. 1988. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*, 54, 1063-70.
- WEI, H., XIONG, W., YANG, S., ZHOU, Q., LIANG, C., ZENG, B. X. & XU, L. 2002. Propofol facilitates the development of long-term depression (LTD) and impairs the maintenance of long-term potentiation (LTP) in the CA1 region of the hippocampus of anesthetized rats. *Neurosci Lett*, 324, 181-4.
- WIXTED, J. T. 2004. The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu Rev Psychol*, 55, 235-69.
- WYATT, J. K., BOOTZIN, R. R., ALLEN, J. J. & ANTHONY, J. L. 1997. Mesograde amnesia during the sleep onset transition: replication and electrophysiological correlates. *Sleep*, 20, 512-22.
- WYATT, J. K., BOOTZIN, R. R., ANTHONY, J. & BAZANT, S. 1994. Sleep onset is associated with retrograde and anterograde amnesia. *Sleep*, 17, 502-11.
- YARROUSH, R., SULLIVAN, M. J. & EKSTRAND, B. R. 1971. Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *J Exp Psychol*, 88, 361-6.
- ZHANG, J., ZHANG, X. & JIANG, W. 2013. Propofol impairs spatial memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal matrix metalloproteinase-9 levels in rat. *Neuroreport*, 24, 831-6.
- ZINKE, K., WILHELM, I., BAYRAMOGLU, M., KLEIN, S. & BORN, J. 2016. Children's initial sleep-associated changes in motor skill are unrelated to long-term skill levels. *Dev Sci*.

## 7 Anhänge

### Veröffentlichungen

FUDICKAR, A., MATTUSCHKA, L., LÖCHNER, S., ASSMANN, F., VOß, D., GRÜNEWALD, M., BARTSCH, T., STEINFARTH, M. & BEIN, B. 2015, Abstract SO-104.1 Untersuchung asymmetrischer Reaktionen der Großhirnhemisphären auf Anästhetika und Schmerzreize durch bilateralen bispektralen Index (BIS), Analgesia Nociception Index (ANI) und Surgical Pleth Index (SPI). Vortrag auf der 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Düsseldorf

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. med. D. Berg für die Ermöglichung der Promotion bedanken.

Weiterhin möchte ich ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. T. Bartsch, meinem Doktorvater danken, der mich während der Erstellung der Arbeit begleitet hat und mich sehr gut betreut hat.

Zudem danke ich Frau Dr. Juliane Döhring, die zunächst meine erste Ansprechpartnerin bei Fragen war und mich bei der Datenerhebung und der Datenauswertung unterstützt hat.

Ein weiterer Dank geht an die Klinik für Anästhesiologie der Universitätsklinik in Kiel, insbesondere an Herrn PD Dr. A. Fudickar, die mich bei der Erhebung der Daten im OP unterstützt hat. Weiterhin danke ich der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik in Kiel, an deren Patienten ich die Daten für meine Arbeit erheben konnte.

Außerdem möchte ich meinem Mann Phillip Hoppe für seine Unterstützung danken.