

## **Der Zusammenhang zwischen intraoperativen EEG-Signaturen und den Aufwachtrajektorien nach Allgemeinanästhesie**

Claudia Müller

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der  
Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Kathrin Schumann, Ph.D.

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Stephan Kratzer
2. Priv.-Doz. Dr. Matthias Kreuzer

Die Dissertation wurde am 01.07.2024 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.11.2024  
angenommen.

- Für Paulina -

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 ALLGEMEINANÄSTHESIE .....	1
1.1.1 <i>Definition</i> .....	1
1.1.2 <i>Verfahren</i> .....	2
1.2 POSTOPERATIVES DELIR .....	3
1.2.1 <i>Definition und Epidemiologie</i> .....	3
1.2.2 <i>Risikofaktoren</i> .....	4
1.2.3 <i>Aktuelles Delir-Management</i> .....	6
1.2.4 <i>Aufwachraumdelir</i> .....	7
1.2.5 <i>Zusammenhang zwischen Aufwachraumdelir und postoperativem Delir</i> .....	8
1.3 ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE .....	9
1.3.1 <i>Grundlagen</i> .....	9
1.3.2 <i>Wellenformen</i> .....	11
1.3.3 <i>EEG während der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie</i> .....	13
1.3.4 <i>EEG während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie</i> .....	16
<b>2 PROBLEMSTELLUNG</b> .....	<b>18</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>19</b>
3.1 STUDIENDESIGN .....	19
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV .....	19
3.2.1 <i>Patientenrekrutierung</i> .....	19
3.2.2 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	19
3.2.3 <i>Gesamtstichprobe</i> .....	19
3.3 EEG-MESSUNG .....	20

---

3.4	DATENERHEBUNG.....	22
3.4.1	<i>Vor Narkosebeginn</i> .....	22
3.4.2	<i>Während Allgemeinanästhesie</i> .....	23
3.4.3	<i>Bei Narkoseausleitung</i> .....	23
3.4.4	<i>Im Aufwachraum</i> .....	24
3.5	BEWUSSTSEINSBEURTEILUNG .....	24
3.5.1	RASS.....	26
3.5.2	CAM-ICU.....	26
3.6	EEG-ANALYSE.....	29
3.6.1	<i>EEG-Vorverarbeitung</i> .....	29
3.6.2	<i>EEG-Verarbeitung</i> .....	29
3.6.3	<i>Spektrale EEG-Analyse</i> .....	30
3.6.4	<i>Identifikation von Burst Suppression</i> .....	30
3.7	STATISTIK.....	31
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>32</b>
4.1	CHARAKTERISIERUNG DER TEILNEHMER .....	32
4.2	INZIDENZ EINES POSTOPERATIVEN DELIRS .....	36
4.3	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM INTRAOPERATIVEM EEG UND DEM EEG WÄHREND DER AUFWACHPHASE .....	36
4.3.1	<i>Signifikanter positiver Zusammenhang zwischen intraoperativen EEG-Frequenzbändern von Alpha, Beta, Delta und Theta und ihren Korrelaten zu Beginn der Aufwachphase</i> .....	36
4.3.2	<i>Stärke des positiven Zusammenhangs der intraoperativen EEG-Frequenzbänder von Alpha, Beta, Delta und Theta und ihren Korrelaten während der Aufwachphase nimmt im Verlauf ab</i> .....	39
4.4	BURST SUPPRESSION .....	43
4.4.1	<i>Inzidenz</i> .....	43
4.4.2	<i>Auswirkung auf das EEG der Aufwachphase</i> .....	44
4.4.2.1	<i>Patienten mit intraoperativen Burst Suppression zeigten geringere EEG-Amplituden im Bereich zwischen 10 – 30 Hz zu Beginn der Aufwachphase</i> .....	44
4.4.2.2	<i>Patienten mit intraoperativen Burts Suppression zeigten höheren Anteil an niederfrequenter Aktivität während der gesamten Aufwachphase</i> .....	46
4.4.3	<i>Intraoperative Burst Suppression als Risikofaktor für ein postoperatives Delir</i> .....	48

---

<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>50</b>
5.1	ALLGEMEIN .....	50
5.2	PATIENTENKOLLEKTIV .....	51
5.2.1	<i>Einordnung in Bezug auf das Delir im Aufwachraum</i> .....	51
5.2.2	<i>Demografische Charakteristika</i> .....	52
5.3	INTRAOPERATIVE BANDLEISTUNGEN UND AUSWIRKUNGEN AUF DAS EEG WÄHREND DER AUFWACHPHASE .....	54
5.4	BURST SUPPRESSION .....	57
5.4.1	<i>Inzidenz</i> .....	57
5.4.2	<i>Auswirkungen auf das EEG während der Aufwachphase</i> .....	59
5.4.3	<i>Korrelation mit einem Aufwachraumdelir</i> .....	60
5.5	BESONDERER FOKUS: PATIENTEN MIT DELTA-DOMINANTEM AUFWACHVERHALTEN .....	62
5.6	LIMITATIONEN .....	63
5.7	SCHLUSSFOLGERUNG.....	64
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>66</b>
7.1	INFORMATIONSBLETT FÜR PATIENTEN .....	66
7.2	EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG PATIENTEN .....	69
7.3	DOKUMENTATIONSBOGEN FÜR DATENAUFZEICHNUNG.....	70
7.4	OAA/S .....	73
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>74</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>84</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EEG-Ableitung der Kopfhaut.....	11
Abbildung 2: Charakteristische Wellenmuster des EEG .....	13
Abbildung 3: EEG-Subtypen am Ende der Narkoseaufrechterhaltung.....	17
Abbildung 4: Elektrodenanordnung nach dem internationalem 10-20-System .....	21
Abbildung 5: Ansicht der verwendeten EEG-Haube am Modell.....	22
Abbildung 6: Übersicht des Sedierungs- und Delir-Monitorings.....	25
Abbildung 7: Delir-Screening mithilfe der CAM-ICU .....	28
Abbildung 8: Flussdiagramm zum Erlangen der bereinigten EEG-Aufzeichnungen.....	32
Abbildung 9: Altersverteilung der Studienpopulation .....	33
Abbildung 10: Verteilung der Studienpopulation nach ASA-Klassifikation.....	34
Abbildung 11: lineare Regressionsanalyse zwischen intraoperativen Frequenzbändern und dem Beginn der Aufwachphase (10 % der normalisierten Aufwachzeit).....	37
Abbildung 12: lineare Regressionsanalyse zwischen intraoperativen Frequenzbändern und der fortgeschrittenen Aufwachphase (50 % der normalisierten Aufwachzeit) .....	40
Abbildung 13: lineare Regressionsanalyse zwischen intraoperativen Frequenzbändern und der fortgeschrittenen Aufwachphase (75 % der normalisierten Aufwachzeit) .....	41
Abbildung 14: Übersicht bezüglich des Auftretens von Burst Suppression in der Studienpopulation .....	43
Abbildung 15: Vergleich der DSA zu Beginn der Aufwachphase von Patienten ohne (oben) und mit (Mitte) Burst-Suppression-Episoden während des Narkoseerhalts .....	45
Abbildung 16: Vergleich der DSA während der gesamten Aufwachphase von Patienten ohne (oben) und mit (Mitte) Burst-Suppression-Episoden während des Narkoseerhalts.....	47

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechterverteilung der Studienpopulation.....	33
Tabelle 2: Verteilung der Studienpopulation nach BMI-Kategorien .....	35
Tabelle 3: Verteilung der Studienpopulation nach verabreichtem Anästhetikum.....	35
Tabelle 4: Daten zu Regressionsanalyse bezüglich intraoperativer Alpha-, Beta-, Delta- und Theta-Power zu Beginn des Aufwachprozesses.....	38
Tabelle 5: Daten zu Regressionsanalyse bezüglich intraoperativer Alpha-, Beta-, Delta- und Theta-Power während des fortgeschrittenen Aufwachprozesses .....	42
Tabelle 6: Ergebnisse der univariablen Analyse von Patienten mit und ohne Delir während der Zeit im Aufwachraum .....	48

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ASA-Score</b>	Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists
<b>ASR</b>	artefact subspace reconstruction
<b>AUC</b>	Area under Curve
<b>BIS</b>	Bispektralindex
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BSupp</b>	Burst Suppression
<b>c</b>	zentral
<b>CAM</b>	Confusion Assessment Method
<b>CAM-ICU</b>	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
<b>ddSWA</b>	delta dominated Slow Wave Anesthesia
<b>DGAI</b>	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
<b>DIVI</b>	Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
<b>DSA</b>	Density Spectral Array
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EPSP</b>	exzitatorisches postsynaptisches Potential
<b>ESAIC</b>	Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
<b>f</b>	frontal
<b>fp</b>	präfrontal
<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>i.v.</b>	intravenös
<b>ICD</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>IPSP</b>	inhibitorisches postsynaptisches Potential
<b>MAC Awake</b>	minimum alveolar concentration of an inhaled anaesthetic
<b>MAP</b>	mittlerer arterieller Blutdruck
<b>NRS</b>	Numerischer Rating Skala
<b>NSWA</b>	Non Slow Wave Anesthesia
<b>Nu-DESC</b>	Nursing Delirium Screening Scale



---

<b>o</b>	occipital
<b>OAA/S</b>	Observer´s Assessment of Alertness/Sedation Scale
<b>OP</b>	Operation
<b>p</b>	parietal
<b>PACU</b>	post anesthesia care unit
<b>POD</b>	postoperatives Delirium
<b>POQI</b>	Perioperative Quality Initiative
<b>PSD</b>	power spectral density
<b>PSI</b>	Patient State Index
<b>RASS</b>	Richmond Agitation and Sedation Scale
<b>RR</b>	Blutdruck
<b>sdSWA</b>	spindel dominated Slow Wave Anesthesia
<b>SpO2</b>	Wert der Pulsoxymetrie
<b>SWA</b>	Slow Wave Anesthesia
<b>SWS</b>	Slow Wave Sleep
<b>TIVA</b>	Totalintravenöse Anästhesie
<b>TOF</b>	Train-of-four

Eine Teilanalyse des Datensatzes wurde im Journal of Clinical Anesthesia im November 2022 mit dem Titel "*The absence of dominant alpha-oscillatory EEG during emergence from delta-dominant anesthesia predicts neurocognitive impairment – results from a prospective observational trial*" veröffentlicht (Lutz & Müller et al., 2022).

Im nachfolgenden Text wird bewusst auf Gendering verzichtet. Es gibt keine Paarformulierungen wie Arzt/Ärztin oder Patient\*in. Die Verwendung der maskulinen Form bei Personen- und Berufsbezeichnungen dient allein der Lesbarkeit und Übersichtlichkeit.

# 1 Einleitung

*„Mein Vater bekam Halluzinationen, schlug um sich und versuchte panisch, sich die Schläuche aus dem Körper zu reißen. Das Pflegepersonal musste ihn ans Bett binden“, erzählt Florian Riese. Als sein 76-jähriger Vater nach einer Schilddrüsenoperation aus der Narkose aufwachte, war er nicht mehr er selbst. „Mein Vater war für sein Alter in normaler Verfassung. Wir rechneten mit zwei, drei Tagen Klinikaufenthalt“, erinnert er sich. Dann kam alles anders: Lungenentzündung, Luftröhrenkanüle, Magensonde, Druckgeschwür. „Zwei Monate in der Klinik, danach ins Reha-Krankenhaus, psychisch als auch physisch beeinträchtigt“, sagt Riese. Kein ungewöhnlicher Verlauf. [...] Sein Vater hat sich zwar mittlerweile erholt, die Folgen spürt er aber immer noch.*

(Tagesspiegel, 2014)

## 1.1 Allgemeinanästhesie

### 1.1.1 Definition

Laut Statistischem Bundesamt fanden im Jahr 2021 rund 16 Millionen Operationen in Deutschland statt, mehr als die Hälfte davon an Patienten im Alter von über 60 Jahren (Destatis, 2022). Für den größten Teil der Operationen ist eine Anästhesie unabdingbar.

„Anästhesie bedeutet Empfindungslosigkeit, also das Fehlen sämtlicher Wahrnehmungen.“ (Striebel, 2020). Von Allgemeinanästhesie wird gesprochen, wenn diese Empfindungslosigkeit den gesamten Organismus betrifft. Dem gegenüberzustellen, ist die Regional- bzw. Lokalanästhesie, bei welcher nur einzelne Körperregionen betäubt werden (Adams et al., 2001). In der Umgangssprache wird oftmals auch von (Voll-) Narkose als Synonym der Allgemeinanästhesie gesprochen. Dabei leitet sich das Wort Narkose von dem altgriechischen Begriff *nárkosi* (=In-Schlaf-Versetzen) ab (Striebel, 2020). Der Schlaf bzw. der Bewusstseinsverlust ist allerdings nur eine Komponente der Allgemeinanästhesie. Diese sind im Gesamten (Striebel, 2020):

- Bewusstlosigkeit (Hypnose)
- Schmerzfreiheit (Analgesie)
- Dämpfung vegetativer Reflexe
- Gute Muskelerlaffung (Relaxation)

Diese Komponenten lassen sich nicht streng voneinander trennen, sondern bedingen sich gegenseitig. So kann eine tiefe Bewusstlosigkeit beispielsweise zu einer Analgesie

und Muskelentspannung beitragen (Adams et al., 2001). Das Ziel jeder Vollnarkose muss es also sein, diese Komponenten zu vereinen und den Patienten vorübergehend in einen Zustand zu versetzen, in dem eine Operation (OP) sowohl für ihn als auch für den Operateur optimal durchgeführt werden kann (Striebel, 2020). Demzufolge handelt es sich bei der Allgemeinanästhesie um ein reversibles, zeitlich begrenztes Verfahren, bei dem zum Zwecke einer Operation oder Diagnostik das Bewusstsein, das Schmerzempfinden, die vegetativen Reflexe und bei Bedarf der Muskeltonus eines Menschen ausgeschaltet bzw. minimiert werden.

### 1.1.2 Verfahren

Es lassen sich mehrere Verfahren der Allgemeinanästhesie unterscheiden. Die Unterscheidung zwischen ihnen liegt in der Narkoseführung bzw. dem Applikationsweg der Anästhetika. So grenzt man die Inhalations- von der intravenösen Anästhesie ab (Adams et al., 2001).

Eine Inhalationsanästhesie findet unter ausschließlicher Gabe von Anästhetika statt, welche über die Atemluft verabreicht werden. Dazu werden Narkosemittel wie Lachgas oder Sevofluran/Desfluran/Isfluran gezählt, welche über die Lunge ins Blut aufgenommen und zum größten Teil auch wieder über die Lunge eliminiert werden (Striebel, 2020). Diese inhalative Monoanästhesie nimmt inzwischen jedoch lediglich einen historischen Charakter ein (Adams et al., 2001).

Bei der totalintravenösen Anästhesie (TIVA) werden Medikamente ausschließlich über die Vene verabreicht und gelangen somit direkt ins Blut (Striebel, 2020). Zumeist wird ein Opioid (stark wirksames Schmerzmittel) in Kombination mit dem Hypnotikum Propofol und ggf. einem Muskelrelaxans verabreicht (Ocklitz, 2015).

Eine Kombination aus beidem stellt die balancierte Anästhesie dar (Adams et al., 2001). Dabei erfolgt die Narkoseeinleitung typischerweise mit einem intravenös (i.v.) verabreichten Anästhetikum und die Narkoseaufrechterhaltung entweder alleinig mit einem Narkosemittel per inhalationem oder sowohl mit einem i.v.- als auch mit einem volatilen Anästhetikum (Ocklitz, 2015).

Die beiden aktuell üblich angewandten Narkoseverfahren stellen die TIVA und die balancierte Anästhesie dar (Striebel, 2020).

## 1.2 Postoperatives Delir

### 1.2.1 Definition und Epidemiologie

Jede ärztliche Intervention kann prinzipiell Komplikationen mit sich bringen. Beispielsweise sind kognitive Veränderungen nach Operationen insbesondere bei älteren Menschen in der einen oder anderen Form seit mehr als 100 Jahren bekannt. Fluktuierende Veränderungen der Aufmerksamkeit, des mentalen Status und des Bewusstseinsniveaus sind dabei typische klinische Anzeichen (Evered et al., 2018).

Laut einer aktuellen Metaanalyse von Jin et al. wird das allgemeine Risiko der Gesamtbevölkerung an einem postoperativen Delir (POD) zu erkranken zusammenfassend auf 2,5 – 3 % geschätzt. Von besonderer Bedeutung sind allerdings Hochrisikogruppen, deren Inzidenz auf bis zu 70 % steigen kann. Risikofaktoren mit besonderer Gewichtung scheinen das Alter und die Art des chirurgischen Eingriffs zu sein (Jin et al., 2020).

Bewusstseins-/Aufmerksamkeits- und/oder Denkstörung zählen laut der ICD-10 Klassifikation (Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)) und den DSM-5-Kriterien (Diagnostischer und Statistischer Leitfaden psychischer Störungen (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)) zu den Leitsymptomen eines Delirs (Evered et al., 2018). Weitere Kennzeichen sind die akut einsetzende Symptomatik und der fluktuierende Verlauf. Zudem dürfen die Symptome durch keine andere neurokognitive Ursache wie beispielsweise einer Demenz erklärbar sein.

Folgende fünf Kerngebiete werden definiert (Zoremba et al., 2018):

1. Kognitive Defizite
2. Aufmerksamkeitsstörung
3. Dysregulation im zirkadianen Rhythmus
4. Emotionale Dysregulation
5. Veränderung der Psychomotorik

Postoperative neurokognitive Störungen treten üblicherweise zwischen dem 1. und 5. Tag nach chirurgischen Eingriffen auf und sind zeitlich limitiert (Jin et al., 2020).

Der motorische Subtyp bestimmt im Wesentlichen den Phänotypen eines Delirs. Eine hyperaktive Form mit psychomotorischer Unruhe (25 %) kann von einer hypoaktiven

Form mit Antriebsverlust (65 %) abgegrenzt werden. In 10 % der Fälle treten auch Mischformen auf (Maldonado, 2018). Zusätzlich werden Extremtypen in beide Richtungen beschrieben. So stellt das katatone Delir eine Extremform des hypoaktiven Delirs und das exzitatorische eine Extremform des hyperaktiven Delirs dar (Maldonado, 2018).

Schwerwiegende Folgen dieses früher oft als „Durchgangssyndroms“ bezeichneten Erkrankungsbild können auftreten. Es verlängert unter anderem den Krankenhausaufenthalt um durchschnittlich 2–3 Tage und erhöht die 30-Tages-Sterblichkeit um sechs bis neun Prozentpunkte (Jin et al., 2020). Müssen Patienten mit Delir intensivmedizinisch behandelt werden, verlängert sich ihr Aufenthalt sogar um durchschnittlich 10 Tage und das Risiko der 6-Monats-Mortalität ist um das Dreifache erhöht (Ely et al., 2004). Dabei stehen die Länge des Delirs und die Mortalität in direktem Zusammenhang (Zoremba et al., 2018). Außerdem ist die postoperative Komplikationsrate erhöht, wobei einige der auftretenden Komplikationen einen lebensbedrohlichen Zustand darstellen. Zu nennen sind hier Atemstörungen, ein akutes Nierenversagen und chirurgische Revisionen (Aitken et al., 2017). Darüber hinaus ist ein postoperatives Delirium mit einem zwei- bis dreifach höheren Risiko verbunden, bei der Entlassung auf Pflegeeinrichtungen angewiesen zu sein. Auch eine langanhaltende funktionelle kognitive Verschlechterung wird beschrieben (Jin et al., 2020). Dies verdeutlicht, dass nicht nur die Erkrankten selbst unter einem erheblichen Leidensdruck stehen, sondern auch das Gesundheitssystem mit gesteigerten Kosten konfrontiert ist (Jin et al., 2020).

### **1.2.2 Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren an einem POD zu erkranken, teilt Noimark bereits 2009 in drei Schlüsselkriterien ein. Das erste Kriterium ist die Dringlichkeit des operativen Eingriffs, das zweite die Schwere des Eingriffs und das dritte der Gesundheitszustand des Patienten vor der Operation (Noimark, 2009). Dem hinzuzufügen sind intraoperative Faktoren wie Schmerzen, Medikamentenmanagement oder die Narkoseüberwachung.

Notfalleingriffe im Vergleich zu elektiven Operationen stellen die Dringlichkeit des Eingriffes dar. Beispielsweise ist in der Unfallchirurgie eine akute Krankenhauseinweisung aufgrund von Oberschenkelhalsfrakturen mit einem vierfach höheren Delir-Risiko verbunden im Vergleich zu einer geplanten Einweisung zur

Implantation einer Hüftgelenks-Endoprothese (Kalisvaart et al., 2006). Dies lässt sich auch auf andere Fachbereiche übertragen (Ansaloni et al., 2010; Chaiwat et al., 2019).

Die Schwere des operativen Eingriffs beinhaltet sowohl die chirurgische Fachdisziplin als auch die Komplexität der Operation. Urologische Eingriffe sind beispielsweise im Allgemeinen mit einem niedrigeren Delir-Risiko verbunden (Tai et al., 2015). Die Bauch- und Beckenchirurgie hingegen ist ebenso wie die Herz-Thorax- und Leberchirurgie mit einem deutlich höheren Risiko vergesellschaftet. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass in den zuletzt genannten Fachgebieten in der Regel vermehrt komplexere Operationen durchgeführt werden, welche somit auch häufiger eine postoperative intensivmedizinische Versorgung erforderlich machen (Jin et al., 2020). Minimalinvasive Verfahren zeigen geringere POD-Raten, was sich beispielsweise im Vergleich zwischen offener und endovaskulärer Aorten Chirurgie widerspiegelt (Aitken et al., 2017). Auch im Vergleich zwischen Schnellschnittverfahren und traditionell offenen chirurgischen Verfahren bei kolorektalen Tumoren wurde dies verdeutlicht (Jia et al., 2014).

Ein positiver Zusammenhang mit einem POD ist darüber hinaus mit dem präoperativen Gesundheitszustand des Patienten assoziiert, welcher eine Vielzahl von Faktoren umfasst. Hierbei sind zu nennen:

- Alter (Aitken et al., 2017; Chaiwat et al., 2019; Lee et al., 2020)
- Niedrige präoperative kognitive Leistung (Inouye et al., 2016; Kalisvaart et al., 2006; Noimark, 2009)
- Vorangegangenes Delir (Lee & Lim, 2020; Noimark, 2009)
- Komorbiditäten wie Demenz und Diabetes Mellitus (Chaiwat et al., 2019) oder arterieller Hypertonus und Depression (Aitken et al., 2017)
- Geringerer funktioneller Status (Noimark, 2009)
- Klassifikation nach der *American Society of Anesthesiologists* (ASA-Score) >III (Noimark, 2009)

Umstritten ist hingegen das Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor (Kalisvaart et al., 2006; Noimark, 2009).

Als intraoperative Risikofaktoren sind Folgende zu benennen. Der Einsatz von Benzodiazepinen (Chaiwat et al., 2019; Maldonado, 2018) und Opioiden (Weinstein et al., 2018) während der Allgemeinanästhesie erhöht ebenso wie das Auftreten perioperativer Schmerzen die Inzidenz eines POD (Kosar et al., 2014). Die Verabreichung von Paracetamol hingegen senkt die Wahrscheinlichkeit ein Delir zu

erleiden (Subramaniam et al., 2019). Außerdem wird eine zu tiefe Narkoseführung mit den konsekutiv auftretenden spezifischen Mustern in der Elektroenzephalographie (EEG) in Zusammenhang mit dem erhöhten Auftreten eines POD gebracht (Soehle et al., 2015). Unabhängig der Muster im EEG scheint die Wahl des Anästhetikums zur Aufrechterhaltung der Narkose das Auftreten von postoperativen Verwirrtheitszuständen zu beeinflussen. Desfluran zeigt im Vergleich zu Sevofluran oder Propofol signifikant höhere Raten von POD (Koch et al., 2023). Keinen Unterschied macht hingegen die Wahl des Narkoseverfahrens. Regionalanästhesien ohne Ausschaltung des Bewusstseins reduzieren im Vergleich zur Allgemeinanästhesie die Inzidenz eines Delirs nicht signifikant (Li et al., 2022; Neuman et al., 2021).

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Entwicklung eines postoperativen Deliriums von multifaktoriellen Komponenten abhängig ist, wobei einige davon nicht iatrogen modifizierbar sind.

### **1.2.3 Aktuelles Delir-Management**

Das Management des postoperativen Delirs wird in die Bereiche der Risikostratifizierung, Risikoreduktion, Früherkennung und Behandlung eingeteilt. Dabei sollte auf einen möglichst multidisziplinären Behandlungsansatz geachtet werden (Jin et al., 2020).

Scores zur frühzeitigen Risiko-Evaluierung gefährdeter Patienten werden aktuell entwickelt (Kim et al., 2020). Patienten mit einem daraus resultierenden erhöhten Risikoprofil können einer intensiveren Überwachung unterzogen werden, um risikomindernde Maßnahmen zu ergreifen und eine zeitnahe Behandlung einzuleiten (Jin et al., 2020). Zur Risikominimierung kann beispielsweise ein adäquates Schmerzmanagement beitragen (Kosar et al., 2014; Subramaniam et al., 2019; Weinstein et al., 2018). Ebenso sinkt das Risiko eines POD mit der Überwachung der Narkose mittels EEG-Monitoring um 38 % (MacKenzie et al., 2018). Deshalb wird eine routinemäßige Überwachung aller Patienten unter Allgemeinanästhesie mittels EEG durch die Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ESAIC) empfohlen (Aldecoa et al., 2024). Auch die *Perioperative Quality Initiative* (POQI), eine internationale Arbeitsgruppe multidisziplinärer Experten aus den Bereichen Anästhesiologie, Biomedizintechnik, Neurologie und Chirurgie, empfiehlt die Berücksichtigung der EEG-Überwachung als Bestandteil des Monitorings der Vitalorgane zur Steuerung des Anästhesiemanagements (Chan et al., 2020).



In den aktuellen S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) gehört zur Früherkennung eines Delirs auf Intensivstationen ein regelmäßiges Screening. Mindestens einmal pro 8-Stunden-Dienst soll die Analgesie, Sedierung, Angst und der neurologische Status der Patienten überprüft werden. Eine Übersedierung soll vermieden und präventive Maßnahmen ergriffen werden. Dabei wird zwischen pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Prävention unterschieden. Während eine medikamentöse Prophylaxe lediglich Risikopatienten vorenthalten ist, sollen nicht-pharmakologische Maßnahmen allen Patienten angeboten werden. Dazu zählen aktivierende Maßnahmen tagsüber wie eine Frühmobilisation und Reorientierung mithilfe von deutlich sichtbaren Uhren, bekannten Gesichtern oder Gegenständen im nahen Umfeld des Patientenbetts. In der Nacht soll auf schlaffördernde Maßnahmen wie Dimmen der Lichtquelle und das Minimieren pflegerischer Maßnahmen geachtet werden. Die Behandlung des Delirs soll zeitnah und symptom-orientiert erfolgen. Je nach Beschwerdebild kommen dabei Psychopharmaka, Benzodiazepine und Alpha-2-Agonisten zum Einsatz ((DGAI) et al., 2020).

Derzeit sind allerdings die Behandlungsmöglichkeiten eines Delirs begrenzt und scheinen das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko nicht zu minimieren (Jin et al., 2020). Daraus resultiert der entscheidende Faktor der frühzeitigen Erkennung eines risikobehafteten Patienten sowie eine möglichst frühzeitige Intervention beispielsweise durch die Steuerung der Narkosetiefe mittels EEG-geführter Narkose.

#### **1.2.4 Aufwachraumdelir**

Das Aufwachraumdelir ist vom postoperativen Delir abzugrenzen, da es am Tag der Operation im Aufwachraum (*postanesthesia care unit*; PACU) auftritt, wohingegen sich Zweites erst ab dem ersten Tag nach chirurgischen Eingriffen manifestiert (Hernandez et al., 2017). Es ist eine akute Veränderung des kognitiven Status, die durch schwankendes Bewusstsein und Unaufmerksamkeit in der unmittelbaren Erholungsphase nach einer Vollnarkose gekennzeichnet ist (Sharma et al., 2005). Am häufigsten manifestiert sich der hypoaktive Subtyp (Card et al., 2015), welcher die Gefahr birgt durch das fast universelle Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen während des Aufwachens aus der Anästhesie nicht erkannt zu werden (Neufeld et al., 2013b). Weitere Synonyme sind das PACU-Delir sowie die Emergenzagitation, die vornehmlich bei pädiatrischen Patienten auftritt (Dahmani et al., 2014).

Laut einer Metaanalyse von Hernandez et al. liegt die mediane Inzidenz bei knapp 16,4 %, wobei eine große Varianz zu vermerken ist (Hernandez et al., 2017; Neufeld et al., 2013b; Radtke et al., 2010; Sharma et al., 2005). Eine entscheidende Rolle spielt hierbei wohl die Verwendung unterschiedlicher Diagnoseschemata zur Identifikation eines Aufwachdelirs, welche in aktuellen Studien genauer untersucht wird (Cui et al., 2017).

Risikofaktoren für das PACU-Delir ähneln denen des postoperativen Delirs. Hervorzuheben sind:

- Alter (Sharma et al., 2005)
- Art und Länge des chirurgischen Eingriffs (Lepousé et al., 2006; Sharma et al., 2005)
- Vorerkrankungen des Patienten (ASA-Score) (Sharma et al., 2005; Xará et al., 2013)
- Längere präoperative Nüchternheit (Radtke et al., 2010; Xará et al., 2013)
- Perioperativ verabreichte Medikamente wie Benzodiazepine, volatile Anästhetika oder Opioide (Card et al., 2015; Lepousé et al., 2006; Sharma et al., 2005)

Folgen eines Aufwachraumdelirs sind mannigfaltig und reichen von einem verlängerten Aufenthalt im Aufwachraum (Radtke et al., 2010; Zhang et al., 2020) über einen verlängerten Krankenhausaufenthalt bis hin zu einem erhöhten Risiko zur stationären Wiederaufnahme nach Entlassung (Hesse et al., 2019; Zhang et al., 2020). Ebenso wird eine erhöhte postoperative Komplikationsrate (Zhang et al., 2020) sowie vermehrte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen (Xará et al., 2013) beschrieben. Darüber hinaus können auch langfristige Komplikationen auftreten, wie beispielsweise eine Verschlechterung der kognitiven Funktion, insbesondere im Hinblick auf verbale Kommunikation (Neufeld et al., 2013b).

### **1.2.5 Zusammenhang zwischen Aufwachraumdelir und postoperativem Delir**

Obwohl das Aufwachraumdelir (unmittelbar nach dem Aufwachen aus der Narkose) und das postoperative Delir (an Tag 1 - 5 nach OP) als unterschiedliche Krankheitsbilder anzusehen sind (Hernandez et al., 2017), besteht ein entscheidender Zusammenhang. Das Delir im Aufwachraum ist direkt mit dem Delir auf der Krankenhausstation assoziiert. Ein PACU-Delir war in 74 % (Neufeld et al., 2013b) bis 84 % (Radtke et al., 2010) aller dokumentierten Delir-Episoden präsent, die während des nachfolgenden

Krankenhausaufenthalts diagnostiziert wurden. Es besteht eine unabhängige Assoziation mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines POD (Zhang et al., 2020), wobei ein früh auftretendes postoperatives Delir im Aufwachraum prädiktiv für ein späteres Auftreten auf der Station ist (Radtke et al., 2010). Auch hierzu laufen aktuell weitere Untersuchungen (Cui et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ein beträchtlicher Anteil der postoperativen Delir-Patienten bereits in der Aufwachphase nach der Allgemeinanästhesie Symptome wie Unaufmerksamkeit, schwankendem Bewusstsein und/oder Verwirrtheit zeigen (Sharma et al., 2005), diese jedoch häufig verkannt werden (Neufeld et al., 2013b). Da das PACU-Delir einen wichtigen prädiktiven Wert für die Entwicklung eines späteren postoperativen Delirs haben kann (Neufeld et al., 2013b; Radtke et al., 2010; Zhang et al., 2020) und mit bestimmten Diagnoseschemata identifizierbar ist, ist es ratsam in dieser Phase unmittelbar nach dem Erwachen aus der Allgemeinanästhesie eine Untersuchung der Patienten durchzuführen.

## **1.3 Elektroenzephalographie**

### **1.3.1 Grundlagen**

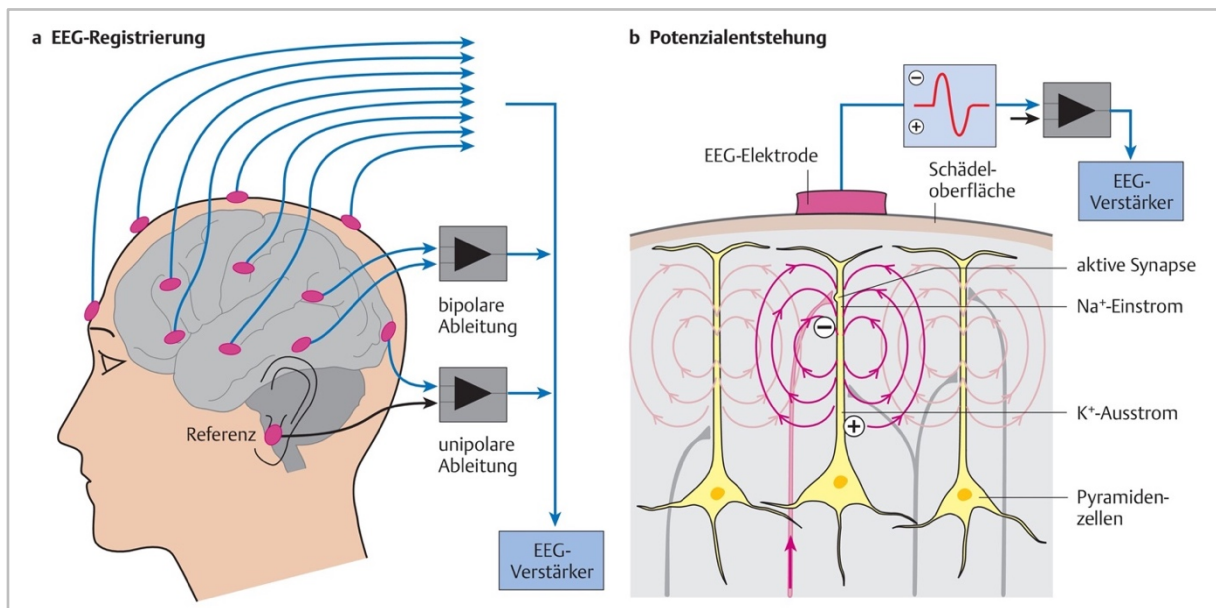
Die Elektroenzephalographie ist ein Verfahren zur nichtinvasiven Messung der elektrischen Aktivität des Kortex (Draguhn, 2019). Sie spielt nicht nur eine wichtige Rolle in der Diagnostik von verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern wie der Epilepsie, sondern ist auch bei der Bewertung von Bewusstseinsveränderungen nützlich (Feyissa et al., 2019). Folglich gewährt sie auch zunehmend Einhalt in der Überwachung der Allgemeinanästhesie (Brown et al., 2010; Hagihira, 2015; Purdon et al., 2015).

Die im EEG registrierten Potentiale spiegeln nicht direkt die Aktionspotentiale der Nervenzellen wider, sondern sind Ausdruck der extrazellulären erregenden und hemmenden postsynaptischen Potentiale der Pyramidenzellendriten, sogenannter exzitatorischer (EPSPs) und inhibitorischer (IPSPs) postsynaptischer Potentiale (Feyissa & Tatum, 2019). Sie führen schließlich zu an der Kopfhaut messbaren Spannungsschwankungen (Draguhn, 2019). Das Vorzeichen der Oberflächenpotenziale hängt dabei sowohl von der Stromrichtung an den Synapsen als auch von der Schicht ab, in der die Synapsen aktiviert wurden (Draguhn, 2019). Oberflächliche EPSPs und tiefe IPSPs führen zu einer extrazellulär negativen Potentialänderung und somit zu einer Negativierung der Oberflächenelektrode. Tiefe EPSPs und oberflächliche IPSPs

verhalten sich entgegengesetzt. Sie führen zu einer positiven Potentialänderung, was sich in einer Amplitude in Richtung des Pluspols des EEGs widerspiegelt (Hick et al., 2013). Negative Ausschläge trägt man auf einer Achse üblicherweise nach oben auf, positive Ausschläge nach unten (Bischofberger, 2021). Die Amplitude der Potentiale befindet sich in einem Bereich von maximal  $100 \mu\text{V}$  (Hick & Hick, 2013) und ihre Höhe hängt von der Synchronizität der synaptischen Eingänge ab. Hochsynchronere EPSPs und IPSPs bilden große, stabile Signale, wohingegen sich unsystematisch eintreffende Signale zu einer Nulllinie ausbilden (Draguhn, 2019).

Folglich kann man mithilfe eines EEGs nicht einzelne Potentialschwankungen interpretieren, sondern die Summe und Synchronizität vieler postsynaptischer Potentiale. Eine Elektrode zeichnet dabei einen Pool von etwa 250.000 Neuronen gleichzeitig auf, deren Summenaktivität das Signal an der Kopfhaut erzeugt (Feyissa & Tatum, 2019). Die Amplitudenhöhe ist außerdem vom Abstand der messenden Elektrode zum Ort der Potentialveränderung abhängig. Unter anderem beeinflusst die Dicke der Schädelkalotte oder vermehrte Extrazellulärflüssigkeit aufgrund zunehmenden Alters den Ausschlag des EEGs (Zschocke et al., 2012).

Die EEG-Ableitungen können dabei unipolar zwischen einer Kopfhautelektrode und einer Referenzelektrode beispielsweise am Ohr oder bipolar zwischen zwei Kopfhautelektroden abgeleitet werden (Hick & Hick, 2013). Zur Veranschaulichung dient Abbildung 1.



**Abbildung 1: EEG-Ableitung der Kopfhaut**

a) EEG-Registrierung: unipolare und bipolare Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG) über Kopfhautelektroden

b) Potentialentstehung: Entstehung eines ableitbaren Signals an der Kopfhaut mit negativem Ausschlag nach oben bei oberflächlichen exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSP) und positivem Ausschlag nach unten bei tiefen EPSPs.

Quelle: Bischofberger et al., 2021

### 1.3.2 Wellenformen

Die periodisch elektrische Aktivität der Kopfhaut wird im medizinischen Sprachgebrauch als Welle angegeben. Man unterscheidet Alpha ( $\alpha$ )-, Beta ( $\beta$ )-, Gamma ( $\gamma$ )-, Delta ( $\delta$ )- und Theta ( $\theta$ )-Wellen anhand ihrer spezifischen Frequenzen (siehe Abbildung 2). Im Allgemeinen gilt die Regel: je niedriger die Frequenz, desto höher die Amplitude (Bischofberger, 2021).

#### Alpha-Wellen

Alpha-Wellen sind gekennzeichnet durch eine Frequenz von 8 – 13 Hz und einer Amplitude überwiegend im Bereich von 10 – 50  $\mu\text{V}$ . Allgemein nimmt die Amplitude bei zunehmendem Alter ab (Zschocke & Hansen, 2012) und ist in der Regel sehr symmetrisch (Feyissa & Tatum, 2019). Es stellt den Grundrhythmus des entspannten Gehirns beim gesunden, wachen Menschen mit geschlossenen Augen dar und ist v.a. in occipitalen Gehirnregionen zu finden (Hick & Hick, 2013).

### Beta-Wellen

Mit einer höheren Frequenz von 14 – 30 Hz sind Beta-Wellen charakterisiert. Sie weisen je nach Position der ableitenden Elektrode große Schwankungen in der Phase und Frequenz auf. Bei starker Konzentration ersetzen diese den Alpha-Grundrhythmus (Alpha-Blockade) (Bischofberger, 2021).

### Gamma-Wellen

Gamma-Wellen sind mit bewusstem Denken und Erleben assoziiert und weisen Frequenzen zwischen 31 – 80 Hz auf (Bischofberger, 2021). Sie sind im klinischen Routine-EEG nicht nachweisbar, da die hohen Frequenzen einen speziellen Verstärker benötigen (Zschocke & Hansen, 2012).

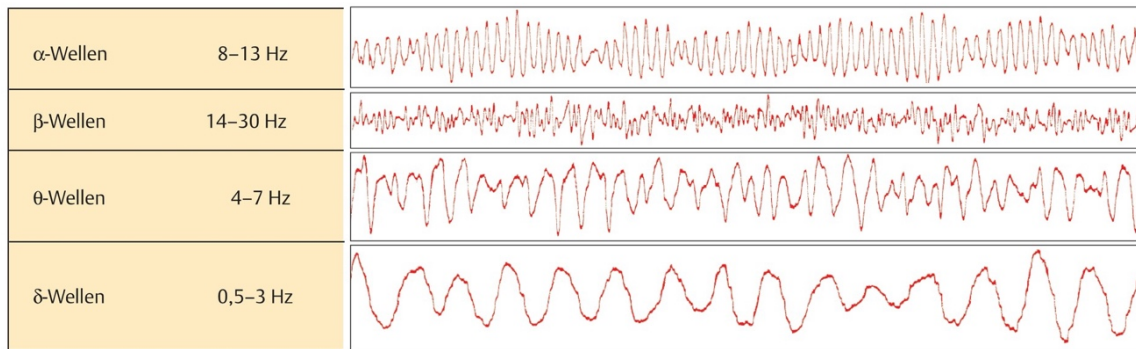
### Delta-Wellen

Der Tiefschlaf ist gekennzeichnet durch Delta-Wellen mit einer Frequenz unter 4 Hz (Hick & Hick, 2013). Die Schlafstadien III und IV werden hauptsächlich durch diese langsamen Wellen charakterisiert, weswegen sie auch als Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet werden (Bischofberger, 2021). Bei dieser größten physiologischen Amplitude wird der gesamte Neocortex vom Thalamus synchron aktiviert (Draguhn, 2019).

### Theta-Wellen

Hauptsächlich in der Einschlafphase (Schlafstadium I) sind im EEG niederfrequente Theta-Wellen mit einer Frequenz von 4 – 7 Hz zu finden (Hick & Hick, 2013).

Die Grundrhythmus eines EEGs ist definiert als diejenige EEG-Aktivität, welche in der Occipitalregion vorherrscht. 86 % der Menschen weisen einen Alpha-Grundrhythmus als häufigsten Normtyp auf, gefolgt von einem Beta- und Theta-Typ (Zschocke & Hansen, 2012).



### Abbildung 2: Charakteristische Wellenmuster des EEG

Zu sehen sind die Frequenzgrenzen von Alpha ( $\alpha$ ), Beta ( $\beta$ ), Theta ( $\theta$ ) und Delta ( $\delta$ ) sowie deren charakteristische Wellenform in der EEG-Ableitung.

Quelle: Bischofberger et al., 2021

### 1.3.3 EEG während der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie

EEG-Wellen hängen von der Position der Elektroden am Kopf ab und müssen unter Berücksichtigung dieser interpretiert werden. Dabei lassen sich sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede in rohen EEG-Mustern spezifisch für volatile (Sevofluran/Desfluran/Isfluran) oder intravenöse Anästhetika (Propofol) erkennen (Hagihira, 2015).

Spezifische EEG-Veränderungen zeigen sich in der Leistung des Theta-Bandes (4 – 7 Hz). Sevofluran beispielsweise ist mit einer erhöhten Leistung und Kohärenz in diesem Frequenzbereich verbunden (Akeju et al., 2014). Dem entgegengesetzt bleibt bei einer Propofol-Narkose diese Theta-Band-Leistung stets niedrig (Hagihira, 2015). Auch im Beta-Frequenzbereich (12 – 25 Hz) weisen Patienten unter Sevofluran-Anästhesie höhere Leistungen auf (Akeju et al., 2014). Dabei kann es in einigen Fällen bei der Narkoseeinleitung mit Sevofluran jedoch vorkommen, dass bestimmte Bereiche des Gehirns paradox aktiviert werden, was zu ungewöhnlichen Reaktionen oder Verhaltensweisen führen kann. Hierbei zeigte sich unter anderem eine hochfrequente Aktivität im EEG mit Spikes, wie es beispielsweise bei Krampfanfällen auftritt (Zhao et al., 2021).

Gemeinsamkeiten liegen dahingegen in konzentrationsbedingten Veränderungen bei beiden Anästhetikagruppen. Die Beta-Aktivität nimmt nach Einleitung der Narkose ab, während die Alpha- und Delta-Aktivität zunimmt (Brown et al., 2010). Frontal erkennt man allgemein bei einer leichten Anästhesie mit niedrigen Dosierungen typische

Wellenmuster mit hohen Frequenzen und niedriger Amplitude. Mit steigender Anästhetikakonzentration werden die Frequenzen niedriger und die Amplituden höher bis hin zum sogenannten Burst-Suppression-Muster (BSupp). Dies ist gekennzeichnet durch einen Wechsel zwischen hochfrequenten Wellen mit großer Amplitude (sog. *Bursts*), die sich mit flachen Kurven (*Suppressions*) abwechseln (Hagihira, 2015). Dieses Muster ist Zeichen einer zu tiefen Narkose und tritt gehäuft zu Beginn der Narkoseeinleitung durch Bolus-Gabe von Anästhetika auf (Chander et al., 2014). Steigert man bei Vorhandensein von BSupp weiterhin die Zufuhr des Narkotikums werden flachere Kurven immer dominanter bis schließlich keine Wellenform mehr erkennbar ist (isoelektrisches EEG) (Hagihira, 2015).

Ein weiteres gemeinsames Zeichen einer ausreichenden Anästhesie stellt die Anteriorisierung des Alpha-Rhythmus dar. Anteriorisierung bedeutet, dass sonst typische occipitale Alpha-Rhythmen nun in frontalen Regionen beobachtet werden können (Hagihira, 2015; Purdon et al., 2013). Während eines chirurgischen Eingriffs treten außerdem typische Alpha-Spindeln in frontaler Lokalisation auf. Diese stellen eine zu- und abnehmende Wellenform im Alpha-Frequenzbereich zwischen 7 – 14 Hz dar. Diese frontalen Alpha-Oszillationen mit ähnlicher maximaler Leistung und Kohärenz sind charakteristisch sowohl für Propofol- als auch Sevofluran-induzierte Narkosen (Akeju et al., 2014). Neben prominenten Alpha-Oszillationen treten intraoperativ auch typischerweise langsame Oszillationen im Frequenzbereich zwischen 0,1 – 1 Hz auf (Purdon et al., 2015). Diese gemeinsamen Auswirkungen von Propofol und inhalativen Anästhetika auf das EEG lassen sich am ehesten auf die ähnliche Wirkweise, nämlich die Besetzung der  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Rezeptoren Typ A ( $GABA_A$ ), zurückführen (Purdon et al., 2015).

Ein entscheidender Faktor bei der Beeinflussung des EEGs während der Narkose ist das Alter. Sowohl bei balancierter Anästhesie als auch bei TIVA zeigte sich mit zunehmendem Alter eine deutliche Reduktion der Signalleistung über allen Frequenzen. Für beide Anästhetika können spezifische Effekte auf die Alpha-Band-Oszillationen (8 – 12 Hz) beobachtet werden. Eine stärkere Reduktion der Alpha-Band-Leistung im Vergleich zu anderen Frequenzen, ein Verlust der Alpha-Band-Kohärenz und eine niedrigere Spitzenkohärenzfrequenz sind hervorzuheben (Purdon et al., 2015).



---

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das EEG während der Narkose sowohl für volatile als auch intravenöse Anästhetika folgende typischen Veränderungen präsentiert:

- Je tiefer die Narkose, desto niedrigere Frequenzen und höhere Amplituden treten auf (Hagihira, 2015)
- Burst Suppression als Zeichen einer zu tiefen Narkose (Chander et al., 2014)
- Frontale Alpha-Oszillationen (7 – 14 Hz) (Akeju et al., 2014)
- Langsame Oszillationen im Frequenzbereich von 0,1 – 1 Hz (Purdon et al., 2015)

Unterschiede zwischen den Substanzklassen der Anästhesie liegen im Theta- und Beta-Frequenzbereich (Akeju et al., 2014)

### 1.3.4 EEG während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie

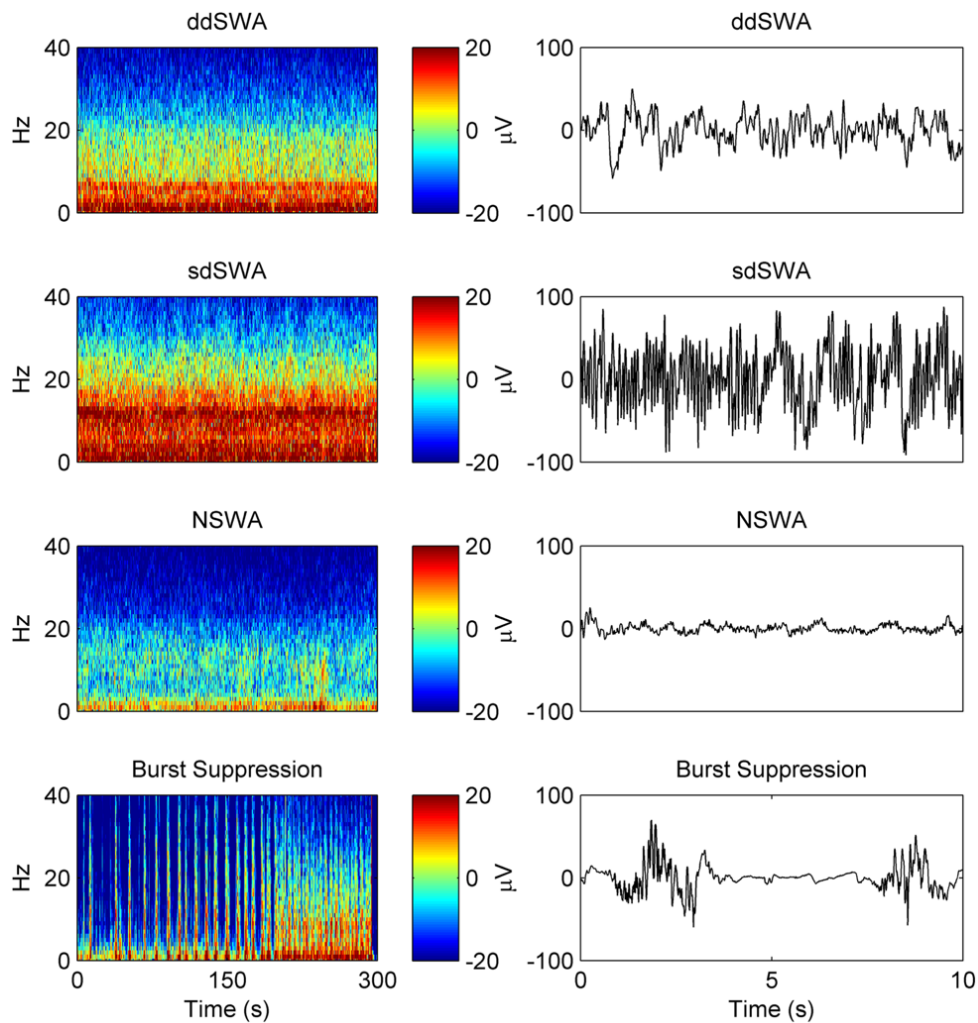
Allgemein werden beim Aufwachen aus der Allgemeinanästhesie Leistungsänderungen beschrieben, die das Gegenteil der Narkoseeinleitung zu sein scheinen. Über dem frontalen EEG zeigt sich dies in einer Abnahme der Leistung in niederen Frequenzbereichen mit großen Amplituden hin zu höheren Frequenzen mit kleinerer Amplitude (Chander et al., 2014). Ebenso wechseln die frontalen Alpha-Oszillationen zurück in okzipitale Hirnregionen (Purdon et al., 2013).

Chander et al. definierte eine Nomenklatur für EEG-Muster am Ende der Narkoseaufrechterhaltung. Sie interpretierten dabei die frontalen spektralen EEGs ab 5 Minuten vor dem Absetzen des Anästhetikums und etablierten vier verschiedene Subtypen (siehe Abbildung 3). Dabei lagen die hauptsächlichsten Unterschiede in der Delta-Power (Frequenzbereich 0,5 – 4 Hz) und der Alpha-Spindel-Leistung (Frequenzbereich 8 – 14 Hz). Waren beide Frequenzbereiche stark vertreten, wurden diese Typen als „*Slow Wave Anesthesia (SWA)*“ klassifiziert, welche bei 95 % der Patienten dominierte. Diese können wiederum in „*delta dominante Slow Wave Anesthesia (ddSWA)*“ und „*Spindel dominante Slow Wave Anesthesia (sdSWA)*“ untergliedert werden. Lag allerdings keine Dominanz dieser Frequenzen vor, wurden die EEGs als „*Non Slow Wave Anesthesia (NSWA)*“ benannt. Burst Suppression wie in Kapitel 1.3.3 beschrieben bildete den letzten Subtyp.

Das Aufwachverhalten wird beschrieben, indem man die Muster vom Beginn des Aufwachens bis zum Ende analysiert, die die Patienten durchliefen. Dabei gibt es vier Möglichkeiten (Chander et al., 2014):

- einen abrupten Wechsel zwischen SWA und NSWA
- ein allmählicher Wechsel zwischen SWA und NSWA
- fast gesamte Aufwachphase in NSWA
- fast gesamte Aufwachphase in SWA

Eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Entwicklung eines postoperativen kognitiven Defizits spielt dabei wohl die Tatsache, ob Patienten einen sdSWA durchlaufen (Hesse et al., 2019).



**Abbildung 3: EEG-Subtypen am Ende der Narkoseaufrechterhaltung**

Zu sehen sind die vier verschiedenen EEG-Subtypen am Ende der Narkose von oben nach unten:

- *ddSWA: delta-dominante Slow Wave Anesthesia mit Frequenzen im Bereich von 0,5 – 4 Hz*
- *sdSWA: spindeldominante Slow Wave Anesthesia mit dem dominierenden Alpha-Frequenzband von 8 – 14 Hz*
- *NSWA: Non Slow Wave Anesthesia (weder Delta- noch Alpha-Dominanz)*
- *Burst Suppression (Wechsel zwischen hochfrequenten Wellen mit großer Amplitude (sog. Bursts) und flachen Kurven (Suppressions))*

Quelle: Chander et al., 2014

## 2 Problemstellung

In einer alternden Gesellschaft steigt die Anzahl der durchgeführten Operationen und mit ihr das Risiko an einem postoperativen Delir (POD) zu erkranken. Diese Diagnose ist vergesellschaftet mit einem erhöhten Leidensdruck für den Patienten sowie seinen Angehörigen und geht mit höheren Kosten für das Gesundheitssystem einher. Die Forschung der letzten Jahre hat viele Risikofaktoren identifiziert, die ein POD auslösen können. Diese sind jedoch oftmals nicht oder nur begrenzt beeinflussbar. Eine wirksame Behandlung fehlt bisher. Es werden Muster im Elektroenzephalogramm (EEG) sowohl während der Narkose als auch in der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie mit erhöhten Delir-Raten in Zusammenhang gebracht. Neueste Ergebnisse lassen vermuten, dass das Aufwachverhalten dabei eine große Rolle spielt und dieses wiederum von einer adäquaten Narkosetiefe abhängt.

Zur weiteren Einordnung stellt sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen den intraoperativen EEG-Trajektorien und dem Aufwachverhalten aus Allgemeinanästhesie besteht.

Hierzu zeichneten wir im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie bei 202 Patienten 10-Kanal-Ableitungen vom Zeitpunkt des Narkosebeginns bis zum vollständigen Erwachen aus der Allgemeinanästhesie auf. Weiteren Analysen dieser EEGs erfolgten mithilfe des Programms Matlab 2020a. Jeder Patient wurde 15 und 60 Minuten nach dem Aufwachen aus der Allgemeinanästhesie bezüglich eines Aufwachraumdelirs untersucht. Außerdem wurden Informationen zur Patientengeschichte, Narkoseführung und intraoperativer Vitalparameter dokumentiert.

Aus klinisch relevanten Gründen wurden die frontalen EEG-Ableitungen zur weiteren Auswertung betrachtet. Wir postulieren, dass intraoperative Frequenzbänder im Alpha-, Beta-, Delta- und Theta-Bereich während der Narkose eine Auswirkung auf deren Korrelate in der Aufwachphase aufweisen. Zudem erwarten wir, dass das EEG während des Wiedererlangens des Bewusstseins nach einer Allgemeinanästhesie veränderte Frequenzbänder aufweist, wenn intraoperativ Muster einer zu tiefen Narkoseführung (Phasen von Burst Suppression) zu erkennen waren. Diese Untersuchung könnten dazu beitragen, elektrophysiologische Zusammenhänge zwischen der Narkoseführung und dem Aufwachprozess besser zu verstehen.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive Observationsstudie, die bereits in den Studienzentren *Atlanta VA Medical Center*, *Grady Memorial Hospital*, *Emory University Hospital-Midtown* (alle Atlanta, Georgia, USA) sowie *Waikato Distrikt Health Board* (Waikato, Neuseeland) durchgeführt wurde (Hesse et al., 2019) und deren Datensatz nun mit einem europäischen ergänzt wurde. Das Studienprotokoll für diese Beobachtungsstudie wurde von der Ethikkommission am Klinikum rechts der Isar, München, genehmigt (213/17 S, 24. Mai 2017).

### **3.2 Patientenkollektiv**

#### **3.2.1 Patientenrekrutierung**

Die Patientenrekrutierung, Aufklärung und Einwilligung erfolgte im Rahmen des standardmäßigen Narkoseaufklärungsgesprächs. Dabei wurde auf alle Risiken und mögliche Fragen der Teilnehmer mündlich eingegangen sowie jedem Patienten ein Informationsblatt ausgehändigt. Die schriftliche Zustimmung setzte die Teilnahme an der Studie voraus. Beide Dokumente befinden sich zur Einsicht im Anhang (siehe 7.1 und 7.2).

#### **3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die sich elektiven Eingriffen in Allgemeinanästhesie unterzogen und älter als 18 Jahre waren. Ausgeschlossen waren hingegen Notfalleingriffe sowie Wiederholungseingriffe binnen 30 Tagen nach primärer Operation. Ebenso nicht mit aufgenommen wurden Patienten, die an psychiatrischen Störungen oder Substanzmissbrauch litten. Daraus ergab sich ein Kollektiv von 202 Patienten.

#### **3.2.3 Gesamtstichprobe**

Von den 202 Patienten musste ein Patient ausgeschlossen werden, weil das Anästhesieschema aufgrund des Patientenwunsches kurzfristig auf eine Sedierung umgestellt wurde. Aufgrund eines technischen Defekts war es erforderlich, einen zusätzlichen Patienten von der Studie auszuschließen. Dies führte zu einer Gesamtstichprobengröße von 200 Patienten.

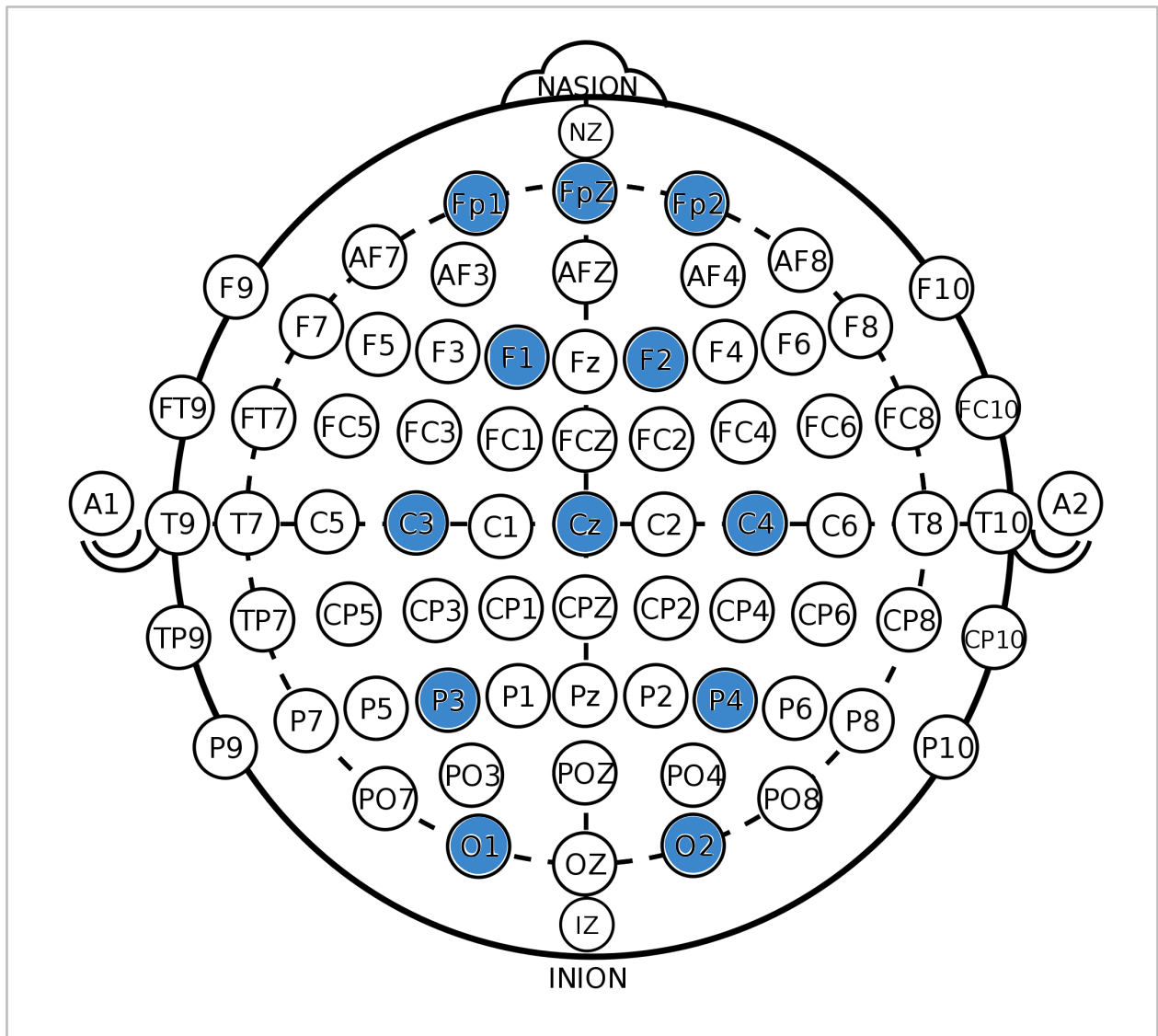
### 3.3 EEG-Messung

Den Patienten wurde während der Narkosevorbereitung zusätzlich zum Standard-Monitoring (Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Pulsoxymetrie (SpO<sub>2</sub>), Entropie sowie ggf. eine Überwachung der Muskelrelaxation mittels *Train-of-four* (TOF)) eine EEG-Haube aufgesetzt, welche die EEG-Elektroden an der richtigen Position des Kopfes nach dem Vorbild des 10/20-Systems fixierte (siehe Abbildung 4 und 5). Insgesamt wurden 10 Elektroden von frontal bis occipital immer parallel zur Mittellinie des Schädels plus zwei Referenzelektroden direkt auf der Mittellinie angebracht. Die Abkürzungen der Elektroden stehen hierbei für die Lage auf der Schädeloberfläche (Fp = präfrontal, F = frontal, C = zentral, P = parietal, O = occipital). Ungerade Zahlen hinter den Abkürzungen entsprechen der Position auf der linken Kopfseite des Patienten, gerade Zahlen dementsprechend der Position auf der rechten Hemisphäre. Die Abkürzung „z“ weist auf die Lage direkt auf der Mittellinie hin. Alle Elektroden wurden mit einem Gel unterspritzt, um die Leitfähigkeit der Elektroden und somit die Qualität der Daten zu erhöhen. Die richtige Lage der Haube bzw. Artefaktfreiheit wurde nach jedem Lagewechsel des Patienten, insbesondere aber nach Beendigung der Narkoseeinleitung und vor Beginn der Narkoseausleitung erneut kontrolliert.

Die Aufzeichnung der 10-Kanal-EEGs erfolgte mit dem intraoperativen Neuromonitoring-System NIM-Eclipse der Firma Medtronic (Dublin, Irland). Die Abtastrate war auf 250 Hz eingestellt und es wurde ein 1 Hz Hardware-Hochpassfilter verwendet.

Der Zeitpunkt des Beendens der Hypnotikagabe (= „Stop Hypnotikum“) wurde mittels dreimaligen Berührens der Referenzelektrode markiert.

Nach vollständigem Erwachen aus der Narkose wurde dem Patienten bereits im Operationssaal die EEG-Haube abgenommen und das überschüssige Elektroden-Gel von der Kopfhaut entfernt.



**Abbildung 4: Elektrodenanordnung nach dem internationalen 10-20-System**

Zu sehen ist eine Skizze der Schädeloberfläche mit Blick von oben auf die Kalotte. Das Nasion bezeichnet die Nasenwurzel, Inion den am tiefsten gelegenen Punkt am Hinterkopf. A1 ist die linke Gehörgangöffnung, A2 die rechte. In 10/20-Grad-Schritten werden die Elektroden voneinander entfernt positioniert. In der Abbildung blau markiert sind diejenigen Elektroden, welche in der Studie zur Anwendung kamen.

Quelle: modifiziert nach Skukies et al., 2020



**Abbildung 5: Ansicht der verwendeten EEG-Haube am Modell**

Zu sehen ist die verwendete Haube an einem Modellkopf, welche der richtigen Lokalisation der Elektroden während der Ableitung des Elektroenzephalogramms gewährt.

Quelle: eigene Abbildung

## 3.4 Datenerhebung

### 3.4.1 Vor Narkosebeginn

Vor Beginn der standardmäßigen Narkoseeinleitung wurde eine Patientenanamnese unter besonderer Berücksichtigung folgender Daten erhoben:

- Art der OP
- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- ASA-Score
- Medikation
- Vorerkrankungen/Risikofaktoren
- *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU)*



Außerdem wurden folgende Vitalparameter dokumentiert:

- Blutdruck
- Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- Herzfrequenz
- Sauerstoffsättigung

### 3.4.2 Während Allgemeinanästhesie

Die Dokumentation während der Allgemeinanästhesie beinhaltete die Medikation inklusive Dosierung zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung (Opiate, Nicht-Opioid-Analgetika, Narkotika und Muskelrelaxantien) sowie die Art der Intubation und die jeweiligen Zeitpunkte der Maßnahmen. Ebenso wurden der OP-Beginn und das Ende schriftlich festgehalten.

### 3.4.3 Bei Narkoseausleitung

Während der Ausleitung aus der Narkose wurde ein besonderes Augenmerk auf die mögliche Gabe von Antagonisten der Muskelrelaxantien und folgende Zeitpunkte gelegt:

- Beenden der Verabreichung des Narkotikums (= "Stop Hypnotikum")
- MAC Awake

Der MAC Awake (*minimum alveolar concentration of an inhaled anaesthetic*) ist die alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50 % der Patienten auf Ansprache nicht mehr die Augen öffnen. Er liegt bei etwa 1/3 des MAC des dazugehörigen volatilen Anästhetikums (Eger, 2001).

- Einsetzen der Spontanatmung
- Extubation

Ab dem Zeitpunkt „Stop Hypnotikum“ erfolgte jede Minute die verbale Ansprache des Patienten mit seinem Namen. Dabei wurde explizit darauf geachtet, dass keine weiteren Manipulationen am Patienten vorgenommen wurden, bis dieser entweder die Augen auf Ansprache öffnete oder gezielt die Hand des Untersuchers drücken konnte (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale (OAA/S) >2*). Der OAA/S ist eine Skala zur Bestimmung des Wachheitsgrades eines sedierten Patienten. Diese besteht aus den folgenden vier Kategorien: (1) Reaktionsfähigkeit, (2) Sprache, (3) Gesichtsausdruck und

(4) Augenkontakt. Die Skala reicht von 1 (nicht ansprechbar) bis 5 (aufmerksam). (Chernik et al., 1990). Dieser Zeitpunkt wurde als vollständiges Erwachen aus der Narkose gewertet und als Endzeitpunkt der EEG-Messung festgelegt.

Der gesamte Dokumentationsbogen sowie die OAA/S befinden sich zur Einsicht im Anhang (siehe 7.3 und 7.4).

#### **3.4.4 Im Aufwachraum**

Nach Übernahme im Aufwachraum wurden erneut die Vitalparameter RR, MAP, HF und SpO<sub>2</sub> dokumentiert. Zusätzlich zur Abfrage der postoperativen Übelkeit erfolgte viertelstündlich die Abfrage der Schmerzen mittels einer Numerischen Rating Skala (NRS). Außerdem erfolgte 15 und 60 Minuten nach dem Erwachen aus Allgemeinanästhesie (Zeitpunkt OAA/S >2) die Einschätzung des Bewusstseinsstatus nach dem in Kapitel 3.5 Bewusstseinsbeurteilung angegeben Schema. Ebenso wurden erneut die verabreichten Analgetika (Opioide und Nicht-Opioide) dokumentiert. Die Datenaufnahme endete mit dem Zeitpunkt der Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum.

### **3.5 Bewusstseinsbeurteilung**

Die Beurteilung des Bewusstseins wurde mithilfe zweier Tests, der CAM-ICU und der *Richmond Agitation and Sedation Scale* (RASS) durchgeführt. Die RASS erfasst dabei den Sedierungsstatus des Patienten. Sie wird in der Delir-Einstufung durch den CAM-ICU als Merkmal 4 (Bewusstseinsbeurteilung) berücksichtigt. Zur Übersicht des Sedierungs- und Delir-Monitorings dient Abbildung 6.

### Zusammenführung von Sedierung- und Delir-Monitoring ein 2-stufiger Ansatz zur Beurteilung des Bewußtseins

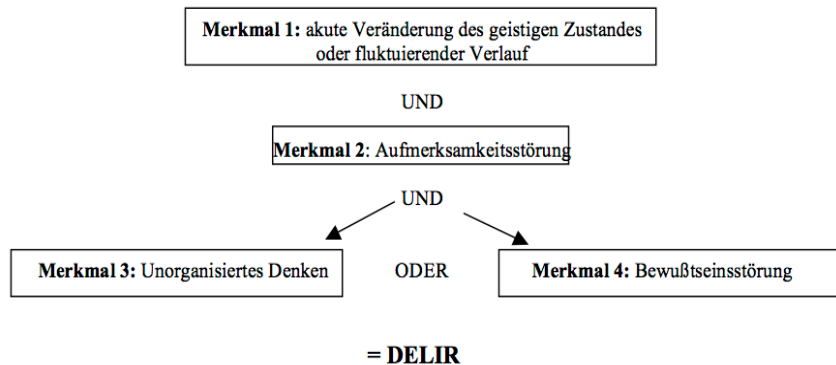
**Stufe 1: Erfassen der Sedierung**

Die „Richmond Agitation and Sedation Scale“: RASS \*

Score	Bezeichnung	Beschreibung	
+4	sehr streitlustig	gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal	
+3	sehr agitiert	Aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus	
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät	
+1	unruhig	ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig	
0	aufmerksam, ruhig		
-1	schläfrig	nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt $\geq$ 10 sec)	} Ansprache
-2	leichte Sedierung	kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache $<$ 10 sec.	
-3	mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt	} Berührung
-4	tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch Berührung	
-5	nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung	

falls RASS -4 oder -5 → STOP, spätere Wiederholung  
 falls RASS über -4 (-3 bis +4) → weiter zu Stufe 2

**Stufe 2: Delir-Einstufung**



\* Sessler, et al. AJRCCM 2002; 166: 1338 – 1344  
 \* Ely, et al. JAMA 2003; 289: 2983 - 2991

**Abbildung 6: Übersicht des Sedierungs- und Delir-Monitorings**

Zweistufiger Ansatz zur Bewusstseinsbeurteilung nach der Allgemeinanästhesie.

Stufe 1: Erfassung der Sedierung mithilfe der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS). Nur bei RASS  $<$ -4 erfolgte die Stufe 2 der Delir-Einschätzung anhand der Merkmale Veränderung des geistigen Zustands, fluktuierender Verlauf, Aufmerksamkeits- und Denk- oder Bewusstseinsstörung.

Quelle: modifiziert nach Ely et al, 2003 und Sessler et al., 2002

### 3.5.1 RASS

Die RASS ist ein Instrument zur Beurteilung der Sedierung und Agitation und weist Schwankungen des Bewusstseinsgrades nach (Ely et al., 2003). Die Untersuchung hat eine exzellente Inter-Rater-Reliabilität und kann schnell und einfach durchgeführt werden (Sessler et al., 2002). Sie besteht aus drei Schritten: der Beobachtung, der Reaktion auf auditive Stimulation und der Reaktion auf physische Stimulation (Sessler et al., 2002). Im Anschluss werden die Patienten in einer Skala von +4 bis -5 entsprechend Abbildung 6 bewertet. Eine Bewertung mit „0“ stellt einen wachen, aufmerksamen und ruhigen Patienten dar, positive Werte sprechen mit aufsteigender Intensität für einen unruhigen und agitierten Patienten, wobei negative Werte je nach Schweregrad für sedierte Patienten vergeben werden. Bei Werten zwischen „-1“ bis „-3“ findet eine Reaktion auf Ansprache in verschiedenen Abstufungen statt, bei einem Wert von „-4“ lediglich eine Reaktion auf Berührung (Schulter-Schütteln oder Sternum-Reiben) und bei „-5“ bleibt auch diese aus. Erzielte der Patient einen Score zwischen „-3“ bis „+4“ fand eine Delir-Einstufung mittels CAM-ICU statt, bei Werten von „-4“ oder „-5“ musste diese auf einen späteren Zeitpunkt nach erneuter Ermittlung der RASS verschoben werden. Der RASS selbst wird als Merkmal 4 (Bewusstseinsbeurteilung) der CAM-ICU in der Delir-Einschätzung stets berücksichtigt.

### 3.5.2 CAM-ICU

Die CAM-ICU ist aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität ein hervorragendes Diagnosewerkzeug zum Screening eines Delirs (Gusmao-Flores et al., 2012). Die Beurteilung erfolgt anhand folgender vier Merkmale:

- Akuter Beginn oder schwankender Verlauf
- Aufmerksamkeitsstörung
- Unorganisiertes Denken
- Bewusstseinsveränderung

Der akute Beginn beziehungsweise fluktuierender Verlauf wird mittels Beobachtung des Untersuchers beurteilt. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf einen möglichen veränderten geistigen Zustand des Patienten gelegt. Die Aufmerksamkeit wird mithilfe eines kurzen Tests überprüft, wobei der Untersucher dem Patienten das Wort „ANANASBAUM“ buchstabiert. Der Patient wird dabei angewiesen bei jedem Buchstaben A die Hand des Untersuchers zu drücken. Werden mehr als 2 Fehler

---

begangen, wird dieser Test als positiv gewertet. Die Beurteilung des unorganisierten Denkens erfolgt mithilfe zweierlei Tests. Als erstes werden dem Patienten fünf Fragen gestellt, die mit „ja“ oder „nein“ zu beantworten sind. Wird mehr als eine Frage falsch beantwortet, ist der Test als positiv zu werten. Im Anschluss hält der Untersucher zwei Finger hoch und weist den Patienten an, das gleiche erst mit der einen, dann mit der anderen Hand zu tun. Sollte der Patient nur eine Extremität bewegen können, wird er angewiesen im zweiten Schritt einen Finger mehr zu zeigen. Wird dabei mehr als ein Fehler begangen, zählt diese Untersuchung ebenso als auffällig und wird somit als positiv gewertet. Die Bewusstseinsveränderung wird anhand des aktuellen RASS-Scores ermittelt. Weicht dieser von „0“ ab, wird er als auffällig eingestuft.

Ein Delir liegt vor, wenn die Merkmale 1, 2 und 3 oder die Merkmale 1, 2 und 4 positiv beurteilt werden.

Name, Vorname	Datum											
<b>CAM-ICU Arbeitsblatt</b>												
<b>Merkmal 1: akuter Beginn oder schwankender Verlauf</b> Positiv, wenn entweder in 1A oder 1B mit JA beantwortet	<b>Positiv</b> <input type="checkbox"/>	<b>Negativ</b> <input type="checkbox"/>										
<p><b>1 A:</b> Ist der geistige Zustand des Pat. anders als vor der Erkrankung?</p> <p style="text-align: center;"><b>ODER</b></p> <p><b>1 B:</b> Zeigt der Pat. in den letzten 24 h Veränderungen in seinem Geisteszustand, z.B. anhand der Richmond-Skala (RASS), Glasgow Coma Scale (GCS) oder vorausgegangener Delir-Einstufung?</p>												
<b>Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung</b> Positiv, wenn einer der beiden Scores (2A oder 2B) kleiner als 8 ist.	<b>Positiv</b> <input type="checkbox"/>	<b>Negativ</b> <input type="checkbox"/>										
<p>Zuerst die ASE-Buchstaben versuchen. Falls Pat. diesen Test durchführen kann und das Ergebnis eindeutig ist, Ergebnis dokumentieren und weiter zu Merkmal 3. Falls der Pat. den Test nicht schafft oder das Ergebnis nicht eindeutig ist, werden die ASE-Bilder angewendet. Falls beide Tests notwendig sind, werden die Ergebnisse der ASE-Bilder zur Einstufung verwendet.</p>												
<p><b>2 A: ASE-Buchstaben:</b> Einstufung notieren (NE für nicht erfasst) <u>Anleitung:</u> Sagen Sie dem Patient: „Ich lese Ihnen jetzt hintereinander einige Buchstaben vor. Wenn Sie ein „A“ hören, drücken Sie meine Hand.“ Dann die folgenden Buchstaben in normaler Lautstärke vorlesen: <b>A N A N A S B A U M</b> (alternativ könnte z.B. <b>A B R A K A D A B R</b> verwendet werden) Einstufung: als Fehler wird gewertet, wenn Pat. die Hand bei einem „A“ nicht drückt und wenn Pat. die Hand bei einem anderen Buchstaben als dem „A“ drückt.</p>	Summe (von 10): _____											
<p><b>2 B: ASE-Bilder:</b> Einstufung notieren (NE für nicht erfasst)</p>	Summe (von 10): _____											
<b>Merkmal 3: unorganisiertes Denken</b> Positiv, wenn die Summe aus Score 3A und 3B weniger als 4 ergibt	<b>Positiv</b> <input type="checkbox"/>	<b>Negativ</b> <input type="checkbox"/>										
<p><b>3A: Ja/Nein Fragen</b> (entweder Set 1 oder Set 2 verwenden, falls notwendig tageweise abwechseln)</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Set 1</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Set 2</b></td> </tr> <tr> <td>1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?</td> <td>1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser?</td> </tr> <tr> <td>2. Gibt es Fische im Meer?</td> <td>2. Leben Elefanten im Meer?</td> </tr> <tr> <td>3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo?</td> <td>3. Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?</td> </tr> <tr> <td>4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?</td> <td>4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?</td> </tr> </table>	<b>Set 1</b>	<b>Set 2</b>	1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?	1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser?	2. Gibt es Fische im Meer?	2. Leben Elefanten im Meer?	3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo?	3. Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?	4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?	4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?	Summe (3A und 3B) _____ (max. 5)	
<b>Set 1</b>	<b>Set 2</b>											
1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?	1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser?											
2. Gibt es Fische im Meer?	2. Leben Elefanten im Meer?											
3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo?	3. Wiegen zwei Kilo mehr als ein Kilo?											
4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?	4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?											
<p>Summe _____ (1 Punkt für jede richtige der 4 Antworten, max. also 4)</p>												
<p><b>3B: Aufforderung</b> Sagen Sie dem Pat.: „Halten Sie so viele Finger hoch“, (Untersucher hält 2 Finger hoch). „jetzt machen Sie dasselbe mit der anderen Hand“ (ohne dass erneut die Anzahl der gewünschten Finger genannt wird). Falls Pat. nicht beide Arme bewegen kann, wird für den 2. Teil der Frage die Anleitung „fügen Sie einen Finger hinzu“ gegeben.  Summe _____ (max. nur 1 Punkt, wenn Pat. alle Anleitungen vollständig ausführen kann)</p>												
<b>Merkmal 4: Bewusstseinsstörung</b> Positiv, wenn der aktuelle RASS von Null verschieden ist	<b>Positiv</b> <input type="checkbox"/>	<b>Negativ</b> <input type="checkbox"/>										
<b>Gesamt CAM-ICU</b> (Merkmale 1 und 2 UND entweder 3 oder 4 positiv)	<b>Positiv</b> <input type="checkbox"/>	<b>Negativ</b> <input type="checkbox"/>										
Copyright © 2002, E. Wesley Ely, MD, MPH und Vanderbilt University, all rights reserved												

**Abbildung 7: Delir-Screening mithilfe der CAM-ICU**

Der Patient wurde als delirant eingestuft, wenn die Confusion Assesment Method for Intensiv Care Unit (CAM-ICU) positiv ausfiel. Es wurden die Merkmale (1) akuter Beginn oder schwankender Verlauf, (2) Aufmerksamkeitsstörung, (3) unorganisiertes Denken und (4) Bewusstseinsstörung mithilfe oben angegebener Tests untersucht. Waren Merkmale 1, 2 und 3 oder 4 auffällig, lag ein Delir im Aufwachraum vor.

Quelle: modifiziert nach Ely et al.

## 3.6 EEG-Analyse

### 3.6.1 EEG-Vorverarbeitung

Die gesamte Verarbeitung der EEG-Daten führten wir mit MATLAB 2020a (Natick, Massachusetts) durch. Die EEG-Rohdaten wurden mit der Funktion *read\_nim\_eclipse*, welche an unserem Institut programmiert wurde, in MATLAB importiert. Von 200 Datensätzen waren sieben nicht lesbar und wurden von der Analyse ausgeschlossen.

### 3.6.2 EEG-Verarbeitung

Die EEG-Rohdaten wurden mit einem Tiefpassfilter bei 47 Hz unter Verwendung von *eegfilt* aus der *eeglab Toolbox* gefiltert. Die Bereinigung der Artefakte verlief in zwei Schritten. Der erste Schritt war eine automatisierte grundlegende *artefact subspace reconstruction* (ASR) mit *clean\_rawdata*, wobei der ASR-Parameter auf den vorgeschlagenen Wert 25 für automatisierte Protokolle gesetzt wurde (Chang et al., 2020). Alle anderen Optionen der Funktion waren währenddessen ausgeschaltet. Der Verlauf der Leistungsspektraldichte während der Aufwachphase ( $t_0 = -90$  sec vor Absetzen des Hypnotikums bis  $t_1 = \text{OAA/S} > 2$ ) wurde mit der Funktion *pwelch* berechnet (Fensterlänge = 10 sec, Shift = 1 sec, NFFT = 512, Abtastrate = 250 Hz).

Nach einer visuellen Inspektion der Spektrogramme (*Density Spectral Arrays* (DSA)) der gefilterten Daten wählten wir 83 Datensätze für den zweiten Schritt der Artefaktbereinigung aus. Die visuelle Inspektion basierte auf übermäßig roten oder blauen Farben über den analysierten Frequenzbereichen in den *Heatmap-Plots*. Zu rote Farben weisen auf unphysiologisch hohe Amplituden hin, die durch Artefakte verursacht werden, zu blaue Farben auf sehr niedrige Amplituden, d. h. Nulllinien. Nach Berechnung der z-Scores der Gesamtleistung für jeden Zeitpunkt, d.h. für die einzelnen Leistungsdichtespektren (*Power Spectral Density* (PSD)) schlossen wir PSDs mit einem z-Score  $> 3$  (in wenigen Fällen  $> 2$ ) aus dem Array aus. Dadurch schlossen wir definitionsgemäß maximal 5 % der Daten aus.

Die bereinigten Daten inspizierten wir erneut und verglichen diese mit den Originaldaten auf Fehler in der Routine des Bereinigungsverganges sowie verbleibende Artefakte. Nach dieser visuellen Inspektion durch zwei separate Untersucher wurden insgesamt 24 weitere Datensätze aus der Analyse ausgeschlossen, da entweder zu

viele Artefakte verblieben waren oder mehr als 10 % der Daten im relevanten Intervall fehlten. Damit ergab sich ein Datensatz von insgesamt 169 Patienten, die für die Analyse in Frage kamen. Während des Verfahrens der Bereinigung waren alle Untersucher gegenüber den Delirium-Scores verblindet.

### 3.6.3 Spektrale EEG-Analyse

Die Bandleistung des Alpha- [8 Hz; 13 Hz], Beta- [14 Hz; 30 Hz], Delta- [1 Hz; 3 Hz] und Thetabandes [4 Hz; 7 Hz] wurde durch Berechnung des verketteten numerischen Integrals mit der Trapezregel unter Verwendung der *trapz*-Funktion berechnet.

Für die eingeschlossenen Patienten verwendeten wir die Informationen aus der DSA, um die spektralen EEG-Eigenschaften zwischen den Patienten mit und ohne intraoperativer BSupp zu vergleichen. Daher berechneten wir auch die normalisierte PSD, indem wir die absoluten PSD-Werte für jede 10-s-EEG-Episode durch die kumulative Leistung von 1 – 30 Hz teilten.

Zum Vergleich der spektralen EEG-Veränderungen während der Aufwachphase normalisierten wir die Zeit des Aufwachens auf 100 %. Wir definierten hierfür den Zeitpunkt von 90 sec vor dem festgestellten Beginn der Aufwachphase als  $t_0$ , d.h. 0 % des Aufwachens. Das Auftreten von OAA/S  $>2$  definierte 100 %, das Ende der Phase des Aufwachens. Wenn die von uns beobachtete Aufwachzeit beispielsweise 20 Minuten betrug, wären 10 % des Aufwachens nach 4 Minuten, 50 % nach 10 Minuten und 75 % nach 15 Minuten. Für jedes Prozent der dieses Intervalls berechneten wir den Median der PSD und der Kohärenz aus den jeweiligen 10-Sekunden-Episoden.

### 3.6.4 Identifikation von Burst Suppression

Ich prüfte durch visuelle Inspektion aller Roh-EEGs, ob ein intraoperatives EEG-Burst-Suppression-Muster vorlag. Diese Muster identifizierte ich anhand der Auswertung einer "stillen" Sekunde (Pilge et al., 2014), welche sich zwischen hochfrequenten Wellen mit großen Amplituden zeigten. Dokumentiert wurden die Informationen zum Auftreten oder Fehlen von BSupp bei einem Patienten, sowie die Unterscheidung, ob BSupp-Episoden während der Einleitung oder Aufrechterhaltung der Anästhesie auftraten.



### 3.7 Statistik

Die während der Aufzeichnung handschriftlich angefertigten Daten wurden manuell in eine ACCESS-Datenbank übernommen. Diese Variablen wurden als *Excel-Files* (Microsoft Office Excel Version 16.58) exportiert und für bestimmte Fragestellungen zur weiteren statistischen Bearbeitung in Matlab (MATLAB 2020a, Natick, Massachusetts) importiert.

Bei der deskriptiven Statistik wurden die Ergebnisse für Parameter mit Intervallskalenniveau entweder als Mittelwert plus Standardabweichung und/oder als Median angegeben. Zudem wurden Minima und Maxima erfasst. Bei Parametern mit Nominalskalenniveau wurden die Ergebnisse mit Häufigkeiten und prozentualen Verteilungen dargestellt.

Für die induktive Statistik kamen in der Auswertung von qualitativen Variablen Kreuztabellen zum Einsatz. Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung wurden mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. In der Analyse der quantitativen Variablen wurden zuerst Mittelwertvergleiche durchgeführt und anschließend signifikante Unterschiede mit dem Mann-Whitney-U-Test festgestellt.

Zur Analyse und Interpretation der Abhängigkeit verschiedener EEG-Parameter während der Narkose und der Aufwachzeit erstellten wir mithilfe der *fitlm*-Funktion von Matlab Streudiagramme und führten eine lineare Regressionsanalyse mit der Methode der kleinsten Quadrate durch. Wir zeichneten die lineare Regressionslinie auf und verglichen den Steigungskoeffizienten gegen Null, indem wir einen einseitigen t-Test durchführten. Zur Bestimmung der Güte der linearen Regressionsanalyse berechneten wir das Bestimmtheitsmaß  $R^2$ . Dieses kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein hoher  $R^2$ -Wert eine hohe Güte des Fits anzeigt.

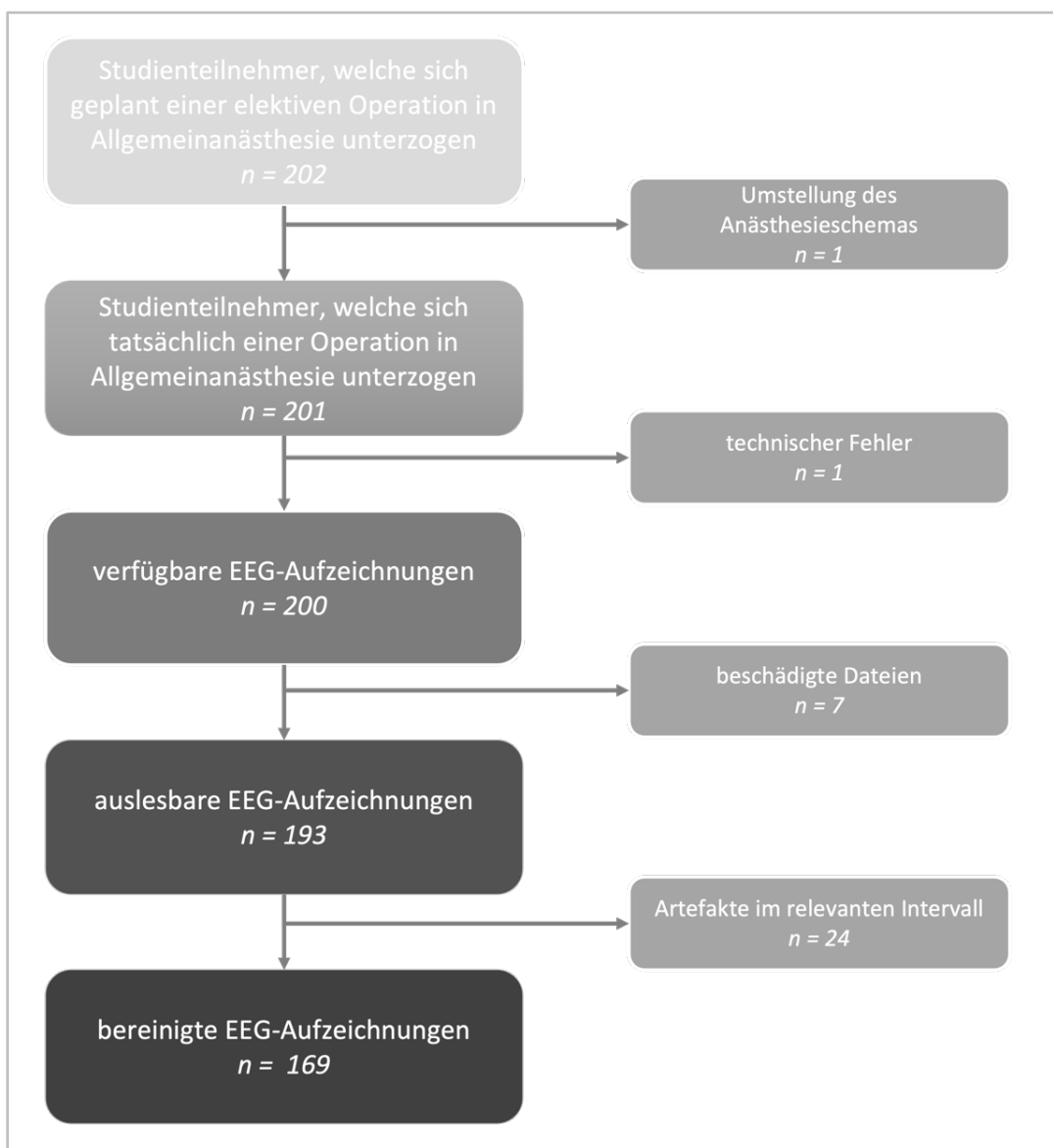
Unterschiede in der EEG-Architektur zwischen Patienten mit und ohne PACU-D wurden mit Hilfe der *Area under Curve* (AUC) untersucht. Zur Berechnung der Fläche unter der *Receiver-Operating-Characteristics* zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall verwendeten wir die *MES-Toolbox* für Matlab. Ein Effekt oder Unterschied kann als signifikant angesehen werden, wenn das 95 %-Konfidenzintervall für den AUC nicht 0,5 einschließt. Ein AUC = 0,5 deutet auf eine völlig zufällige Beziehung hin, während ein AUC = 1 oder ein AUC = 0 eine perfekte Trennung der Werte zwischen den Gruppen anzeigt, d. h. einen perfekten Klassifikator.

Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Teilnehmer

Es wurden 202 Datensätze aufgezeichnet, wobei ein Datensatz durch die kurzfristige Umstellung des Anästhesieschemas und ein weiterer aufgrund eines technischen Fehlers ausgeschlossen wurde. Unter den verbleibenden 200 EEG-Aufzeichnungen mussten sieben Aufzeichnungen wegen beschädigter Dateien und 24 wegen Artefakten im relevanten Intervall verworfen werden. Es verblieben 169 Datensätze zur endgültigen Auswertung der Ergebnisse (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8: Flussdiagramm zum Erlangen der bereinigten EEG-Aufzeichnungen**

Die Anzahl ( $n$ ) und Gründe der während des Auswahlprozesses ausgeschlossenen Patienten ist auf der rechten Seite aufgezeigt. 169 von 202 Patienten wurden in die weitere Analyse aufgenommen.

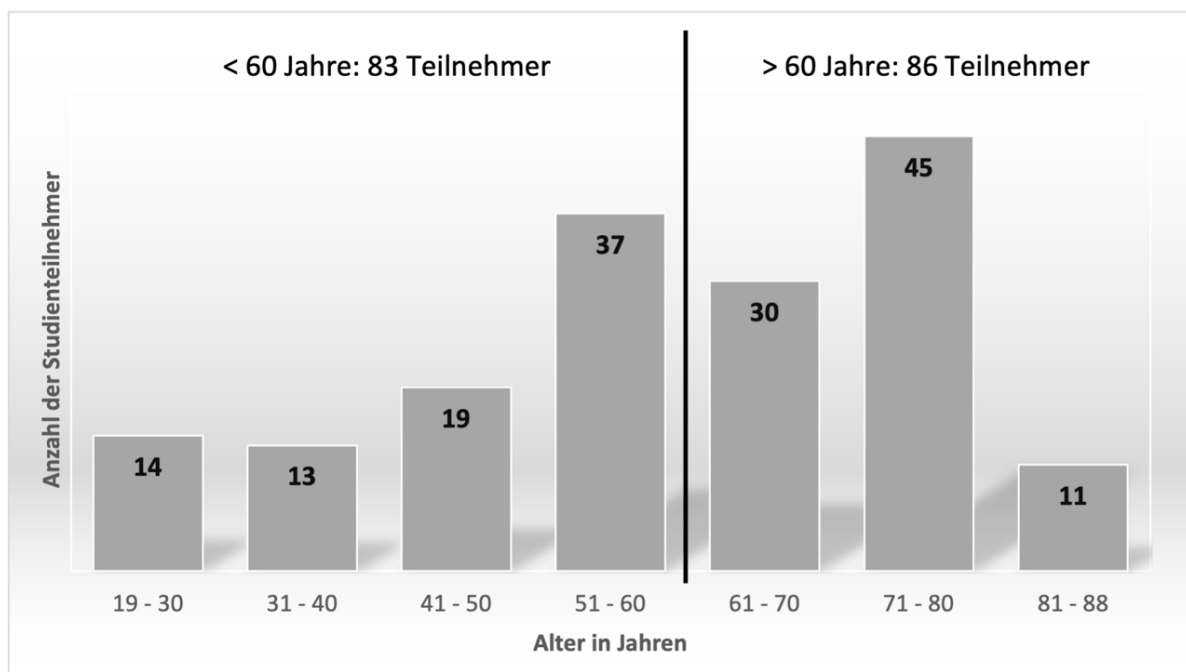
Die Studienpopulation von insgesamt 169 Teilnehmern gliedert sich in 127 Männer und 42 Frauen (Tabelle 1). Das Verhältnis männlich zu weiblich beträgt dabei 3:1, was sich auf die Art der Intervention zurückführen lässt. Mit 142 urologischen Operationen war dieses Fachgebiet dominierend vertreten.

**Tabelle 1: Geschlechterverteilung der Studienpopulation**

Es liegt ein Verhältnis von männlich zu weiblich mit 3 zu 1 aufgrund der dominierenden Fachrichtung der Urologie vor.

	absolute Anzahl	Prozent	Verhältnis
männlich	127	75,1	3
weiblich	42	24,9	1

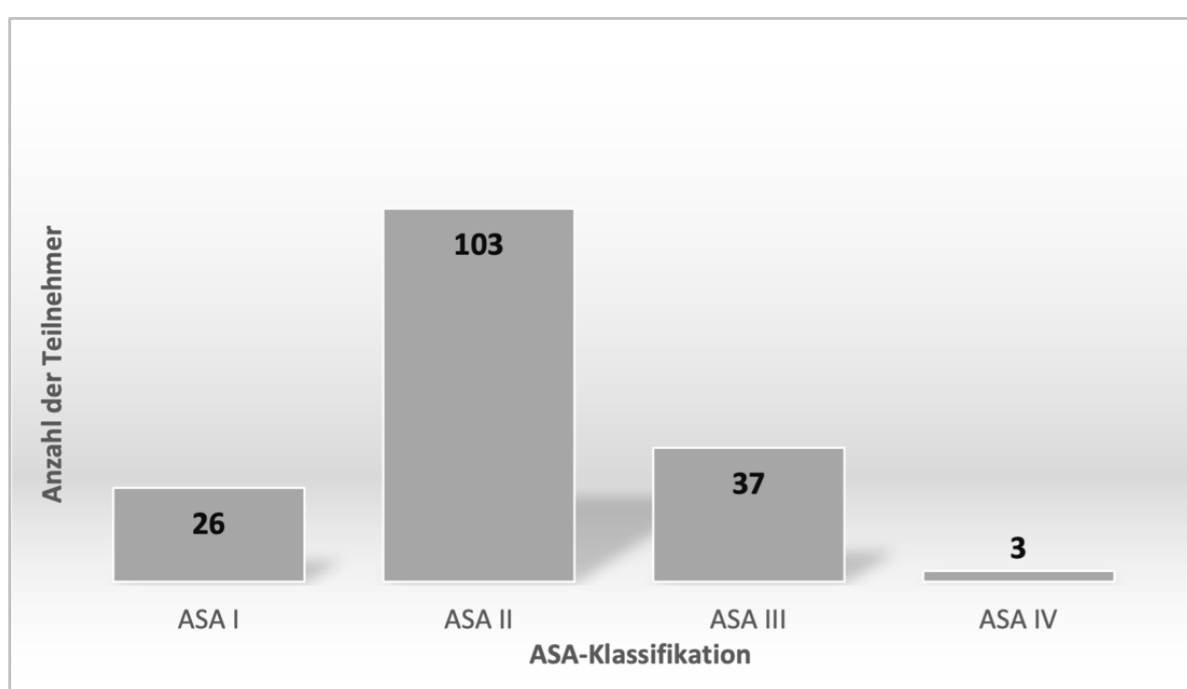
Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer beträgt im Mittel  $59,6 \pm 16,6$  Jahre. Der jüngste Teilnehmer war 19 Jahre alt, der Älteste 88 Jahre. Teilt man die Studienpopulation in eine jüngere (<60 Jahre) und eine ältere (>60 Jahre), sind in beiden Hälften etwa gleich viele Teilnehmer vertreten (Abbildung 9). Der exakte Median liegt bei 64 Jahren.



**Abbildung 9: Altersverteilung der Studienpopulation**

Die Studienpopulation wurde für die Verteilung in Dekaden eingeteilt. Die in vergleichbaren Studien als Grenze zwischen jungem und alten Patientenkollektiv angesehenen 60 Jahre werden durch die schwarze Grenzlinie verdeutlicht. Der exakte Median liegt bei 64 Jahren.

Der Gesundheitszustand der Teilnehmer vor dem operativen Eingriff lässt sich anhand der ASA-Klassifikation ablesen. Dabei gelten Patienten der Klassifikation ASA I als gesund und ohne Vorerkrankungen, der Klassifikation ASA II, als Patienten mit leichter Vorerkrankung und der Klassifikationen ASA III und ASA IV als Patienten mit schweren Vorerkrankungen. ASA IV - Patienten stehen im Gegensatz zu ASA III - Patienten aufgrund ihrer Vorerkrankung unter ständiger Lebensgefahr. Die Verteilung in der Studienpopulation zeigt sich in Abbildung 10. Patienten der Klassifikation ASA V (moribunder Patient, Überleben während OP nicht wahrscheinlich) und VI (hirntoter Organspender) waren in der Studienpopulation nicht vertreten (Irlbeck et al., 2017).



**Abbildung 10: Verteilung der Studienpopulation nach ASA-Klassifikation**

Der Gesundheitszustand der Studienteilnehmer lässt sich anhand der Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) einteilen. Der größte Teil der Studienpopulation (103 Studienteilnehmer) lag im Bereich mit leichten Vorerkrankungen (ASA II).

Der mittlere *Body-Mass-Index* (BMI) lag bei  $26,4 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$  mit einem Minimum von  $18,5 \text{ kg/m}^2$  und einem Maximum von  $44,1 \text{ kg/m}^2$ . Die Verteilung der Studienpopulation in die verschiedenen Kategorien des Unter-, Normal- und Übergewichts sowie der Adipositas lässt sich in Tabelle 2 ablesen.

**Tabelle 2: Verteilung der Studienpopulation nach BMI-Kategorien**

Mithilfe des *Body-Mass-Index* (BMI) können Patienten in die Kategorien Unter-, Normal-, Übergewicht und Adipositas eingestuft werden. 0,6 % der Patienten lagen im Bereich des Untergewichts, 43,8 % im Bereich des Normalgewichts, 34,9 % galten als übergewichtig und 20,7 % als adipös.

	absolute Anzahl	Prozent
<b>Untergewicht (BMI &lt;18,5)</b>	1	0,6
<b>Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9)</b>	74	43,8
<b>Übergewicht (BMI 25,0 – 29,9)</b>	59	34,9
<b>Adipositas (BMI &gt;30)</b>	35	20,7

Die Narkoseführung erfolgte stets in Allgemeinanästhesie. Dabei erhielten 52,1 % der Patienten eine TIVA, 47,9 % eine balancierte Anästhesie mit den volatilen Anästhetika Sevofluran (27,2 %) und Desfluran (20,7 %) (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Verteilung der Studienpopulation nach verabreichtem Anästhetikum**

Die Studienpopulation war ausgeglichen gegenüber den beiden Narkoseverfahren der total intravenösen Anästhesie mit Propofol als Hypnotikum (52,1 %) und der inhalativen Anästhesie mit Sevofluran oder Desfluran als Hypnotikum (47,9 %).

	absolute Anzahl	Prozent
<b>Propofol</b>	88	52,1
<b>Sevofluran</b>	46	27,2
<b>Desfluran</b>	35	20,7

Die durchschnittliche Narkosezeit lag bei 1 Stunde 42 Minuten  $\pm$  50 Minuten. Die kürzeste Narkosezeit lag bei 11 Minuten, die längste bei 5 Stunden und 19 Minuten. Die gemittelte Operationszeit lag bei 1 Stunde und 3 Minuten  $\pm$  55 Minuten mit einem Minimum bei 30 Minuten und einem Maximum bei 6 Stunden und 22 Minuten.

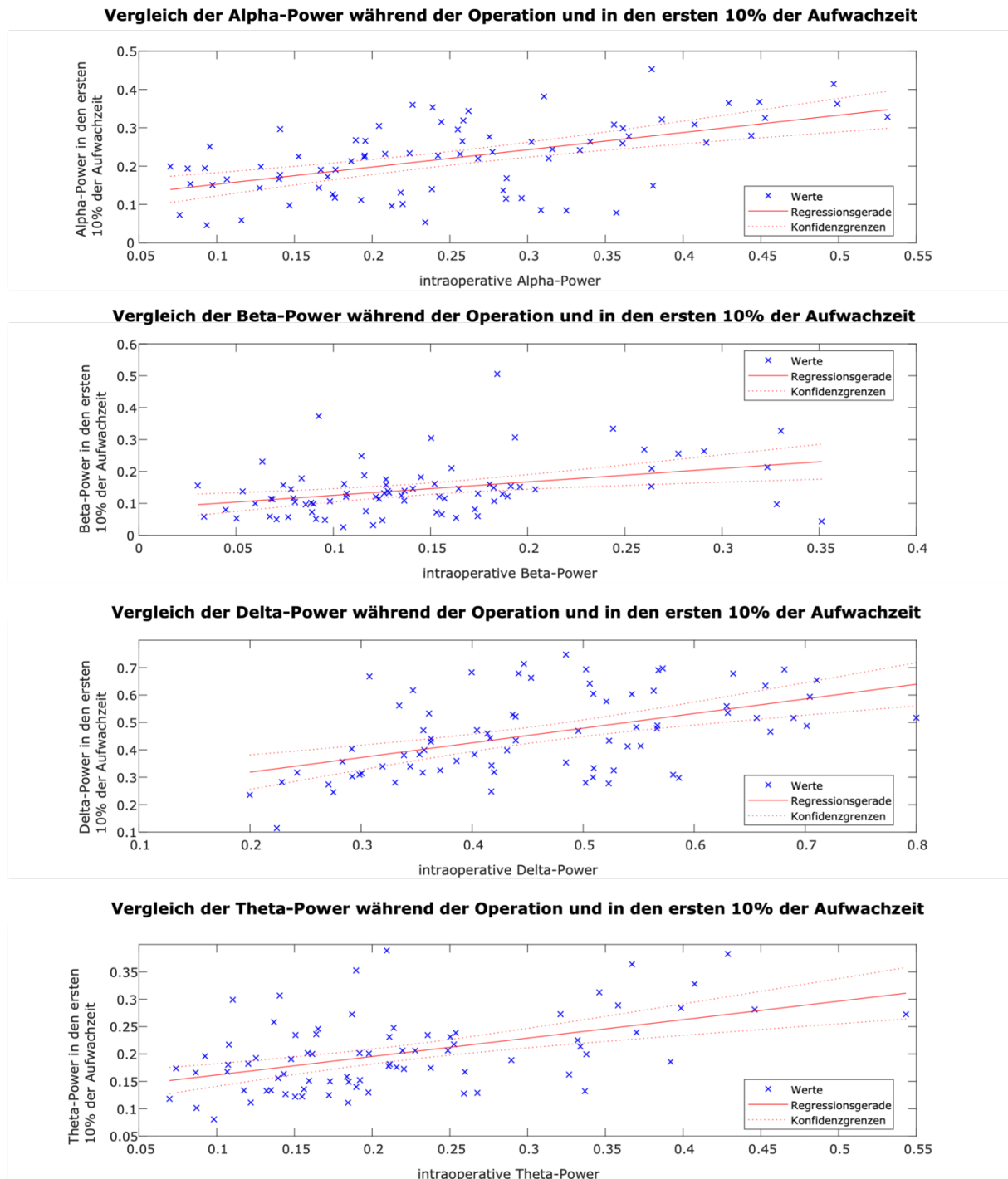
## **4.2 Inzidenz eines postoperativen Delirs**

37 der 169 ausgewerteten Studienteilnehmer (21,9 %) zeigten innerhalb der ersten Stunde nach Narkoseausleitung Auffälligkeiten bei der Erhebung des Bewusstseinszustands. Bei 26 der 37 Personen (70,2 %) war die CAM-ICU isoliert 15 Minuten nach Beendigung der Applikation des Narkotikums als auffällig zu werten, bei 5 Personen isoliert nach 60 Minuten (13,5 %) und bei 6 Personen sowohl nach 15 als auch nach 60 Minuten (16,2 %). Als Aufwachraumdelir zählen alle Auffälligkeiten in der Fluktuation des Bewusstseinszustands in der Erholungsphase unmittelbar nach einer Vollnarkose (Sharma et al., 2005). Somit konnte eine Inzidenz von 21,9 % in der Studienpopulation festgestellt werden.

## **4.3 Zusammenhang zwischen dem intraoperativem EEG und dem EEG während der Aufwachphase**

### **4.3.1 Signifikanter positiver Zusammenhang zwischen intraoperativen EEG-Frequenzbändern von Alpha, Beta, Delta und Theta und ihren Korrelaten zu Beginn der Aufwachphase**

In allen vier untersuchten Frequenzbändern konnten signifikante positive Zusammenhänge zwischen den intraoperativen EEG-Aufzeichnungen und ihren Korrelaten zu Beginn der Aufwachphase (10 % der normalisierten Aufwachzeit) festgestellt werden. In den niedrigeren Frequenzbereichen bis 12 Hz ist die Abhängigkeit am stärksten zu erkennen. Betrachtet man die Analysen im Einzelnen, ließen sich im Alpha-Band-Bereich folgende Werte berechnen:  $p < 0,001$ ,  $R^2 = 0,291$ . Dies deutet darauf hin, dass eine Zunahme der intraoperativen Alpha-Bandleistung mit einer Zunahme genau dieser in den ersten 10 % der Aufwachzeit einhergeht. Das Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) von 0.291 lässt darauf schließen, dass rund 29 % der Variation der Alpha-Stärke im Anfangsstadium des Aufwachens durch die Alpha-Stärke während der Narkose erklärt werden kann. Ähnlich eindrücklich verhält es sich mit den Frequenzbereichen um Beta, Delta und Theta. Sowohl im Beta-Frequenzbereich (14 – 30 Hz) als auch im Frequenzbereich von Delta (<4 Hz) und Theta (4 – 7 Hz) konnten Zusammenhänge unter dem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  berechnet werden. Vor allem in den Delta- und Theta-Frequenzbereichen lassen sich mit einem Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) von 0,244 und 0,241 jeweils ca. 24 % der Variation erklären. Folglich lassen sich von intraoperativen abgeleiteten Hirnströmen bereits Hinweise ablesen in welchem Frequenzbereich auch das Aufwach-EEG beginnen könnte (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11: lineare Regressionsanalyse zwischen intraoperativen Frequenzbändern und dem Beginn der Aufwachphase (10 % der normalisierten Aufwachzeit)**

Die Abbildungen zeigen den Zusammenhang zwischen den intraoperativen Bandleistungen (unabhängige Variable) und den Korrelaten bei 10 % der normalisierten Aufwachzeit (abhängige Variable) der Studienpopulation. Die blauen Kreuze repräsentieren die tatsächlichen Datenpunkte, während die rote Linie die Regressionsgerade darstellt. Die Regressionsgeraden zeigen bei allen vier Bandleistungen um Alpha, Beta, Delta und Theta (von oben nach unten) einen positiven Anstieg, was darauf hindeutet, dass mehr intraoperative Bandleistungen mit höheren Bandleistungen zu Beginn der Aufwachphase verbunden sind.

**Tabelle 4: Daten zu Regressionsanalyse bezüglich intraoperativer Alpha-, Beta-, Delta- und Theta-Power zu Beginn des Aufwachprozesses**

*In allen vier Frequenzbändern wurden statistisch signifikante positive Beziehungen zwischen den intraoperativen Bandleistungen und ihren Korrelaten bei 10 % der normalisierten Aufwachzeit festgestellt. Dabei wiesen Alpha, Delta und Theta das höchste Bestimmtheitsmaß auf.*

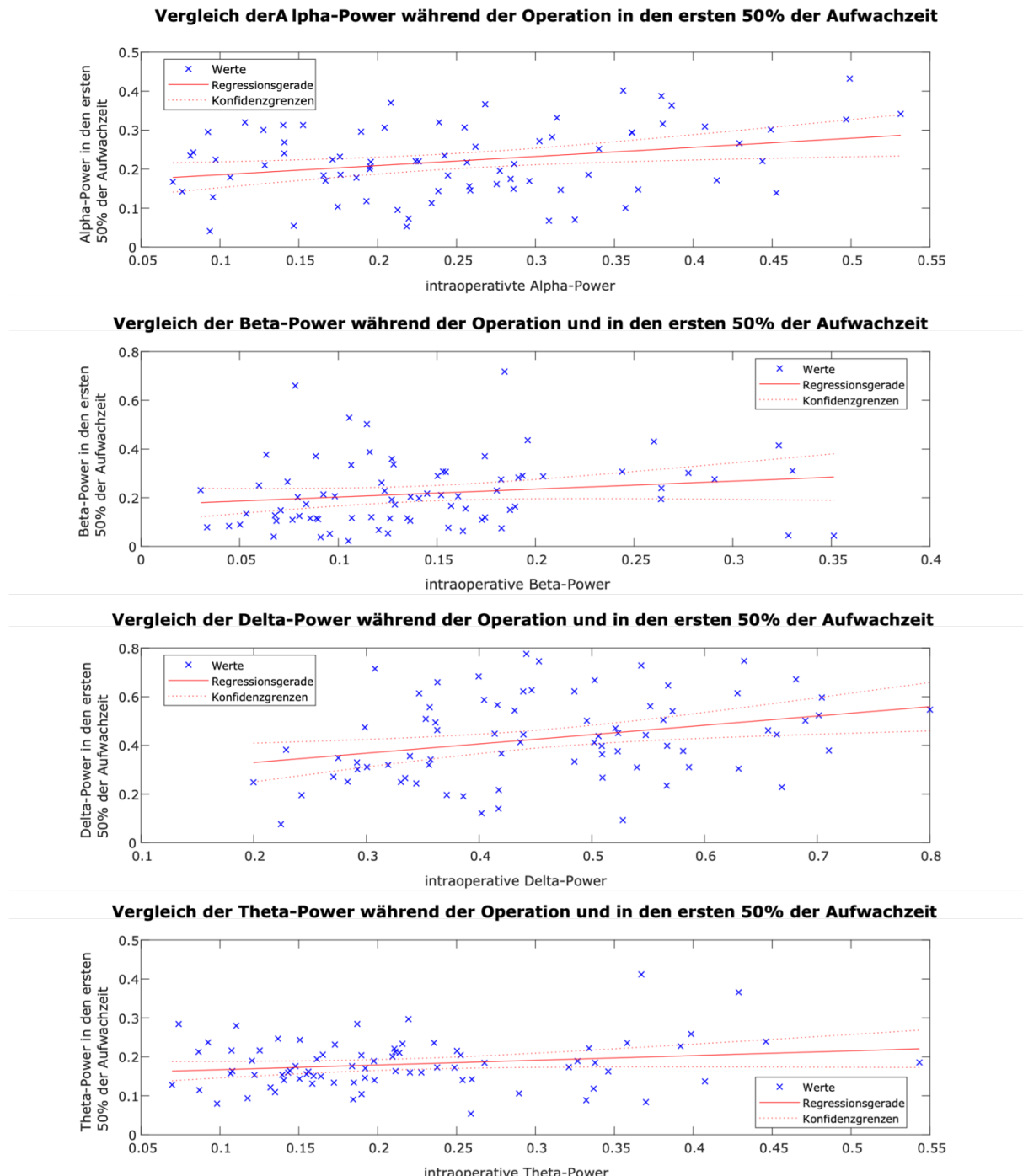
	<b>Steigung</b>	<b>Achsenabschnitt</b>	<b>t-Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Alpha 10 %</b>	0,451	0,108	5,588	<u>&lt; 0,001</u>	0,291
<b>Beta 10 %</b>	0,421	0,083	3,366	<u>0,001</u>	0,130
<b>Delta 10 %</b>	0,535	0,212	4,948	<u>&lt; 0,001</u>	0,244
<b>Theta 10 %</b>	0,337	0,128	4,911	<u>&lt; 0,001</u>	0,241



#### **4.3.2 Stärke des positiven Zusammenhangs der intraoperativen EEG-Frequenzbänder von Alpha, Beta, Delta und Theta und ihren Korrelaten während der Aufwachphase nimmt im Verlauf ab**

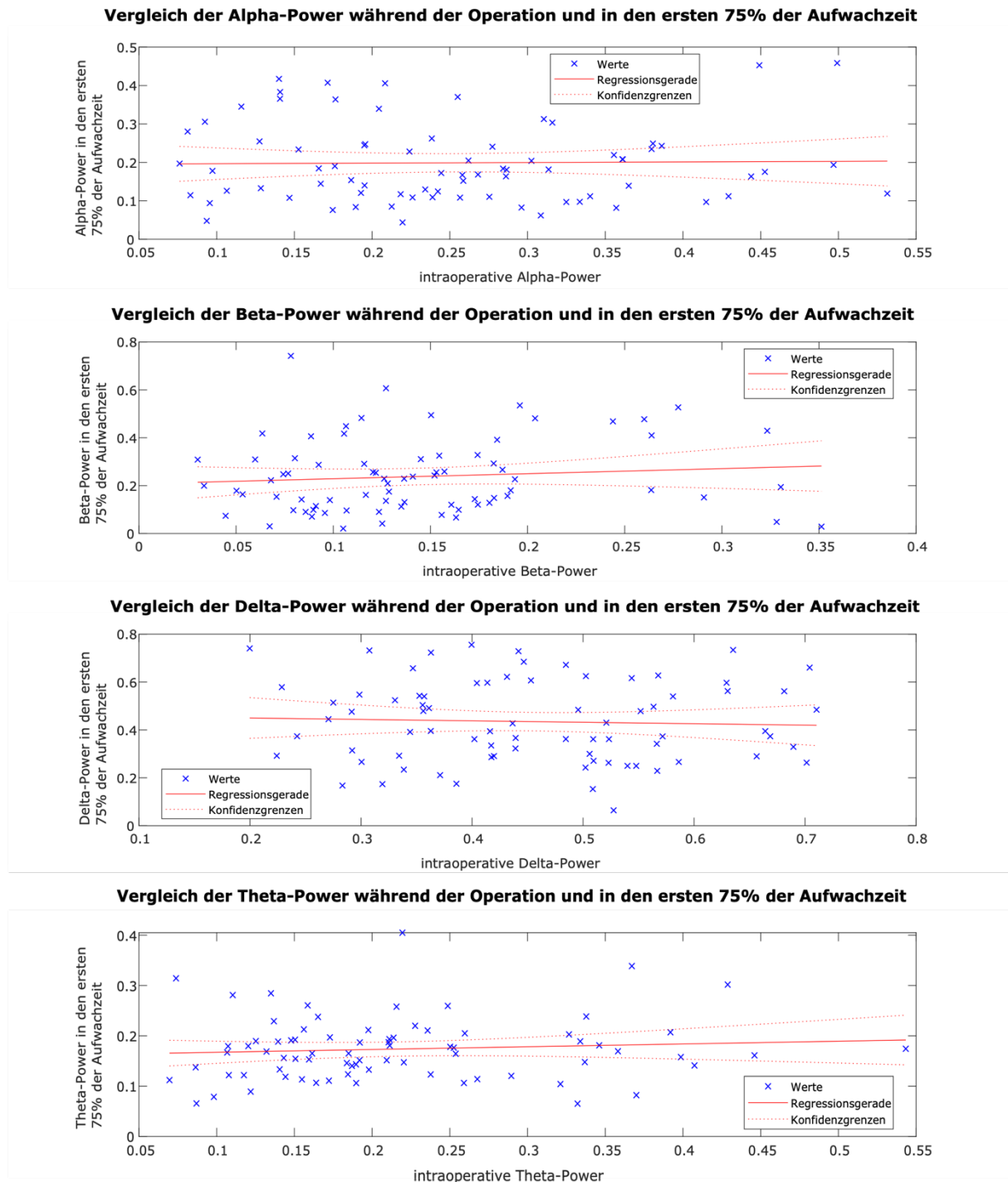
Im Allgemeinen nimmt im Verlauf des Aufwachprozesses die Stärke des Zusammenhangs der Wellenmuster während und nach Narkose ab. Kann man bei ca. 50 % des Aufwachprozesses noch im Alpha- und Delta-Bereich signifikante Zusammenhänge erkennen, verschwinden auch diese im weiteren Verlauf des Erwachens des Patienten. Bei der normalisierten Hälfte des Aufwachprozesses konnte bei Frequenzen im Bereich des Alpha-Bandes sowie des Delta-Bandes eine lineare Regression signifikant positive Zusammenhänge detektieren ( $p(\text{Alpha}) = 0,010$ ;  $p(\text{Beta}) = 0,006$ ). Mit einem  $R^2$  von kleiner 10 % ist die Varianz in beiden Bereichen allerdings bereits deutlich niedriger als noch zu Beginn der Aufwachphase. Beta- und Theta-Frequenzbereiche wiesen bereits in diesem Abschnitt des Erwachens keine bedeutende Korrelation auf. Nach ca. 75 % der Aufwachzeit kann in keinem der untersuchten Frequenzbereiche ein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Schlussfolgernd ist abzulesen, dass die Stärke der Abhängigkeit von Wellenmustern während und nach der Narkose mit fortgeschrittenem Aufwachprozess deutlich abnimmt (siehe Abbildung 12 und Abbildung 13).

Schlussfolgernd lässt sich erkennen, dass vor allem die Initialphase des Erwachens von intraoperativen Mustern abzuhängen scheint.



**Abbildung 12: lineare Regressionsanalyse zwischen intraoperativen Frequenzbändern und der fortgeschrittenen Aufwachphase (50 % der normalisierten Aufwachzeit)**

Die Abbildungen zeigen den Zusammenhang zwischen den intraoperativen Bandleistungen (unabhängige Variable) und den Korrelaten bei 50 % der normalisierten Aufwachzeit (abhängige Variable) der Studienpopulation. Die blauen Kreuze repräsentieren die tatsächlichen Datenpunkte, während die rote Linie die Regressionsgerade darstellt. Die Regressionsgeraden zeigen ausschließlich für die Frequenzbänder um Alpha und Delta einen signifikanten positiven Anstieg, was darauf hindeutet, dass mehr intraoperative Alpha- und Delta-Bandleistungen mit höheren Bandleistungen bei der Hälfte der Aufwachphase in diesen Frequenzbereichen verbunden sind.



**Abbildung 13: lineare Regressionsanalyse zwischen intraoperativen Frequenzbändern und der fortgeschrittenen Aufwachphase (75 % der normalisierten Aufwachzeit)**

Die Abbildungen zeigen den Zusammenhang zwischen den intraoperativen Bandleistungen (unabhängige Variable) und den Korrelaten bei 50 % der normalisierten Aufwachzeit (abhängige Variable) der Studienpopulation. Die blauen Kreuze repräsentieren die tatsächlichen Datenpunkte, während die rote Linie die Regressionsgerade darstellt. Die Regressionsanalysen zeigen keine signifikante Korrelation zwischen den Bandleistungen während der Narkose und bei 75 % des normalisierten Aufwachprozesses.

**Tabelle 5: Daten zu Regressionsanalyse bezüglich intraoperativer Alpha-, Beta-, Delta- und Theta-Power während des fortgeschrittenen Aufwachprozesses**

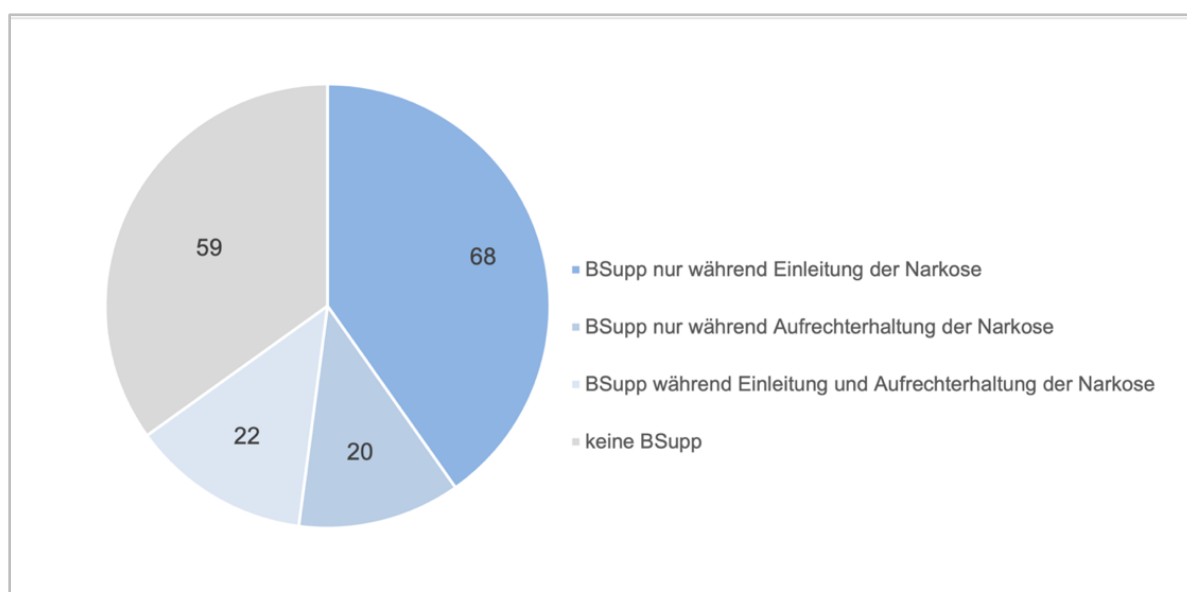
Es wurden ausschließlich im Frequenzbereich von Alpha und Delta statistisch signifikante positive Beziehungen zwischen den intraoperativen Bandleistungen und ihren Korrelaten bei 50 % der normalisierten Aufwachzeit festgestellt, jedoch mit einem niedrigen Bestimmtheitsmaß. Zum Ende des Aufwachprozesses (75 %) zeigten keine der vier untersuchten Frequenzbänder statistisch signifikante Beziehungen.

	<b>Steigung</b>	<b>Achsenabschnitt</b>	<b>t-Test</b>	<b>p-Wert</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Alpha 50 %</b>	0,234	0,162	2,657	<u>0,010</u>	0,085
<b>Beta 50 %</b>	0,326	0,170	1,499	0,138	0,029
<b>Delta 50 %</b>	0,382	0,253	2,802	<u>0,006</u>	0,094
<b>Theta 50 %</b>	0,121	0,155	1,723	0,089	0,038
<b>Alpha 75 %</b>	0,015	0,195	0,140	0,889	< 0,001
<b>Beta 75 %</b>	0,211	0,208	0,876	0,384	0,010
<b>Delta 75 %</b>	- 0,060	0,462	- 0,339	0,690	0,002
<b>Theta 75 %</b>	0,055	0,162	0,758	0,451	0,008

## 4.4 Burst Suppression

### 4.4.1 Inzidenz

Die EEG-Aufzeichnungen der 169 Studienteilnehmer zeigten nach visueller Inspektion bei 59 Patienten (34,9 %) keinerlei Episoden von Burst Suppression, bei 68 Patienten (40,2 %) Episoden nur während der Einleitung der Allgemeinanästhesie und bei 20 Patienten (11,8 %) nur während der Aufrechterhaltung dieser. Insgesamt waren 22 Patienten (13,0 %) vertreten, die sowohl während der Einleitung als auch der Aufrechterhaltung der Narkose BSupp-Muster aufwiesen (Abbildung 14).



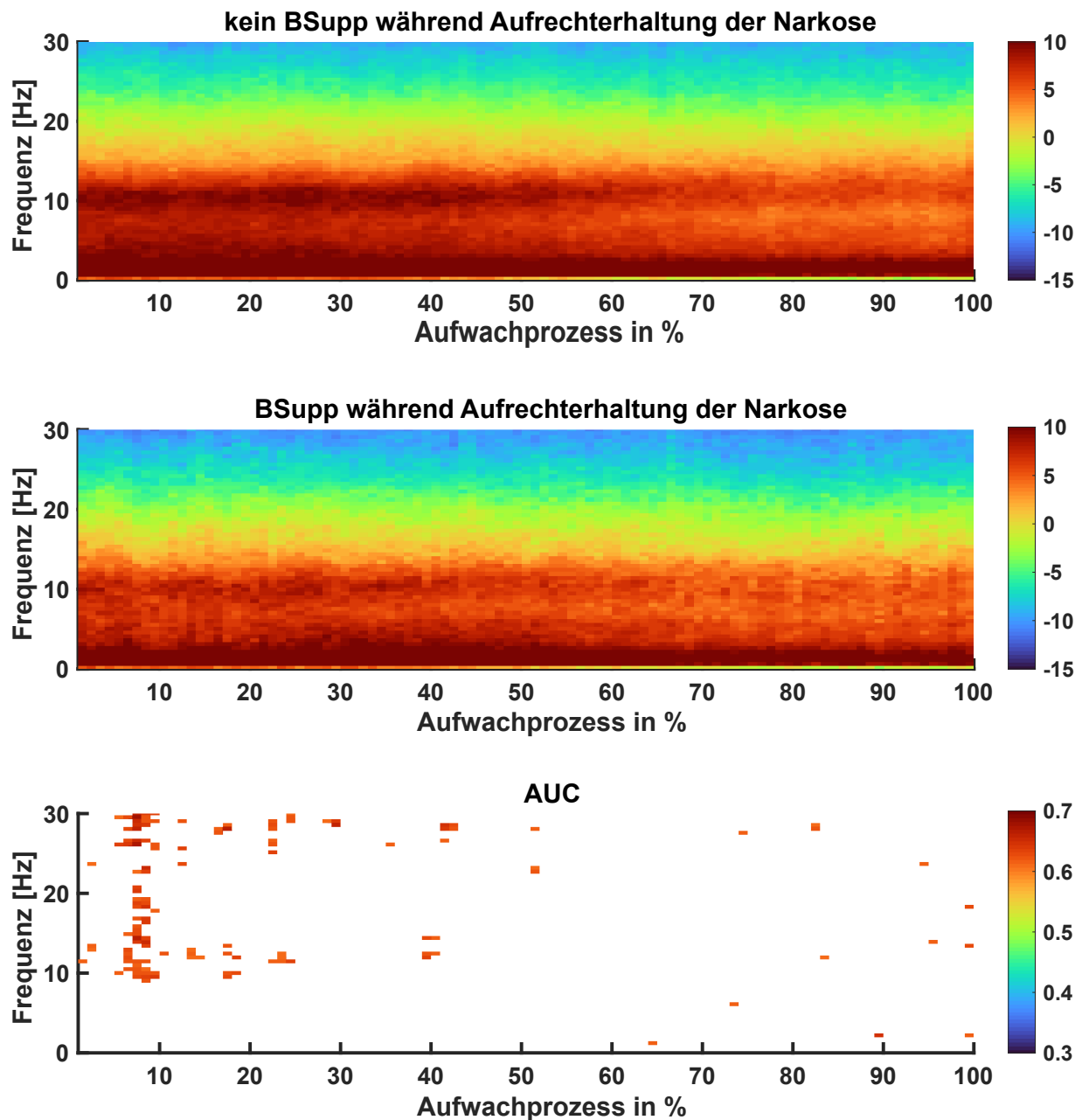
**Abbildung 14: Übersicht bezüglich des Auftretens von Burst Suppression in der Studienpopulation**

Von den 169 Studienteilnehmern traten bei 59 (34,9 %) keine Burst Suppression (BSupp) im Verlauf der Narkose auf, bei 68 (40,2 %) nur während der Narkoseeinleitung, bei 20 (11,8 %) nur während der Aufrechterhaltung der Narkose und bei 22 (13,0 %) Patienten sowohl während der Einleitung als auch der Narkose

## **4.4.2 Auswirkung auf das EEG der Aufwachphase**

### **4.4.2.1 Patienten mit intraoperativen Burst Suppression zeigten geringere EEG-Amplituden im Bereich zwischen 10 – 30 Hz zu Beginn der Aufwachphase**

Im Vergleich zwischen den DSA in der Aufwachphase von Patienten ohne und mit Episoden von BSupp während der Narkoseerhaltung ließen sich signifikante Unterschiede darstellen (AUC 95 % CIs exklusive 0,5). Die Aufwachphasen wurden auf 100 % normalisiert und zeigten vor allem zu Beginn (maximale Ausprägung bei 5 – 10 %) deutliche Unterschiede in beiden Gruppen. Patienten mit BSupp während der Narkose wiesen geringere Leistungen im Sinne von geringeren EEG-Amplituden im Bereich von 10 bis 30 Hz auf. Diese Frequenzen sprechen sowohl für eine geringere Leistung im Alpha- (8 – 13 Hz) als auch Beta-Frequenzbereich (14 – 30 Hz) (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15: Vergleich der DSA zu Beginn der Aufwachphase von Patienten ohne (oben) und mit (Mitte) Burst-Suppression-Episoden während des Narkoseerhalts**

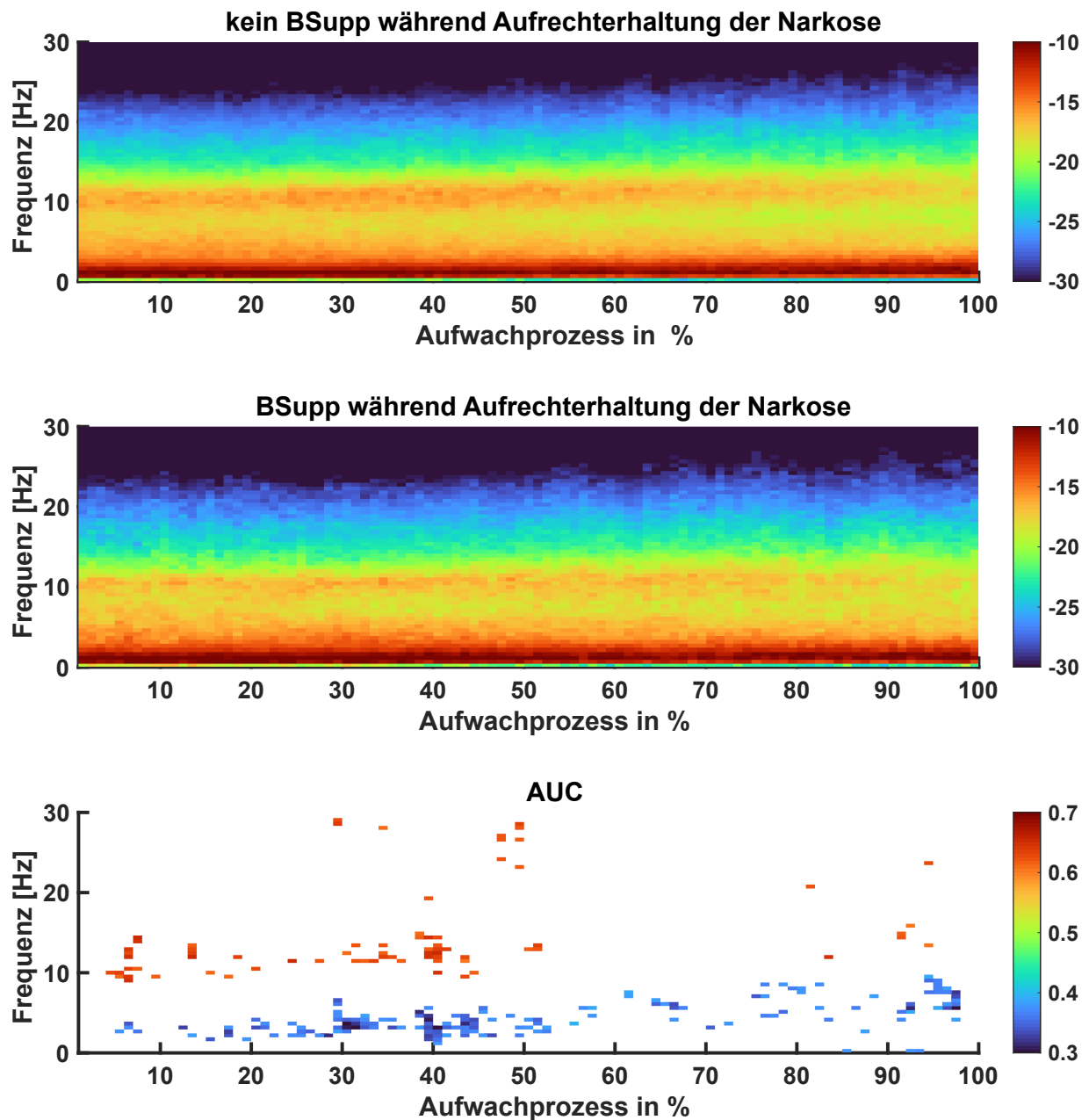
Vergleich zwischen den absoluten Amplituden des frontalen EEG während der Aufwachphase für Patienten ohne (oben) und mit (Mitte) Burst Suppression (BSupp) während der Aufrechterhaltung der Narkose. Das untere Diagramm zeigt den Frequenzbereich im Zeitverlauf mit relevanten Unterschieden zwischen den Gruppen. Die Aufwachzeit wurde auf 100 % normiert, wobei 0 % 90 sec vor dem dokumentierten Beginn des Aufwachprozesses darstellt und 100 % das dokumentierte vollendete Wiedererlangen des Bewusstseins.

Patienten mit intraoperativen BSupp zeigen deutlich geringere absolute EEG-Amplituden bei 10 – 30 Hz zu Beginn des Aufwachprozesses (maximal bei 5 – 10 %). Dies spricht für geringere absolute Leistungen im Alpha- und Beta-Frequenzbereich.

#### **4.4.2.2 Patienten mit intraoperativen Burts Suppression zeigten höheren Anteil an niederfrequenter Aktivität während der gesamten Aufwachphase**

Betrachtet man die gesamte Aufwachphase auf 100 % normalisiert, lassen sich ebenso signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne intraoperatives BSupp-Muster darstellen (AUC 95 % Cis exklusive 0,5). Erstere zeigten während der gesamten Aufwachphase einen höheren Anteil an niederfrequenter Aktivität im EEG sowie in der ersten Hälfte eine niedrigere Alpha-Band-Aktivität (Frequenzbereich 8 – 14 Hz). Die niederfrequente Aktivität kann man wiederum in zwei Frequenzbereiche untergliedern. Der dominierende Frequenzbereich während der ersten 50 % der Aufwachphase, lag im Delta- Bereich (0,5 – 4 Hz) und wurde während der zweiten 50 % von Theta-Wellen mit Frequenz von 4 – 7 Hz abgelöst (siehe Abbildung 16).





**Abbildung 16: Vergleich der DSA während der gesamten Aufwachphase von Patienten ohne (oben) und mit (Mitte) Burst-Suppression-Episoden während des Narkoseerhalts**

Vergleich zwischen den relativen Bandleistungen des frontalen EEG während der Aufwachphase für Patienten ohne (oben) und mit (Mitte) Burst Suppression (BSup) während der Aufrechterhaltung der Narkose. Das untere Diagramm zeigt den Frequenzbereich im Zeitverlauf mit relevanten Unterschieden zwischen den Gruppen. Die Aufwachzeit wurde auf 100 % normiert, wobei 0 % 90 Sekunden vor dem dokumentierten Beginn des Aufwachprozesses darstellt und 100 % das dokumentierte vollendete Wiedererlangen des Bewusstseins.

Patienten mit intraoperativen BSup zeigen deutlich höhere relative Bandleistungen im niederfrequenten Bereich während der gesamten Aufwachphase. In den ersten 50 % spiegeln sich diese als höhere Delta-Bandleistung, in den zweiten 50 % als höhere Theta-Bandleistung wider (blau markiert). Zudem zeigt sich eine geringere relative Bandleistungen im Alpha-Frequenzbereich in der ersten Hälfte der Aufwachphase (rot markiert).

#### 4.4.3 Intraoperative Burst Suppression als Risikofaktor für ein postoperatives Delir

In der folgenden Tabelle 6 werden die Ergebnisse der univariablen Analyse von Patienten mit und ohne Delir während des postoperativen Aufenthalts im Aufwachraum dargestellt. Besonders hervorzuheben ist der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen einem Delir im Aufwachraum und Patienten, welche während der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie Episoden von Burst Suppression zeigten ( $X^2(1, N = 169) = 11,3, p < 0,001$ ). Als weitere signifikante Risikofaktoren wurde ein zunehmendes Alter, ein höherer BMI sowie ein kränkerer Allgemeinzustand zu Beginn der Narkose identifiziert. Die durchschnittliche Narkosezeit konnte nicht als signifikante Einflussgröße determiniert werden, obwohl sie bei Patienten mit PACU-D um etwa 60 Minuten länger war.

**Tabelle 6: Ergebnisse der univariablen Analyse von Patienten mit und ohne Delir während der Zeit im Aufwachraum**

Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Delir im Aufwachraum konnten bei den Kategorien Alter, Body-Mass-Index (BMI), Klassifikation nach der American Society of Anesthesiologists (ASA) III und Burst Suppression (BSupp) während der Aufrechterhaltung der Narkose identifiziert werden.

	PACU-Delir			
	Ja [n= 37]	NEIN [n= 132]	Chi <sup>2</sup> /z-Score	p-Wert
<b>Alter [Jahren]</b>	64,6 ± 16,7	58,1 ± 16,3	z = -2,3	<u>p = 0,020</u>
<b>Geschlecht</b>				
männlich	31	96	X <sup>2</sup> (N = 169) = 1,9	p = 0,169
weiblich	6	36		
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,7 ± 4,3	25,3 ± 4,6	z = -2,3	<u>p = 0,020</u>
<b>ASA</b>				
I	2	24	X <sup>2</sup> (N = 169) = 3,6	p = 0,570
II	19	84	X <sup>2</sup> (N = 169) = 1,8	p = 0,176
III	15	22	X <sup>2</sup> (N = 169) = 9,6	<u>p &lt; 0,002</u>
IV	1	2	X <sup>2</sup> (N = 169) = 0,2	p = 0,629

	PACU-Delir			
	Ja [n= 37]	NEIN [n= 132]	Chi <sup>2</sup> /z-Score	p-Wert
<b>verwendetes Anästhetikum</b>				
Propofol	24	64	X <sup>2</sup> (N = 169) = 3,1	p = 0,078
Sevofluran	7	39	X <sup>2</sup> (N = 169) = 1,6	p = 0,199
Desfluran	6	29	X <sup>2</sup> (N = 169) = 0,6	p = 0,445
<b>Narkosezeit [min.]</b>	148,1 ± 71,3	89,7 ± 40,9	z = -0,8	p = 0,401
<b>Aufwachzeit [min.]</b>	12,1 ± 6,5	10,9 ± 5,0	z = -0,4	p = 0,660
<b>BSupp (Ja)</b>	28	82	X <sup>2</sup> (N = 169) = 2,3	p = 0,126
<b>Einleitungs-BSupp (Ja)</b>	11	57	X <sup>2</sup> (N = 169) = 2,1	p = 0,140
<b>Aufrechterhaltungs-BSupp (Ja)</b>	9	11	X <sup>2</sup> (N = 169) = 7,1	<u>p &lt; 0,008</u>
<b>BSupp Einleitung und Aufrechterhaltung (Ja)</b>	8	14	X <sup>2</sup> (N = 169) = 3,1	p = 0,078

## 5 Diskussion

### 5.1 Allgemein

Grundlegend konnten wir einige Punkte zwischen intraoperativen EEG-Mustern und dem Aufwachverhalten aus der Allgemeinanästhesie in Zusammenhang bringen. Wir interessierten uns insbesondere für die Korrelation zwischen der intraoperativen EEG-Aktivität in verschiedenen Frequenzbereichen und deren Ausprägung während der Aufwachphase. Besonderes Augenmerk legten wir auf das Auftreten intraoperativer Burst-Suppression-Episoden, da diese mit einer erhöhten Delir-Rate im Aufwachraum assoziiert zu sein scheinen (Hesse et al., 2019; Luo et al., 2023).

In den EEG-Ableitungen während der Narkoseführung korrelierte eine höhere intraoperative Alpha-Bandleistung positiv mit der Alpha-Bandleistung von Beginn der Narkoseausleitung bis hin zur gemittelten Hälfte des Aufwachprozesses. Gleiches zeigte sich bezüglich der Beta-, Delta- und Theta-Bandleistung. Waren diese während der Narkose höher, präsentierten sich auch zu Beginn des Aufwachens höhere Bandleistungen in den korrelierenden Frequenzbereichen.

Patienten mit intraoperativen Phasen von BSupp zeigten unmittelbar zu Beginn der Narkoseausleitung geringere Leistungen im Frequenzbereich von 10 – 30 Hz (Alpha und Beta). Zudem wurden während der gesamten Aufwachphase höhere Leistungen in niedrigen Frequenzbereichen um 1 – 7 Hz (Delta und Theta) gemessen. Auch der positive Zusammenhang zwischen BSupp-Episoden und dem Auftreten eines Delirs im Aufwachraum konnte bestätigt werden.

Unabhängig vom intraoperativen EEG-Muster kristallisierten sich signifikante Zusammenhänge vor allem in der ersten Hälfte des Aufwachprozesses heraus. In den niedrigeren Frequenzbereichen bis 12 Hz ist die Abhängigkeit dabei am stärksten zu erkennen. Im Verlauf des Aufwachprozesses verliert sich jedoch in allen Frequenzbereichen der Zusammenhang zwischen EEG-Mustern während und nach Narkoseführung.

In der Publikation *“The absence of dominant alpha-oscillatory EEG during emergence from delta-dominant anesthesia predicts neurocognitive impairment – results from a prospective observational trial”* (Lutz & Müller et al., 2022) wurde der Fokus auf Patienten mit delta-dominantem Aufwachverhalten gelegt. Das hier beobachtete Patientenkollektiv scheint bei einer geringeren absoluten EEG-Leistung bis 20 Hz, einer geringen relativen

Alpha-Bandleistung sowie einer geringen fronto-parietalen Alpha-Kohärenz vor allem zu Beginn der Aufwachphase ein erhöhtes Risiko für ein Delirium zu haben. Ebenso zeigten sich BSupp als Risikofaktor für ein PACU-D.

## 5.2 Patientenkollektiv

### 5.2.1 Einordnung in Bezug auf das Delir im Aufwachraum

Die in dieser Arbeit berichtete Inzidenz von 21,9 % ist im Einklang mit der aktuell gängigen Datenlage. Diese wird im Mittel zwar leicht niedriger (16,4 %), jedoch mit einer großen Varianz (zwischen 1,3 – 45 %) angegeben (Hernandez et al., 2017). Wir zeichneten die EEG - Daten dominierend im Fachgebiet der Urologie auf. Schließt man diesen Faktor mit ein, bettet sich die Inzidenz ebenso in die aktuelle Studienlage ein. Diese wird zwischen 9 % (Tognoni et al., 2011) und 29 % (Large et al., 2013) angegeben.

Die Streuung lässt sich wohl zum einen auf verschiedene Operationstechniken wie offenchirurgische oder endoskopische Verfahren zurückführen (Leotsakos et al., 2019). Zum anderen gilt es zu berücksichtigen, dass aufgrund ethischer Vorschriften keine Notfalleingriffe in das Studienkollektiv eingeschlossen werden konnten. Diese gelten als unabhängiger Risikofaktor für ein postoperatives Delir (Ansaloni et al., 2010; Chaiwat et al., 2019; Kalisvaart et al., 2006) und könnten die Inzidenz bei Miteinbezug anheben.

Ein weiterer bedeutender Einflussfaktor ist die Tatsache, dass es keinen standardisierten Score zur Identifizierung eines Verwirrtheitszustandes nach Narkosen gibt. Unsere Untersuchungen basieren auf den CAM-ICU-Test, welcher aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität ein hervorragendes Diagnosewerkzeug zum Screening eines Delirs darstellt (Gusmao-Flores et al., 2012). Er wurde auf der Intensivstation umfassend validiert und ist daher einer der in internationalen Leitlinien empfohlenen Delirium-Scores (Luetz et al., 2010). Andere Studien verwenden beispielsweise die *Confusion Assessment Method* (CAM), die *Nursing Delirium Screening Scale* (Nu-DESC) oder den *Delirium Detection Score* (DDS) (Hernandez et al., 2017; Hua et al., 2022). Dies beschränkt die Vergleichbarkeit der Studien und ist eine mögliche Einflussgröße für die große Streuung der Inzidenzen eines Delirs. Der CAM-ICU zeigte im Vergleich zur Nu-DESC und dem DDS die beste Validität, um ein Delirium bei Intensivpatienten, insbesondere am ersten postoperativen Tag zu erkennen (Luetz et al., 2010). Zu den Vorteilen gehört, dass er schnell und einfach anzuwenden ist, von jedem eingewiesenen Personal durchgeführt werden kann und im Vergleich zu ähnlichen Tests die höchste

Sensitivität und Spezifität aufweist (Luetz et al., 2010). Der allgemeine Goldstandard für die Diagnose eines Delirs sind jedoch die DSM-5-Kriterien, welche die *American Psychiatric Association* entwickelt hat (Hayhurst et al., 2016). Es kann allerdings schwierig sein, die Erhebung dieser Kriterien in den hektischen Klinikalltag zu integrieren, da es sehr zeitaufwändig ist und geschultes Personal erfordert.

Leider ist die Zahl der gültigen Tests, die speziell im Aufwachraum für das PACU-D-Screening verwendet werden können, begrenzt (Hernandez et al., 2017). Bereits 2013 stellten Neufeld et al. fest, dass der CAM-ICU zwar hochspezifisch, aber möglicherweise nicht empfindlich genug ist, um einen PACU-D zu identifizieren (Neufeld et al., 2013a). Insbesondere werden die Faktoren Schmerz, Medikamentenübergebrauch und Denkstörungen bei fehlender Unaufmerksamkeit nicht angemessen berücksichtigt (Hight et al., 2018). Aus diesem Grund fügten Hight et al. im Jahr 2018 diese Faktoren dem bereits bestehenden CAM-ICU hinzu und führten einen neuen Score ein, den CAM-PACU (Hight et al., 2018). Dieser war jedoch zum Beginn unserer Studie noch nicht veröffentlicht. Des Weiteren muss er gegenüber anderen Screening-Methoden noch validiert werden. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war der CAM-ICU daher das spezifischste verfügbare Screening-Instrument für das Delir im Aufwachraum.

Trotz Berücksichtigung aller Limitation ist unser Studienkollektiv als aussagekräftige Population einzustufen und für weitere Untersuchungen geeignet.

### **5.2.2 Demografische Charakteristika**

Unsere Ergebnisse hinsichtlich der demografischen Merkmale der Patienten ähnelten zuvor veröffentlichten Ergebnissen bezüglich des Auftretens eines Delirs im Aufwachraum. Patienten mit PACU-D waren älter, kränker und hatten einen höheren BMI. Die aktuelle Studienlage ist sich nahezu einig in Bezug auf diese genannten Eigenschaften als Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Verwirrheitszustands und auch unser Datensatz kann dies bestätigen (Hua et al., 2022; Karageorgos et al., 2023; Noimark, 2009; Saller et al., 2022).

Anders verhält es sich hingegen mit den Parametern Narkosezeit, Aufwachzeit, Geschlecht und Anästhetika-Regime. Es konnte bei keiner der genannten Größen eine bedeutende Korrelation zwischen Patienten mit und ohne Delir nachgewiesen werden. Im Einzelnen betrachtet, verbrachten Patienten mit PACU-D zwar durchschnittlich knapp 60 Minuten mehr Zeit in Allgemeinanästhesie, jedoch konnte die Narkosezeit isoliert nicht

als signifikante Einflussgröße determiniert werden. Vorangegangene Studien unterstützen diese Aussage (Jo et al., 2019). Die Zeit, welche Patienten mit PACU-D zum Erwachen aus der Narkose benötigten, war minimal länger, jedoch ebenso ohne signifikanten Zusammenhang. Entscheidendere Einflussgrößen scheinen hingegen die Schwere und Art des chirurgischen Eingriffs sowie die Narkosetiefe zu sein (Aitken et al., 2017; Jia et al., 2014; Jin et al., 2020; Soehle et al., 2015).

Umstritten ist bisher das Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor. Während einige Studien Männer als Risikogruppe stratifizieren konnten (Noimark, 2009), widerlegen anderen die Kausalität dieser zwei Variablen (Hua et al., 2022; Kalisvaart et al., 2006; Karageorgos et al., 2023). Laut Yu et al. könnten Männer aufgrund ihrer geringeren Schmerztoleranz nach chirurgischen Eingriffen anfälliger für ein Delir sein (Yu et al., 2010), wobei Schmerzen im Generellen das Auftreten eines Delirs erhöhen können (O'Gara et al., 2021). Unser Patientenkollektiv ist mit 3:1 gegenüber den männlichen Studienteilnehmern nicht balanciert, was hauptsächlich auf das dominierende Fachgebiet der Urologie zurückzuführen ist. Dennoch konnten wir unter der männlichen Studienpopulation kein erhöhtes Risiko identifizieren. Postoperative Schmerzen wurden als unabhängige Variable nicht untersucht.

Die Meinungen bezüglich des Zusammenhangs der Anästhetika-Auswahl und dem Auftreten einer Emergenzagitacion differiert stark. Immer mehr Studien belegen, dass volatile Anästhetika mit einer erhöhten Delir-Rate einhergehen zu scheinen (Jo et al., 2019; Miller et al., 2018b; Saller et al., 2022). Intravenöse Narkosen mit Propofol als Hypnotikum scheinen dahingegen, vor allem bei pädiatrischen Patienten, protektiv zu wirken (Kanaya, 2016). Als potenzielle Gründe hierfür sind die schnellere Elimination aus dem Körper (Lee et al., 2020), die geringere anticholinerge Wirkung sowie das geringere Nebenwirkungsprofil zu benennen (Tang et al., 1999). Wir achteten bei der Verteilung der Narkotika streng auf ein Gleichgewicht zwischen TIVA und inhalativer Narkoseführung und konnten hierbei keinen signifikanten Unterschied dieser zwei Studienpopulationen ausmachen. Große aktuelle Studien unterstützen diese These, insbesondere im Hinblick auf das typischerweise ältere Patienten Klientel in Bezug auf ein Delir. In Fällen, in denen ein protektiver Zusammenhang zwischen der Narkoseführung mit Propofol in der älteren Patientenpopulation festgestellt werden konnte, war dieser in der Regel sehr gering (Deiner et al., 2014; Jiang et al., 2023; Miller et al., 2018a; Yoshimura et al., 2022).

Das Delir ist und bleibt eine häufige Komplikation in der postoperativen Phase. Inzwischen lassen sich einige Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs mit ziemlicher Sicherheit benennen. Beispiele hierfür sind das zunehmende Alter oder ein multimorbider Patient. Dennoch bleibt die Genese wohl multifaktoriell und vor allem die von Anästhesisten modifizierbaren Parameter gelten weiterhin als umstritten. Ein Screening auf gängige Risikofaktoren und eine genauere Betrachtung der Patienten unter Risiko ist folglich sehr empfehlenswert.

### **5.3 Intraoperative Bandleistungen und Auswirkungen auf das EEG während der Aufwachphase**

Die Hirnströme während einer Narkose sind gekennzeichnet durch typische Wellenformen. Während die Beta-Aktivität nach Narkoseeinleitung abnimmt, ist ein Anstieg der Alpha- und Delta-Aktivität zu vernehmen (Brown et al., 2010). Vor allem frontal sind dominante Alpha-Oszillationen erkennbar (Hagihira, 2015; Purdon et al., 2013). Zudem treten intraoperativ typischerweise langsame Oszillationen im Frequenzbereich zwischen 0,1 – 1 Hz auf (Purdon et al., 2015). Unsere Analysen setzen den primären Fokus auf die gängigen intraoperativ vertretenen Frequenzbereiche um Alpha (8 – 13 Hz), Beta (14 – 30 Hz), Delta (1 – 4 Hz) und Theta (5 – 7 Hz) und untersuchten den Zusammenhang zwischen deren Bandleistung während und nach einer Allgemeinanästhesie.

Vor allem zu Beginn der Aufwachphase konnten signifikante Zusammenhänge identifiziert werden. Bei 10 % des normalisierten Aufwachprozesses zeigten sich in allen vier untersuchten Frequenzbereichen positive Korrelationen unter Signifikanzniveau. In den niedrigeren Frequenzbereichen bis 12 Hz war die Abhängigkeit dabei am deutlichsten erkennbar. Die in Narkose dominierenden Frequenzbänder Alpha und Delta wiesen zudem auch bei 50 % der normalisierten Aufwachzeit Zusammenhänge unter Signifikanzniveau auf, während bei 75 % der Zeit keine der untersuchten Bandleistungen in Verbindung mit deren intraoperativen Korrelaten gebracht werden konnte. Im Allgemeinen nimmt im Verlauf des Aufwachprozesses die Stärke des Zusammenhangs der Wellenmuster während und nach Narkose ab.

Zu erwähnen ist, dass verschiedene Anästhetika unterschiedliche EEG-Muster hervorrufen (Akeju et al., 2014; Moody et al., 2021; Purdon et al., 2015). Unsere Studienpopulation war ausgeglichen verteilt gegenüber den beiden aktuell gängigsten Narkoseverfahren – der inhalativen Anästhesie sowie der TIVA. Somit erhielt etwa die



Hälfte der Patienten Propofol als Hypnotikum, die andere Hälfte erhielt entweder Sevofluran oder Desfluran als Narkosemittel. Aufgrund der ähnlichen Wirkweise der genannten Hypnotika an den GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, lassen sich ähnliche Muster im EEG ableiten. Sowohl die Propofol- als auch die Sevofluran-Narkose ist durch Alpha-Oszillationen sowie langsamen Oszillationen <1 Hz gekennzeichnet (Akeju et al., 2014). Es gibt außerdem Hinweise, dass Sevofluran eine höhere Leistung und Kohärenz im Theta-Bereich induziert. Ob diese tatsächlich isoliert bei Sevofluran-Narkosen auftritt, wird aktuell weiter erforscht (Akeju et al., 2014). Deutliche Unterschiede zeigen sich hingegen bei Verwendung von Ketamin oder Dexmedetomidin als Anästhetikum (Purdon et al., 2015). Aus diesem Grund wurden Narkoseführungen mit diesen Narkotika bewusst ausgeschlossen. Unsere Analysen berücksichtigen folglich nur Anästhetika mit ähnlicher Wirkweise und konsekutiv ähnlichen Wellenformen im EEG, weswegen keine weitere Unterscheidung dieser zwei Anästhetika-Klassen erfolgt.

Betrachtet man die einzelnen Frequenzbänder im Detail, beschäftigt sich die aktuelle Datenlage hauptsächlich mit der intraoperativen Alpha-Bandleistung (8 – 12 Hz), da diese mit einer adäquaten Narkosetiefe in Verbindung gebracht wird (Akeju et al., 2014; Purdon et al., 2015). Eine niedrige Bandleistung in genanntem Frequenzbereich, sowohl während der Allgemeinanästhesie als auch während der Aufwachphase scheint sich negativ auf die postoperative neurokognitive Erholung auszuwirken. Gutierrez et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen intraoperativen relativen Alpha-Leistung und einem nachfolgenden Delirium (Gutierrez et al., 2019). Allerdings war die Studienpopulation mit nur 30 Probanden sehr klein, was die Aussagekraft deutlich limitiert. Shao et al. konnten zudem zeigen, dass eine niedrige intraoperative Alpha-Leistung in frontalen Hirnregionen mit einer erhöhten Neigung zu BSupp in Verbindung gebracht werden kann. Diese wiederum bringen ein erhöhtes Risiko mit sich, an einem PACU-D zu erkranken. Die Korrelation ist unabhängig vom chronologischen Alter des Patienten. Somit bestätigt auch diese Studie, dass Patienten mit geringer intraoperativer relativer Alpha-Bandleistung eine höhere Wahrscheinlichkeit für postoperative neurokognitive Störungen aufweisen (Shao et al., 2020).

Den Fokus auf absolute Alpha-Frequenzen und nicht der relativen Bandleistung im Bereich um 10 Hz legen Hight et al. Sie entdeckten in einer herzchirurgischen Patientenpopulation eine unabhängige Assoziation zwischen einer niedrigeren Spitzen-Alpha-Frequenz in frontalen EEG von Patienten, die sich einer Isofluran-Narkose unterzogen und einem anschließenden POD (Hight et al., 2024). Ebenso untermauern

Hesse et al. die Korrelation mit einer deutlich größeren Studienpopulation von 626 Patienten. Sie wiesen eine signifikante Kausalität eines PACU-D bei fehlender frontaler Alpha-Leistung während einer Vollnarkose nach. Weiterhin untersucht diese Studie den Zusammenhang zwischen dem Aufwach-EEG und dem PACU-Delir. Hierbei konnte eine geringere PACU-D-Rate identifiziert werden, wenn Patienten während der Aufwachphase aus Narkose stärkere Alpha-Oszillationen (7 – 17 Hz) im frontalen EEG aufwiesen (Hesse et al., 2019; Hight et al., 2014).

Das EEG und seine Leistungen während Narkose und der Aufwachphase ist weiterhin nicht vollständig aufgeklärt. So untersuchen aktuelle Studien wie die von Gaskell et al. die Hypothese, ob die frontale Alpha-Leistung durch die Titration von Anästhetika und Analgetika aktiv moduliert werden kann. Ebenso möchten Sie klären, ob die Maximierung der Alpha-Leistung während der Aufrechterhaltung der Anästhesie und der Aufwachphase die postoperative neurokognitive Erholung verbessern kann (Gaskell et al., 2019). Somit bleibt vor allem die Alpha-Leistung sowohl während der Aufrechterhaltung als auch dem Aufwachen aus Narkose Gegenstand aktueller Forschungen.

Unsere Untersuchungen untermauern dabei den Zusammenhang zwischen einer niedrigen intraoperativen Alpha-Bandleistung und einer konsekutiv wahrscheinlich niedrigeren Alpha-Leistung in der ersten Hälfte der Aufwachphase. Beide gelten bisher isoliert voneinander betrachtet als Risikofaktoren für eine schlechtere kognitive Erholung nach Narkosen.

Als weiterer Risikofaktor für ein PACU-D sind vor allem das Patientenalter und der präoperative kognitive Status zu benennen (Aitken et al., 2017; Chaiwat et al., 2019; Inouye et al., 2016; Kalisvaart et al., 2006; Lee & Lim, 2020; Noimark, 2009). Auch hier scheint eine Verbindung zu typischen EEG-Mustern erkennbar zu sein. So kann eine geringere frontale EEG-Alpha-Leistung während der Aufrechterhaltung der Anästhesie mit einer präoperativen kognitiven Beeinträchtigung und einem zunehmenden Alter in Verbindung gebracht werden (Giattino et al., 2017; Purdon et al., 2015).

Altern im Allgemeinen geht mit strukturellen und funktionellen neurobiologischen Veränderungen einher (Purdon et al., 2015). Wahrscheinlich sind Patienten mit einem alternden Gehirn und/oder einer schlechten präoperativen kognitiven Leistung nicht in der Lage, während der Anästhesie eine stabile thalamo-kortikale Synchronisation aufrechtzuerhalten, was sich in einem reduzierten Alpha-Power-Phänotyp äußert

(Gutierrez et al., 2019). Diese These unterstützen Purdon et al. Sie konnten mit Zunahme der Lebensjahre eine abnehmende Leistung über allen Frequenzbereichen in der Spektralanalyse identifizieren. Diese niedrigere Bandleistung traten unabhängig des Anästhetika-Regimes (Propofol oder Sevofluran als Hypnotikum) auf (Purdon et al., 2015). Insbesondere hat sich aber auch in dieser Studie eine Verringerung der Alpha-Bandleistung im Vergleich zu den anderen Frequenzen erkennen lassen. Zusätzlich zeichnete sich ein Verlust der Alfaband-Kohärenz und eine niedrigere kohärente Spitzenfrequenz ab (Purdon et al., 2015). Auch die Alpha-Oszillationen scheinen mit zunehmendem Alter langsamer zu werden, selbst wenn der geringere Narkosebedarf älterer Patienten berücksichtigt wird (Hight et al., 2017).

Zu den restlichen Frequenzbändern um Beta, Delta und Theta werden weniger Forschungen angestellt. Es konnte aber ebenso eine Abnahme der Delta-Amplitude bei Propofol-Anästhesien mit zunehmendem Patientenalter identifiziert werden (Schultz et al., 2004). Auch in diesem Frequenzbereich zeichnete sich in unserem Studienkollektiv eine signifikante positive Korrelation zwischen intraoperativer Leistung und derer in der ersten Hälfte der Aufwachphase ab.

Abschließend lässt sich vermerken, dass bisherige Studien sowohl die Kausalität zwischen intraoperativen EEG-Mustern und einem postoperativen Verwirrheitszustand betrachteten (Gutierrez et al., 2019; Hight et al., 2024) als auch Untersuchungen anstrebten, welche die Muster des Aufwach-EEGs mit einem PACU-Delir korrelierten (Hesse et al., 2019; Lutz & Müller et al., 2022). Die Auswirkungen intraoperativer Wellenformen auf diejenigen während des Erwachens aus Narkose bleiben bisher allerdings größtenteils unerforscht. Unsere Untersuchungen füllen diese Lücke mit der Erkenntnis, dass intraoperativ abgeleitete Hirnströme bereits Hinweise liefern können, in welchem Frequenzbereich das Aufwach-EEG beginnen könnte.

## **5.4 Burst Suppression**

### **5.4.1 Inzidenz**

BSupp sind gekennzeichnet durch einen Wechsel zwischen hochfrequenten Wellen mit großer Amplitude und sehr flachen Kurven (Hagihira, 2015). Sie werden als Zeichen einer zu tiefen Narkose gewertet und treten gehäuft im Rahmen der Narkoseeinleitung auf. Ursächlich hierfür sind häufig Bolus-Gaben von Anästhetika, welche an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wirken und zur Induktion einer Anästhesie benötigt werden (Chander et al.,

2014). Die EEG-Aufzeichnungen unserer Studienpopulation untermauert diese Aussage. Mit einer Häufigkeit von 40,2 % traten solche typischen Muster zumeist während der Einleitungsphase der Allgemeinanästhesie auf. 11,8 % der Studienteilnehmer zeigten außerdem im weiteren Verlauf der Operation Episoden von BSupp. Sowohl während der Einleitung als auch der Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie wiesen 13,0 % der Patienten diese typischen Wellenmuster auf. Damit ähnelt unser Patientenkollektiv dem in vergleichbaren Studien (Hesse et al., 2019).

Zu berücksichtigen gilt, dass zur Detektion von BSupp-Episoden gehäuft Anästhesiemonitore verwendet werden, welche sich auf verarbeitete EEG-Werte im Sinne von *Bispektral-* (BIS-) oder *Patient State Index-* (PSI-) Werten stützen. Diese Monitore verwenden Algorithmen zur Berechnung der Burst-Suppression-Rate und spiegeln dadurch den Prozentsatz der BSupp im EEG wider. Die Suppressionsrate wird definiert durch Intervalle von mindestens 0,5 Sekunden Länge, in denen die EEG-Spannung unter  $\pm 5 \mu\text{V}$  liegt, also nahezu isoelektrisch ist. Da die Suppressionsrate besonders variabel ist, muss sie im Durchschnitt über ein Intervall von mindestens 60 Sekunden berechnet werden (Nunes et al., 2012). Folglich werden BSupp-Raten erst berücksichtigt, wenn sie einen definierten Schwellenwert in einer gewissen Zeit unterschreiten. Dann wird allerdings nicht nur das absolute Auftreten von BSupp-Episoden, sondern auch die Dauer der Episoden berücksichtigt. Beide Faktoren scheinen einen Einfluss auf den Outcome nach Operationen zu haben (Soehle et al., 2015).

Unsere Daten hingegen beziehen sich lediglich auf das absolute Auftreten von Burst Suppression, nicht aber auf die Dauer der Episoden, was eine mögliche Limitation darstellt. Wir zogen allerdings bewusst die visuelle Inspektion des Roh-EEGs durch zwei unabhängige Untersucher einem automatisierten Verfahren vor. Als Gründe lassen sich folgende benennen. Zum einen werden die Inzidenzen von Suppression-Episoden bei Verwendung von Monitoring-Systeme oftmals unterschätzt (Fleischmann et al., 2023; Muhlhofer et al., 2017; Pedemonte et al., 2020). Visuell identifizierte EEG-Suppressionsamplituden, die nicht durch den Monitor erkannt wurden, zeigten sich signifikant höher. Da die Burst-Suppression-Rate höchstwahrscheinlich von den Suppressionsamplituden-Cutoffs abhängt, um BSupp zu erkennen, könnten diese höheren Amplituden einer der Hauptgründe für falsch niedrige Inzidenzen bei Verwendung von automatisierten Verfahren sein (Fleischmann et al., 2023). Zum anderen könnte die Steuerung der intraoperativen Medikamententitration mithilfe des Roh-EEGs eine bessere Alternative zur Erkennung und Verhinderung von Burst

Suppression sein, wenn das Personal entsprechend geschult wird (Pawar et al., 2022). Außerdem wird bei der Analyse in der Regel nicht zwischen dem Auftreten von Induktions- und Erhaltungs- Burst Suppression getrennt, was einen weiteren potenziellen Störfaktor darstellt (Pawar & Barreto Chang, 2022). Diese Faktoren bedachten wir und trennten unsere Kohorte dementsprechend ein.

Für weitere Untersuchungen lag das Augenmerk vorwiegend auf den intraoperativen Veränderungen der Hirnströme, da diese eine zu tiefe Narkose und damit einen potenziellen Risikofaktor für ein postoperatives Delir darstellen (Fritz et al., 2018; Hesse et al., 2019; Lutz & Müller et al., 2022; Soehle et al., 2015).

#### **5.4.2 Auswirkungen auf das EEG während der Aufwachphase**

Das Erwachen aus der Narkose ist im EEG durch eine Veränderung der Bandleistung zu erkennen. Über den frontalen Ableitungen zeigt sich eine Abnahme der Leistung in niedrigen Frequenzbereichen hin zu höheren Frequenzen (Chander et al., 2014). Konkret bedeutet das von Delta- und Alpha- hin zu Beta- und Gamma-Frequenzen. Ebenso wechseln die frontalen  $\alpha$ -Oszillationen zurück in okzipitale Hirnregionen (Purdon et al., 2013). Inwiefern diese EEG-Veränderungen beim Erwachen aus Allgemeinanästhesie von intraoperativen Burst-Suppression-Mustern beeinflusst werden, haben wir genauer untersucht und konnte dabei einige signifikante Veränderungen identifizieren.

So kann man vor allem zu Beginn der Aufwachphase - konkreter in den ersten 10 % der normalisierten Aufwachzeit - geringere absolute EEG-Amplituden im Bereich von 10 - 30 Hz erkennen. Diese Frequenzbereiche betreffen die Alpha- und Beta-Leistung. Betrachtet man die relativen Bandleistungen, also den Anteil der jeweiligen Frequenzen an der Gesamtleistung, kann man im Verlauf der gesamten Aufwachphase Veränderungen unter Signifikanzniveau feststellen. Im Verlauf der ersten Hälfte der Aufwachzeit ließ sich weniger Alpha- und mehr Delta-Bandleistung identifizieren. In den zweiten 50 % der Aufwachzeit zeigte sich mehr Leistung im Bereich von 4 – 7 Hz (Theta-Bandleistung). BSupp während der Induktion der Narkose hatten dahingegen keine statistisch signifikanten Auswirkungen zur Folge.

Eine geringere Alpha-Bandleistung zu Beginn des Aufwachens konnte wiederum bereits in einer Studie von Hesse et al. mit einer höheren Rate an PACU-D-Patienten in Verbindung gebracht werden (Hesse et al., 2019). Hierbei wurden bei 626 Patienten EEG-Rohdaten aufgezeichnet. Auch Phasen von Burst Suppression während des

Narkoseerhalts zeigten in der gleichen Studienpopulation einen signifikanten Zusammenhang zum PACU-D. Es konnte im Gegensatz zu unseren Ergebnissen jedoch kein Zusammenhang zwischen Burst-Suppression-Episoden und der Aufwachtrajektorie ohne Alpha-Spindel-Dominanz identifiziert werden.

### **5.4.3 Korrelation mit einem Aufwachraumdelir**

Das Aufwachraumdelir ist ein Verwirrheitszustand, welcher bereits unmittelbar nach Operationen auftreten kann (Hernandez et al., 2017) und mannigfaltige Konsequenzen wie erhöhte postoperative Komplikationsraten oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt zur Folge haben kann (Zhang et al., 2020). Das Auftreten dieses Delirs in Zusammenhang mit Phasen von Burst Suppression wird kontrovers diskutiert. Studien von Wildes et al. stellten keinen Zusammenhang zwischen beiden Parametern fest (Wildes et al., 2019). Deiner et al. stellten in ihrer retrospektiven Studie unter Verwendung von BIS-Indizes das Auftreten von BSupp sogar als einen protektiven Parameter bezüglich einer postoperativen Dysfunktion dar (Deiner et al., 2015). Allerdings spricht sich die aktuelle Studienlage zumeist für die positive Korrelation zwischen BSupp und dem Auftreten eines Delirs aus (Fritz et al., 2020; Fritz et al., 2018; Hesse et al., 2019; Shu et al., 2015). Unsere Daten unterstützen diese Hypothese, bei der wir bewusst nach visueller Inspektion der Roh-EEG-Daten zwei Gruppen von BSupp-Patienten bildeten. Um mögliche Störfaktoren zu minimieren, unterschieden wir in Induktions- und Aufrechterhaltungs-BSupp (Pawar & Barreto Chang, 2022). Bei der Patientengruppe, welche Phasen dieses spezifischen EEG-Musters während des Narkoseerhalts zeigten, konnte eine signifikant höhere Inzidenz eines PACU-D identifiziert werden. Induktions-BSupp konnten dahingegen nicht als Risikofaktor ausfindig gemacht werden.

Es steht aktuell weiterhin zur Diskussion, ob Burst Suppression dabei ursächlich für ein POD sind oder lediglich eine erhöhte Anfälligkeit für ein Delir widerspiegeln. Weitere Risikofaktoren, wie ein vorausgegangenes Delirium und ein niedriger präoperativer kognitiver Status, konnten teils als größerer Risikofaktor für ein Delirium ausfindig gemacht werden als Perioden von intraoperativen BSupp (Fritz et al., 2020).

Auch das Alter scheint einen großen Einfluss zu haben, da es strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns und somit des EEG-Signals mit sich bringt. Die Ausdünnung der Hirnrinde und die Verringerung des Hirnvolumens werden mit dem Altern in

Verbindung gebracht und spiegeln höchstwahrscheinlich eine verringerte Funktionsfähigkeit der betroffenen Hirnstrukturen wider. Darüber hinaus haben die Ausdünnung des Kortex und die Atrophie der grauen Substanz den Effekt, dass sich der Abstand zwischen dem Kortex und der Kopfhaut vergrößert, was das EEG-Signal abschwächen kann (Purdon et al., 2015).

Berücksichtigt man diese Veränderungen, deutet vieles darauf hin, dass sich Phasen von intraoperativen BSupp zwar auf das Auftreten einer Verwirrtheit im Aufwachraum auswirken können, allerdings nicht auf jedes Patientenkollektiv in ähnlicher Weise. Der kognitive Outcome jüngerer Erwachsener wird durch intraoperative BSupp möglicherweise überhaupt nicht beeinflusst (Koch et al., 2019; Shortal et al., 2019). Unterstützend zeigen geriatrische Studien, dass das Alter sowohl einen direkten Einfluss auf das Auftreten des postoperativen Delirs hat als auch auf das Auftreten von intraoperativen Burst-Suppression-Phasen (Pedemonte et al., 2020; Ren et al., 2023). Zudem zeigten sich BSupp als Mediatoren anderer Risikofaktoren, wie dem funktionellen Patientenstatus und der Alpha-Bandleistung während Kardiopulmonaler Bypass-Operationen. Beide Faktoren können wiederum vom Alter abhängig sein (Pedemonte et al., 2020). Ähnliche Ergebnisse veröffentlichte eine Studie von Fang et al., in welcher der Fokus auf nicht-kardiologische, gebrechliche Patienten gelegt wurde (Fang et al., 2023). Bei dieser Patientengruppe konnten Burst-Suppression-Muster ebenso als Prädiktor für ein POD ausfindig gemacht werden. Entscheidend war die Zeit, in der sich der Patient in diesem EEG-Muster aufhielt. Dabei wurde allerdings nicht zwischen Induktions- und Aufrechterhaltungs-BSupp unterschieden.

Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass sich die Architektur der Bursts altersbedingt verändert. Die Amplitude nimmt ab und die Bursts werden unregelmäßiger. Infolgedessen können automatische Erkennungsmethoden für BSupp mit zunehmendem Alter ungenauer werden (Kratzer et al., 2020).

Aus all diesen Gesichtspunkten heraus lässt sich schließen, dass eine EEG-gesteuerte Narkoseführung mit Vermeidung von BSupp zur Reduktion der Delir-Rate beitragen kann. Die alleinige und vor allem prozessierte Analyse von BSupp zur Identifikation von Patienten unter Risiko ist womöglich aber nicht ausreichend.

## 5.5 Besonderer Fokus: Patienten mit delta-dominantem Aufwachverhalten

Bereits im November 2022 wurde eine Teilanalyse des Datensatzes im Journal of Clinical Anesthesia mit dem Titel "*The absence of dominant alpha-oscillatory EEG during emergence from delta-dominant anesthesia predicts neurocognitive impairment – results from a prospective observational trial*" veröffentlicht (Lutz & Müller et al., 2022). Hierbei konzentrierten wir uns auf Patienten, welche aus delta-dominanter Anästhesie erwachten, da sowohl die Trajektorie mit dem geringsten als auch diejenige mit erhöhtem Risiko für PACU-D mit diesem Muster begann (Hesse et al., 2019). Wir fanden signifikante Unterschiede in der spektralen Zusammensetzung des (frontalen) EEGs und der fronto-parietalen Kohärenz bei Patienten, deren Aufwachprozess mit diesem delta-dominanten EEG begann.

Patienten ohne PACU-D zeigten intraoperativ eine höhere relative Alpha-Leistung und eine niedrigere relative Leistung in den EEG-Beta-Band-Frequenzen. Auch während des gesamten Aufwachprozesses war die globale Alpha-Leistung bei Patienten ohne PACU-D höher. Sie wies während des fortschreitenden Aufwachprozesses, im Gegensatz zu PACU-D-Patienten, einen stetigen Anstieg auf. Ebenso war die Beta-Leistung gegen Ende der Aufwachphase bei nicht deliranten Patienten höher.

Patienten mit PACU-D hingegen zeigten vor allem zu Beginn des Aufwachprozesses deutliche Unterschiede zu Patienten, welche keinen Verwirrheitszustand aufwiesen. Es konnten folgende signifikante EEG-Veränderungen identifiziert werden: (I) niedrigere absolute EEG-Leistung in den Frequenzen bis etwa 20 Hz, (II) weniger relative Leistung bei etwa 10 Hz, (III) niedrigere fronto-parietale Kohärenz im Bereich des EEG-Alpha-Bandes. Während des gesamten Aufwachprozesses war zudem die (frontale) EEG-Alpha-Leistung geringer. Obwohl die Patienten mit PACU-D signifikant älter waren, zeigen die Ergebnisse aus der EEG-Analyse zu Beginn der Aufwachphase, dass die EEG-Merkmale absolute Alpha-Leistung und fronto-parietale Kohärenz einen besseren Prädiktor für PACU-D darstellen können als das Alter allein. Patienten mit PACU-D zeigten zudem während des Aufwachens eine höhere frontale Delta- und Theta-Bandleistung.

Außerdem unterstützen wir die These, dass BSupp ein Risiko für ein PACU-D darstellt, da Patienten eine signifikant höhere Inzidenz eines Delirs aufwiesen, wenn BSupp während des Narkoseerhalts auftraten.



Es lässt sich zusammenfassen, dass man durch eine EEG-basierte Überwachung der Anästhesiequalität nicht nur ungünstige Muster wie BSupp vermeiden kann, sondern auch „günstigere“ EEG-Muster wie eine hohe intraoperative Alpha-Bandleistung anstreben kann, die ein sicheres Anästhesieniveau widerzuspiegeln scheint (Gutierrez et al., 2019). Zudem scheinen eine geringere absolute EEG-Leistung bis 20 Hz, eine geringe relative Alpha-Bandleistung sowie eine geringe fronto-parietale Alpha-Kohärenz vor allem zu Beginn der Aufwachphase ein Prädiktor für ein Delirium zu sein. Folglich kann eine EEG-Überwachung bei Narkoseausleitung Anästhesisten helfen, Patienten zu identifizieren, bei denen ein Risiko für PACU-D besteht, noch bevor der Patient vollständig als der Allgemeinanästhesie erwacht ist.

## 5.6 Limitationen

Es gibt einige Einschränkungen in Bezug auf unsere Untersuchungen zu berücksichtigen. Erstens weist das Patientenkollektiv eine Ungleichheit hinsichtlich der Art des chirurgischen Eingriffs auf. Ein Großteil der EEG-Aufzeichnungen fand im Fachgebiet der operativen Urologie statt, weswegen in unserer Studienpopulation das männliche Geschlecht dominierend vertreten ist. Beide Faktoren sind unabhängig voneinander potenzielle Einflussfaktoren auf den neurologischen Outcome von narkotisierten Patienten. Zweitens wurden aus mediokollegialen wie ethischen Gründen lediglich Patienten eingeschlossen, welche sich elektiven Eingriffen unterzogen. Notfallpatienten mussten kategorisch ausgeschlossen werden, was die Datenlage in Bezug auf das POD beeinflussen kann. Drittens ist die CAM-ICU ursprünglich für die Verwendung auf Intensivstationen konzipiert worden. Es gibt aktuell keinen standardisierten Test zur Erkennung von deliranten Patienten im Aufwachraum. Neben der CAM-ICU können weitere Tests zur Identifizierung eines Aufwachraumdelirs verwendet werden, weswegen die Ergebnisse möglicherweise nicht direkt auf andere Studien übertragbar sind. Viertens fehlen Nachuntersuchungen, um zu prüfen, ob neben einem PACU-Delir auch ein postoperatives Delirium vorliegt. Und zu guter Letzt ist die Aufzeichnung eines 10-Kanal-Roh-EEGs im klinischen Alltag sehr aufwändig und nur fraglich umsetzbar. Die Ableitung frontaler Hirnströme hingegen ist aktuell in vielen anästhesiologischen Abteilungen gängig und einfach durchführbar, oftmals jedoch in Form von prozessierten EEG-Ableitungen. Roh-EEG-Daten, wie wir sie zur Analyse verwendeten, spiegeln den aktuellen Hirnzustand des Patienten während der Narkose besser wider, sind aber schwieriger zu interpretieren. Diese Interpretation ist im klinischen Alltag aktuell nicht gängig und bedarf weiterer Übung durch klinische Anästhesisten.

## 5.7 Schlussfolgerung

Es wurden grundlegende Zusammenhänge zwischen dem EEG während und nach der Allgemeinanästhesie identifiziert. Insbesondere die erste Hälfte des Erwachens scheint von intraoperativen Wellenformen abhängig zu sein. Es wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen den während der Narkose dominierenden Frequenzen im Alpha- und Delta-Bereich und deren postoperativen Bandleistungen festgestellt. Auch das Auftreten von intraoperativer Burst Suppression hat vor allem zu Beginn des Aufwachprozesses Auswirkungen gezeigt. Dabei wurden geringere absolute Alpha- und Beta-Frequenzen beobachtet. Es wurde außerdem eine Korrelation zwischen Burst Suppression und einem Delir im Aufwachraum festgestellt. Daher kann eine EEG-Überwachung während der Narkoseausleitung Anästhesisten dabei helfen, Patienten zu identifizieren, bei denen ein Risiko für ein PACU-D besteht, noch bevor der Patient vollständig aus der Allgemeinanästhesie erwacht ist. Es bedarf weiterer Forschung, um zu untersuchen, in welchem Maße es möglich ist durch medikamentöse Intervention intraoperative und/ oder postoperative Bandleistungen zu steuern und ob dadurch die neurokognitive Erholung verbessert werden kann.

## 6 Zusammenfassung

Das postoperative Delir (POD) ist eine häufige Komplikation nach Operationen unter Vollnarkose und kann sich bereits im Aufwachraum manifestieren. Angesichts der prognostizierten Zunahme der Inzidenz des POD in unserer alternden Gesellschaft besteht die Notwendigkeit, frühzeitig Patienten mit einem erhöhten Risiko zu identifizieren, da bisher keine spezifische Behandlung verfügbar ist. Neben bekannten, nicht modifizierbaren Risikofaktoren wie dem Alter oder dem funktionellen Status des Patienten, werden auch spezifische Muster im Elektroenzephalogramm (EEG) während der Narkose und des Aufwachens mit einem erhöhten Risiko für ein POD in Verbindung gebracht.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 202 Patienten untersuchten wir den Zusammenhang zwischen intraoperativen EEG-Frequenzmustern und ihren Korrelaten in der Aufwachphase. Darüber hinaus analysierten wir die Beziehung zwischen Burst Suppression, einem Anzeichen für eine zu tiefe Narkose während der Allgemeinanästhesie, und den resultierenden Veränderungen im Aufwach-EEG. Alle Patienten wurden 15 und 60 Minuten nach dem Ende der Narkose mittels CAM-ICU und RASS auf ein Delir im Aufwachraum (PACU-D) gescreent.

Insbesondere die erste Hälfte des Aufwachprozesses korreliert signifikant mit der intraoperativen EEG-Bandleistung. Es besteht eine positive Beziehung, insbesondere in den während der Narkose vorherrschenden Frequenzen um Alpha und Delta. Burst Suppression führt zu niedrigeren absoluten EEG-Amplituden im Bereich von 10 – 30 Hz (Alpha und Beta) in der ersten Hälfte des Aufwachprozesses und zu geringeren relativen Bandleistungen während der gesamten Aufwachphase. Während der ersten Hälfte der Aufwachzeit wurde weniger Alpha- und mehr Delta-Bandleistung festgestellt. In den letzten 50 % der Aufwachzeit zeigte sich eine erhöhte Leistung im Bereich von 4 – 7 Hz (Theta-Bandleistung). Es wurde außerdem eine Korrelation zwischen intraoperativen BSupp und einem PACU-D identifiziert.

Unsere Analysen deuten darauf hin, dass das EEG während der Aufwachphase aus der Allgemeinanästhesie von intraoperativen Bandleistungen abhängig ist. Eine EEG-Überwachung während der Narkose und ihrer Ausleitung kann dabei helfen, Patienten mit einem erhöhten PACU-D-Risiko zu identifizieren, noch bevor sie vollständig aus der Allgemeinanästhesie erwachen. In welchem Ausmaß eine medikamentöse Intervention EEG-Frequenzen verändern und die Inzidenz für ein PACU-D senken kann, gilt es weiter zu erforschen.

## 7 Anhang

### 7.1 Informationsblatt für Patienten

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Schneider

#### *Kann eine Hirnstrommessung (EEG) Verwirrheitszustände nach einer Operation vorhersagen?*

#### **Information für Patienten**

Sehr verehrte Patientin / sehr verehrter Patient!

Bitte lesen Sie dieses Informationsblatt sorgfältig durch. Es enthält wichtige Hinweise zu der oben genannten Studie. Sie können völlig frei entscheiden, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht. Auch können Sie Ihre Teilnahme jederzeit widerrufen. Falls Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden, hat dies keinerlei Einfluss auf Ihre sonstige Behandlung. Vielleicht möchten Sie sich auch erst mit einer / einem Familienangehörigen oder einer / einem Bekannten beraten, bevor Sie über Ihre Teilnahme entscheiden.

#### **1. Zielsetzung der Studie**

Sie werden sich in Kürze einer Operation unterziehen. Für diese Operation ist eine Vollnarkose nötig. Außerdem müssen mehrere Katheter für die Gabe von Medikamenten, Schmerzmitteln, Flüssigkeit und die Überwachung während der Operation bei Ihnen gelegt werden. Nach der Narkose schließt sich eine Überwachung im Aufwachraum und eventuell auf der Intensivstation an.

Nach jeder größeren Operation kann es während der ersten Stunden und Tage zum Auftreten von Verwirrheitszuständen kommen. Diese sind meist vorübergehend, sollten aber trotzdem, wenn möglich vermieden werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können noch keine Empfehlungen ausgesprochen werden, wie diese Verwirrheitszustände sicher zu vermeiden sind. Man vermutet aber, dass bestimmte Muster die eine Hirnstrommessung (EEG) zeigen kann während der Narkose von entscheidender Bedeutung sind und womöglich diese Verwirrheitszustände voraussagen können.

Mit dieser Untersuchung wollen wir zeigen, dass bestimmte während einer Operation gemessene Hirnstrom-Muster (EEG-Muster) Verwirrheitszustände nach der Operation vorhersagen können.

An der Studie sollen während eines Zeitraums von zwei Jahren etwa 250 Patienten teilnehmen.

#### **2. Ablauf der Studie**

Die Studie beginnt mit der Vorbesprechung, in der Sie über die Teilnahme, den Ablauf und die möglichen Risiken dieser Untersuchung aufgeklärt werden. Die Hirnstrom-Messungen

enden bei Ihrer Verlegung in den Aufwachraum. Während ihres Aufenthaltes im Aufwachraum werden Sie weiter beobachtet und zu Ihrem Gesundheitsbefinden befragt.

Die für die Messungen bestimmte Haube mit den Elektroden wird vor Beginn der Narkose aufgesetzt. Die Hirnstrom-Messung ist für Sie mit keinerlei Beeinträchtigung verbunden. Die verwendeten Geräte sind für die Verwendung zugelassen.

Diese Studie hat keinen Einfluss auf den Ablauf und die Dauer Ihrer Narkose. Die Anzahl und Art der Katheter unterscheidet sich nicht von den gewöhnlich für diese Operation verwendeten Methoden zur Überwachung von Patienten.

Die Dauer einer eventuell nötigen Intensivtherapie nach der Operation wird durch die Teilnahme an der Untersuchung nicht beeinflusst. Die Entscheidung, wann Sie den Aufwachraum, die Intensivstation oder das Krankenhaus verlassen können, wird von den Sie dort behandelnden Ärzten gefällt und steht in keinem Zusammenhang mit den im Rahmen dieser Studie durchgeführten Messungen.

### **3. Mögliche Risiken der Studienteilnahme**

Es ergeben sich für Sie bei der Teilnahme an der Studie keine weiteren Risiken im Vergleich zu anderen Patienten mit einem ähnlichen operativen Eingriff. Die für die Narkose verwendeten Medikamente, Katheter und die Geräte zur Hirnstrom-Messung werden in unserer Klinik täglich im Routinebetrieb eingesetzt.

### **4. Verpflichtungen der Studienteilnehmer**

Es ist unbedingt erforderlich, dass Sie den Studienarzt vor Beginn der Studie über bisherige Erkrankungen und von Ihnen eingenommene Medikamente informieren. Bitte geben Sie auch an, ob und wogegen Sie allergisch oder besonders empfindlich sind. Ebenso ist es notwendig, alle während der Studie auftretenden Gesundheitsbeeinträchtigungen, Störungen des Wohlbefindens oder Behandlungsänderungen dem Studienarzt mitzuteilen.

### **5. Kosten**

Die Teilnahme an der klinischen Prüfung ist für Sie mit keinen Kosten verbunden.

### **6. Datenschutz**

Im Rahmen der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Daten (Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Namensinitialen) pseudonymisiert aufgezeichnet und gespeichert. Zur Kennzeichnung Ihres Datensatzes wird jedoch statt Ihres Namens eine Patienten-Nummer verwendet. Auf diese Weise ist es für Unbefugte nahezu unmöglich, einen Zusammenhang zwischen den Daten und Ihrer Person herzustellen. Die Datenauswertung erfolgt entsprechend den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Auch bei der Veröffentlichung der Studienergebnisse wird die Identität der Studienteilnehmer nicht bekannt.

**7. Freiwilligkeit der Teilnahme**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist **freiwillig**. Sie können Ihr Einverständnis zur Teilnahme jederzeit und ohne Nennung von Gründen sowie ohne Nachteile für Ihre anderweitige oder künftige Behandlung zurückziehen. Auch Ihre Studienärztin / Ihr Studienarzt kann Ihre Teilnahme an der Studie beenden, weil sich zum Beispiel Ihr Gesundheitszustand verschlechtert hat oder bei Ihnen eine andere Erkrankung aufgetreten ist.

**8. Neue Erkenntnisse**

Sollten im Verlauf der Studie wichtige neue Erkenntnisse bekannt werden, die Ihr Einverständnis zur Teilnahme beeinflussen könnten, wird Sie Ihre Studienärztin / Ihr Studienarzt sofort darüber informieren.

**9. Weitere Informationen**

Falls Sie Fragen im Zusammenhang mit der Studie haben, wenden Sie sich bitte an:

Frau / Herrn Dr. \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

## 7.2 Einverständniserklärung Patienten

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Schneider

*Kann eine Hirnstrommessung (EEG) Verwirrheitszustände nach einer Operation vorhersagen?*

### Einverständniserklärung für Patienten

Patient	
Geburtsdatum	
Patienten-ID	
Aufklärender Arzt	

Ich bin über Inhalt, Zielsetzung und Ablauf sowie über eventuelle Vor- und Nachteile der oben genannten wissenschaftlichen Untersuchung ausführlich aufgeklärt worden. Die schriftliche Information habe ich erhalten und verstanden. Alle mich interessierenden Fragen über mögliche Vor- und Nachteile sowie spezielle Risiken wurden erschöpfend beantwortet. Ich bin mit den erläuterten Maßnahmen und meiner Teilnahme an der Untersuchung einverstanden. Die Zeit diese Entscheidung zu fällen war ausreichend. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung an der wissenschaftlichen Untersuchung jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Ich weiß, dass die im Rahmen der geplanten Untersuchung erhobenen Daten in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet werden. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind dabei gewährleistet. Mir ist bewusst, dass den Überwachungsbehörden bzw. speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in die Krankenakte zu Kontrollzwecken gestattet wird. Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimme ich auch dieser Offenlegung zu.

München, \_\_\_\_ . \_\_\_\_ .20 \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des Patienten)

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift des aufklärenden Arztes)

### 7.3 Dokumentationsbogen für Datenaufzeichnung

**Kann eine Hirnstrommessung (EEG) Verwirrheitszustände nach einer Operation vorhersagen?**

#### Case Report Form

Patienten ID:	
<b>Allgemeine Informationen</b>	
OP Datum	
Art der OP	
Anästhesist	
<b>Patienteninformationen - präoperativ</b>	
Alter	
Geschlecht	
Gewicht	
Größe	
MMSE Score	
CAM Score	
Medikamente	

Vorerkrankungen / Risikofaktoren:

Asthma bronchiale		COPD		OSAS	
Herzinsuffizienz		Z.n. Myokardinfarkt		art. Hypertonus	
Z.n. Schlaganfall		chron. Schmerzen		Angststörung	
Demenz		Depression		Epilepsie	
Parkinson		PTSD		Schlafstörung	
Tumor- Erkrankung		Niereninsuffizienz		Diabetes mellitus	
Lebererkrankung		HIV		i.v. Drogenabusus	
Tägliche Einnahme Benzodiazepine (innerhalb der letzten 4 Wochen)		Tägliche Einnahme Benzodiazepine (länger als 4 Wochen)		Cannabis-Abusus	
Tägliche Einnahme Opioide (letzte 4 Wochen)		Tägliche Einnahme Opioide (länger als 4 Wochen)			
Alkoholabusus aktuell		Z.n. Alkoholabusus			

:



<u>Narkoseeinleitung</u>		
<b>Zeitpunkt: Patient im OP</b>		
<b>Vitalparameter:</b>	HR	
	BP sys	
	BP dia	
	MAP	
	Sat.	
	Entropie RE	
	Entropie SE	
<b>Zeitpunkt: Einleitung</b>		
Opioid / Dosis	Sufentanil	
	Remifentanil	
Hypnotikum / Dosis	Propofol	
	Thiopental	
Muskelrelaxans / Dosis	Rocuronium	
	(Cis)-Atracurium	
	Mivacurium	
	Succinylcholin	
<b>Zeitpunkt: Intubation</b>		
Atemwegs-Device	LMA	
	ET	

<u>Narkoseaufrechterhaltung</u>		
Hypnotikum	Propofol	
	Sevofluran	
	Desfluran	

<u>OP</u>		
<b>Zeitpunkt: Hautschnitt</b>		
<b>Zeitpunkt: OP Ende</b>		

<u>Narkoseausleitung</u>		
NMB Reversion / Dosis Zeitp.	Sugammadex	
	Neostigmin	
	Glykopyrrolat	
<b>Zeitpunkt: Stop Hypnotikum</b>		
<b>Zeitpunkt: Spontanatmung</b>		
<b>Zeitpunkt: MAC Awake</b>		
<b>Zeitpunkt: OASS &gt;2</b>		

<b>Zeitpunkt: Extubation</b>		
OASS Extubation		
<b>Zeitpunkt: Verlegung aus OP</b>		
		Summendosis
<b>Intraoperative Opioide</b>	Sufentanil	
	Remifentanil	
	Fentanyl	
	Piritramid	
<b>Nicht Opioid Analgetika</b>	Metamizol	
	Paracetamol	

<b><u>Aufwachraum</u></b>		
<b>Zeitpunkt: Aufnahme</b>		
Schmerz NRS Aufnahme		
<b>15 Minuten</b>		
Schmerz NRS		
RASS		
CAM-ICU Score		
Übelkeit		
<b>30 Minuten</b>		
Schmerz NRS		
<b>45 Minuten</b>		
Schmerz NRS		
<b>60 Minuten</b>		
Schmerz NRS		
RASS		
CAM-ICU Score		
<b><u>Schmerztherapie</u></b>		
		Summendosis
Nicht Opioid Analgetika	Metamizol	
	Paracetamol	
	Parecoxib	
Opioid-Analgetika	Piritramid	
	Morphin	
<b>Zeitpunkt: Entlassung AWR</b>		

## 7.4 OAA/S

Observer's Assessment of Alertness/Sedation (OAA/S) scale

Category	Observation	Score Level
responsiveness	responds readily to name spoken in normal tone	5
	lethargic response to name spoken in normal tone	4
	responds only after name is called loudly and/or repeatedly	3
	responds only after mild prodding or shaking	2
	does not respond to mild prodding or shaking	1
speech	normal	5
	mild slowing or thickening	4
	slurring or prominent slowing	3
	few recognizable words	2
facial expression	normal	5
	mild relaxation	4
	marked relaxation (slack jaw)	3
eyes	clear, no ptosis	5
	glazed, or mild ptosis (less than half the eye)	4
	glazed and marked ptosis (half of the eye or more)	3

Quelle: Cok et al., 2008

## Literaturverzeichnis

- (DGAI), D. G. d. A. u. I., & (DIVI), D. I. V. f. I.-u. N. (2020). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020). Retrieved from [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-012I\\_S3\\_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS\\_2021-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-012I_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf)
- Adams, H. A., Kochs, E., & Krier, C. (2001). Heutige Anästhesieverfahren - Versuch einer Systematik. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 36(5), 262-267. doi:10.1055/s-2001-14470
- Aitken, S. J., Blyth, F. M., & Naganathan, V. (2017). Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vascular Medicine*, 22(5), 387-397. doi:10.1177/1358863x17721639
- Akeju, O., Westover, M. B., Pavone, K. J., Sampson, A. L., Hartnack, K. E., Brown, E. N., & Purdon, P. L. (2014). Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology*, 121(5), 990-998. doi:10.1097/aln.0000000000000436
- Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R. D., Aceto, P., Audisio, R., Cherubini, A., Cunningham, C., Dabrowski, W., Forookhi, A., Gitti, N., Immonen, K., Kehlet, H., Koch, S., Kotfis, K., Latronico, N., MacLulich, A. M. J., Mevorach, L., Mueller, A., Neuner, B., Piva, S., Radtke, F., Blaser, A. R., Renzi, S., Romagnoli, S., Schubert, M., Slooter, A. J. C., Tommasino, C., Vasiljewa, L., Weiss, B., Yuerek, F., & Spies, C. D. (2024). Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *European Journal of Anaesthesiology*, 41(2), 81-108. doi:10.1097/eja.0000000000001876
- Ansaloni, L., Catena, F., Chattat, R., Fortuna, D., Franceschi, C., Mascitti, P., & Melotti, R. M. (2010). Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *British Journal of Surgery*, 97(2), 273-280. doi:10.1002/bjs.6843
- Bischofberger, J. (2021). Integrative Leistungen des zentralen Nervensystems. In J. C. Behrends, J. Bischofberger, R. Deutzmann, H. Ehmke, S. Frings, S. Grissmer, M. Hoth, A. Kurtz, J. Leipziger, F. Müller, C. Pedain, J. Rettig, C. Wagner, & E. Wischmeyer (Eds.), *Physiologie* (4 ed., pp. 747-790). Stuttgart: Thieme.
- Brown, E. N., Lydic, R., & Schiff, N. D. (2010). General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*, 363(27), 2638-2650. doi:10.1056/NEJMra0808281
- Card, E., Tomes, C., Lee, C., Wood, J., Nelson, D., Graves, A., Shintani, A., Ely, E. W., Hughes, C., & Pandharipande, P. (2015). Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia*, 115(3), 411-417. doi:https://doi.org/10.1093/bja/aeu442
- Chaiwat, O., Chanidnuan, M., Pancharoen, W., Vijitmal, K., Danpornprasert, P., Toaditthep, P., & Thanakiattiwibun, C. (2019). Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores. *BMC Anesthesiology*, 19(1), 39. doi:10.1186/s12871-019-0694-x

- Chan, M. T. V., Hedrick, T. L., Egan, T. D., García, P. S., Koch, S., Purdon, P. L., Ramsay, M. A., Miller, T. E., McEvoy, M. D., & Gan, T. J. (2020). American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on the Role of Neuromonitoring in Perioperative Outcomes: Electroencephalography. *Anesthesia and Analgesia*, 130(5), 1278-1291. doi:10.1213/ane.0000000000004502
- Chander, D., García, P. S., MacColl, J. N., Illing, S., & Sleight, J. W. (2014). Electroencephalographic variation during end maintenance and emergence from surgical anesthesia. *PLoS One*, 9(9), e106291. doi:10.1371/journal.pone.0106291
- Cui, V., Tedeschi, C. M., Kronzer, V. L., McKinnon, S. L., & Avidan, M. S. (2017). Protocol for an observational study of delirium in the post-anaesthesia care unit (PACU) as a potential predictor of subsequent postoperative delirium. *BMJ Open*, 7(7), e016402. doi:10.1136/bmjopen-2017-016402
- Dahmani, S., Delivet, H., & Hilly, J. (2014). Emergence delirium in children: an update. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 27(3), 309-315. doi:10.1097/aco.0000000000000076
- Deiner, S., Lin, H. M., Bodansky, D., Silverstein, J., & Sano, M. (2014). Do stress markers and anesthetic technique predict delirium in the elderly? *Dementia Geriatric Cognitive Disorder*, 38(5-6), 366-374. doi:10.1159/000363762
- Deiner, S., Luo, X., Silverstein, J. H., & Sano, M. (2015). Can Intraoperative Processed EEG Predict Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly? *Clinical Therapeutics*, 37(12), 2700-2705. doi:10.1016/j.clinthera.2015.11.004
- Destatis. (2022). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller). Retrieved from
- Draguhn, A. (2019). Höhere zentralnervöse Funktion: Allgemeine Physiologie und funktionelle Untersuchung des ZNS In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Eds.), *Physiologie des Menschen* (32 ed., pp. 791-804). Berlin: Springer.
- Ely, E. W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S. M., Harrell, J., Frank E., Inouye, S. K., Bernard, G. R., & Dittus, R. S. (2004). Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*, 291(14), 1753-1762. doi:10.1001/jama.291.14.1753
- Evered, L., Silbert, B., Knopman, D. S., Scott, D. A., DeKosky, S. T., Rasmussen, L. S., Oh, E. S., Crosby, G., Berger, M., & Eckenhoff, R. G. (2018). Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *British Journal of Anaesthesia*, 121(5), 1005-1012. doi:10.1016/j.bja.2017.11.087
- Fang, P. P., Shang, Z. X., Xu, J., Hu, J., Zhang, S. C., Fan, Y. G., Lu, Y., Liu, X. S., & Maze, M. (2023). Contribution of intraoperative electroencephalogram suppression to frailty-associated postoperative delirium: mediation analysis of a prospective surgical cohort. *British Journal of Anaesthesia*, 130(2), e263-e271. doi:10.1016/j.bja.2022.11.002
- Feyissa, A. M., & Tatum, W. O. (2019). Chapter 7 - Adult EEG. In K. H. Levin & P. Chauvel (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (160 ed., Vol. 160, pp. 103-124). Amsterdam: Elsevier.

- Fleischmann, A., Georgii, M. T., Schuessler, J., Schneider, G., Pilge, S., & Kreuzer, M. (2023). Always Assess the Raw Electroencephalogram: Why Automated Burst Suppression Detection May Not Detect All Episodes. *Anesthesiology and Analgesy*, 136(2), 346-354. doi:10.1213/ane.0000000000006098
- Fritz, B. A., King, C. R., Ben Abdallah, A., Lin, N., Mickle, A. M., Budelier, T. P., Oberhaus, J., Park, D., Maybrier, H. R., Wildes, T. S., Avidan, M. S., Apakama, G., Aranake-Chrisinger, A., Bolzenius, J., Burton, J., Cui, V., Emmert, D. A., Goswami, S., Graetz, T. J., Gupta, S., Jordan, K., Kronzer, A., McKinnon, S. L., Muench, M. R., Murphy, M. R., Palanca, B. J., Patel, A., Spencer, J. W., Stevens, T. W., Strutz, P., Tedeschi, C. M., Torres, B. A., Trammel, E. R., Upadhyayula, R. T., Winter, A. C., Jacobsohn, E., Fong, T., Gallagher, J., Inouye, S. K., Schmitt, E. M., Somerville, E., Stark, S., Lenze, E. J., Melby, S. J., & Tappenden, J. (2020). Preoperative Cognitive Abnormality, Intraoperative Electroencephalogram Suppression, and Postoperative Delirium: A Mediation Analysis. *Anesthesiology*, 132(6), 1458-1468. doi:10.1097/aln.0000000000003181
- Fritz, B. A., Maybrier, H. R., & Avidan, M. S. (2018). Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia*, 121(1), 241-248. doi:10.1016/j.bja.2017.10.024
- Gaskell, A., Pullon, R., Hight, D., Termaat, J., Mans, G., Voss, L., Kreuzer, M., Schmid, S., Kratzer, S., Rodriguez, A., Schneider, G., Garcia, P., & Sleigh, J. (2019). Modulation of frontal EEG alpha oscillations during maintenance and emergence phases of general anaesthesia to improve early neurocognitive recovery in older patients: protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 20(1), 146. doi:10.1186/s13063-019-3178-x
- Giattino, C. M., Gardner, J. E., Sbahi, F. M., Roberts, K. C., Cooter, M., Moretti, E., Browndyke, J. N., Mathew, J. P., Woldorff, M. G., Berger, M., T. M.-P. I., Berger, M., Brigman, B. E., Browndyke, J. N., Bullock, W. M., Carter, J., Chapman, J., Colin, B., Cooter, M., D'Amico, T. A., DeOrio, J. K., Esclamado, R. M., Ferrandino, M. N., Gadsden, J., Garrigues, G. E., Grant, S., Guercio, J., Gupta, D., Habib, A., Harpole, D. H., Hartwig, M. G., Iboaya, E., Inman, B. A., Khan, A., Lagoo-Deenadayalan, S., Lee, P. S., Lee, W. T., Lemm, J., Levinson, H., Mantyh, C., Mathew, J., McDonagh, D. L., Migaly, J., Mithani, S. K., Moretti, E., Moul, J. W., Newman, M. F., Ohlendorf, B., Perez, A., Peterson, A. C., Preminger, G. M., Quinones, Q., Robertson, C. N., Roman, S. A., Runyon, S., Sandler, A., Sbahi, F. M., Scheri, R. P., Smith, S. K., Talbot, L., Thacker, J. K. M., Thomas, J., Tong, B. C., Vaslef, S. N., Waldron, N., Wang, X., & Young, C. (2017). Intraoperative Frontal Alpha-Band Power Correlates with Preoperative Neurocognitive Function in Older Adults. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 11(24). doi:10.3389/fnsys.2017.00024
- Gusmao-Flores, D., Salluh, J. I. F., Chalhub, R. Á., & Quarantini, L. C. (2012). The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical Care*, 16(4), 115-125. doi:10.1186/cc11407
- Gutierrez, R., Egaña, J. I., Saez, I., Reyes, F., Briceño, C., Venegas, M., Lavado, I., & Penna, A. (2019). Intraoperative Low Alpha Power in the Electroencephalogram Is Associated With Postoperative Subsyndromal Delirium. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 13, 56. doi:10.3389/fnsys.2019.00056

- Hagihira, S. (2015). Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis. *British Journal of Anaesthesia*, 115, 27-31. doi:<https://doi.org/10.1093/bja/aev212>
- Hayhurst, C. J., Pandharipande, P. P., & Hughes, C. G. (2016). Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology*, 125(6), 1229-1241. doi:10.1097/aln.0000000000001378
- Hernandez, B. A., Lindroth, H., Rowley, P., Boncyk, C., Raz, A., Gaskell, A., García, P. S., Sleigh, J., & Sanders, R. D. (2017). Post-anaesthesia care unit delirium: incidence, risk factors and associated adverse outcomes. *British Journal of Anaesthesia*, 119(2), 288-290. doi:10.1093/bja/aex197
- Hesse, S., Kreuzer, M., Hight, D., Gaskell, A., Devari, P., Singh, D., Taylor, N. B., Whalin, M. K., Lee, S., Sleigh, J. W., & García, P. S. (2019). Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *British Journal of Anaesthesia*, 122(5), 622-634. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.016>
- Hick, C., & Hick, A. (2013). *Kurzlehrbuch Physiologie* (Vol. 7). München: Urban&Fischer.
- Hight, D., Ehrhardt, A., Lersch, F., Luedi, M. M., Stüber, F., & Kaiser, H. A. (2024). Lower alpha frequency of intraoperative frontal EEG is associated with postoperative delirium: A secondary propensity-matched analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 93, 111343. doi:10.1016/j.jclinane.2023.111343
- Hight, D., Voss, L. J., Garcia, P. S., & Sleigh, J. (2017). Changes in Alpha Frequency and Power of the Electroencephalogram during Volatile-Based General Anesthesia. *Frontier in Systems Neuroscience*, 11, 36. doi:10.3389/fnsys.2017.00036
- Hight, D. F., Dadok, V. M., Szeri, A. J., García, P. S., Voss, L., & Sleigh, J. W. (2014). Emergence from general anesthesia and the sleep-manifold. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(146). doi:10.3389/fnsys.2014.00146
- Hight, D. F., Sleigh, J., Winders, J. D., Voss, L. J., Gaskell, A. L., Rodriguez, A. D., & García, P. S. (2018). Inattentive Delirium vs. Disorganized Thinking: A New Axis to Subcategorize PACU Delirium. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 12, 22. doi:10.3389/fnsys.2018.00022
- Hua, Y., Chen, S., Xiong, X., Lin, C., Li, D., & Tu, P. (2022). Risk factors for postoperative delirium in elderly urological patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 101(38), e30696. doi:10.1097/md.00000000000030696
- Inouye, S. K., Marcantonio, E. R., Kosar, C. M., Tommet, D., Schmitt, E. M., Trivison, T. G., Saczynski, J. S., Ngo, L. H., Alsop, D. C., & Jones, R. N. (2016). The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement*, 12(7), 766-775. doi:10.1016/j.jalz.2016.03.005
- Jia, Y., Jin, G., Guo, S., Gu, B., Jin, Z., Gao, X., & Li, Z. (2014). Fast-track surgery decreases the incidence of postoperative delirium and other complications in elderly patients with colorectal carcinoma. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 399(1), 77-84. doi:10.1007/s00423-013-1151-9

- Jiang, J.-L., Zhang, L., He, L.-L., Yu, H., Li, X.-F., Dai, S.-H., & Yu, H. (2023). Volatile Versus Total Intravenous Anesthesia on Postoperative Delirium in Adult Patients Undergoing Cardiac Valve Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesia & Analgesia*, 136(1), 60-69. doi:10.1213/ane.0000000000006257
- Jin, Z., Hu, J., & Ma, D. (2020). Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *British Journal of Anaesthesia*, 125(4), 492-504. doi:10.1016/j.bja.2020.06.063
- Jo, J.-Y., Jung, K.-W., Kim, H.-J., Park, S.-U., Park, H., Ku, S., & Choi, S.-S. (2019). Effect of Total Intravenous Anesthesia vs Volatile Induction With Maintenance Anesthesia on Emergence Agitation After Nasal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 145(2), 117-123. doi:10.1001/jamaoto.2018.3097
- Kalisvaart, K. J., Vreeswijk, R., de Jonghe, J. F., van der Ploeg, T., van Gool, W. A., & Eikelenboom, P. (2006). Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(5), 817-822. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00704.x
- Kanaya, A. (2016). Emergence agitation in children: risk factors, prevention, and treatment. *Journal of Anesthesia*, 30(2), 261-267. doi:10.1007/s00540-015-2098-5
- Karageorgos, V., Mevorach, L., Silvetti, M., & Bilotta, F. (2023). Preoperative Risk Factors Associated with Increased Incidence of Postoperative Delirium: Systematic Review of Qualified Clinical Studies. *Geriatrics*, 8(1), 24. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2308-3417/8/1/24>
- Kim, E. M., Li, G., & Kim, M. (2020). Development of a Risk Score to Predict Postoperative Delirium in Patients With Hip Fracture. *Anesthesia & Analgesia*, 130(1), 79-86. doi:10.1213/ane.0000000000004386
- Koch, S., Blankertz, B., Windmann, V., Spies, C., Radtke, F. M., & Röhr, V. (2023). Desflurane is risk factor for postoperative delirium in older patients' independent from intraoperative burst suppression duration. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1067268. doi:10.3389/fnagi.2023.1067268
- Koch, S., Stegherr, A. M., Rupp, L., Kruppa, J., Prager, C., Kramer, S., Fahlenkamp, A., & Spies, C. (2019). Emergence delirium in children is not related to intraoperative burst suppression - prospective, observational electrography study. *BMC Anesthesiology*, 19(1), 146. doi:10.1186/s12871-019-0819-2
- Kosar, C. M., Tabloski, P. A., Trivison, T. G., Jones, R. N., Schmitt, E. M., Puella, M. R., Inloes, J. B., Saczynski, J. S., Marcantonio, E. R., Meagher, D., Reid, M. C., & Inouye, S. K. (2014). Effect of preoperative pain and depressive symptoms on the risk of postoperative delirium: a prospective cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 1(6), 431-436. doi:[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00006-6)
- Kratzer, S., Schneider, M., Obert, D. P., Schneider, G., García, P. S., & Kreuzer, M. (2020). Age-Related EEG Features of Bursting Activity During Anesthetic-Induced Burst Suppression. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14, 599962. doi:10.3389/fnsys.2020.599962



- Large, M. C., Reichard, C., Williams, J. T., Chang, C., Prasad, S., Leung, Y., DuBeau, C., Bales, G. T., & Steinberg, G. D. (2013). Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy. *Urology*, 81(1), 123-128. doi:10.1016/j.urology.2012.07.086
- Lee, S. H., & Lim, S. W. (2020). Risk factors for postoperative delirium after colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 35(3), 433-444. doi:10.1007/s00384-019-03498-6
- Lee, S. J., & Sung, T. Y. (2020). Emergence agitation: current knowledge and unresolved questions. *Korean Journal of Anesthesiology*, 73(6), 471-485. doi:10.4097/kja.20097
- Leotsakos, I., Katafigiotis, I., Gofrit, O. N., Duvdevani, M., & Mitropoulos, D. (2019). Postoperative Delirium after Urological Surgery: A Literature Review. *Current Urology*, 13(3), 133-140. doi:10.1159/000499280
- Lepou  , C., Lautner, C. A., Liu, L., Gomis, P., & Leon, A. (2006). Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia*, 96(6), 747-753. doi:10.1093/bja/ael094
- Li, T., Li, J., Yuan, L., Wu, J., Jiang, C., Daniels, J., Mehta, R. L., Wang, M., Yeung, J., Jackson, T., Melody, T., Jin, S., Yao, Y., Wu, J., Chen, J., Smith, F. G., & Lian, Q. (2022). Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *JAMA*, 327(1), 50-58. doi:10.1001/jama.2021.22647
- Luetz, A., Heymann, A., Radtke, F. M., Chenitir, C., Neuhaus, U., Nachtigall, I., von Dossow, V., Marz, S., Eggers, V., Heinz, A., Wernecke, K. D., & Spies, C. D. (2010). Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Critical Care Medicine*, 38(2), 409-418. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cabb42
- Luo, N., Li, L. Y., Ye, C. Y., Liu, X. Y., Wang, L., & Wang, E. (2023). The correlation between burst suppression on electroencephalogram during laparoscopic surgery and emergence delirium in elderly patients. *National Medical Journal of China*, 103(41), 3263-3267. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20230630-01115
- Lutz, R., Müller, C., Dragovic, S., Schneider, F., Ribbe, K., Anders, M., Schmid, S., García, P. S., Schneider, G., Kreuzer, M., & Kratzer, S. (2022). The absence of dominant alpha-oscillatory EEG activity during emergence from delta-dominant anesthesia predicts neurocognitive impairment- results from a prospective observational trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 82, 110949. doi:https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110949
- MacKenzie, K. K., Britt-Spells, A. M., Sands, L. P., & Leung, J. M. (2018). Processed Electroencephalogram Monitoring and Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*, 129(3), 417-427. doi:10.1097/aln.0000000000002323
- Maldonado, J. R. (2018). Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), 1428-1457. doi:https://doi.org/10.1002/gps.4823

- Miller, D., Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Schofield-Robinson, O. J., Shelton, C. L., Alderson, P., & Smith, A. F. (2018a). Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Systematic Review*, 8(8), Cd012317. doi:10.1002/14651858.CD012317.pub2
- Miller, D., Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Schofield-Robinson, O. J., Shelton, C. L., Alderson, P., & Smith, A. F. (2018b). Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 8(8). doi:10.1002/14651858.CD012317.pub2
- Moody, O. A., Zhang, E. R., Vincent, K. F., Kato, R., Melonakos, E. D., Nehs, C. J., & Solt, K. (2021). The Neural Circuits Underlying General Anesthesia and Sleep. *Anesthesia and Analgesia*, 132(5), 1254-1264. doi:10.1213/ane.00000000000005361
- Muhlhofer, W. G., Zak, R., Kamal, T., Rizvi, B., Sands, L. P., Yuan, M., Zhang, X., & Leung, J. M. (2017). Burst-suppression ratio underestimates absolute duration of electroencephalogram suppression compared with visual analysis of intraoperative electroencephalogram. *British Journal of Anaesthesia*, 118(5), 755-761. doi:10.1093/bja/aex054
- Neufeld, K. J., Leoutsakos, J.-M. S., Sieber, F. E., Wanamaker, B. L., Gibson Chambers, J. J., Rao, V., Schretlen, D. J., & Needham, D. M. (2013). Outcomes of Early Delirium Diagnosis After General Anesthesia in the Elderly. *Anesthesia & Analgesia*, 117(2), 471-478. doi:10.1213/ANE.0b013e3182973650
- Neufeld, K. J., Leoutsakos, J. S., Sieber, F. E., Joshi, D., Wanamaker, B. L., Rios-Robles, J., & Needham, D. M. (2013). Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *British Journal of Anaesthesiology*, 111(4), 612-618. doi:10.1093/bja/aet167
- Neuman, M. D., Feng, R., Carson, J. L., Gaskins, L. J., Dillane, D., Sessler, D. I., Sieber, F., Magaziner, J., Marcantonio, E. R., Mehta, S., Menio, D., Ayad, S., Stone, T., Papp, S., Schwenk, E. S., Elkassabany, N., Marshall, M., Jaffe, J. D., Luke, C., Sharma, B., Azim, S., Hymes, R. A., Chin, K. J., Sheppard, R., Perlman, B., Sappenfield, J., Hauck, E., Hoefl, M. A., Giska, M., Ranganath, Y., Tedore, T., Choi, S., Li, J., Kwofie, M. K., Nader, A., Sanders, R. D., Allen, B. F. S., Vlassakov, K., Kates, S., Fleisher, L. A., Dattilo, J., Tierney, A., Stephens-Shields, A. J., & Ellenberg, S. S. (2021). Spinal Anesthesia or General Anesthesia for Hip Surgery in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 385(22), 2025-2035. doi:10.1056/NEJMoa2113514
- Noimark, D. (2009). Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age and Ageing*, 38(4), 368-373. doi:10.1093/ageing/afp024
- Nunes, R. R., Chaves, I. M., de Alencar, J. C., Franco, S. B., de Oliveira, Y. G., & de Menezes, D. G. (2012). Bispectral index and other processed parameters of electroencephalogram: an update. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 62(1), 105-117. doi:10.1016/s0034-7094(12)70109-5
- O'Gara, B. P., Gao, L., Marcantonio, E. R., & Subramaniam, B. (2021). Sleep, Pain, and Cognition: Modifiable Targets for Optimal Perioperative Brain Health. *Anesthesiology*, 135(6), 1132-1152. doi:10.1097/aln.0000000000004046

- Ocklitz, E. (2015). Arbeitstechniken: Allgemeinanästhesieverfahren. In R. Schäfer & P. Söding (Eds.), *Klinikleitfaden Anästhesie* (7 ed., pp. 95-98). München: Elsevier Urban&Fischer.
- Pawar, N., & Barreto Chang, O. L. (2022). Burst Suppression During General Anesthesia and Postoperative Outcomes: Mini Review. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15. doi:10.3389/fnsys.2021.767489
- Pedemonte, J. C., Plummer, G. S., Chamadia, S., Locascio, J. J., Hahm, E., Ethridge, B., Gitlin, J., Ibalá, R., Mekonnen, J., Colon, K. M., Westover, M. B., D'Alessandro, D. A., Tolis, G., Houle, T., Shelton, K. T., Qu, J., & Akeju, O. (2020). Electroencephalogram Burst-suppression during Cardiopulmonary Bypass in Elderly Patients Mediates Postoperative Delirium. *Anesthesiology*, 133(2), 280-292. doi:10.1097/aln.0000000000003328
- Purdon, P. L., Pavone, K. J., Akeju, O., Smith, A. C., Sampson, A. L., Lee, J., Zhou, D. W., Solt, K., & Brown, E. N. (2015). The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 115, i46-i57. doi:https://doi.org/10.1093/bja/aev213
- Purdon, P. L., Pierce, E. T., Mukamel, E. A., Prerau, M. J., Walsh, J. L., Wong, K. F., Salazar-Gomez, A. F., Harrell, P. G., Sampson, A. L., Cimenser, A., Ching, S., Kopell, N. J., Tavares-Stoeckel, C., Habeeb, K., Merhar, R., & Brown, E. N. (2013). Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *PNAS*, 110(12), 1142-1151. doi:10.1073/pnas.1221180110
- Purdon, P. L., Sampson, A., Pavone, K. J., & Brown, E. N. (2015). Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology*, 123(4), 937-960. doi:10.1097/aln.0000000000000841
- Radtke, F. M., Franck, M., MacGuill, M., Seeling, M., Lütz, A., Westhoff, S., Neumann, U., Wernecke, K. D., & Spies, C. D. (2010). Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, 27(5), 411-416. doi:10.1097/EJA.0b013e3283335cee
- Ren, S., Zang, C., Yuan, F., Yan, X., Zhang, Y., Yuan, S., Sun, Z., & Lang, B. (2023). Correlation between burst suppression and postoperative delirium in elderly patients: a prospective study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(9), 1873-1879. doi:10.1007/s40520-023-02460-5
- Saller, T., Hubig, L., Seibold, H., Schroeder, Z., Wang, B., Groene, P., Pernecky, R., von Dossow, V., & Hinske, L. C. (2022). Association between post-operative delirium and use of volatile anesthetics in the elderly: A real-world big data approach. *Journal of Clinical Anesthesia*, 83, 110957. doi:10.1016/j.jclinane.2022.110957
- Schultz, A., Grouven, U., Zander, I., Beger, F. A., Siedenberg, M., & Schultz, B. (2004). Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(1), 27-34. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00258.x
- Shao, Y. R., Kahali, P., Houle, T. T., Deng, H., Colvin, C., Dickerson, B. C., Brown, E. N., & Purdon, P. L. (2020). Low Frontal Alpha Power Is Associated With the Propensity for Burst Suppression: An Electroencephalogram Phenotype for a "Vulnerable Brain". *Anesthesiology and Analgesie*, 131(5), 1529-1539. doi:10.1213/ane.0000000000004781

- Sharma, P. T., Sieber, F. E., Zakriya, K. J., Pauldine, R. W., Gerold, K. B., Hang, J., & Smith, T. H. (2005). Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. *Anesthesia and Analgesia*, 101(4), 1215-1220. doi:10.1213/01.ane.0000167383.44984.e5
- Shortal, B. P., Hickman, L. B., Mak-McCully, R. A., Wang, W., Brennan, C., Ung, H., Litt, B., Tarnal, V., Janke, E., Picton, P., Blain-Moraes, S., Maybrier, H. R., Muench, M. R., Lin, N., Avidan, M. S., Mashour, G. A., McKinstry-Wu, A. R., Kelz, M. B., Palanca, B. J., & Proekt, A. (2019). Duration of EEG suppression does not predict recovery time or degree of cognitive impairment after general anaesthesia in human volunteers. *Br J Anaesth*, 123(2), 206-218. doi:10.1016/j.bja.2019.03.046
- Shu, A. H., Wang, Q., & Chen, X. B. (2015). Effect of different depths of anesthesia on postoperative cognitive function in laparoscopic patients: a randomized clinical trial. *Current Medical Research & Opinion*, 31(10), 1883-1887. doi:10.1185/03007995.2015.1075968
- Soehle, M., Dittmann, A., Ellerkmann, R. K., Baumgarten, G., Putensen, C., & Guenther, U. (2015). Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiology*, 15, 61. doi:10.1186/s12871-015-0051-7
- Striebel, H. W. (2020). *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin* (10 ed.). Stuttgart: Thieme.
- Subramaniam, B., Shankar, P., Shaefi, S., Mueller, A., O’Gara, B., Banner-Goodspeed, V., Gallagher, J., Gasangwa, D., Patxot, M., Packiasabapathy, S., Mathur, P., Eikermann, M., Talmor, D., & Marcantonio, E. R. (2019). Effect of Intravenous Acetaminophen vs Placebo Combined With Propofol or Dexmedetomidine on Postoperative Delirium Among Older Patients Following Cardiac Surgery: The DEXACET Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(7), 686-696. doi:10.1001/jama.2019.0234
- Tai, S., Xu, L., Zhang, L., Fan, S., & Liang, C. (2015). Preoperative risk factors of postoperative delirium after transurethral prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(3), 4569-4574.
- Tang, J., Chen, L., White, Paul F., Watcha, Mehernoor F., Wender, Ronald H., Naruse, R., Kariger, R., & Sloninsky, A. (1999). Recovery Profile, Costs, and Patient Satisfaction with Propofol and Sevoflurane for Fast-track Office-based Anesthesia. *Anesthesiology*, 91(1), 253-261. doi:10.1097/00000542-199907000-00034
- Tognoni, P., Simonato, A., Robutti, N., Pisani, M., Cataldi, A., Monacelli, F., Carmignani, G., & Odetti, P. (2011). Preoperative risk factors for postoperative delirium (POD) after urological surgery in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52(3), 166-169. doi:10.1016/j.archger.2010.10.021
- Weinstein, S. M., Poultsides, L., Baaklini, L. R., Mörwald, E. E., Cozowicz, C., Saleh, J. N., Arrington, M. B., Poeran, J., Zubizarreta, N., & Memtsoudis, S. G. (2018). Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors. *British Journal of Anaesthesia*, 120(5), 999-1008. doi:https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.12.046

- Wildes, T. S., Mickle, A. M., Ben Abdallah, A., Maybrier, H. R., Oberhaus, J., Budelier, T. P., Kronzer, A., McKinnon, S. L., Park, D., Torres, B. A., Graetz, T. J., Emmert, D. A., Palanca, B. J., Goswami, S., Jordan, K., Lin, N., Fritz, B. A., Stevens, T. W., Jacobsohn, E., Schmitt, E. M., Inouye, S. K., Stark, S., Lenze, E. J., & Avidan, M. S. (2019). Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(5), 473-483. doi:10.1001/jama.2018.22005
- Xará, D., Silva, A., Mendonça, J., & Abelha, F. (2013). Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the Postanesthesia Care Unit. *Journal of Clinical Anesthesia*, 25(6), 439-446. doi:10.1016/j.jclinane.2013.02.011
- Yoshimura, M., Shiramoto, H., Morimoto, Y., & Koga, M. (2022). Comparison of total intravenous with inhalational anesthesia in terms of postoperative delirium and complications in older patients: a nationwide population-based study. *Journal of Anesthesia*, 36(6), 698-706. doi:10.1007/s00540-022-03101-3
- Yu, D., Chai, W., Sun, X., & Yao, L. (2010). Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 57(9), 843-848. doi:10.1007/s12630-010-9338-9
- Zhang, Y., He, S. T., Nie, B., Li, X. Y., & Wang, D. X. (2020). Emergence delirium is associated with increased postoperative delirium in elderly: a prospective observational study. *Journal of Anesthesia*, 34(5), 675-687. doi:10.1007/s00540-020-02805-8
- Zhao, S., Han, L., Zhou, R., Huang, S., Wang, Y., Xu, F., Shu, S., Xia, L., & Chen, X. (2021). Electroencephalogram Signatures of Agitation Induced by Sevoflurane and Its Association With Genetic Polymorphisms. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 678185. doi:10.3389/fmed.2021.678185
- Zoremba, N., Coburn, M., & Schälte, G. (2018). Delir beim Intensivpatienten. *Der Anaesthesist*, 67(11), 811-820. doi:10.1007/s00101-018-0497-3
- Zschocke, S., & Hansen, H.-C. (2012). *Klinische Elektroenzephalographie* (3 ed.). Berlin: Springer.

## Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Stephan Kratzer und Herrn PD Dr. Matthias Kreuzer für die Unterstützung und die motivierende Betreuung. Lieber Stephan, Lieber Matthias, bei Fragen und Problemen wart ihr stets erreichbar und standet mir während der gesamten Zeit mit wertvollen Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können. Danke dafür!

Herzlicher Dank gilt auch den Kollegen der Abteilung für Anästhesie sowie Urologie am Klinikum rechts der Isar. Sie unterstützten uns mit viel Geduld bei den Messungen während und nach den Narkosen.

Ein großer Dank geht an Rieke Lutz. Liebe Rieke, ohne dich gäbe es diese Arbeit nicht. Danke für die Vermittlung und Danke für die Unterstützung während des gesamten Studiums und darüber hinaus. Ohne dich an meiner Seite hätte ich das alles niemals so gut gemeistert.

Liebe Mama, Lieber Papa, Danke, dass ihr mich schon immer meinen eigenen Weg gehen habt lassen und mich dabei stets unterstützt habt. Ihr habt immer an mich geglaubt, selbst wenn mein Weg nicht immer geradlinig verlief. Danke dafür!

Liebe Sophie, Vreni, Nadi und Jana, Danke für die unermüdliche Unterstützung während des Studiums und der Schreibphase und vielen Dank für die Korrektur. Ihr habt immer ein offenes Ohr für mich. Es bedeutet mir viel, solch großartige Freundinnen an meiner Seite zu haben, auf die ich mich immer verlassen kann.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Partner bedanken. Lieber Christian, ohne dich wäre vieles nicht möglich gewesen. Danke für die selbstverständliche Unterstützung auf meinem Lebensweg. Du hältst mir stets den Rücken frei, damit ich genug Zeit habe alle meine Ziele zu erreichen - insbesondere seitdem wir eine kleine Familie sind. Herzlichen Dank für alles!