



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Untersuchungen der intraoperativen EEG-Suppression

1. Widersprüchliche Zusammenhänge zwischen Burst-Suppression und State Entropie
2. Reduktion intraoperativer Burst Suppression Ratio durch gezielte anästhesiologische Interventionen

Marie-Therese Georgii

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Gerhard Schneider
2. apl. Prof. Dr. Mark Mühlau
3. Prof. Dr. Peter Tassani-Prell

Die Dissertation wurde am 10.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.10.2022 angenommen.

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. G. Schneider)

Publikationsbasierte Doktorarbeit

Untersuchungen der intraoperativen EEG-Suppression

1. Widersprüchliche Zusammenhänge zwischen Burst-Suppression und State Entropie
2. Reduktion intraoperativer Burst Suppression Ratio durch gezielte anästhesiologische Interventionen

Marie-Therese Georgii

Zusammenfassung

Der Fokus der Promotion liegt auf „Burst Suppression“ (BSupp), einem elektroenzephalographischen (EEG) Muster, das durch intraoperatives EEG-Monitoring detektiert wird. BSupp ist ein nicht physiologisches EEG-Muster, das unter anderem als Indikator für eine „zu tiefe“ Narkose gesehen wird.

Eine *retrospektive Datenanalyse* zeigte, dass gängige intraoperativ eingesetzte EEG-Monitore nicht selten widersprüchliche Narkoseindizes detektieren.

Eine *Interventionsstudie* analysierte, dass durch gezielte Interventionen BSupp suffizient reduziert werden kann.

English

This dissertation focuses on burst suppression (BSupp), an electroencephalographic (EEG) pattern, detected by intraoperative EEG monitoring. BSupp is a non-physiological EEG pattern that has often been attributed as an indicator of "too deep" anaesthesia.

A retrospective data analysis showed that commonly used intraoperative EEG monitors frequently detect contradictory anaesthetic/hypnotic indices.

An interventional clinical trial analysed that BSupp can be reduced by targeted interventions.

Unterschriften:

(Betreuer: Prof. Gerhard Schneider)

(Doktorandin: Marie-Therese Georgii)

Titelblatt	
Zusammenfassung	3
Inhaltsverzeichnis	
1. Einleitung	6
1.1. Intraoperative Überwachung der Narkosetiefe	7
1.2. SE/RE- und BSR-Algorithmus des Entropy Moduls	9
1.3. Burst-Suppression(-Ratio) und ihre klinische Relevanz	10
1.4. Intraoperative Hypotonie	11
1.5. Postoperative neurokognitive Defizite	12
2. Studienziele - Fragestellungen	14
2.1. Burst Suppression und State Entropie – nicht plausible, widersprüchliche Kombinationen?	14
2.2. Kann durch anästhesiologische Interventionen die totale, kumulative Burst-Suppression-Ratio während der Allgemeinanästhesie reduziert werden?	14
3. Methoden	15
3.1. Ethik	15
3.2. Zielgrößen	15
3.3. Patientenauswahl – Ein-/Ausschlusskriterien	15
3.4. Datenerhebung	16
3.4.1. Das Patient Data Management System (PDMS)	16
3.4.2. Erfasste Parameter	17
3.4.3. 10-Kanal-Elektroenzephalogramm (NIM-Eclipse-System, Medtronic, Irland)	19
3.4.4. Delir – Diagnostikum	20
3.5. Untersuchungsdesign und Vorgehen	21
3.6. Detaillierter Studienablauf der Interventionsstudie	23
3.7. Statistik	24

4.	Die relevantesten Ergebnisse in Kurzfassung	26
<hr/>		
5.	Diskussion	28
<hr/>		
5.1.	Allgemeine Aspekte zum intraoperativen Neuromonitoring	28
5.2.	BSR-Detektion und die technischen Limitationen	28
5.3.	BSR und mögliche intraoperative Triggerfaktoren	30
5.4.	Burst Suppression und postoperative neurokognitive Störungen	32
6.	Schlussfolgerungen/Fazit	34
<hr/>		
7.	Verzeichnisse	35
<hr/>		
7.1.	Abkürzungen	35
7.2.	Literaturverzeichnis	36
7.3.	Abbildungsverzeichnis	40
8.	Publikationen	41
<hr/>		
8.1.	<i>Zusammenfassung</i> der Publikation unter Hervorhebung der individuellen Leistungsbeiträge - <i>European Journal of Anaesthesiology</i>	41
8.2.	<i>Original Article</i> – <i>European Journal of Anaesthesiology</i>	42
8.3.	<i>Zusammenfassung</i> der Publikation unter Hervorhebung der individuellen Leistungsbeiträge - <i>Frontiers in Systems Neuroscience</i>	69
8.4.	<i>Original Research Article</i> – <i>Frontiers in Systems Neuroscience</i>	70
9.	Danksagung	98
<hr/>		
10.	Lebenslauf	99
<hr/>		

1. Einleitung

Neben klinischen Surrogatparametern wie Blutdruck, Herzfrequenz, Pupillengröße, Schwitzen oder Tränenfluss hat sich im Laufe der letzten Jahrzehnte zunehmend eine direkte Überwachung der Narkosetiefe mit Hilfe der Elektroenzephalografie (EEG) unter Allgemeinanästhesie etablieren können. Mittels entsprechender Hard- und Software kann intraoperativ EEG erfasst und verarbeitet werden. Spezifische Monitore, die einen prozessierten EEG-Narkosetiefeindex berechnen, ermöglichen es auch demjenigen, der ungeübt in der Interpretation des EEG ist, die Wirkung von Anästhetika am Gehirn abschätzen, beziehungsweise eine Einschätzung der Narkosetiefe des Patienten anhand des angezeigten Index zu treffen. [3]

Diese intraoperative neurologische Überwachungsmöglichkeit motivierte zahlreiche Untersucher, die verschiedenen Bewusstseinsstadien während einer Allgemeinanästhesie, sei es beispielsweise intraoperative Wachheit oder „zu tiefe“ Hypnose, und deren klinische Relevanz konkreter zu untersuchen. Während zu Beginn überwiegend das Auftreten von Awareness, d.h. Vermeidung von „zu flacher“ Anästhesie, im Fokus der Forschung stand, fokussierten sich in den vergangenen Jahren zahlreiche Forscher ebenfalls auf die Untersuchung des Einflusses (individuell zu hoher) exzessiver Anästhetika-Konzentrationen auf den postoperativen Outcome. Hierzu zählen neben sehr niedrigen Narkosemonitor-Indexwerten im Speziellen das Burst Suppression (BSupp) Muster im EEG und deren klinischen Folgen wie neurokognitive Defizite oder Mortalität. Ungeachtet dessen, dass mittlerweile diverse Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden, konnte bisher noch nicht gezeigt werden, ob diese Beobachtungen einen kausalen Zusammenhang oder ein Epiphänomen beschreiben.

Diese publikationsbasierte Promotion legt den Fokus insbesondere auf das Auftreten von BSupp im intraoperativen Setting, die Limitationen der monitorbasierten, automatischen BSupp Detektion und mögliche klinische Interventionsstrategien zur Reduktion der Burst Suppression Ratio (BSR). Die BSR beschreibt dabei einen spezifischen, prozessierten Narkosetiefeindex, der die Dauer supprimierten EEGs in einem definierten Zeitintervall als Prozentwert angibt.

Im Rahmen der Studienplanung mit der Fragestellung, ob Suppression EEG durch gezielte anästhesiologische Interventionen reduziert werden kann, wurde vorab eine Poweranalyse

für die Fallzahlabeschätzung durchgeführt. Hierzu wurden retrospektiv insgesamt 8888 Anästhesieverfahren, die zwischen Januar und August 2018 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München aufgezeichnet wurden, ausgewertet. Bei dieser Untersuchung sowie im klinischen Alltag wurde wiederholt das Auftreten von widersprüchlichen Kombinationen der State Entropy (SE)-Werte und BSR beobachtet. Dieses Phänomen wurde jedoch bisher – neben einzelnen, speziellen Fallbeispielen mit ähnlichen Messungen – nur sehr spärlich systematisch in wissenschaftlichen Studien untersucht. [21, 22, 30]

Da die zuverlässige Detektion von BSR die Voraussetzung für die Untersuchung möglicher Interventionsstrategien zur Reduktion von BSR darstellt, umfasst diese publikationsbasierte Promotion nun zwei Veröffentlichungen mit dem Fokus auf valide **BSupp Detektion** und **gezielte Reduktion** der totalen, kumulativen „BSR“. Die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse wurden im Dezember 2020 in einem ersten hypothesen-generierenden Paper im *European Journal of Anaesthesiology* veröffentlicht. Für die Interventionsstudie erfolgte von Januar 2019 bis Dezember 2020 die Datenerhebung und im Frühjahr 2022 die Veröffentlichung der Ergebnisse als Originalartikel in *Frontiers in Systems Neuroscience*.

1.1. Intraoperative Überwachung der Narkosetiefe

Das Erreichen einer adäquaten Narkosetiefe gehört zu den wichtigsten, gleichzeitig aber auch herausforderndsten Aufgaben eines Anästhesisten. Im Fokus der allgemein-anästhesiologischen Komponenten steht die Ausschaltung bewusster Wahrnehmung, oft bezeichnet als „Hypnose“. Zur Überwachung der hypnotischen Komponente hat man sich die Darstellung der hirnelektrischen Aktivität mittels eines EEGs zu Nutze gemacht. [44] Die elektroenzephalographisch messbaren Hirnströme wurden schon früh in sogenannte Frequenzbereiche/-bänder kategorisiert, basierend auf empirischen Daten. Zu den vier relevantesten zählen Beta (12,5-30 Hz; Aufmerksamkeit/Erregung), Alpha (7,5-12,5 Hz; entspannter Wachzustand), Theta (3,5-7,5 Hz; dösende Schläfrigkeit) und Delta (0,5-3,5 Hz – Schlaf). [61] (*Abbildung 1*)

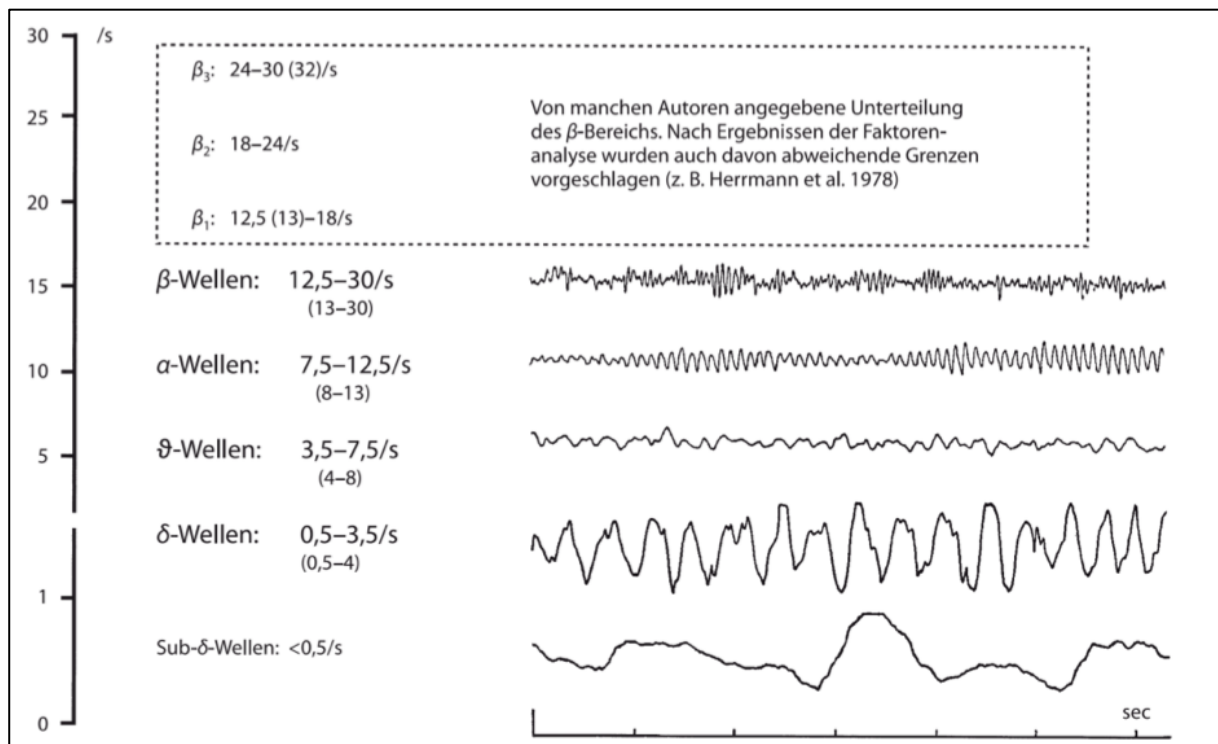


Abbildung 1 - Einteilung und Bezeichnungen der Frequenzbereiche des EEG [61]

Zur Reduktion des intraoperativen Messaufwands eines Mehrkanal-EEGs kann dem Patienten ein einfacher Klebe-Elektroden-Streifen bestehend aus 3 Elektroden frontal auf die Stirn geklebt werden, der ein 1-Kanal-(Roh-)EEG-Signal ableitet. (Abbildung 2) Die Interpretation eines kontinuierlich aufgezeichneten EEGs online ist für Personen, die ungeübt in der EEG-Interpretation sind, in der Regel sehr anspruchsvoll. Daher wurden in den letzten Jahrzehnten zunehmend kommerzielle Monitorsysteme (Bispektral Index (BIS), Entropy, Narcotrend, Sedline etc.) entwickelt, die basierend auf empirischen Daten sowie proprietären Algorithmen sogenannte Narkosetiefe-Indexwerte generieren. Generell beruht die Berechnung dieser Indizes (in der Regel Werte von 0 bis 100) auf der bekannten Veränderung des EEGs entsprechend der Frequenzbereiche von schneller, niedrigamplitudiger Aktivität während Wachheit (Indexwerte: 90-100) – über eine Zwischenstufe der Frequenzzunahme - hin zu langsamen Oszillationen mit hoher Amplitude in Narkose (Indexwerte: 40-60). [5] Die Indexwerte ermöglichen dem Anästhesisten in der Konsequenz eine grobe und schnelle Einschätzung der Narkosetiefe. Zusätzlich detektieren die Mehrzahl der Monitore spezifische EEG-Muster, wie auch BSupp – ein Marker für ausgeprägte Unterdrückung der EEG-Aktivität während Anästhesie. Die (B)SR (Verhältnis von EEG-Suppression zu Burst-Aktivität) wird je nach Gerät entweder unabhängig vom Index angezeigt [53] oder kann den Index direkt beeinflussen. [6, 20]

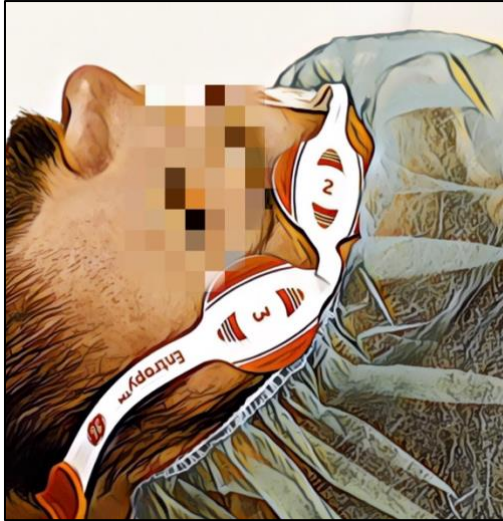


Abbildung 2 - Entropy Module (GE – Healthcare) - frontaler Klebe-Elektroden-Streifen

1.2. SE/RE- und BSR-Algorithmus des Entropy Moduls

In den klinischen Untersuchungen dieser Promotion wurden im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings die Entropie-Indexwerte und die BSR mittels des *General-Electrics-(GE)-Entropy-Module* (Entropy Module, General Electric (GE) Healthcare, Helsinki, Finnland) aufgezeichnet und ausgewertet.

Der Begriff „Entropie“ bezeichnet unter anderem den Grad der Unordnung in einem System. Je größer die Unordnung ist, desto höher ist die Entropie. Im Kontext des EEG-basierten Narkosetiefe-Monitorings mit dem Entropy Module bezieht sich die Entropie auf die Irregularität des EEG-Leistungsspektrums. Laut dem Hersteller basiert die Berechnung der Indexwerte auf der „time-frequency balanced spectral entropy“. Das EEG, das mittels eines 1-Kanal-EEGs erfasst wird, wird zunächst mittels der Fast-Fourier-Transformation in ein Leistungs- oder Powerspektrum umgewandelt. Durch die Anwendung der Formel zur Berechnung der Shannon-Entropie auf das normalisierte Powerspektrum, wird die spektrale Entropie bestimmt. Durch Auswahl der zu berücksichtigenden Frequenzbereiche (0,8-32Hertz (Hz) oder 0,8-47Hz) kann die SE (Indexwert 91-0) und Response Entropy (RE, Indexwert 100-0) berechnet werden. [44] Die RE bezieht, ergänzend zum EEG, Informationen aus dem elektromyographisch (EMG)-dominanten Teil des Spektrums ein, sodass Frequenzen bis 47 Hz berücksichtigt werden. Eine hohe Differenz zwischen RE und SE kann dabei als Indikator für eine starke faciale EMG-Aktivität gesehen werden.

Der BSR-Algorithmus basiert auf einem „non-linear energy operator“ (NLEO), der aus zwei verschiedenen EEG-Frequenzbändern für sehr kurze (0,05Sekunden (s)) EEG-Segmente

berechnet wird. Die Entscheidung, ob ein EEG als unterdrückt detektiert wird, beruht darauf, dass der NLEO für mehr als 0,5 s unter einem festen Schwellenwert liegt, wenn keine Artefakte vorhanden sind. Die BSR ist dann der Prozentsatz der 0,05 s-Epochen innerhalb der letzten 60 s, die eine Suppression anzeigen. [42, 52] Intraoperative BSupp Muster sind insbesondere bei sehr „tiefer“ Narkose zu beobachten.

1.3. Burst-Suppression(-Ratio) und ihre klinische Relevanz

BSupp ist ein unspezifisches elektroenzephalographisch messbares Muster, das im EEG durch den Wechsel von übermäßig supprimierten, nahezu isoelektrischen EEG-Abschnitten (=Suppression) und exzitatorisch, hochamplitudiger Aktivität (überwiegend Theta- und Delta-Aktivität; =Burst) charakterisiert ist. Das Muster definiert nicht physiologische Zustände, insbesondere im Kontext von reduzierter Hirnaktivität, wie z.B. bei einer sehr „tiefen“ Allgemeinanästhesie, im Koma, nach einem Schädelhirntrauma oder unter ausgeprägter Hypothermie. Die pathophysiologisch-molekularen Grundlagen im intraoperativen Setting sind bisher noch kontrovers diskutiert und nur ansatzweise erforscht. Sowohl inadäquat hohe Dosen von Anästhetika („Oversedation“) als auch erhöhte Anästhetika-Sensitivität kann bei hämodynamisch stabilen Patienten zu einer übermäßigen Reduktion der EEG Aktivität führen. Es wird jedoch seit längerem auch eine unzureichende zerebrale Perfusion (Hypoperfusion) im Rahmen eines individuell zu niedrigen, intraoperativen mittleren arteriellen Druck (MAP) diskutiert. [28, 45]

Der klinische Einfluss von (individuell zu hohen) exzessiven Anästhetikadosierungen auf die perioperative EEG Aktivität und auf mögliche postoperative Komplikationen, insbesondere auf die Mortalitätsrate, wurden schon zu Beginn des Jahrhunderts untersucht. [29] Nur wenig später wurde auch die Frage, ob „zu tiefe“ Narkose die Patienten gefährdet, von einigen Autoren und Forschungsgruppen intensiv studiert. [11] In diesem Kontext konnte zwar gezeigt werden, dass „sehr tiefe“ Narkose mit einer erhöhten Mortalität korreliert, jedoch verwiesen einige Experten wiederholt auf die Ungewissheit, ob es sich dabei tatsächlich um einen kausalen Zusammenhang oder ein Epiphänomen handelt. Diese Beobachtungen veranlasste einige Expertengruppen zahlreiche, vorwiegend retrospektive Studien durchzuführen, die nicht nur das mögliche negative Outcome hinsichtlich „Mortalität“ untersuchen, sondern auch, ob das Auftreten „zu tiefer“ Narkose - im Speziellen BSupp - als möglicher Prädiktor mit der Inzidenz von postoperativen neurokognitiven Defizite (pNCD)

korreliert. [8, 19, 36, 48, 55] Aus klinischer Sicht rückten pNCDs daher zunehmend in den wissenschaftlichen Vordergrund, da das Auftreten von pNCD nicht nur mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, sondern auch mit einem erhöhten Risiko, noch im Rahmen des Krankenhausaufenthalts zu versterben. [26, 33, 34] Zudem wurde gezeigt, dass zwischen einem postoperativen Delir (POD), der Dauer der Beatmungszeiten, des Krankenhausaufenthaltes und allgemeinen kognitiven Einschränkungen nach Entlassung ein enger Zusammenhang besteht. [13, 32, 34, 40, 41, 49, 50]

1.4. Intraoperative Hypotonie

Da unter anderem eine unzureichende zerebrale Perfusion (Hypoperfusion) im Rahmen eines individuell zu niedrigen MAP im Kontext einer Allgemeinanästhesie als Ursache für das Auftreten von BSupp diskutiert wird, möchte ich an dieser Stelle den Zustand der intraoperativen Hypotonie ein wenig genauer beleuchten.

Intraoperative Hypotonie ist im klinischen Alltag eine häufige, unerwünschte Nebenwirkung der Allgemeinanästhesie und kann zu einer unzureichenden Organperfusion führen. Bis heute existieren in der perioperativen Medizin keine allgemein gültige Definition der Grenzwerte für das Eintreten einer intraoperativen Hypotonie oder Leitlinien, die zu diesem Thema Stellung beziehen. Es gibt Untersuchungen zu Grenzwerten für den systolischen Blutdruck (SAP), den relativen Abfall des SAP vom präoperativen Ausgangswert, den MAP oder Definitionen einer kritischen Dauer beim Unterschreiten dieser Grenzen. [4, 18] Aufgrund einer altersabhängig reduzierten Fähigkeit der SAP-Autoregulationsmechanismen (reduzierte arterielle Compliance → gesteigerte arterielle Elastizität) ist die Autoregulation der wichtigsten stoffwechselaktiven Organe (Herz, Niere, Gehirn) primär vom MAP abhängig und es sollte aus pathophysiologischer Perspektive zur Steuerung des Blutdrucks der MAP anstelle des SAP verwendet werden. [4] Die untere Autoregulationsgrenze der wichtigsten Organe (Herz, Niere, Gehirn) bei *Normotonikern* wird noch immer bei einem MAP von 60mmHg angenommen. [56] Starke interindividuelle Schwankungen dieser Grenze – insbesondere im Rahmen einer vorbestehenden vaskulären Erkrankung, wie z.B. bei der arteriellen Hypertonie – haben jedoch zur Folge, dass die individuell kritische Ischämieschwelle nicht bekannt ist. Beim anästhesierten Patienten entfällt die Möglichkeit, die kritische Schwelle der Hirnperfusion anhand klinischer Symptome (Schwindel, Synkope) abzuschätzen. Die Erfassung eines intraoperativen EEGs mit Detektion von BSupp durch eine

positive BSR stellt in Bezug auf den kritischen Endpunkt der zerebralen Hypoperfusion einen zwar unspezifischen, aber möglichen Parameter der Hirnfunktion dar. Die BSR kann somit auch als Warnsignal dienen, nimmt man an, dass BSupp unter anderem durch eine unzureichende Hirnperfusion im Rahmen eines hypotonen Intervalls im operativen Setting bedingt sein kann.

1.5. Postoperative neurokognitive Defizite

Kognition (von lateinisch *cognoscere*: erkennen, erfahren, kennenlernen) ist definiert als „Sammelbegriff für alle mit dem Erkennen zusammenhängende Prozesse, z.B. Wahrnehmung, Gedächtnis, Intelligenz, Lernen, Sprache. Im weiteren Sinn beschreibt Kognition alle Prozesse der Informationsverarbeitung einschließlich Emotion und Motivation.“ (Pschyrembel). Kognition ist nicht statisch - die kognitive Leistungsfähigkeit verhält sich insbesondere im Tagesverlauf dynamisch und kann durch Stresssituationen, Entzündungen, Hormonveränderungen und Krankheiten beeinflusst werden. [31]

Neurokognitive Störungen – einschließlich Delirium, milde kognitive Beeinträchtigungen sowie Demenz – sind durch eine Abnahme des kognitiven Ausgangsniveaus gekennzeichnet. Die Nomenklatur neurokognitiver Störungen wird fortlaufend kontrovers diskutiert. Die aktuelle Ausgabe des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* beschreibt die Diagnose von allgemeinen neurokognitiven Störungen zuletzt basierend auf drei Syndromen: (i) Delirium, (ii) leichte neurokognitive Störung und (iii) schwere neurokognitive Störung. (Abbildung 3) Die diagnostischen Kriterien umfassen dabei Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Lernen und Gedächtnis, Sprache, soziale Kognition und perzeptive Motorik. [16, 39] **Postoperative** kognitive Einschränkungen werden aktuell unter dem Überbegriff pNCD zusammengefasst. Die diagnostischen Kriterien basieren auf den DSM-5-Klassifikationen, um eine Grundlage für eine einheitliche Nomenklatur zu schaffen, und wurden erweitert, um auch perioperative Einflüsse zeitlich abzugrenzen. Beispielsweise wird derzeit zwischen einem Aufwachdelirium (*englisch*: emergence delirium) oder Aufwachraumdelirium (*englisch*: postanesthesia care unit delirium (PACU-D)), einem POD (*englisch*: postoperative delirium), einer verzögerten, neurokognitiven Erholung (*englisch*: delayed cognitive recovery) oder dem pNCD beziehungsweise postoperativen kognitiven Defizit (*englisch*: postoperative cognitive deficit (POCD)) unterschieden. (Abbildung 3)

Im perioperativen Kontext besteht allerdings noch Unklarheit über einheitlich angewandte diagnostische Strategien, um pNCDs zuverlässig zu detektieren.

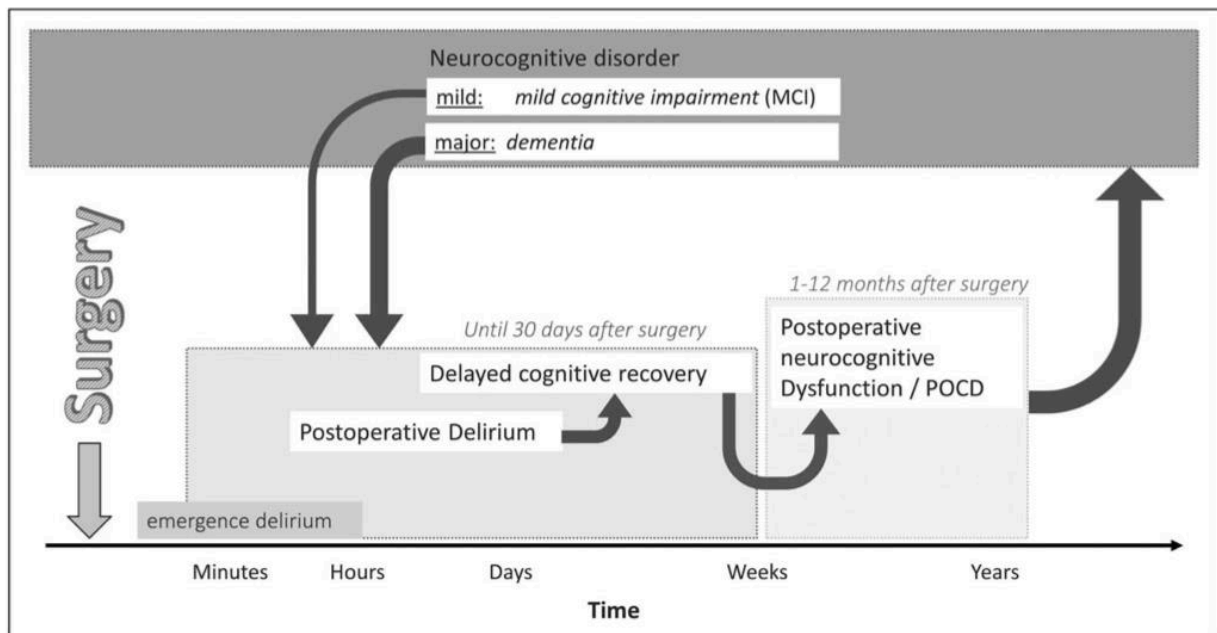


Abbildung 3 - Graphisch veranschaulichte Nomenklatur postoperativer neurokognitiver Defizite (pNCD) [31]

2. Studienziele - Fragestellungen

2.1. Burst Suppression und State Entropie – nicht plausible, widersprüchliche Kombinationen?

Im Rahmen der Poweranalyse zur Fallzahlabeschätzung der Interventionsstudie wurde bei über 25% aller Fälle das Auftreten von widersprüchlichen SE-BSR Kombination beobachtet. Nachdem diese Thematik bisher kaum systematisch untersucht wurde, wurde eine *retrospektive Datenanalyse* durchgeführt, in der diese Beobachtungen genauer evaluiert und anhand von ausgewählten Fallbeispielen analysiert wurden. Abschließend wurden die klinische Relevanz und mögliche Konsequenzen für die klinische Praxis in einer hypothesengenerierenden Publikation beleuchtet.

2.2. Kann durch anästhesiologische Interventionen die totale, kumulative Burst-Suppression-Ratio während der Allgemeinanästhesie reduziert werden?

Auf Grundlage des aktuellen Wissensstandes und der vorherrschenden Hypothesen, dass BSupp Folge einer möglichen Überdosierung von Anästhetika und/oder einer zerebralen Hypoperfusion ist, war es das Ziel, eine *monozentrische, einfach-verblindete, randomisierte Interventionsstudie* („BSUPP“) im Sinne einer *Wirksamkeitsuntersuchung* durchzuführen, die zeigen soll, dass gezielte anästhesiologische, therapeutische Interventionen die totale, kumulative BSR (BSR_{tot}) reduzieren.

3. Methoden

3.1. Ethik

Beide Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin an der Technischen Universität München genehmigt (*Retrospektive Datenanalyse*: Nr. 475/18 S-KK; *Interventionsstudie*: Nr. 246/18S).

Die Interventionsstudie „BSUPP“ wurde vor Studienbeginn im Deutschen Register Klinischer Studien „DRKS“ (DRKS-ID: DRKS00015839) sowie im US-amerikanischen Register „ClinicalTrials.gov“ (ClinicalTrials.gov ID: NCT03775356) registriert.

3.2. Zielgrößen

In der *retrospektiven Datenanalyse* wurde die *Variabilität der SE-Werte in Verbindung mit BSR>0 oder BSR=0* in folgende Subgruppen klassifiziert:

- (i) Hohe SE-Werte (>40, >50 und >60) und gleichzeitig BSR>0
- (ii) Niedrige SE-Werte (<40, <30 und <20) ohne positive BSR-Werte (BSR=0)

Für die jeweilige Konstellation wurde ergänzend die *Dauer* als zusätzliche Zielgröße definiert und berechnet.

In der *Interventionsstudie* hingegen war die primäre Zielgröße die totale, kumulative BSR (BSR_{tot}), die als *Fläche unter der Trendkurve* der BSR definiert ist. BSR_{tot} wird dabei zum einen durch die *Dauer*, und zum anderen die *Stärke* von BSupp beeinflusst.

Zusätzliche Zielgrößen waren die *BSR_{tot} während der Einleitung*, *BSR_{tot} während der Aufrechterhaltung*, jeweils die *Dauer* von BSR, der *MAP* sowie die Anzahl der Interventionen im Kontext von BSR>0, die (endexpiratorische volatile oder intravenöse) *Anästhetikakonzentration* und das *postoperative neurokognitive Outcome* des Patienten.

3.3. Patientenauswahl – Ein-/Ausschlusskriterien

Retrospektive Datenanalyse:

In dieser Untersuchung wurden alle Datensätze von Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren eingeschlossen, die eine Allgemeinanästhesie erhielten. Das Alter wurde hier als Kriterium gewählt, da es nicht nur für das Auftreten eines POD, sondern auch vermehrt für das Auftreten von BSupp als Risikofaktor beschrieben wird. [27, 35]

Die Narkosedauer, die Art der Anästhesie und Operation, besondere postoperative Verläufe, wie z.B. Nachbeatmung im Aufwachraum oder Verlegung auf die Intensivstation, sowie Vorerkrankungen wurden vernachlässigt.

Einfach-verblindete, randomisierte Interventionsstudie:

Die Studienpopulation dieser Studie konzentrierte sich ebenfalls auf Patienten im Alter ≥ 60 Jahren in jeglichem American Society of Anesthesiologists (ASA)-Status. Weiteres Einschlusskriterium war ein Eingriff in Allgemeinanästhesie (volatil/balanciert und total-intravenös) mit einer voraussichtlichen Operationsdauer von mindestens 60 Minuten (min). Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie nicht einwilligungsfähig, schwerhörig, desorientiert oder der deutschen Sprache nicht mächtig waren. Weitere Ausschlusskriterien waren vorbestehende neuropsychiatrische Erkrankungen, kranielle oder Hals-Nasen-Ohren-chirurgische Eingriffe sowie eine geplante postoperative Aufnahme auf der Intensivstation oder geplante Nachbeatmung.

3.4. Datenerhebung

3.4.1. Das Patient Data Management System (PDMS)

Für die Auswertung der beiden Untersuchungen habe ich alle relevanten Daten dem Patient Data Management System (PDMS) entnommen.

Das PDMS ist ein softwarebasiertes System, das in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Klinikums rechts der Isar routinemäßig eingesetzt wird. Es ist ein elektronisches Online-Dokumentationstool, das direkt am Patientenbett oder im Operationssaal verwendet wird. Es sammelt Informationen wie die Patientenidentifikation, Alter, Größe, Körpergewicht, alle vom Monitor gemessenen Vitalparameter, alle vom Anästhesie-Beatmungsgerät erzeugten Parameter, alle verabreichten Medikamente, Laborbefunde und alle zusätzlichen klinischen Marker oder Ereignisse während der gesamten Narkosezeit. Es ermöglicht eine kontinuierliche, fehlerreduzierte elektronische Datenerfassung für jeden Patienten.

Die Narkosetiefe-Indexwerte und EEG-Details werden von dem Entropie Modul aufgezeichnet. Das Roh-EEG wird dabei online zusammen mit der RE/SE und der BSR auf dem Patientenmonitor angezeigt. Das PDMS bietet keine elektronische Speicherung des Roh-EEGs. Daher habe ich für die statistischen Auswertungen die vom Entropie Modul bereitgestellten Trenddaten verwendet. Diese Daten (SE/RE/BSR) wurden in 10-Sekunden-

Intervallen gespeichert. Die hämodynamischen Parameter sowie die minimal alveoläre Konzentration (MAC) wurden ebenfalls alle 10s (Herzfrequenz, invasive Blutdruckmessung, MAP) und alle 2 bis 3min (nicht-invasiver Blutdruck, MAP) gespeichert.

3.4.2. Erfasste Parameter

Zur statistischen Auswertung wurden in dem Case-Report-Form (CRF) folgende Daten handschriftlich sowie elektronisch erfasst und dokumentiert:

- Alter
- Größe
- Gewicht
- Geschlecht
- Vorerkrankungen
- Operationsart sowie -fachabteilung
- Narkosedauer
- Operationsdauer
- Niedrigster Blutdruck (systolisch, diastolisch und MAP) in der Prämedikationsambulanz, auf Station und/oder im Einleitungsraum (=“Ausgangswert“) (*Siehe Details unter „Untersuchungsdesign und Vorgehen“*)
- Prä- und intraoperativ verabreichte Medikation (Hypnotika, MAC, Analgetika/Opioide, Muskelrelaxantien, Katecholamine)
- Zeitmarker
 - o „Anästhesie-Beginn“
 - o „Zeitpunkt der ersten Medikamentenapplikation“
 - o „Zeitpunkt der Intubation“
 - o „Freigabe“
 - o „Operation-Beginn“ (=Schnittzeit)
 - o „Operation-Ende („Nahtzeit“)
 - o „Zeitpunkt des Endes der Anästhetikazufuhr“
 - o Anästhesie-Ende (nach Erwachen des Patienten aus der Narkose)
- Monitorparameter
 - o Herzfrequenz
 - o Blutdruck (systolisch, diastolisch, MAP; nichtinvasiv sowie invasiv)

- Entropie: SE, RE, BSR
- 10-Kanal-EEG (nur im Rahmen der Interventionsstudie) (siehe unter 3.4.3.):
 - Präoperative Baseline-Messung vor Beginn der Einleitung bei dem wachen Patienten (1min „Augen auf“ (konzentriertes Beobachten eines Punktes), 1min „Augen geschlossen“ (Entspannung) mit jeweils 2 Wiederholungen)
 - Perioperative Messung (Anästhesie-Beginn bis Anästhesie-Ende)
 - Postoperative Baseline-Messung bis 60min nach Erwachen im Aufwachraum (1min „Augen auf“ (konzentriertes Beobachten eines Punktes), 1min „Augen geschlossen“ (Entspannung) mit jeweils 2 Wiederholungen; Zeitpunkte: 15min nach Extubation, 60min nach Extubation)
- Interventionen
 - i. Blutdruckoptimierung (BSR-Triggerwert und BSR-Maximum, Zeitpunkt, verwendete Medikation und Dosierung, Zeitpunkt wenn BSR=0, optional Fortsetzung der Intervention > (ii))
 - ii. Anästhetikareduktion (BSR-Triggerwert und BSR-Maximum, Zeitpunkt, Dosis-Reduktion, Zeitpunkt wenn BSR=0)
- Delirscreening (siehe unter 3.4.4.) im Aufwachraum 15 und 60min nach Erwachen aus der Narkose
- Delirscreening am 1., 2. und 3. postoperativen Tag

3.4.3. 10-Kanal-Elektroenzephalogramm (NIM-Eclipse-System, Medtronic, Irland)

Ergänzend zum Entropy Module von GE Healthcare, das im Rahmen der Interventionen zur quantitativen Detektion der BSR (=primäre Zielgröße) genutzt wurde, wurde bei jedem Patienten eine 10-Kanal-Elektroenzephalogramm (NIM-Eclipse-System, Medtronic, Irland) abgeleitet. (Abbildung 4) Die Messungen eines 10-Kanal-EEGs sollen neben der Entropie zusätzlich Informationen über spezifische prä-/intra- und postoperative Signalcharakteristika liefern. Ergänzend wurden prä- wie postoperativ Baseline-Messungen durchgeführt. Diese Roh-EEG-Daten können für mögliche Vergleichsanalysen mit den prozessierten EEG-Daten herangezogen werden.

Für das 10-Kanal-EEG wurden Elektroden an bestimmten Positionen der Schädeloberfläche mittels einer elastischen Neoprenhaube angebracht, um so elektrische Signale abzuleiten, die über einen EEG-Messverstärker aufgezeichnet wurden. Die Elektroden für die verschiedenen Ableitungen (Fp1, Fp2, F3, F4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, Cz, Ground) wurden nach dem 10-20-System positioniert. (Abbildung 5) Zur Erlangung eines qualitativ guten Signals (=Impedanzoptimierung) wurde ein hautverträgliches Elektrodengel verwendet.



Abbildung 4 - NIM-Eclipse, Medtronic – 10-Kanal-Roh-EEG (Neoprenhaube) mit Verstärkerturm

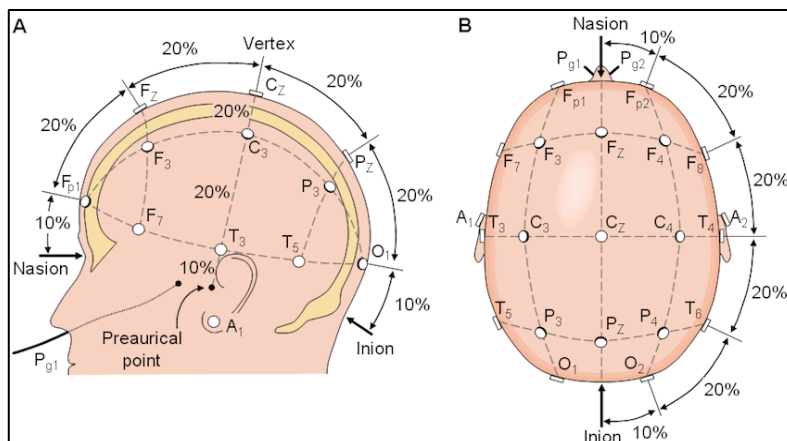


Abbildung 5 - Elektroden-Position nach dem 10-20-System [10]

3.4.4. Delir – Diagnostikum

Im Rahmen der Untersuchung auf ein mögliches POD wurde ein gängiges Diagnostikverfahren – die modifizierte und vereinfachte „(brief) Confusion Assessment Method“ (bCAM) – basierend auf den Kriterien des „DSM, Revised Third Edition“ (DSM-III-R), angewendet. (Tabelle 1)

Wir haben uns für die bCAM entschieden, weil sie unabhängig von der Fachdisziplin des Anwenders sowohl ein hypo- als auch ein hyperaktives Delirium zuverlässig erkennt, schnell durchführbar ist und in der Literatur die beste Evidenz für ihre Anwendung aufweist. [12, 51, 60]

1. Akuter Beginn, Fluktuation	Akute psychische Veränderung (z.B. im Vergleich zu prä-OP)? Ändert sich das Verhalten im Tagesverlauf?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja (=Delir)																																	
2. Aufmerksamkeitsstörung	Können Sie bitte die Monate von Dezember bis Juli rückwärts aufsagen?	<input type="checkbox"/> ≤ 1 Fehler <input type="checkbox"/> > 1 Fehler (=Delir)																																	
3. Bewusstseinsveränderung	Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS)* <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Ausdruck</th> <th style="width: 80%;">Beschreibung</th> <th style="width: 10%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #f4a460;"> <td style="text-align: center;">+4</td> <td>sehr streitlustig gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal</td> <td></td> </tr> <tr style="background-color: #f4a460;"> <td style="text-align: center;">+3</td> <td>sehr agitiert aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus</td> <td></td> </tr> <tr style="background-color: #f4a460;"> <td style="text-align: center;">+2</td> <td>agitiert häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät</td> <td></td> </tr> <tr style="background-color: #f4a460;"> <td style="text-align: center;">+1</td> <td>unruhig ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig</td> <td></td> </tr> <tr style="background-color: #90d290;"> <td style="text-align: center;">0</td> <td>aufmerksam und ruhig</td> <td></td> </tr> <tr style="background-color: #90d290;"> <td style="text-align: center;">-1</td> <td>schläfrig nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt ≥ 10 sek)</td> <td style="vertical-align: middle; font-size: small;">Reaktion auf Ansprache</td> </tr> <tr style="background-color: #90d290;"> <td style="text-align: center;">-2</td> <td>leichte Sedierung kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache < 10 sek</td> <td style="vertical-align: middle; font-size: small;">Reaktion auf Ansprache</td> </tr> <tr style="background-color: #90d290;"> <td style="text-align: center;">-3</td> <td>mäßige Sedierung Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt</td> <td style="vertical-align: middle; font-size: small;">Reaktion auf Ansprache</td> </tr> <tr style="background-color: #90d290;"> <td style="text-align: center;">-4</td> <td>tiefe Sedierung keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen</td> <td style="vertical-align: middle; font-size: small;">Reaktion auf Berührung</td> </tr> <tr style="background-color: #90d290;"> <td style="text-align: center;">-5</td> <td>nicht erweckbar keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung</td> <td style="vertical-align: middle; font-size: small;">Reaktion auf Berührung</td> </tr> </tbody> </table>	Ausdruck	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 und ruhig		-1	schläfrig nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt ≥ 10 sek)	Reaktion auf Ansprache	-2	leichte Sedierung kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache < 10 sek	Reaktion auf Ansprache	-3	mäßige Sedierung Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt	Reaktion auf Ansprache	-4	tiefe Sedierung keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen	Reaktion auf Berührung	-5	nicht erweckbar keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung	Reaktion auf Berührung	<input type="checkbox"/> RASS = 0 <input type="checkbox"/> RASS ≠ 0 (=Delir)
Ausdruck	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 und ruhig																																		
-1	schläfrig nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt ≥ 10 sek)	Reaktion auf Ansprache																																	
-2	leichte Sedierung kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache < 10 sek	Reaktion auf Ansprache																																	
-3	mäßige Sedierung Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt	Reaktion auf Ansprache																																	
-4	tiefe Sedierung keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen	Reaktion auf Berührung																																	
-5	nicht erweckbar keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung	Reaktion auf Berührung																																	
4. Desorganisiertheit des Denkens	1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser? 2. Gibt es Fische im Meer? 3. Wiegt 1 Kilo mehr als 2 Kilo? 4. Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen? 5. Anweisung: „Halten Sie ... Finger hoch“ „Nun machen Sie dasselbe mit der anderen Hand, bitte.“ Falls der Patient nicht beide Arme bewegen kann, soll er einen Finger hinzufügen.	<input type="checkbox"/> 0 Fehler <input type="checkbox"/> ≥ 1 Fehler (=Delir)																																	

Tabelle 1 – bCAM (brief Confusion Assessment Method) und Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS*) nach Ely EW [14]

3.5. Untersuchungsdesign und Vorgehen

Studienentwicklung – Von der Fallzahlplanung zum Studiendesign und Algorithmus

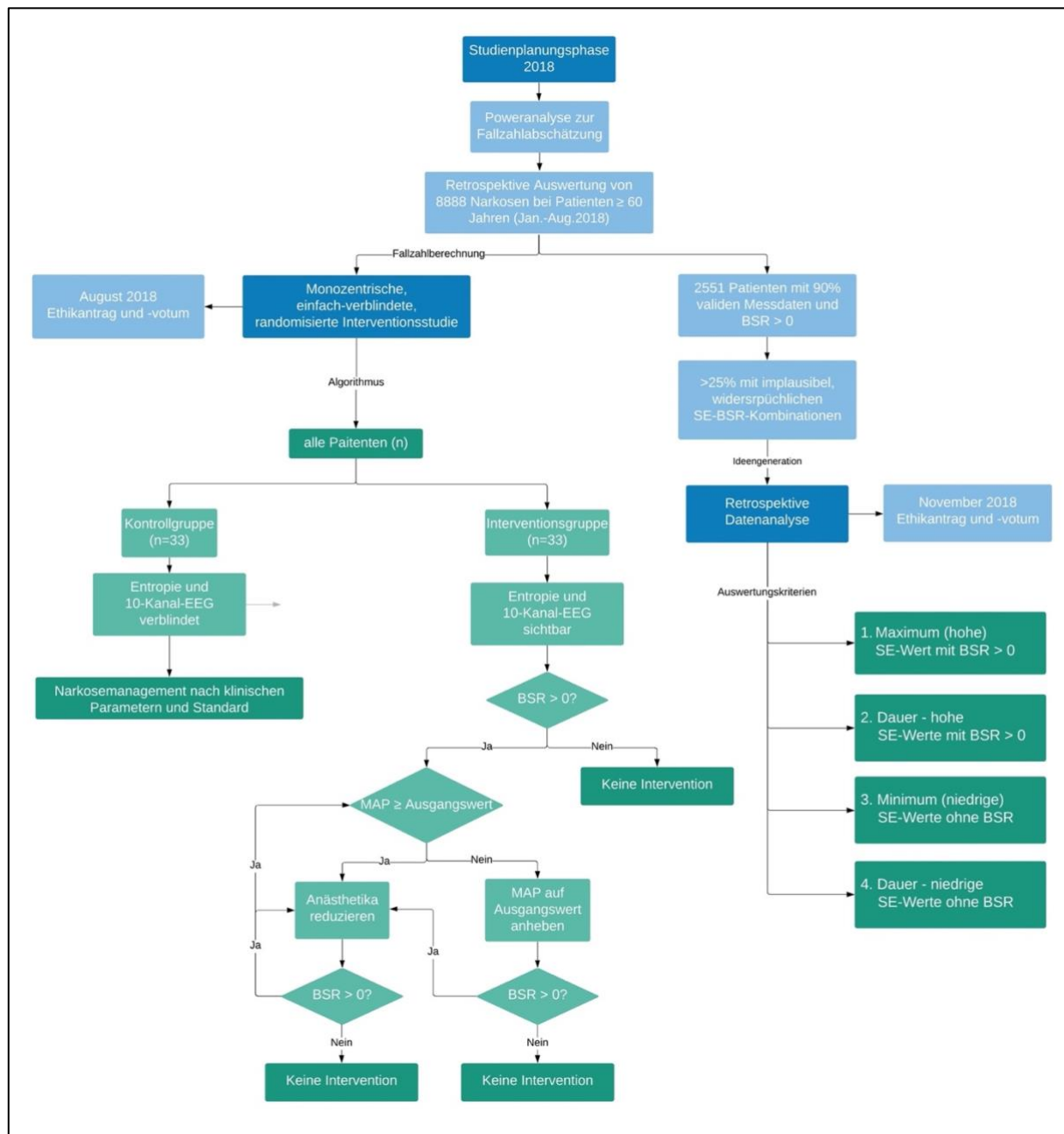


Abbildung 6 - Von der Planung zum Handlungsregime

Im Rahmen der *retrospektiven Datenanalyse* wurden folgende Untersuchungsziele festgelegt:

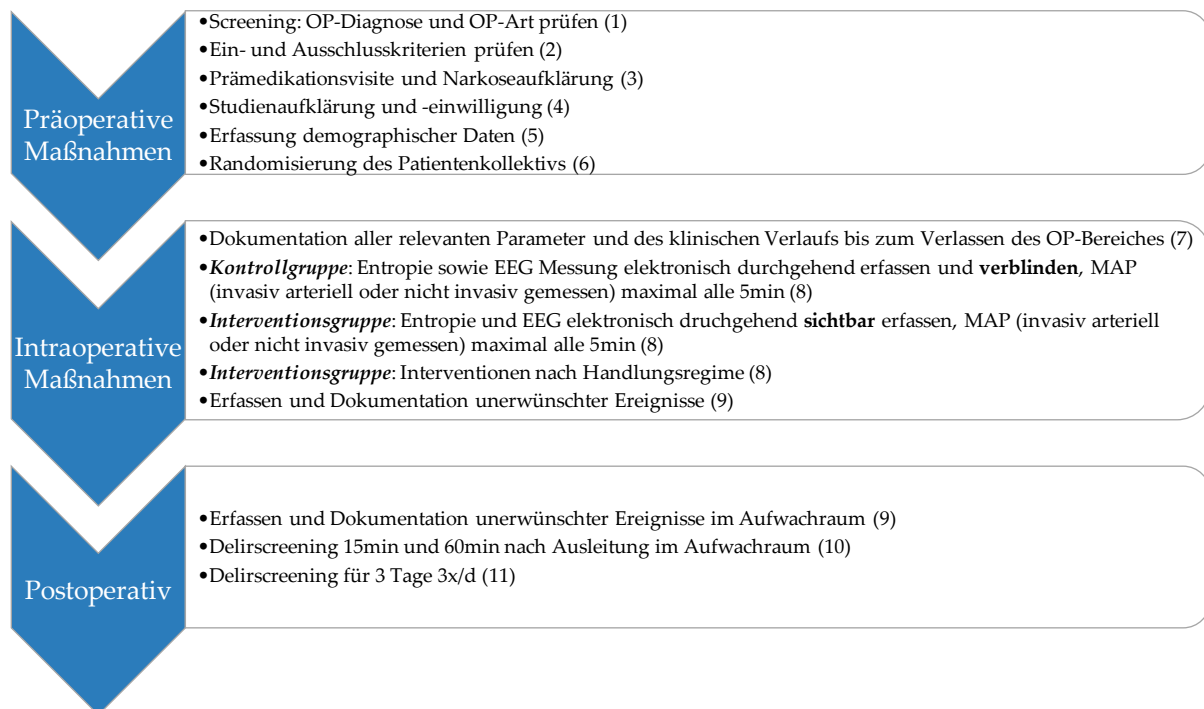
- Die lineare Regression zwischen SE und BSR für alle Fälle mit (a) $BSR \geq 5$, (b) $BSR \geq 20$ und (c) $BSR \geq 30$. Ergänzend wurde die quadratische Anpassung zwischen SE und BSR für die Fälle mit $BSR > 0$ und $BSR \geq 5$ berechnet, um unsere Ergebnisse mit veröffentlichten Befunden zu vergleichen.
- Der höchste SE-Wert mit einer $BSR > 0$.

- Die Dauer der SE oberhalb eines definierten Schwellenwertes (>40 , >50 und >60) mit einer $BSR > 0$ und $BSR \geq 5$.
- Die niedrigste SE mit einer $BSR = 0$.
- Die Dauer der SE unterhalb eines definierten Schwellenwertes (<40 , <30 und <20) mit einer $BSR = 0$ und $BSR \geq 5$.

Für die *Interventionsstudie* wurde ein gezieltes sowie abgestuftes Handlungsregime/Algorithmus bei Auftreten von positiven BSR-Messwerten – veranschaulicht mittels des Flussdiagramms (*Abbildung 5*) – definiert. Im ersten Schritt wurde bei $BSR > 0$, wenn notwendig, der MAP auf den Ausgangswert angehoben. Als MAP-„Ausgangswert“ wurde der Niedrigste der in der Prämedikationsambulanz, auf Station und/oder vor Einleitung der Anästhesie dokumentierten Werte, bei denen der Patient bei Bewusstsein war, definiert. Erst im zweiten Schritt wurde in Abhängigkeit der BSR, die Anästhetikakonzentration reduziert.

In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde der niedrigste Blutdruck in der Einleitung herangezogen, da die Patienten häufig erst am Operationstag ohne aktuelle Blutdruckaufzeichnung auf Station aufgenommen wurden und die Prämedikation Tage zuvor erfolgte. Die präoperativen Vorbereitungen im Einleitungsraum, die das komplette Setup sowie die Messungen der präoperativen Baseline umfasste, fanden mit deutlichem Vorlauf vor Beginn der Anästhesie statt. Die präoperativen Baseline-Messungen des EEGs wurden seitens der Patienten durchweg als sehr beruhigend empfunden. Die möglichen Einflüsse eines sogenannten „Weißkittel-Effektes“ oder der präoperativen Aufregung auf die Erhebung der Blutdruckwerte sind daher zu bedenken, aber möglicherweise vernachlässigbar.

3.6. Detaillierter Studienablauf der Interventionsstudie



Beschreibung der Maßnahmen im Detail:

- (1+2) Am Vortag wurde das Operationsprogramm auf mögliche Studienkandidaten überprüft (=Screening). Dabei wurde auf das Alter der Patienten (≥ 60 Jahre), die OP-Diagnose, der geplante Eingriff, die Dauer des Eingriffs und mögliche Ausschlusskriterien geachtet.
- (3) In der Regel wenige bis minimal ein Tag vor der Operation erfolgte die Durchführung einer standardisierten Narkoseaufklärung, eine umfassende Anamneseerhebung, eine grobe körperliche Untersuchung sowie die Dokumentation von Vorerkrankungen und Dauermedikation.
- (4+5) Die Aufklärung des Patienten und Einholung der Unterschrift für die Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Studie wurde vor dem Eingriff durchgeführt. In diesem Kontext wurden ergänzend demographische Daten im Case-Report-Form (CRF) erfasst – hierzu zählten Größe, Gewicht, Geschlecht, Alter, körperlicher Status nach ASA, alle bekannten Vorerkrankungen, Dauermedikation.
- (6) Die Randomisierung des Patientenkollektivs erfolgte *nicht stratifiziert* und *blockweise* mittels Briefumschlägen am Operationstag bei Eintreffen des Patienten im Operationstrakt.
- (7+8) Im Einleitungsbereich der Anästhesie wurden die Patienten an den Standardmonitor

(inklusive Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, nicht-invasiv/invasive Blutdruckmessung etc.), das prozessierte EEG-Modul (Entropie) sowie ein 10-Kanal-EEG mittels einer Neoprenhaube angeschlossen. Nachdem eine Baseline-Messung durchgeführt wurde, erfolgte entsprechend des Handlungsregimes (siehe *Abbildung 5*) das anästhesiologische Vorgehen mit Beginn der Narkoseeinleitung. Die komplette Aufzeichnung aller Parameter und des EEGs wurde bis zum Verlassen des OP-Bereichs durchgeführt.

- (9) Ergänzend wurden im CRF alle unerwünschten Ereignisse sowie Nebenwirkungen entsprechend dem Studienprotokoll dokumentiert.
- (10+11) Postoperativ wurde jede(r) Patient/In auf ein Delir untersucht. Das Screening fand sowohl 15 und 60 min nach Erwachen aus der Narkose im Aufwachraum als auch im Verlauf der ersten drei postoperativen Tage statt. Ergänzend wurden im Aufwachraum erneute postoperative Baseline-Messungen durchgeführt.

3.7. Statistik

Retrospektive Datenanalyse

Um die Zusammenhänge zwischen SE (RE) und BSR beschreiben zu können, wurden deskriptive statistische Ansätze verwendet. Angepasst an die verfügbaren Daten wurden entweder der Median mit dem 1. und 3. Quartil oder der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Die Auswertung der Dauer von $BSR > 0$ oder $BSR \geq 5$ über einen bestimmten SE-Schwellenwert wurde mittels kumulativen Wahrscheinlichkeitsdiagrammen dargestellt. Ergänzend sind die Information über Mediane und Quartile in Form von Box-Plots präsentiert. Die linearen und quadratischen Anpassungen wurden mit der *fitlm* und *fit*-Funktion berechnet. Zur Durchführung und Darstellung aller Abbildung wurde MATLAB (R2017a, The Mathworks, Natick, MA) verwendet.

Interventionsstudie

Poweranalyse zur Fallzahlabeschätzung

Um die Inzidenz intraoperativer BSupp bei Patienten ≥ 60 Jahre unter Allgemeinanästhesie abzuschätzen, wurden insgesamt 8888 Anästhesieverfahren zwischen Januar und August 2018 am Klinikum rechts der Isar retrospektiv ausgewertet. Von den 8888 Patienten zeigten 4416

Patienten intraoperative BSR. Für den primären Endpunkt wurde angenommen, dass mit 70% Wahrscheinlichkeit der **BSR_{tot}** Wert in der Interventionsgruppe niedriger ist als in der Kontrollgruppe (= Effektgröße des Mann-Whitney-U Tests). Unter dieser Annahme erreicht ein zweiseitiger Mann-Whitney-U Test eine Power von 80% auf einem 5% Signifikanzniveau bei einer Fallzahl von $2 \times 33 = 66$ Patienten.

Alle Zielgrößen wurden letztlich nach dem Intention-to-treat (ITT)-Paradigma ausgewertet.

(Deskriptive) statistische Auswertung

Um Unterschiede in den Parametern (Medikamentendosierung, MAP, MAC, BSR etc.) und demographischen Merkmalen zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe zu prüfen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Aufgrund nichtparametrischer Tests wurden die Daten nicht auf Normalverteilung geprüft. Um möglichst alle Informationen aufzuzeigen, wurden die Daten vorwiegend in Box-Plots und Streudiagrammen (Punktewolken) visualisiert. Ergänzend zum p-Wert wurde die Fläche unter der Receiver Operating Curve (AUC) mit 10.000-fach gebootstrappten 95%-Konfidenzintervallen unter Verwendung der MES-Toolbox berechnet. [23] Zur Untersuchung möglicher signifikanter Unterschiede in den beobachteten Häufigkeiten wurde entweder der χ^2 oder Fisher-Exact-Test berechnet.

Um Parameter zu Beginn und am Ende der BSR-Episoden „innerhalb einer Gruppe“ („*paired analysis*“) zu vergleichen, wurde der Wilcoxon signed rank Test angewendet.

Alle Tests wurden entweder mit MATLAB (R2017a, The Mathworks, Natick, MA; mathworks.com) oder Social Science Statistics (<https://www.socscistatistics.com>) durchgeführt.

4. Die relevantesten Ergebnisse in Kurzfassung

Für die detaillierten Ergebnisse beider Untersuchungen verweise ich auf die Abschnitte „Results“ in beiden zu Grunde liegenden Publikationen. Ich gehe an dieser Stelle nur auf die relevantesten Ergebnisse im Hinblick auf die anschließende Diskussion ein.

Retrospektive Datenanalyse

Die Variabilität zwischen den Messwerten der SE und BSR war groß. Der Median der maximalen SE mit BSR>0 lag bei 53 [1./ 3. Quartil: 45/61], während der Median der minimalen SE ohne positive BSR 21 [14/26] betrug.

Maximum (hohe) SE mit BSR>0 und deren Dauer:

In 86% der Fälle wurde bei einer SE >40 positive BSR-Werte angezeigt. 29% (17%) dieser Patienten zeigten zeitgleich auch SE-Werte >60. Die Dauer dieser widersprüchlichen Messwerte lag im Mittel bei 3,5min [1; 8,7min] und in 10% der Fälle bei 21,7 min oder länger.

Minimum (niedrige) SE ohne BSR und deren Dauer:

70% der Patienten mit SE ≤20 und 46% mit SE ≤10 zeigten keine messbare BSR. Die mediane Dauer betrug in diesem Fall 0,8min [0,3; 3,0min]. Im Hinblick auf SE-Wert ≤30 ohne BSR>0 lag die mediane Dauer bei 5,8min [1,2; 28min], wovon wiederum bei 10% der Fälle eine Dauer von >78,9min nachweisbar war.

Interventionsstudie

Mittels gezielter Interventionen bei intraoperativer BSR konnte die BSR_{tot} signifikant reduziert werden (50 [34; 64] Kontrollgruppe vs. 35 [15; 60] Interventionsgruppe, p=0,027). Derselbe signifikante Effekt wurde angesichts der Dauer der BSR (p=0,002) und der maximalen BSR (p=0,027) erzielt, jeweils bezogen auf die gesamte Anästhesiezeit. Auch während der Einleitung wurde die BSR durch gezielte Interventionen unabhängig von demographischen Einflussfaktoren verringert (1184 [363; 2367] Kontrollgruppe vs. 373 [136; 1197] Interventionsgruppe, p=0,011).

Bei 36% der Patienten in der Interventionsgruppe konnte durch alleinige Blutdruckoptimierung die BSR auf 0% reduziert werden. 55% aller durchgeführten Blutdruckinterventionen – einschließlich repetitiver Interventionen – führten ohne zusätzlichen Handlungsbedarf zu einer vollständigen Elimination von intraoperativen BSupp.

Während der Aufrechterhaltung wurde bei 7 von 11 Patienten die BSR allein durch das Blutdruckmanagement auf 0% reduziert.

In der Analyse der Absolutwerte des MAP war der MAP nach erfolgter Intervention in der Interventionsgruppe – teils signifikant – höher als in der Kontrollgruppe (*Einleitung*: 83 mmHg [75; 99] Kontrollgruppe vs. 105 mmHg [99; 117] Interventionsgruppe, $p < 0,001$; *Aufrechterhaltung*: 82 mmHg [80; 93] Kontrollgruppe vs. 93 mmHg [85; 106] Interventionsgruppe, $p = 0,114$). In einer gepaarten Differenzanalyse innerhalb der Gruppen wurde der MAP sowohl während der Einleitung als auch während der Aufrechterhaltung nur in der Interventionsgruppe signifikant angehoben (*Einleitung*: $p = 0,009$; *Aufrechterhaltung*: $p = 0,011$).

5. Diskussion

5.1. Allgemeine Aspekte zum intraoperativen Neuromonitoring

Die Anwendung von intraoperativem Neuromonitoring hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten zunehmend zu einer üblich verwendeten Überwachungsmethode entwickelt. Prozessierte EEG-Monitore zur Überwachung der elektrischen Aktivität des Gehirns – das primäre Zielorgan von Anästhetika – stellen in dieser Hinsicht eine einfache Möglichkeit dar. Idealerweise kann ergänzt durch die Informationen der EEG-Monitore ein Wandel von einer rein „gewichtorientierten hin zu einer effektorientierten, individuellen und situationsadaptierten Anästhetikatitration“ bewirkt werden. [54]

Die Patienten, die sich heutzutage einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen (müssen), zeigen seit Jahren einen zunehmenden Altersdurchschnitt. [15, 38] Zahlreiche Publikationen betonen, dass besonders die Altersgruppe ≥ 60 Jahre ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von intraoperativen BSupp-Episoden aufzeigt. Zugleich erleidet diese Altersgruppe vermehrt pNCDs mit kurzfristigen und langfristigen Folgen. Hierzu zählen unter anderem erhöhte postoperative Mortalitätsraten, längere postoperative Beatmungszeiten, verlängerte Krankenhausaufenthalte sowie allgemeine kognitive Einschränkungen. [13, 32, 34, 40, 41, 49, 50]

Angesichts des anästhesiologischen Managements eines POD empfiehlt daher die europäische Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ESAIC) in einer Leitlinie die Anwendung von intraoperativem Neuromonitoring als Standard zur Prävention von exzessiv tiefen Narkoseniveaus (angegeben wird hier Empfehlungsgrad A. Diese Bewertung muss jedoch kritisch hinterfragt werden, da aktuelle randomisierte klinische Studien widersprüchliche Ergebnisse liefern). [1]

Angesichts dieser hohen klinischen Relevanz scheint eine adäquate und insbesondere verlässliche Detektion aller Narkosetiefe-Parameter durch sogenannte prozessierte Neuromonitore unabdinglich. Zugleich könnte die Qualitätssicherung mittels valider Detektion klinische Untersuchungen, speziell im Hinblick auf die Detektion von BSupp, und konsekutiv auch die Validität zukünftiger Studien entscheidend optimieren.

5.2. BSR-Detektion und die technischen Limitationen

Mittels empirischer Daten und proprietären Algorithmen wurden in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche Narkosetiefemonitore entwickelt, die es einer in der EEG-

Interpretation ungeübten Person ermöglichen sollen, die Informationen der EEG-Signale trotz ihrer Komplexität problemlos zu interpretieren. Zwar kann dank der intraoperativen EEG-Überwachung die Wirkung der Anästhetika zunehmend differenzierter betrachtet werden – sowohl im Hinblick auf intraoperative Wachheitszustände als auch sehr tiefe Narkosemuster, d.h. BSupp – allerdings wurde auch wiederholt darüber berichtet, dass diese Messungen nicht immer zweifelsfrei valide zu sein scheinen. [20] Bereits Hart et al. und Hagihira et al. beschrieben in einzelnen Fallbeispielen, dass die Entropie sowie der BIS gehäuft implausible Narkoseindizes generieren. Auch Muhlhofer zeigte mittels des Narkosetiefemonitors *Sedline* in einer prospektiven, observationalen Kohortenstudie, dass BSupp mittels visueller Detektion signifikant zuverlässiger erkannt wird als durch den programmierten Algorithmus des Monitors. [30] An der Stelle muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Narkosetiefeparameter je nach Hersteller und Monitor nach unterschiedlichen Algorithmen berechnet werden. Der Bispektral Index (BIS, Medtronic Dublin, Ireland), als Beispiel unter den sehr gängigen Geräten, korreliert linear mit dem Ausmaß der EEG-Suppression, wenn das EEG im beobachteten Zeitraum um mehr als 40 % supprimiert wird. [6] Die Indexwerte (RE, SE) des Entropy Moduls von GE Healthcare hingegen zeigen keinen linearen Zusammenhang mit der EEG-Suppression Rate, sondern berechnen die BSR als unabhängigen Parameter. Generell kann dies zu zwei unterschiedlichen „Mess-Szenarien“ führen, die eine „fehlerhafte“ BSR Detektion darstellen: (i) Kein sichtbares BSupp im Roh-EEG, aber positive gemessene BSR-Werte durch den Monitor ($BSR > 0$) oder (ii) sichtbare BSupp im Roh-EEG, aber keine (parametrische) Detektion durch den Monitor ($BSR = 0$).

Die retrospektive Datenanalyse fokussierte auf diese zu hinterfragenden Kombinationen. Die Ergebnisse zeigten eine große Variabilität zwischen den Messwerten der SE und BSR. Um auszuschließen, dass diese Beobachtungen vorwiegend auf Artefakte zurückzuführen sind, wurde ergänzend die Dauer dieser widersprüchlichen Messwerte evaluiert. Auch hinsichtlich der Zeit konnten wir zeigen, dass die widersprüchlichen Messungen bei einem großen Anteil der Patienten über einige Minuten andauerten. Angesichts kurzer Intervalle kann zwar eine mögliche zeitliche Verzögerung der Berechnung der SE und BSR von einigen Sekunden bis wenigen Minuten für die widersprüchlichen Kombinationen verantwortlich sein. [25] Jedoch erklärt dies nicht die Dauer über *mehrere* Minuten. Dies bedeutet im klinischen Kontext, dass im ungünstigsten Fall solch widersprüchlichen Messwerte für potentiell unsachgemäße

Handlungsschritte im Rahmen der Narkosesteuerung der Anästhesisten verantwortlich sein können.

Es ist bekannt, dass eine automatische Detektion von BSupp aktuell noch eine erhebliche technische Herausforderung darstellt. Obwohl unterschiedliche Programmierungsansätze zur automatischen Detektion im Umlauf sind, fehlt es aktuell an einer betriebssicheren Lösung. [2, 9, 24, 37, 43, 57] Ein möglicher Ansatz zur besseren Detektion von BSupp könnte darin bestehen, neben der alleinigen Detektion von Suppression-Intervallen zusätzlich Informationen aus den „Burst“-Mustern mit einzubeziehen oder deren Muster zu detektieren. Parameter, die die Burst-Aktivität widerspiegeln, könnten helfen, die SR zu ergänzen. Mit dem Wissen, dass unterschiedliche Anästhetika spezifische „Burst“-muster induzieren, könnte möglicherweise eine zuverlässigere Burst- und Suppressions-Erkennung entwickelt werden. [17] Des Weiteren könnten Informationen z.B. aus dem EEG-Alpha-Band helfen, das Auftreten von Suppressionsepisoden vorherzusagen, wie kürzlich von Cartailier et al. beschrieben. [7]

Nichtsdestotrotz bedarf es zum derzeitigen Zeitpunkt eines gezielten Trainings, um das Roh-EEG-Signal unabhängig von den Monitor-Indexwerten zuverlässig interpretieren zu können. Infolgedessen könnten mit hoher Wahrscheinlichkeit Konstellationen mit widersprüchlichen SE- und BSR-Informationen zuverlässig erkannt werden und so zu einer differenzierten Narkoseanpassung führen.

5.3. BSR und mögliche intraoperative Triggerfaktoren

Zahlreiche Publikationen beschreiben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von intraoperativer BSupp und pNCD. Darunter wurden jedoch nur sehr vereinzelt prospektive, randomisierte Studien durchgeführt, die den Effekt von definierten, sukzessiv-angewandten anästhesiologischen Interventionen bei intraoperativ messbaren BSR auf das postoperative Outcome untersuchten. [8, 36]

Sessler und seine Kollegen untersuchten 2012 zunächst retrospektiv und 2019 erstmalig prospektiv, randomisiert den Zusammenhang zwischen niedrigen Narkostiefeindizes (BIS<45), Anästhetikakonzentration und Blutdruck. Sie definierten in ihren Ergebnissen die Kombination aus niedrigem MAP, tiefen BIS-Werten und niedrigem MAC als dreifach erniedrigte Werte, das sogenannte „Triple Low“. Eine Kombination aus zwei der beschriebenen Zustände (MAP und/oder BIS und/oder MAC) beschreibt den Zustand

„Double Low“. Neben einer erhöhten 30- bzw. 90-Tages-Mortalität sowie verlängerten Krankenhausverweildauer im Kontext von Triple Low und Double Low, fiel auf, das niedrige MAP- und BIS-Werte keine gänzlich voneinander unabhängigen Faktoren zu sein scheinen. Nicht zwingend übermäßige Anästhetikaapplikationen führten zu niedrigen Narkosetiefeindizes, sondern auch isoliert niedrige MAP-Werte korrelierten mit auffällig niedrigen BIS-Werten. Dass eine unzureichende zerebrale Perfusion potentiell eine Ischämiebedingte Suppression des Hirnstoffwechsels – im EEG sichtbar als BSupp Muster – verursachen kann, ist bereits im Kontext von schweren Schädel-Hirn-Traumata oder nach Reanimationssituation beschrieben worden. Sessler et al. diskutierten diesen Pathomechanismus erstmals im Kontext der anästhesie-bedingten, intraoperativer Hypotonie während einer Allgemeinanästhesie; womit sie einen anderen, potenziellen Angriffspunkt in der Debatte um mögliche Interventionsstrategien bei intraoperativer BSR initiiert. [45, 46]

2019 folgten Wildes und seine Kollegen mit einer weiteren prospektiven, einfach verblindeten, randomisierten Interventionsstudie (*ENGAGES - Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes*), die sich auf den Einfluss von anästhesiologischen Maßnahmen entsprechend einer intraoperativen EEG-Überwachung auf das Auftreten von POD fokussierte. Es wurden ausschließlich ältere Patienten ≥ 60 Jahre eingeschlossen, die im Rahmen allgemeinchirurgischer und herzchirurgischer Eingriffe eine Allgemeinanästhesie erhielten. Zwar konnten sie zeigen, dass die BSR suffizient durch die Anwendung einer EEG-Überwachung mit konsekutiven Interventionen reduziert werden konnte, jedoch ohne signifikanten Effekt auf die Reduktion von POD. Obwohl kein definiertes Handlungsregime festgelegt wurde, erhielten Patienten, die mittels EEG überwacht wurden, signifikant geringere Anästhetikamengen und hatten auch über einen erheblich kürzen Zeitraum supprimierte EEG-Episoden. [59]

Keine der Studien definierte zielgerichtete Interventionen im Kontext von BSupp. Die Ergebnisse lassen jedoch vermuten, dass anästhesiologisches Management, sei es die Reduktion der Anästhetikakonzentration oder das intraoperative Blutdruckmanagement, eine entscheidende Rolle in der Reduktion oder gar Prävention von BSupp-Episoden spielt. Wie bereits in der Einleitung erläutert, existiert aktuell keine einheitlich anerkannte Definition im Hinblick auf den Zustand einer „intraoperativen Hypotonie“. Daher wurde im Rahmen unserer Interventionsstudie für jeden Patienten der individuelle Ausgangs-Blutdruck-Wert als Schwellenwert bestimmt. Ein individuell gewählter Ausgangswert sollte eine ausreichende

zerebrale Perfusion auch bei Patienten gewährleisten, die möglicherweise an eine vorbestehende arterielle Hypertonie adaptiert sind.

Auf Grundlage dieses Wissensstands entstand 2018 ein Interventionsprotokoll mit einem definierten Algorithmus bestehend aus zwei sukzessiv angewandten Angriffspunkten (1. Blutdruck und 2. Anästhetikakonzentration), um die BSR_{tot} zu reduzieren.

Ähnlich wie Wildes et al. konnte gezeigt werden, dass ein gezieltes, anästhesiologisches Handlungsregime mit entsprechendem EEG-Monitoring die BSR_{tot}, die Dauer der BSR und die maximale BSR signifikant reduziert. Anders als Wildes et al. konnte dank des zweiarmigen Interventionsansatzes eine Auswertung hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Blutdruck und BSR erfolgen. Diese Analyse wiederum zeigte zum einen, dass der Blutdruck in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant angehoben werden konnte und zum anderen auch, dass allein durch eine Blutdruckintervention die BSR in zahlreichen Fällen ohne weiteren Handlungsbedarf erfolgreich auf 0% reduziert werden konnte. Wenngleich diese Ergebnisse keinen kausalen Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie, zerebraler Hypoperfusion und dem Auftreten von BSupp belegen, lässt die hämodynamische Intervention einen elementaren Angriffspunkt vermuten und sollte daher in zukünftigen Studien genauer untersucht werden.

5.4. Burst Suppression und postoperative neurokognitive Störungen

Die Diskussion, ob intraoperative BSupp Muster für das Auftreten von postoperativen kognitiven Einschränkungen, wie beispielsweise ein Delir, verantwortlich sind, bleibt kontrovers. Während vor einigen Jahren zahlreiche Veröffentlichungen die BSupp als Prädiktor für ein POD betitelten, [8, 19, 36, 48, 58] erscheinen gegenwärtig Publikationen, die diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten. [47, 59]

Unsere Interventionsstudie testete ebenfalls alle Patienten auf ein pNCD. Im Hinblick auf ein Delirium im Aufwachraum wurden 28% aller eingeschlossenen Patienten (n=104) im Rahmen des bCAM positiv getestet, unabhängig davon, ob diese intraoperative BSupp-Episoden hatten oder nicht. 22% der Patienten mit positiven BSR-Werten (n=68) zeigten ein PACU-D, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen der Kontroll- sowie Interventionsgruppe. Auch im Hinblick auf die Interventionsart, MAP vs. Anästhetikareduktion, wurde innerhalb der Interventionsgruppe kein signifikanter Unterschied angesichts eines Delirs im Aufwachraum gesehen. Kein Patient erlitt ein POD im Verlauf der ersten drei postoperativen

Tage. Trotz der detaillierten Auswertungen ermöglichen diese Ergebnisse keine weiteren Schlussfolgerungen.

Es ist an dieser Stelle außerdem zu berücksichtigen, dass diese Auswertungen allein auf den BSR-Monitor-Trenddaten des PDMS basieren. Die detaillierte Analyse der EEG-Spuren könnte möglicherweise (andere oder konkretere) Rückschlüsse hinsichtlich der neurokognitiven Testung bieten. Zusätzlich stellt die relativ geringe Fallzahl einen gewissen limitierenden Faktor hinsichtlich der Datenauswertung dar. Überdies war die Untersuchung möglicher neurokognitiver Defizite nur ein sekundäres Ziel dieser Studie.

Während die bCAM ein Diagnostikum insbesondere im Rahmen eines **Delirs** darstellt, stellten wir uns wiederholt die Frage, ob die kognitiven Defizite, die die Patienten der Interventionsstudie im Aufwachraum zeigten, tatsächlich ein Delir nach DSM-V valide widerspiegeln oder ob es sich möglicherweise eher um Symptome im Kontext einer „verzögerten Aufwachreaktion“ handelt.

6. Schlussfolgerungen/Fazit

Retrospektive Datenanalyse

Die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse demonstrieren, dass gängige intraoperative prozessierte EEG-Monitore nicht selten widersprüchliche SE- und BSR-Indizes anzeigen. Dies wiederum ist insbesondere im Kontext einer optimalen Anästhesiesteuerung relevant. Länger andauernde Episoden können in Folge zu einer falschen Titration der Anästhetikakonzentration und außerdem langen Intervallen von „unentdeckten“ BSR-Episoden führen. Die Ergebnisse implizieren daher die Notwendigkeit, dass das Roh-EEG und die prozessierten EEG-Parameter unbedingt gemeinsam betrachtet werden müssen, um die Anästhetikawirkung auf das Gehirn adäquat zu beurteilen.

Interventionsstudie

Die Ergebnisse der Interventionsstudie signalisieren, dass durch gezielte Interventionen die totale, kumulative BSR - sowohl Dauer als auch maximale BSR - suffizient reduziert werden kann. Angesichts der kontrovers diskutierten Hypothesen zur Ätiologie der intraoperativen BSupp, stellen die vorliegenden Ergebnisse insbesondere die Bedeutung des intraoperativen Blutdruckmanagements hinsichtlich einer potentiellen Hypotension-induzierten, zerebralen Hypoperfusion im Kontext einer Allgemeinanästhesie in den Vordergrund. Um jedoch die pathophysiologischen Hintergründe konkreter zu verstehen und die Wirksamkeit der hämodynamischen Intervention bei $BSR > 0$ fundiert zu belegen, bedarf es weiterer Studien mit größerer Fallzahl und explizit definierten Interventionsprotokollen.

7. Verzeichnisse

7.1. Abkürzungen

ASA	“American Society of Anesthesiologists”
AUC	“Area under the receiver operating curve”
bCAM	“brief confusion assessment method”
BIS	Bispektral Index
BSupp	“Burst Suppression”
(B)SR	Burst Suppression Rate/Ratio
BSR_{tot}	totale (kumulative) Burst Suppression Rate
CRF	“Case Report Form”
DL	“Double Low”
DRKS	Deutsches Register für klinische Studien
DSM	“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
ESAIC	“European Society of Anaesthesiology and Intensive Care”
GE	“General Electrics”
ITT	“Intention to treat”
MAC	“Minimal alveolar concentration”
MAP	“Mean arterial pressure “
NLEO	“non-linear energy operator”
PACU-D	“postanaesthesia care unit delirium”
PDMS	“Patient Data Management System”
pNCD	“postoperative neurocognitive disorders”
POCD	“postoperative cognitive deficit”
POD	postoperatives Delirium
RASS	Richmond-Agitation-Sedation-Scale
RE	“Response Entropy”
SAP	“systolic arterial blood pressure”
SE	“State Entropy”
TL	“Triple Low”

7.2. Literaturverzeichnis

- [1] Aldecoa *et al.*, "European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium," *European Journal of Anaesthesiology | EJA*, vol. 34, no. 4, pp. 192-214, 2017.
- [2] An, Jonnalagadda, Moura, Purdon, Brown, and Westover, "Spatial variation in automated burst suppression detection in pharmacologically induced coma," in *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2015: IEEE, pp. 7430-7433.
- [3] Aniset, Knitschke, and Frietsch, "Narkosetiefenmessung in der Anästhesie–Neue Möglichkeiten und Ziele der Narkoseüberwachung," *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*, vol. 45, no. 04, pp. 230-237, 2010.
- [4] Book, Jelschen, and Weyland, "Intraoperative Hypotonie: Pathophysiologie und klinische Relevanz," *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*, vol. 52, no. 01, pp. 16-27, 2017.
- [5] Brown, Lydic, and Schiff, "General anesthesia, sleep, and coma," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 27, pp. 2638-2650, 2010.
- [6] Bruhn, Bouillon, and Shafer, "Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm," *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 16, no. 8, pp. 593-596, 2000.
- [7] Cartailier, Parutto, Touchard, Vallée, and Holcman, "Alpha rhythm collapse predicts iso-electric suppressions during anesthesia," *Communications biology*, vol. 2, no. 1, pp. 1-10, 2019.
- [8] Chan, Cheng, Lee, Gin, and Group, "BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline," *Journal of neurosurgical anesthesia*, vol. 25, no. 1, pp. 33-42, 2013.
- [9] Chemali, Ching, Purdon, Solt, and Brown, "Burst suppression probability algorithms: state-space methods for tracking EEG burst suppression," *Journal of neural engineering*, vol. 10, no. 5, p. 056017, 2013.
- [10] Dattola, Morabito, Mammone, and La Foresta, "Findings about LORETA Applied to High-Density EEG – A Review," *Electronics*, vol. 9, no. 4, p. 660, 2020. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2079-9292/9/4/660>.
- [11] Drexler and Grasshoff, "Is deep anesthesia dangerous?," *Der Anaesthesist*, vol. 61, no. 8, pp. 678-81, 684, 2012.
- [12] Ely *et al.*, "Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)," *Critical care medicine*, vol. 29, no. 7, pp. 1370-1379, 2001.
- [13] Ely *et al.*, "Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit," *Jama*, vol. 291, no. 14, pp. 1753-1762, 2004.
- [14] Ely *et al.*, "Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)," *Jama*, vol. 289, no. 22, pp. 2983-2991, 2003.
- [15] Etzioni, Liu, Maggard, and Ko, "The aging population and its impact on the surgery workforce," *Annals of surgery*, vol. 238, no. 2, p. 170, 2003.
- [16] Evered *et al.*, "Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery – 2018," *Anesthesiology*, vol. 129, no. 5, pp. 872-879, 2018.

- [17] Fleischmann, Pilge, Kiel, Kratzer, Schneider, and Kreuzer, "Substance-specific differences in human electroencephalographic burst suppression patterns," *Frontiers in human neuroscience*, vol. 12, p. 368, 2018.
- [18] Frank, Ilies, Schmidt, and Bein, "Intraoperative Hypotonie: Bedeutung und Monitoring in der klinischen Praxis," *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*, vol. 52, no. 01, pp. 29-44, 2017.
- [19] Fritz *et al.*, "Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium," *Anesthesia and analgesia*, vol. 122, no. 1, p. 234, 2016.
- [20] Georgii and Schneider, "Tiefe Narkose–schlechte Narkose?," *Der Anaesthetist*, vol. 68, no. 9, pp. 583-593, 2019.
- [21] Hagihira, Okitsu, and Kawaguchi, "Unusually low bispectral index values during emergence from anesthesia," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 98, no. 4, pp. 1036-1038, 2004.
- [22] Hart, Buchanan, and Sleigh, "A failure of M-Entropy™ to correctly detect burst suppression leading to sevoflurane overdose," *Anaesthesia and intensive care*, vol. 37, no. 6, pp. 1002-1004, 2009.
- [23] Hentschke and Stüttgen, "Computation of measures of effect size for neuroscience data sets," *European Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 12, pp. 1887-1894, 2011.
- [24] Jensen *et al.*, "Cerebral state index during propofol anesthesia: a comparison with the bispectral index and the A-line ARX index," *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 105, no. 1, pp. 28-36, 2006.
- [25] Kreuzer, Zanner, Pilge, Paprotny, Kochs, and Schneider, "Time delay of monitors of the hypnotic component of anesthesia: analysis of state entropy and index of consciousness," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 115, no. 2, pp. 315-319, 2012.
- [26] Lin *et al.*, "The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients," *Critical care medicine*, vol. 32, no. 11, pp. 2254-2259, 2004.
- [27] Litaker, Locala, Franco, Bronson, and Tannous, "Preoperative risk factors for postoperative delirium," *General hospital psychiatry*, vol. 23, no. 2, pp. 84-89, 2001.
- [28] Loskota, "Intraoperative EEG monitoring," in *Seminars in anesthesia, perioperative medicine and pain*, 2005, vol. 24, no. 4: Elsevier, pp. 176-185.
- [29] Monk, Saini, Weldon, and Sigl, "Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 100, no. 1, pp. 4-10, 2005.
- [30] Muhlhofer *et al.*, "Burst-suppression ratio underestimates absolute duration of electroencephalogram suppression compared with visual analysis of intraoperative electroencephalogram," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 118, no. 5, pp. 755-761, 2017.
- [31] Olotu, "Postoperative neurocognitive disorders," *Current Opinion in Anesthesiology*, vol. 33, no. 1, pp. 101-108, 2020.
- [32] Pandharipande *et al.*, "Long-term cognitive impairment after critical illness," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 14, pp. 1306-1316, 2013.
- [33] Pisani, Kong, Kasl, Murphy, Araujo, and Van Ness, "Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population," *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 180, no. 11, pp. 1092-1097, 2009.
- [34] Pompei, Foreman, Rudberg, Inouye, Braund, and Cassel, "Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors," *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 42, no. 8, pp. 809-815, 1994.
- [35] Purdon *et al.*, "The ageing brain: age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia," *British journal of anaesthesia*, vol. 115, no. suppl_1, pp. i46-i57, 2015.

- [36] Radtke, Franck, Lendner, Krüger, Wernecke, and Spies, "Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction," *British journal of anaesthesia*, vol. 110, no. suppl_1, pp. i98-i105, 2013.
- [37] Rampil, "A primer for EEG signal processing in anesthesia," *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 89, no. 4, pp. 980-1002, 1998.
- [38] Reiss, Deutsch, and Nudelman, "Surgical problems in octogenarians: epidemiological analysis of 1,083 consecutive admissions," *World journal of surgery*, vol. 16, no. 5, pp. 1017-1020, 1992.
- [39] Sachdev *et al.*, "Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach," *Nature Reviews Neurology*, vol. 10, no. 11, p. 634, 2014.
- [40] Salluh *et al.*, "Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study," *Critical Care*, vol. 14, no. 6, pp. 1-7, 2010.
- [41] Salluh *et al.*, "Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis," *bmj*, vol. 350, 2015.
- [42] Särkelä *et al.*, "Automatic analysis and monitoring of burst suppression in anesthesia," *Journal of clinical monitoring and computing*, vol. 17, no. 2, pp. 125-134, 2002.
- [43] Schack, Witte, Helbig, Schelenz, and Specht, "Time-variant non-linear phase-coupling analysis of EEG burst patterns in sedated patients during electroencephalic burst suppression period," *Clinical neurophysiology*, vol. 112, no. 8, pp. 1388-1399, 2001.
- [44] Schmidt, Müller, and Bischoff, "Messung der narkosetiefe," *Der Anaesthetist*, vol. 57, no. 1, pp. 9-36, 2008.
- [45] Sessler *et al.*, "Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia," *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, vol. 116, no. 6, pp. 1195-1203, 2012.
- [46] Sessler *et al.*, "Triple-low alerts do not reduce mortality: a real-time randomized trial," *Anesthesiology*, vol. 130, no. 1, pp. 72-82, 2019.
- [47] Shortal *et al.*, "Duration of EEG suppression does not predict recovery time or degree of cognitive impairment after general anaesthesia in human volunteers," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 123, no. 2, pp. 206-218, 2019, doi: 10.1016/j.bja.2019.03.046.
- [48] Soehle, Dittmann, Ellerkmann, Baumgarten, Putensen, and Guenther, "Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study," *BMC anaesthesiology*, vol. 15, no. 1, pp. 1-8, 2015.
- [49] Tomasi *et al.*, "Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes," *Journal of critical care*, vol. 27, no. 2, pp. 212-217, 2012.
- [50] Van den Boogaard, Schoonhoven, Van der Hoeven, Van Achterberg, and Pickkers, "Incidence and short-term consequences of delirium in critically ill patients: a prospective observational cohort study," *International journal of nursing studies*, vol. 49, no. 7, pp. 775-783, 2012.
- [51] van Velthuisen, Zwakhalen, Warnier, Mulder, Verhey, and Kempen, "Psychometric properties and feasibility of instruments for the detection of delirium in older hospitalized patients: a systematic review," *International journal of geriatric psychiatry*, vol. 31, no. 9, pp. 974-989, 2016.

- [52] Viertio-Oja *et al.*, "Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 48, no. 2, pp. 154-161, 2004.
- [53] Viertio-Oja *et al.*, "Description of the Entropy™ algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5™ Entropy Module," *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, vol. 48, no. 2, pp. 154-161, 2004.
- [54] Wallenborn and Potentiale–Bispectral, "Neurophysiological monitoring in clinical anaesthesia," *Anästhesiologie und Intensivmedizin*, vol. 53, pp. 151-67, 2012.
- [55] Watson, Shintani, Tyson, Pandharipande, Pun, and Ely, "Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality," *Critical care medicine*, vol. 36, no. 12, p. 3171, 2008.
- [56] Wesselink, Kappen, Torn, Slooter, and Van Klei, "Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review," *British journal of anaesthesia*, vol. 121, no. 4, pp. 706-721, 2018.
- [57] Westover *et al.*, "Real-time segmentation of burst suppression patterns in critical care EEG monitoring," *Journal of neuroscience methods*, vol. 219, no. 1, pp. 131-141, 2013.
- [58] Whitlock *et al.*, "Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial," *Anesthesia and analgesia*, vol. 118, no. 4, p. 809, 2014.
- [59] Wildes *et al.*, "Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial," *Jama*, vol. 321, no. 5, pp. 473-483, 2019.
- [60] Wong, Holroyd-Leduc, Simel, and Straus, "Does this patient have delirium?: value of bedside instruments," *Jama*, vol. 304, no. 7, pp. 779-786, 2010.
- [61] Zschocke and Hansen, *Klinische elektroenzephalographie*. Springer-Verlag, 2011.

7.3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Einteilung und Bezeichnungen der Frequenzbereiche des EEG [61]	8
Abbildung 2 - Entropy Module (GE – Healthcare) - frontaler Klebe-Elektroden-Streifen (<i>aus eigener Quelle</i>)	9
Abbildung 3 - Graphisch veranschaulichte Nomenklatur postoperativer neurokognitiver Defizite (pNCD) [31]	13
Abbildung 4 - NIM-Eclipse, Medtronic – 10-Kanal-Roh-EEG (Neoprenhaube) mit Verstärkerturm (<i>aus eigener Quelle</i>)	19
Abbildung 5 - Elektroden-Position nach dem 10-20-System [10]	19
Abbildung 6 - Von der Planung zum Handlungsregime	21

8. Publikationen

8.1. Zusammenfassung der Publikation unter Hervorhebung der individuellen Leistungsbeiträge - European Journal of Anaesthesiology

“State Entropy and Burst Suppression Ratio Can Show Contradictory Relations”

Marie-Therese Georgii, Stefanie Pilge, Gerhard Schneider, Matthias Kreuzer

December 2020 - Volume 37 - Issue 12 - p 1084-1092; doi: 10.1097/EJA.0000000000001312

Für die Fallzahlabeschätzung einer Interventionsstudie mit Fokus auf die Reduktion intraoperativer Burst Suppression Muster, wertete ich 2018 retrospektiv insgesamt 8888 Anästhesieverfahren, die zwischen Januar und August 2018 am Klinikum rechts der Isar durchgeführt und erfasst wurden, aus. Bei dieser Untersuchung sowie im klinischen Alltag beobachtete ich wiederholt das Auftreten von widersprüchlichen Kombinationen der State Entropy (SE)-Werte und Burst Suppression Ratio (BSR). Hierbei imponierten insbesondere zwei Konstellationen: (i) hohe SE-Werte in Kombination mit $BSR > 0\%$ und (ii) sehr niedrige SE-Werte ohne messbare BSR ($=0$). Erstere Kombination weist einerseits durch die Anzeige von positiven BSR-Werten auf eine zu „tiefe“ Narkose hin - ein Zustand, der vermieden werden sollte, und als klinische Konsequenz die Reduktion von Anästhetika nach sich ziehen sollte. Andererseits legen hohe SE Werte eine gezielte „Vertiefung“ der Narkose nahe, um intraoperative Wachheit zu vermeiden. Diese Beispiele verdeutlichen, dass eine Fehlinterpretation des EEGs durch die Algorithmen der Monitore im Einzelfall gravierende Folgen für Patienten haben kann. Im Rahmen der Literaturrecherche zu dieser Thematik stieß ich lediglich auf einzelne Fallbeispiele, die ähnliche Phänomene beschrieben und eine systematische, wissenschaftliche Studie mit einer ähnlichen Fragestellung.

Die mir vorliegenden Datensätze umfassten ausschließlich Messwerte/Trenddaten, die mit dem Entropy Modul von GE Healthcare erhoben wurde. Gängige Narkosetiefemonitore, wie z.B. das Entropy Modul oder der Bispektral Index (BIS) berechnen Narkosetiefeindexwerte und die (B)SR nach unterschiedlichen Algorithmen. Der BIS evaluiert die Dauer eines supprimierten EEG über einen definierten Zeitraum und berechnet letztlich in linearer Abhängigkeit den Anteil der Suppression ($BIS=50$ -Suppression in $\%/2$). Die Entropie hingegen generiert die Indexwerte State Entropy (SE), Response Entropy (RE) und BSR ohne einen linearen Zusammenhang.

Letzendlich unterteilten wir im Rahmen der statistischen Auswertung die Abweichung der SE-Werte in Verbindung mit $BSR > 0$ und $BSR = 0$ in folgende Subgruppen: (i) **Hohe SE-Werte** (>40 , >50 und >60) mit **BSR-Werten >0** ; (ii) **Niedrige SE-Werte** (<40 , <30 , und <20) ohne positive BSR-Werte (**BSR=0**). Für die jeweilige Konstellation wurde ergänzend die **Dauer** als zusätzliche Zielgröße definiert und berechnet.

Zusammenfassend zeigte sich in den Ergebnissen eine große Spanne an SE-Werten in Kombination mit $BSR > 0$. Der Median [IQR] der maximalen SE mit $BSR > 0$ war 53 [45; 61] und der Median der minimalen SE ohne BSR war 21 [15; 26]. Diese widersprüchlichen Kombinationen konnten über mehrere Minuten andauern.

Auf Grundlage dieser Analysen und Ergebnisse wurde unter dem Titel „*State Entropy and Burst Suppression Ratio Can Show Contradictory Relations*“ ein hypothesengenerierender Artikel veröffentlicht. Ergänzend zu der statistischen Auswertung und den finalen Ergebnissen beschrieb ich hier anhand einzelner Fallbeispiele ebenfalls die klinische Relevanz und potenzielle Konsequenzen für die klinische Praxis.

8.2. Original Article – European Journal of Anaesthesiology

Request for Permission for Publishing

Von: RLP - Book Permissions permissions@lww.com
Betreff: RE: Permission for Publishing in Thesis [ref:_00Dd0dxc._5003w1arQBW:ref]
Datum: 12. Januar 2022 um 15:01
An: m_th_georgii@yahoo.de



Thank you for contacting Wolters Kluwer.

Please note that you will not need written permission to use the final peer-reviewed manuscript in your thesis as long as the below policies are followed.

- The final published article may not be used in your thesis. The final peer-reviewed manuscript is the version that is permitted to be used.

- The final peer-reviewed manuscript may be used in the print and electronic version of your thesis, as long as the content is only posted to the institution's repository and not a third-party repository. We ask that if you have the ability to password protect your thesis that you do, but this is not a requirement.

- The following notice should appear with the manuscript: "This is a non-final version of an article published in final form in [provide complete journal citation]." A link to the publication on the journal website should be included.

Please let me know if you have any questions.

Kind Regards,

Camille Underdue

Wolters Kluwer Permissions Team
Health Learning, Research & Practice
Wolters Kluwer
permissions@lww.com

Confidentiality Notice: This email and its attachments (if any) contain confidential information of the sender. The information is intended only for the use by the direct addressees of the original sender of this email. If you are not an intended recipient of the original sender (or responsible for delivering the message to such person), you are hereby notified that any review, disclosure, copying, distribution or the taking of any action in reliance of the contents of and attachments to this email is strictly prohibited. If you have received this email in error, please immediately notify the sender at the address shown herein and permanently delete any copies of this email (digital or paper) in your possession.

----- Original Message -----

From: Marie-Therese Georgii [m_th_georgii@yahoo.de]
Sent: 1/11/2022 9:55 AM
To: permissions@lww.com
Subject: Permission for Publishing in Thesis

Dear Ladies and Gentlemen,

My name is Marie-Therese Georgii and I am the author of the original article in EJA (European Journal of Anesthesiology):

„State entropy and burst suppression ratio can show contradictory information - A retrospective study“ by Georgii, Marie-Therese; Pilge, Stefanie; Schneider, Gerhard; Kreuzer, Matthias; European Journal of Anaesthesiology: December 2020 - Volume 37 - Issue 12 - p 1084-1092; doi: 10.1097/EJA.0000000000001312

I would like to reuse this article for my medical thesis/dissertation at the technical university of Munich (TUM). Hence I kindly would like to ask for your permission for reuse. Further the medical graduate school asks for a separate form of permission.

I would be very pleased if you could provide such official form of permission.

Thank you very much for your efforts in advance.

Best regards,

Marie-Therese Georgii

State Entropy and Burst Suppression Ratio Can Show Contradictory Relations

Marie-Therese Georgii, Stefanie Pilge, Gerhard Schneider, Matthias Kreuzer

Technical University of Munich, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar,
Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Munich, Germany

Corresponding Author:

Matthias Kreuzer

Department of Anaesthesiology and Intensive Care

Klinikum rechts der Isar

Technical University Munich

Ismaninger Str. 22

81675 München, Germany

Phone: +49 89 4140 7356

Email: m.kreuzer@tum.de

Short title: State entropy and burst suppression ratio

Running head: SE and BSR

“This is a non-final version (“last reviewed version”) of an article published in final form in the European Journal of Anaesthesiology in December 2020 (Volume 31-Issue12-p1084-1092; doi:10.1097/EJA.0000000000001312)”

Abstract

Background: Burst suppression (BS) is a characteristic electroencephalographic (EEG) pattern that reflects very deep levels of general anaesthesia and may correlate with increased risk of adverse outcomes like postoperative delirium. EEG-based monitors like the Entropy Module estimate the level of anaesthesia (state entropy, SE) and provide another index reflecting the occurrence of BS, i.e., the ratio of burst and suppression (BSR). In the Entropy Module, SE and BSR are not interconnected like they are in the bispectral index (BIS). Hence, SE and BSR may provide contradicting information regarding the level of anaesthesia.

Objectives: We aim to describe the frequency and characteristics of contradicting SE and BSR and to present possible strategies of how to act in these situations.

Methods: We based our analyses on SE and BSR trend recordings from 2551 patients older than 59 years that showed BSR>0 throughout their intervention under general anaesthesia. We determined the (i) maximum SE when BSR>0, (ii) the minimum SE with BSR=0, and (iii) the duration of high SE with BSR>0. Further, we selected four exemplary patients to present details of how SE and BSR can contradict each other throughout a case.

Results: We observed a wide range of SE values with BSR>0. The median of the maximum SE with BSR>0 was 53 (1st/3rd quartile: 45/61) and the median of the minimum SE without BSR was 21(15/26). Contradictory BSR and SE could persist over several minutes. The presented cases highlight these contradictory BSR and SE situations.

Conclusions: Our results illustrate contradictory SE and BSR indices that may be relevant for anaesthesia navigation. Longer-lasting episodes may lead to incorrect titration of the depth of the hypnotic component. Hence, our results demonstrate the necessity to monitor and check the raw EEG or EEG parameters that are less processed than the commercially available indices to safely navigate anaesthesia.

Introduction

Electroencephalographic (EEG) burst suppression (BS) reflects pathologic and characteristic brain electrical activity of waxing and waning features that are most likely explained by very “deep” levels of anaesthesia [1] with common volatile or intravenous anaesthetics. Additionally, experts discussed further aspects associated with burst suppression such as cerebral hypoperfusion caused by phases of intraoperative hypotension.[2] The occurrence of this EEG pattern seems to correlate with an increased risk for the patient to develop an adverse outcome like postoperative delirium.[3-6] Anaesthesia monitors that use the EEG to evaluate the level of anaesthesia usually calculate a specific index called (burst) suppression ratio ((B)SR) that reflects the amount of (burst) suppression within a certain time period. The bispectral index (BIS, Medtronic Dublin, Ireland) as the best known of these devices [1] linearly correlates with the amount of EEG suppression, if the EEG is suppressed more than 40% in the observed time period.[7] The monitor in our investigation was the Entropy Module (GE Healthcare, Helsinki, Finland).[8] Its indices State Entropy (SE) and Response Entropy (RE) do not show this linear relationship with the EEG suppression ratio (BSR), but rather present this information as an independent parameter.[9, 10] Hence, there is a possibility that contradictory SE/RE and BSR values can be displayed during surgery. This could mean a display of SE/RE representing a patient under “light” or adequate anaesthesia and the presence of BS, or a patient with SE/RE indicating very “deep” anaesthesia, but no BS. Our analysis focused on the probability of occurrence, based on a retrospective study of a large database, as well as one detailed and three supplementary case examples that help to explain these contradictory situations.

Methods

Patient database and criteria

Ethical approval for this study (Ethics Committee, Technical University of Munich, Ismaninger Str. 22, 81675 Munich, Germany) was provided by the Ethical Committee of the medical faculty at the Technical University of Munich, Germany, (Chairperson Prof. Dr. Georg Schmidt), on November 6, 2018 (Nr. 475/18 S-KK). It approved a retrospective investigation that included all patients ≥ 60 years that had an intervention under general anaesthesia in our hospital. We focused on patients of 60 years or older because they seem more susceptible to EEG burst suppression [11, 12] and are at higher risk of delirium after surgery.[4, 5]

The relevant trend data, RE/SE and BSR, from 8888 patients under general anaesthesia recorded between January and August 2018 were extracted from the patient data management system (PDMS). The PDMS is a software-based system routinely used in our department for anaesthesiology and intensive care. It is an online documentation tool that is used at the bedside or in the operating room. It collects information such as the patient identification, age, height, body weight, vital parameters measured by the monitor, all parameters generated by the anaesthetic ventilator machine, all drugs that are given, laboratory findings and any other clinical marker or event during the procedure of anaesthesia. It enables continuous, error-reduced electronical data monitoring of each patient with immediate access to the information from every department in the facility. Regarding the resolution of the data and the EEG details, the EEG is recorded with the Entropy module and the raw EEG is displayed on the patient monitor, together with the RE/SE and the BSR. Our PDMS does not allow for storage of the raw EEG. So, for the presented analyses we used the trend data provided by the Entropy module. This data (SE/RE/BSR) was stored with a 10-second (s) resolution. The haemodynamic parameters used to describe the patient are stored every 10s (heart rate) and every 2 to 3 minutes (min) (blood pressure). The information regarding the MAC is also stored every 10s. For our investigation the markers *clearance of case* (start of procedure) and *end of case* were of special interest to evaluate the occurrence of burst suppression during induction as well as peri-/intraoperatively. In order not to bias our analyses by invalid data, i.e., segments with no recorded trend data, we only included cases with more than 90% (arbitrarily chosen) valid data between start and end of case. This left us with 3562 cases with good quality data. 2551 cases recorded burst suppression (BSR >0). With respect to the surgical procedures the 2551 cases included procedures in various surgical disciplines except cardiac surgery as this

department is outsourced in another hospital. We present a histogram of the patient distribution to the different surgical disciplines in supplemental **Figure S1**.

SE/RE and BSR algorithm of the Entropy Module

The Entropy Module contains two different analytical approaches to evaluate the “level” of consciousness represented by SE/RE and the amount of BS as BSR.[8] In short, the SE/RE are derived by evaluating the shape of the EEG power spectrum using the Shannon entropy applied to the power spectrum, an approach also termed spectral entropy. SE and RE are estimated by application of the spectral entropy approach on EEG segments of variable length and different filter settings.[8] SE is designed to reflect the cortical state of the patient. EEG frequencies from 0.8 to 32 Hz are included to calculate SE. RE in contrast also includes information from the EMG-dominant part of the spectrum by considering frequencies up to 47 Hz.[8] The difference RE–SE may serve as a an indicator for EMG activation.[8]

The BSR algorithm is based on a *nonlinear energy operator* (NLEO) that is calculated from two different EEG frequency bands for very short (0.05s) EEG segments. The decision of suppression EEG is based on NLEO being below a fixed threshold for more than 0.5 s in the absence of artifacts.[8, 13] The BSR then is the percentage of 0.05 s epochs within the last 60 s indicating suppression.[8]

Analysis of the trend data

We used MATLAB (R2017a, The Mathworks, Natick, MA) for our analyses. This included extraction of the relevant trend data and time (event) information from the PDMS data that were stored in *.csv* format as well as analyses of the SE/BSR pairs. The trend data was recorded every 10s in most of the time with a small chance of missing values in-between.

For the analysis of the entire data set, i.e., the 2551 patients we extracted following information from each trend data set:

- (i) The linear regression between SE and BSR for all cases with (a) BSR>0; (b) BSR>20; and (c) BSR>30. We also calculated a quadratic fit between SE and BSR for the BSR>0 cases to compare our results to published findings.[10]
- (ii) The highest SE value with a BSR>0,
- (iii) The duration of SE above a defined threshold (>40, >50, and >60) with a BSR>0, and
- (iv) The lowest SE with a BSR=0,

(v) The duration of SE below a defined threshold (<40, <30, and <20) with a BSR=0.

This evaluation of BS duration helps to evaluate, if (contradictory) SE/BSR pairs occur during a dynamic phase and different time delays in SE and BSR calculation,[14] or if they are of longer duration. Although, the threshold setting was arbitrary, a SE of 40 presents the border between adequate (SE = 40 to 60) and “deep” anaesthesia according to the manufacturer¹. We further calculated the difference between RE and SE for all maximum SE values with BSR>0 as well as all minimum SE values with BSR=0. We performed this analysis as kind of quality marker of the recording. An increased difference indicates a higher discrepancy in the EEG high frequency content,[8] an information that may implicate dynamic anaesthesia phases or an increased chance of high frequency artifacts. We report our results based on an arbitrary threshold of RE-SE=10. Differences of RE-SE≤10 as a target corridor have been used to titrate opioids to prevent movement to noxious stimulation; i.e. if the difference is bigger, the opioid should be adjusted[15, 16]. We present these results as supplementary data. We also present the age and probability of BS relationships based on the 3562 cases with good data quality.

Categories of exemplary trends

In order to highlight the different scenarios of SE and BSR trends with possibly contradicting results, we present four case examples. Within the manuscript, we present one case that combined both contradicting situations, i.e., high SE with BSR and low SE without BSR. In the supplement, we present three more cases that showed extreme manifestations of contradicting indices.

Statistical analysis

We decided to use descriptive statistical approaches to describe the associations between SE (RE) and BSR. We present median with 1st and 3rd quartiles or mean and standard deviation when appropriate. For the analyses of BSR>0 duration above a certain SE threshold we used the concept of cumulative probability plots. We supplemented the histograms with box plots to present the median and quartile information. We calculated the linear and quadratic fits using the *fitlm* and *fit* function. We conducted all analyses and created all figures using MATLAB.

¹ http://clinicalview.gehealthcare.com/download.php?obj_id=318\&browser=true

Results

We analyzed 544210 SE index values with BSR>0 from 2551 patients. The median age of our patients was 71 years with a 25th percentile of 66 years and a 75th percentile of 77 years. 1015 patients were female and 1536 were male. Median anaesthesia duration was 145min (25th percentile: 60min; 75th percentile 227min) **Figure 1A** displays the distribution of the recorded SE and BSR combinations. The supplemental **Figure S2A** and **Figure S2B** present the histograms regarding the distribution of surgical discipline, age, and anaesthesia duration. **Figure S3** presents the probability of having BS detected with age. The linear regression revealed a fit of $probability\ of\ BSUPP = 0.22 + 0.07 * age$ with $R^2 = 0.59$ ($p < 0.001$).

Regression between SE and BSR

We found following regression formulas with slope and offset coefficients describing the SE and BSR relationships:

BSR>0: $SE = 0.49BSR + 39.9$; $R^2 = 0.62$; $n = 544210$

BSR>20: $SE = 0.39BSR + 34.6$; $R^2 = 0.75$; $n = 216726$

BSR>40: $SE = 0.33BSR + 30.6$; $R^2 = 0.81$; $n = 100105$

The quadratic fit for the BSR>0 cases returned following coefficients $SE = 42 - 0.7254BSR + 0.0032BSR^2$ with R^2 of 0.64.

Maximum (High) SE values with BS

We found a wide range of maximum SE values with BSR>0. Median maximum SE with BSR>0 was 53 (1st and 3rd quartile: 45 and 61). The corresponding BSR at maximum SE was 3 (2; 5). The heat maps in **Figure 1A and B** present this distribution in detail. The analysis of our 2551 cases further revealed 2205 (86%) patients with positive BSR at SE of 40 or more, i.e., the presence of BS at an index value which suggests 'adequate level of anaesthesia'. In 79% of the patients the BSR was greater 5 in these cases. 29% (17%) of patients had SE>60 indicating a light level of general anaesthesia together with a positive BSR ($BSR \geq 5$) as depicted in **Figure 2A** or **Figure S3** for $BSR \geq 5$. Despite these contradicting situations a large number of SE/BSR pairs could be observed that followed a linear trend of lower SE with higher BSR.

Duration of high SE-values in presence of BSR>0

The median duration for each patient of $SE \geq 40$ and positive BSR situations was 3.5min (1.7 for $BSR \geq 5$) (inter quartile range (IQR): 1min to 8.7min (0.7 to 4.5min for $BSR \geq 5$)). 10% of patients had these contradicting situations for 21.7min or longer. These durations also decreased with increasing SE. For the $SE > 60$ the median was 0.3min (0.2 for $BSR \geq 5$) (0.2min to 1min; 0.2 to 0.5min for $BSR \geq 5$), with 10% being longer than 3min. **Figure 2B** contains the detailed information. The median episode duration, i.e., the consecutive time of contradiction, was 30s (20s for $BSR \geq 5$) for a threshold of $SE = 40$. Further, 20% of these episodes were longer than 100s (70s for $BSR \geq 5$) and every 10th episode was longer than 190s (130s for $BSR \geq 5$). These episode durations decreased with increasing SE threshold as depicted in **Figure 2C**. Our analyses show that contradicting episodes, for instance $SE \geq 40$ indicating adequate anesthesia, but $BSR > 0$ are frequent and can last up to several minutes.

Minimal (Low) SE-values without BS

In 70% of patients we observed situations with $SE \leq 20$ and no BS indicated and in 46% we observed situations with $SE \leq 10$ and no BS indicated (**Figure 3A**). The median of the minimum SE without BS from each patient was 21.0 (IQR: 15 to 26) (**Figure 3B**).

Duration of low SE with no indication of BS

The duration of possibly contradicting low SE values without BS per patient decreased with decreasing SE. The median duration for $SE \leq 30$ without BS was 5.8min (IQR: 1.2min to 28.0min). In 10% of patients these situations occurred for 78.9min or more. For a $SE \leq 20$ without BS the median duration was 0.8min (0.3min to 3.0 min) and it was 9.8 minutes or more for 10% of the patients. **Figure 3C** highlights the relation between low SE without BS and duration. The episode length of these low SE and no BS combinations also decreased with lower SE as depicted in **Figure 3D**. The median episode length for SE of 30 and lower without BS was 20s. The episodes lasted longer than 60s in 20% of the cases and longer than 120s in 10% of the cases. For the $SE = 20$ threshold 50% of episodes were longer than 20s and 20% longer than 50s. Every 10th episode was longer than 90s.

Case scenario

Looking at some plots in more detail we identified various interesting cases that demonstrate the paradox of some measurements. Here we present one case of a 77-year-old male patient (height: 172 cm, weight: 83 kg; BMI:23; ASA IV) who underwent a urological procedure under general anesthesia induced with propofol and maintained with sevoflurane and sufentanil. This surgical case lasted 156min. **Figure 4** contains the trend of the indices, the drug concentration as well as haemodynamic parameters. During induction as well beginning of surgery the SE showed low index values around 20 without indicated BSR for a notably long duration (>1000seconds). Towards the second half of the case, SE values higher 40, indicating a level of adequate anaesthesia, with positive BSR>10 occurred.

For the induction 100 mg propofol (<2mg propofol/kg) was applied as well as a generous dose of 50µg sufentanil (0.5µg sufentanil/kg). In accordance with the amount of delivered anaesthetics the SE reached very low indices (down to 15). During this induction period with a SE indicating very deep anesthesia, the BSR remained 0. Further in the procedure, a rather high dose of sevoflurane (MAC up to 1.3) was delivered. Hence, the positive BSR is explicable but inconsistent with the SE indices ranging between 40 to 50. When consulting the haemodynamic trend the heart rate as well as the blood pressure, they maintained consistent and did not indicate an instability of perfusion that might have had an effect on cerebral activity. For three other examples of paradox SE and BSR measurement please see the supplement data including detailed medical background (**Table S1 & S2**) as well as the supplemental **Figures S4 to S6**.

Discussion

With our analyses we were able to describe the relationship between SE and BSR in close detail. For our analyses we focused on the older patients that were 60 years of age or older. Older patients seem at higher risk for BS than younger patients.[11, 12] In general, we observed a strong linear relationship between SE and BSR for $BSR > 40$ with a R^2 -value > 0.8 . This finding supports and strengthens the result presented previously.[17] Further, we found a similar quadratic fit for the $BSR > 0$ and SE relationship as presented by Vanluchene et al.[10] Besides these strong relationships, we observed situations with contradicting BSR and SE indices. While for the non-contradictory situations decision making is easy, it is not as straightforward if SE and BSR contradict each other. If $BSR = 0$ and SE is in the recommended range, there is no need to change the anaesthetic level. In case of a $BSR > 0$ and low SE values, the patient most probably is in EEG burst suppression. Because this excessively deep level of anaesthesia seems associated with adverse outcomes,[3, 4] the anaesthetic level should be reduced. For contradictory situations in their most extreme manifestation, the SE was higher than 60 or even 80, i.e., indicating a sedated or awake patient with $BSR > 0$. These contradictory constellations only occurred for a short time, so that the most probable explanation is the time delay of SE [14] and BSR calculation. The clinically more relevant finding is that $SE > 40/SE > 50$ and $BSR > 0$ pairs could persist up to some minutes. Meaning, SE indicated an adequate level of anaesthesia for surgery, but BSR indicated the presence of BS. Low BSR values indicating only a very short duration of suppressed EEG may occur due to artifacts, but we also observed these situations for $BSR > 20$ as presented in one of the example cases. Further, we observed periods of very low ($SE < 30/SE < 20$) index values without BS being indicated. These cases may represent a state with dominant oscillatory activity in one frequency range, most likely in the delta range, as they are a marker for deep anaesthesia. The more the EEG power is concentrated in one frequency range, the more unequal the distribution of power and the lower the index will be.[8] A first step to correctly interpret the contradicting situation would be to check the raw EEG or the density spectral array as well as other parameters like the patient's haemodynamics.

Few publications already analyzed the association between SE/RE values and BSR.[9, 17, 18] Based on a study with 10 patients between 18 and 45 years receiving propofol anaesthesia, the authors describe a good correlation of RE/SE with BSR at increasing levels of anaesthesia. The highest SE values with $BSR > 0$ were around 50.[18] Another study, based on 70 patients aged 18-65 years, under propofol, thiopental, or sevoflurane anaesthesia, presented a very similar

association between SE/RE and BSR. Maximum SE with BSR>0 was lower 50.[9] So our findings add more detail to these observations and present some more extreme cases, probably caused by the delays in SE and BSR calculation.[14] These studies as well as our findings highlight the difference in SE and BSR association compared to other monitors like the BIS and its SR. For the BIS, a strong linear relationship between BIS and SR does exist.[7],9, 10] The SE and BSR do not seem to have this strong dependence in certain situations. This can be of advantage or disadvantage. A strongly linked BSR and hypnotic index does not lead to contradicting situations. But because the monitors may not reliably detect BS,[19] the indices may indicate wrong states. If they are not linked, contradictory situations are possible, as described here. This could alert the anaesthesiologist to consult the raw EEG and other patient parameters to correctly handle the situation.

The way, BSR and hypnotic index are linked, depends on the device. To relate SE values to the BIS a possible difference in the index scaling has to be taken into account. SE values seem lower than BIS values in comparable situation of deep anaesthetic levels following induction, during adequate anaesthesia and after loss of verbal contact.[9, 20, 21]

Finally, we found a wide range of SE and BSR value combinations. The maximum SE value, at which the BSR was positive, could be as high as 89. While these combinations are rare and of short duration, we could still find numerous SE and BSR pairs where the SE was above 40 – indicating *adequate anaesthesia* as specified by the manufacturer. The exemplary trends are presented in case scenarios in the manuscript as well as in the supplement that highlight and describe contradicting situations within the clinical setting.

At the same time, we also observed a number of (very) low SE values without BSR as derived from our cases that all contained BS as detected by the monitor at some point. At these low values BIS would certainly indicate BS due to its linear relationship.

In general, a comparison of BSR calculated by the Entropy module and BSR calculated by another monitor is difficult, because the underlying algorithms leading to the BSR are different. In order to further understand the strengths and weaknesses of the single (B)SR indices to detect EEG suppression, different devices could be simultaneously placed on a patient's forehead. Also, simulated suppression episodes with different noise levels or underlying oscillatory activity could help to understand the limitations of these algorithms in

more detail. Nevertheless, the clinical impact of their results should not differ. BS is a clinically relevant parameter and should be reliably detected.

Automatic detection of BS – technical background

Although BS presents an EEG signature that can be visually identified quite easily, automatic detection of this pattern as well as a distinction from artifacts may not be straightforward. The Entropy module uses information derived by the NLEO algorithm from short windows,[8, 13] that may not reliably detect BS in certain situations.[22, 23]

Generally, there are two scenarios for false BS detection: (i) No BS in EEG, but BS detected by the monitor and (ii) BS in EEG, but not detected by the monitor. We present SE and BSR combinations as well as exemplary cases that support both scenarios. Because of the unavailability of raw EEG traces for these cases, we cannot draw final conclusions for the misleading values. But for the BIS and the M-Entropy, certain cases have been described. Low EEG amplitudes during general anaesthesia may be misinterpreted as suppression episodes by the BSR algorithm of the BIS as for instance described in previous publications.[22, 23] Further, BS may not be detected, although present, because of limitations in the detection algorithm. This may lead to drug overdosing.[24, 25] In general, an automatic detection of BS seems to present a challenge. Numerous different approaches to automatically detect BS based on suppression EEG amplitude,[1, 26, 27] on signal variance,[28, 29] on higher order spectra,[30] or time-domain parameters have been described. But so far, no absolute reliable approach seems to exist and current systems probably underestimate the real rate of BS.[19] A potential approach to improve burst suppression detection could be to include information from the bursts and not just try to detect suppression. Parameters reflecting the burst activity could help to supplement the suppression information. The knowledge that different substances induce specific burst patterns[31, 32] could help to develop a reliable burst and suppression detection. Further, information for instance from the EEG alpha band could help to predict the occurrence of suppression episodes as recently described by Cartailier et al.[33]

Clinical implication of implausible SE/BS combinations

Our findings show that in contrast to the BIS, SE/RE indices - indicating a level of anaesthesia adequate for surgical intervention - can simultaneously occur with BSR>0. This is not the first

report on such cases. Hart et al. as well as Hagihira et al. also presented cases with contradicting combinations of Entropy and BIS-indices.[25, 34]

Our example describes the combination with ongoing “high” SE and BSR>0. If such paradox combinations are detected, the anaesthesiologist should firstly consult the raw EEG to evaluate whether burst suppression patterns can actually be identified visually as well as rule out any EEG artifacts. Analyzing the raw EEG in more detail may help to explain the origin of such values. Additionally, the haemodynamic trend such as the heart rate and blood pressure should be taken into account. In consequence, the anaesthetist could adjust the anaesthetic management according to the most likely situation. However due to missing raw EEG traces in our data set it is difficult to interpret these alternating episodes in more detail at this stage. Nevertheless, these special situations present the anaesthetist clinically with a remarkable challenge regarding an appropriate management of the anaesthetic dosage. The fourth case in the supplement presents -contrary to the other three cases- “very low” SE indices without BSR being indicated. Again, the anaesthesiologist should check the raw EEG in order to get a clearer picture of the situation. A lightening of the anaesthetic level may not be necessary, despite the SE being out of the recommended range (and the raw EEG also actually represents such deep level of anaesthesia).

Generally, the anaesthesiologist should keep in mind that these situations can only last for few seconds most likely caused by a delay of SE. However, in cases of longer lasting episodes it is important to expand the evaluation of the raw EEG by incorporating the vital parameters too. Vital parameters, such as heart rate, blood pressure, sweating, tearing as well as spontaneous physical or eye movements are standard signs for the physical status of patients under general anaesthesia and important indicators as for instance for stress. The biggest challenge in situations like these cases is to interpret all monitoring values online altogether and hence to adjust the anaesthetic management without risking moments of awareness, respectively intraoperative awakening, i.e., too light anaesthesia, or excessively deep anaesthesia, i.e., burst suppression. These burst suppression patterns seem associated with a potential risk of postoperative cognitive disorders, such as a delirium.[4, 6] Negative outcomes like these are again associated with further (long-term) complications such as long-term neurocognitive decline, and higher rates of mortality.[35, 36]

Clinical aspects with respect to the technical background

In contrast to the BIS with its strong dependence on SR, the SE may enable the responsible anaesthetist especially in cases of contradicting values to question the measurement more critically and adjust the treatment more differentiated.

Conclusion of practical neuroanaesthesiological monitoring

The use of devices for intraoperative neurological monitoring became more popular throughout the last two decades. Main focus was put on intraoperative events, such as awareness as well as burst suppression patterns, and their consecutive correlated negative postoperative outcomes. Most of the results showed that despite various (technical) limitations EEG-based monitoring offers an easy and very helpful tool for anaesthesiologists to optimize their anaesthetic management. Hence it is important that each junior doctor as well as anaesthetic specialist is trained professionally in the correct interpretation of raw EEG traces.

Limiting factors

There are limiting factors to our analyses that have to be considered. First of all, we used kind of a *pragmatic/simplistic* approach to assess the general SE to BSR relationships without considering factors like medical history, haemodynamic instable situations, accuracy of the applied electrodes or possible artifacts not detected by the monitors. Since we did not have any EEG recordings -just the trend data- we cannot shed any light on the underlying EEG (or artifact) features that led to implausible SE/BSR pairs. But we are confident that the approach used, helps to display issues, anaesthetists occasionally face in their daily practice - such as a wide dynamic range of possible SE/BSR pairs, especially for the situations *high SE with BS* as well as *low SE without BS*. The analysis of the duration of SE above a threshold and $BSR > 0$ also revealed that at SE between 40 and 50 the burst suppression can be indicated over a long period of time. Further, we hope that our exemplary cases show the possible clinical relevance of our findings.

Concluding Remarks

Here we present an overall comparison of SE and BSR values during general anaesthesia in patients older than 60 years, together with exemplary cases describing a clinical relevance of the findings. In general, the SE does not show a strict relationship with the BSR as the BIS does.

Hence, a number of implausible BSR and SE combinations can occur. This does not mean that the Entropy Module performs worse than the BIS, but leaving more allowance for evaluation and interpretation. The precision of both monitors to detect BS has to be assessed in further investigations. Our findings highlight the necessity for the anaesthesiologist to be trained professionally to understand and interpret the raw EEG as well when using these monitoring systems to be able to react differentiated in situations of contradicting SE and BSR information. The message of this article should be: When using these EEG-based indices, check the raw EEG to exclude artefacts contamination and estimate the anaesthetic level, and if possible, also evaluated the spectral representation of the EEG.

Acknowledgement related to this article

We would like to thank Dierk Lehmann for his assistance with the collection and editing of the patient data of the study.

This work was not supported financially or by any sponsorship.

There are no conflicts of interest to be claimed.

Preliminary data for this retrospective analysis/case report were presented as speech presentation at the "Hauptstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivmedizin - HAI", 20-22 September 2018, Berlin.

References

1. Rampil IJ: **A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia.** *Anesthesiology* 1998, **89**:980-1002.
2. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S: **Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia.** *Anesthesiology* 2012, **116**(6):1195-1203.
3. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U: **Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study.** *BMC anesthesiology* 2015, **15**:61.
4. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, Escallier KE, Ben Abdallah A, Lin N, Avidan MS: **Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium.** *Anesth Analg* 2016, **122**(1):234-242.
5. Radtke F, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke K, Spies C: **Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction.** *Br J Anaesth* 2013, **110**(suppl 1):i98-i105.
6. Hesse S, Kreuzer M, Hight D, Gaskell A, Devari P, Singh D, Taylor N, Whalin M, Lee S, Sleight J: **Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the post-anaesthesia care unit: an early sign of postoperative complications.** *Br J Anaesth* 2019, **122**(5):622-634.
7. Bruhn J, Bouillon T, Shafer S: **Bispectral Index (BIS) and Burst Suppression: Revealing a Part of the BIS Algorithm.** *J Clin Monit Comput* 2000, **16**:593-596.
8. Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, Paloheimo M, Vakkuri A, Yli-Hankala A, Merilainen P: **Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, **48**(2):154-161.
9. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, Viertiö-Oja H: **Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2004, **48**(2):145-153.
10. Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MM: **Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect.** *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2004, **101**(1):34-42.
11. Purdon P, Pavone K, Akeju O, Smith A, Sampson A, Lee J, Zhou D, Solt K, Brown E: **The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia.** *Br J Anaesth* 2015, **115**(suppl 1):i46-i57.
12. Besch G, Liu N, Samain E, Pericard C, Boichut N, Mercier M, Chazot T, Pili-Floury S: **Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol-remifentanil anaesthesia.** *Br J Anaesth* 2011, **107**(5):749-756.
13. Särkelä M, Mustola S, Seppänen T, Koskinen M, Lepola P, Suominen K, Juvonen T, Tolvanen-Laakso H, Jäntti V: **Automatic Analysis and Monitoring of Burst Suppression in Anesthesia.** *J Clin Monit Comput* 2002, **17**(2):125.
14. Kreuzer M, Zanner R, Pilge S, Paprotny S, Kochs EF, Schneider G: **Time delay of monitors of the hypnotic component of anesthesia: analysis of state entropy and index of consciousness.** *Anesthesia & Analgesia* 2012, **115**(2):315-319.

15. Mathews D, Cirullo P, Struys M, De Smet T, Malik R, Chang C, Neuman G: **Feasibility study for the administration of remifentanyl based on the difference between response entropy and state entropy.** *Br J Anaesth* 2007, **98**(6):785-791.
16. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, Mustola S, Høymork S, Nyblom S, Talja P, Sampson T, van Gils M, Viertiö-Oja H: **Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol–nitrous oxide–alfentanil anesthesia.** *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2005, **103**(2):274-279.
17. Baulig W, Seifert B, Schmid ER, Schwarz U: **Comparison of spectral entropy and bispectral index electroencephalography in coronary artery bypass graft surgery.** *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2010, **24**(4):544-549.
18. Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, Mortier EP: **Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index.** *Br J Anaesth* 2004, **93**(5):645-654.
19. Muhlhofer W, Zak R, Kamal T, Rizvi B, Sands L, Yuan M, Zhang X, Leung J: **Burst-suppression ratio underestimates absolute duration of electroencephalogram suppression compared with visual analysis of intraoperative electroencephalogram.** *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2017, **118**(5):755-761.
20. Balci C, Karabekir HS, Kahraman F, Sivaci RG: **Comparison of entropy and bispectral index during propofol and fentanyl sedation in monitored anaesthesia care.** *J Int Med Res* 2009, **37**(5):1336-1342.
21. Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, Berrino L, Chiefari M: **Relationship between Bispectral Index, electroencephalographic state entropy and effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints.** *Br J Anaesth* 2005, **94**(4):492-495.
22. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Ueyama H, Mashimo T: **Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anesthesia.** *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2004, **100**(4):818-825.
23. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ: **The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers.** *Anesthesiology* 1998, **88**(5):1170-1182.
24. Liang Z, Wang Y, Ren Y, Li D, Voss L, Sleigh J, Li X: **Detection of burst suppression patterns in EEG using recurrence rate.** *TheScientificWorldJournal* 2014, **2014**:295070.
25. Hart SM, Buchannan CR, Sleigh JW: **A failure of M-Entropy to correctly detect burst suppression leading to sevoflurane overdosage.** *Anaesthesia and intensive care* 2009, **37**(6):1002-1004.
26. Jensen EW, Litvan H, Revuelta M, Rodriguez BE, Caminal P, Martinez P, Vereecke H, Struys M: **Cerebral State Index during Propofol Anesthesia: A Comparison with the Bispectral Index and the A-Line ARX Index.** *Anesthesiology* 2006, **105**(1):28-36.
27. Chemali J, Ching S, Purdon PL, Solt K, Brown EN: **Burst suppression probability algorithms: state-space methods for tracking EEG burst suppression.** *Journal of neural engineering* 2013, **10**(5):056017-056017.
28. Westover MB, Shafi MM, Ching S, Chemali JJ, Purdon PL, Cash SS, Brown EN: **Real-time segmentation of burst suppression patterns in critical care EEG monitoring.** *Journal of neuroscience methods* 2013, **219**(1):131-141.
29. An J, Jonnalagadda D, Moura V, Purdon PL, Brown EN, Westover MB: **Spatial Variation in Automated Burst Suppression Detection in Pharmacologically Induced Coma.** *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE*

- Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference 2015*, **2015**:7430-7433.
30. Schack B, Witte H, Helbig M, Schelenz C, Specht M: **Time-variant non-linear phase-coupling analysis of EEG burst patterns in sedated patients during electroencephalic burst suppression period**. *Clinical neurophysiology* 2001, **112**(8):1388-1399.
 31. Kenny JD, Westover MB, Ching S, Brown EN, Solt K: **Propofol and sevoflurane induce distinct burst suppression patterns in rats**. *Front Syst Neurosci* 2014, **8**:237.
 32. Fleischmann A, Pilge S, Kiel T, Kratzer S, Schneider G, Kreuzer M: **Substance-Specific Differences in Human Electroencephalographic Burst Suppression Patterns**. *Frontiers in Human Neuroscience* 2018, **12**(368).
 33. Cartailier J, Parutto P, Touchard C, Vallee F, Holcman D: **Alpha rhythm collapse predicts iso-electric suppressions during anesthesia**. *Communications biology* 2019, **2**:327.
 34. Hagihira S, Okitsu K, Kawaguchi M: **Unusually low bispectral index values during emergence from anesthesia**. *Anesth Analg* 2004, **98**(4):1036-1038, table of contents.
 35. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B *et al*: **Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture**. *J Am Geriatr Soc* 2014, **62**(7):1335-1340.
 36. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN: **Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium**. *N Engl J Med* 2012, **367**(1):30-39.

Figures & Figure Legends

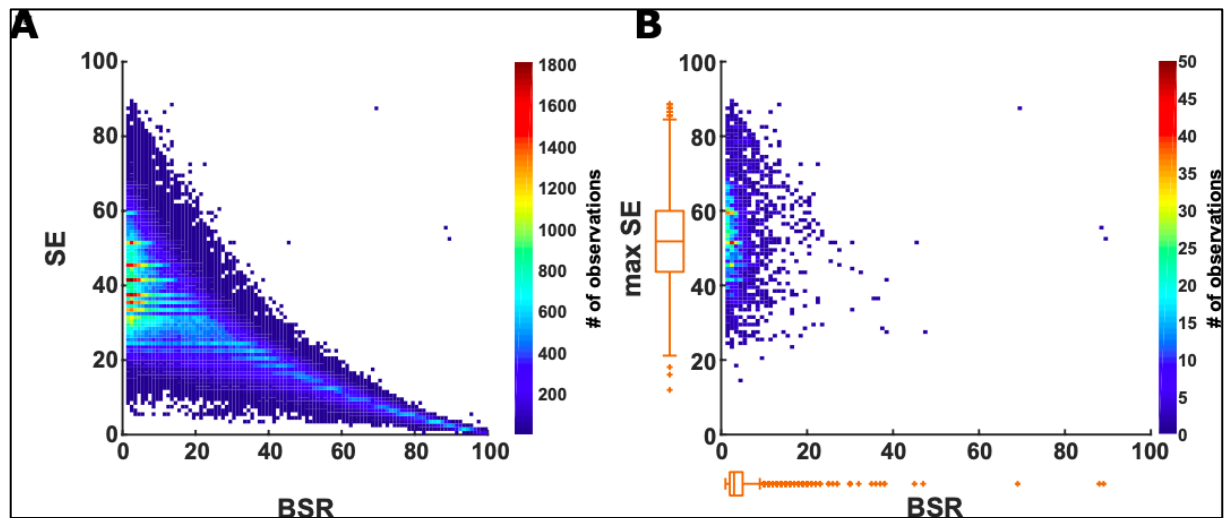


Figure 1: Heat map and box plots of (A) all (544210) SE/BSR pairs and (B) the maximum SE with BSR>0 for each of the 2551 cases. For low BSR there is a wide range of corresponding maximum SE values.

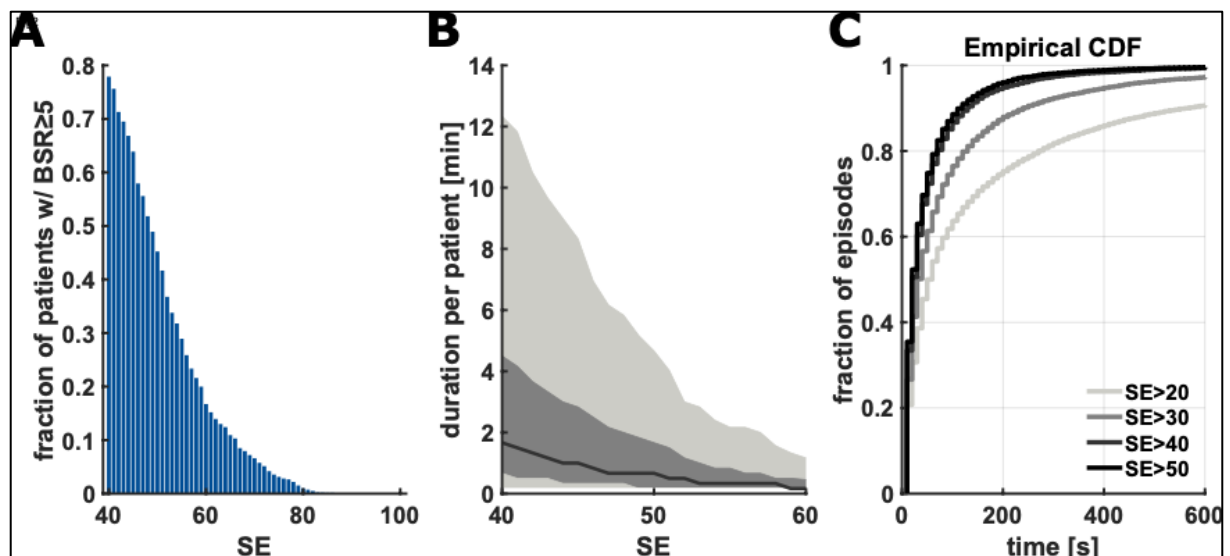


Figure 2: Description of the high SE (SE>40) characteristics with a BSR>0

- Over 87% of the patients showed situations with SE \geq 40 when BSR was above 0. The fraction of patient decreased with increasing the SE threshold.
- The median duration of SE \geq 40 with BSR>0 was 3.5min. This duration decreased for higher SE values with BSR>0. The solid black line indicates the median, the dark grey area indicates the 2nd and 3rd quartile and the light grey area the 10th to 90th percentile.
- Cumulative probability plots of episode duration, pooled for all patients, when SE was above a defined threshold (20, 30, 40, or 50) and BSR was>0. The episodes became shorter with increasing threshold. For the SE=40 threshold 50% of episodes were longer than 30s and 20% longer than 100s. Every 10th episode was longer than 190s.

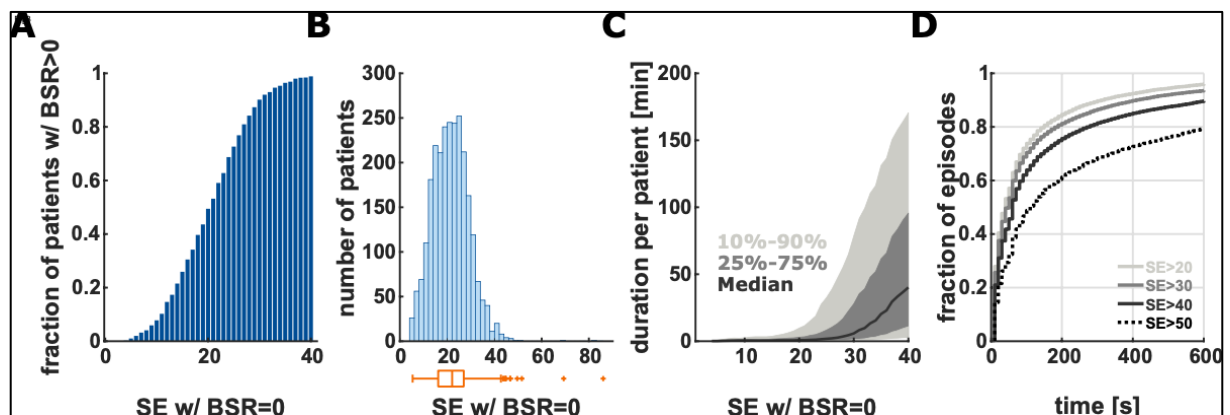


Figure 3: Description of the low SE characteristics without BS indicated.

- As one could expect, 96% of the patients showed situations with SE=40 without BS, but 70% of patients also had situations with SE=20 and no BS indicated, and 46% situations with SE=10 and no BS indicated.
- Median of the minimum SE without BS was 21.0 (1st and 3rd quartile: 15 and 26).
- The duration of low SE values without BS indicated decreased with increasing SE. At SE=10, the median duration was 3.5min [IQR: 1.2min – 7min]. It was 5.8min [2.5min – 12min] for SE=20. The solid black line indicates the median, the dark grey area indicates the 2nd and 3rd quartile and the light grey area the 10th to 90th percentile.
- Cumulative probability plots of episode duration, pooled for all patients, when SE was below a defined threshold (20, 30, 40, or 50) and BSR was 0. The episodes became longer with increasing threshold.

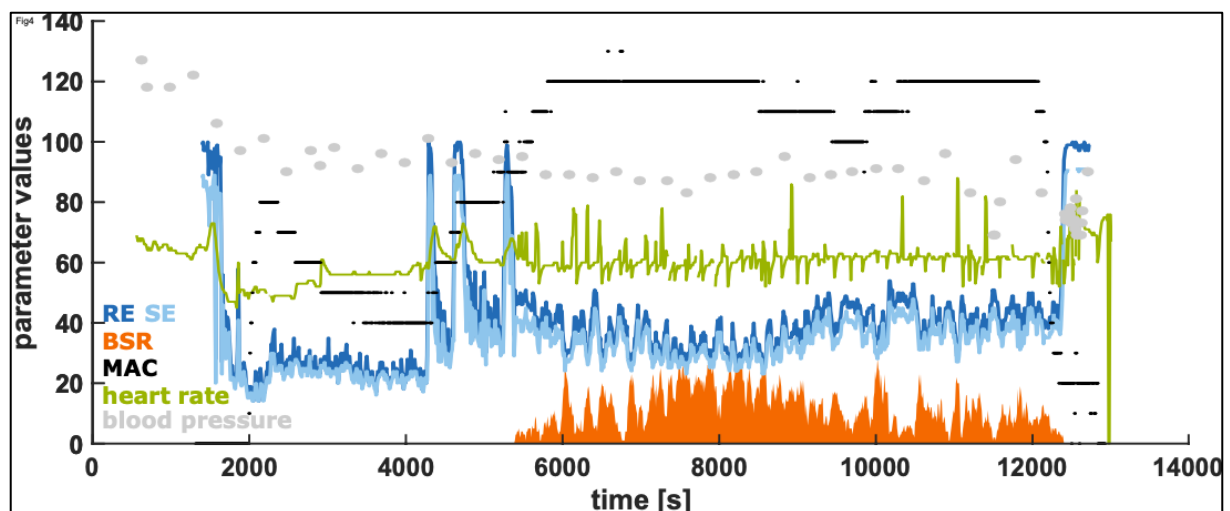


Figure 4: Case scenario (A) of a 77-year old patient with (very) low SE during induction without BS and a SE indicating adequate anesthesia (SE>40) during maintenance with positive BSR at the same time. The blue lines represent the SE (light blue) and RE (dark blue). The orange area depicts positive BSR. The green trend reflects the heart rate and the grey dots the blood pressure. The black dots present the MAC (multiplied by 100 to match the y-axis: 1.2 MAC = 120 on the y-axis).

Supplemental Information

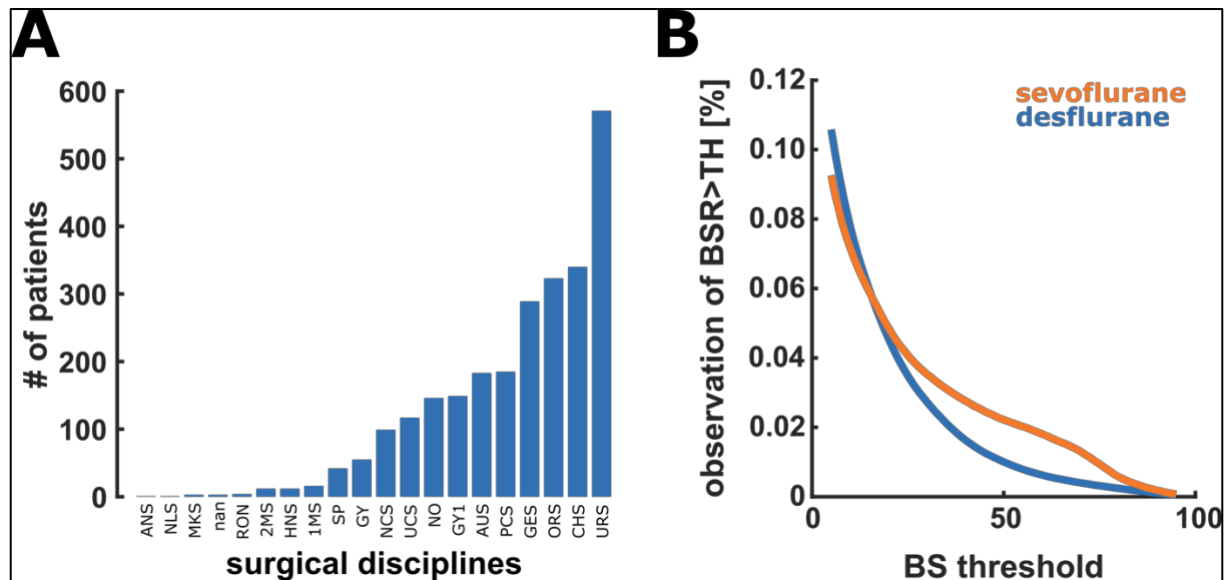


Figure S1: Distribution of patients among the surgical disciplines

- A) Histogram presenting the distribution of patients regarding the different surgical disciplines. ANS-Anaesthesiology; NLS-Neurology; MKS-Maxillofacial surgery; RON-Radiology department; UCM-Traumatology; 2MS-Medical endoscopy department; HNS-Otolaryngology; PCM-Plastic surgery; GZ-Vascular surgery; SP-Sportorthopaedic surgery; GY-Gynaecology; NCS-Neurosurgery; UCS-Traumatology; NO-Emergency department; GY1-Obstetrics; PCS-Plastic surgery; AUS-Ophthalmic surgery; GES-Vascular surgery; ORS-Orthopedic surgery; CHS-Visceral surgery; URS-Urology; nan: no information available
- B) This figure presents the distribution of the fraction of observed BSR being above a defined threshold (TH). The fraction of BSR being above a certain threshold revealed a significant difference in the course of BS-threshold to observation fraction ($p < 0.001$, Kolmogorov-Smirnov test). Further, we found that there was a significant ($p = 0.040$, Mann-Whitney U test) but mostly irrelevant (AUC: 0.53 [0.50, 0.56]; AUC ~0.5 indicative of no effect) effect of the drug on age. The median (1st; 3rd quartile) age was 72 (66; 77) yr for sevoflurane and 70 (66; 76) yr for desflurane. We also found the age-adjusted to be very similar with 0.79 (0.66; 0.88) MAC for sevoflurane and 0.79 (0.66; 0.88) MAC for desflurane. The number of observations with a $BSR \geq 5$ was also similar with 10.5% for sevoflurane and 9.3% for desflurane.

AUC: area under the receiver operating curve; BSR: burst suppression ratio; MAC: minimum alveolar concentration

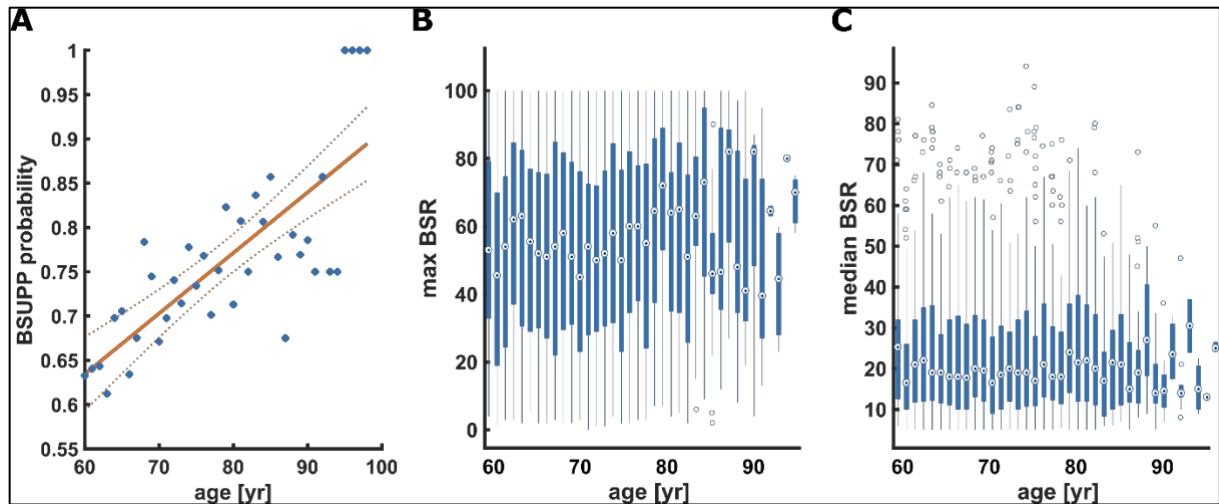


Figure S2: Age to burst suppression relationships

- A) The probability of a patient developing burst suppression increases with age in a linear fashion. The linear model is: $BSUPP = 0.22 + 0.07 * age$ with $R^2 = 0.59$ ($p < 0.001$)
- B) There was a significant increase of the maximum BSR observed with age. The linear model was: $max\ BSR = 35.22 + 0.26 * age$ with $R^2 < 0.004$ ($p < 0.001$)
- C) There was no age to median BSR relationship in our data (only $BSR \geq 5$ considered). The linear model was: $median\ BSR = 25.78 - 0.03 * age$ with $R^2 < 0.001$ ($p = 0.425$)

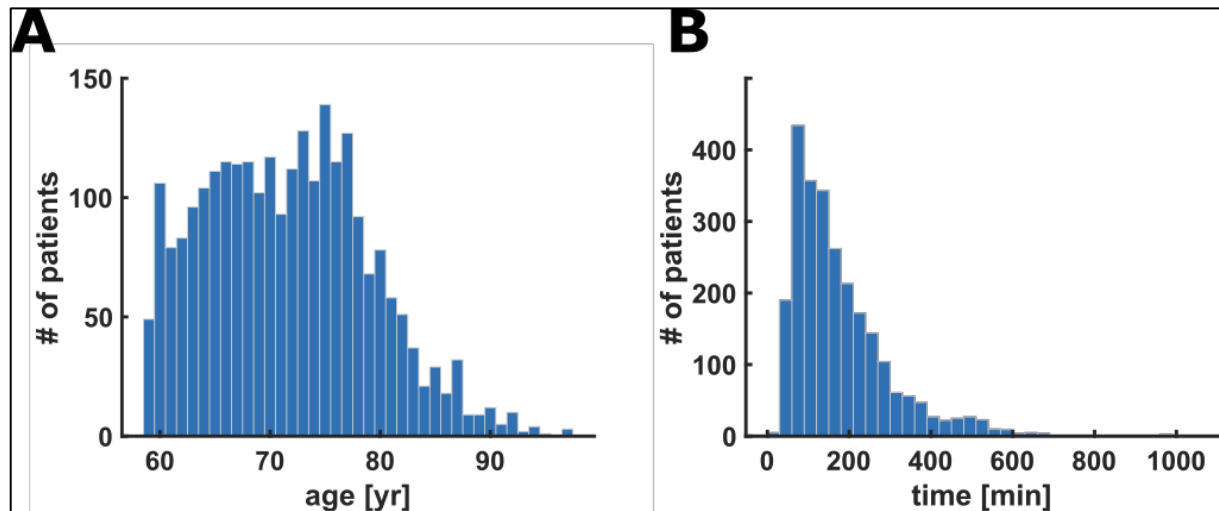


Figure S3: Histogram presenting the distribution of age among the patients (A) as well as the duration of the anesthesia procedure (B)

- A) The median age of was 71 years (25th percentile: 66 years; 75th percentile: 77 years)
- B) Median anaesthesia duration was 145min (25th percentile: 60min; 75th percentile 227min)

Additional detailed Case-Data

Table S1 - Demographic data Case A-D

	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	BMI	ASA	Duration of surgery (min)	Kind of procedure	Anesthetics
Case A	77	M	172	83	23	IV	156	Urology	Balanced - Propofol & Sevoflurane & Sufentanil
Case B	62	M	173	70	28	I	221	Urology	Balanced - Propofol & Desflurane & Sufentanil
Case C	67	M	-	-	n.k.	n.k.	133	Visceral surgery	Balanced - Propofol & Sevoflurane & Sufentanil
Case D	69	W	149	75	33	II	158	Visceral surgery	Balanced - Propofol & Sevoflurane & Sufentanil

Table S2 - Drugs/Anesthesia Case A-D

	Induction dose	Induction & positive BSR	BSR/SE at Maintenance & Anesth. Conc.	Max. anesth. conc. at maintenance & positive BSR	Min. anesth. conc. at maintenance & positive BSR	Katecholamin usage
Case A	100 mg P 50 µg S	No	BSR at 0.2-1.3 MAC	Yes – 1.3 MAC	0.2 MAC	Nor & Supra
Case B	200+50 mg P 15 µg S	Yes	BSR at 0.8-1.1 MAC	Yes – 1.1 MAC	0.8 MAC	Nor & Akrinor
Case C	250 mg P 20 µg S	No	BSR at 0.8-1.1 MAC	Yes – 1.1 MAC	0.8 MAC	Nor
Case D	150 mg P 10 µg S	Yes	No BSR – min. SE (8) at 0.3 MAC	No BSR – 0.2-0.6 MAC	No BSR	Nor

P = Propofol

S = Sufentanil

Nor = Noradrenalin

Supra = Suprarenin/Adrenalin

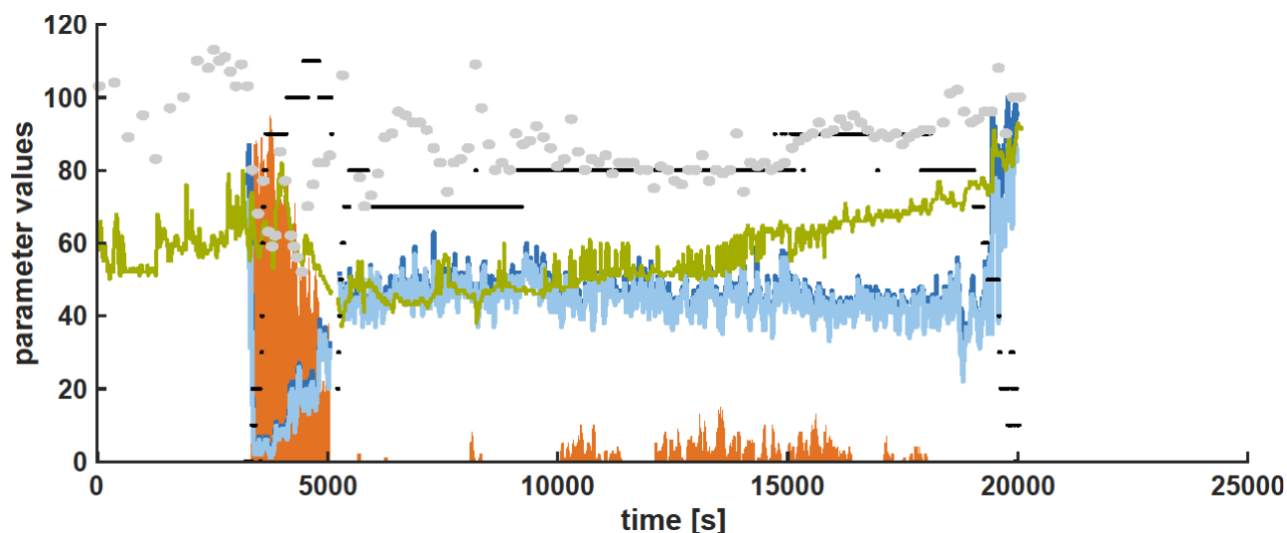


Figure S4: Case scenario (B) of a 62-year old patient with (very) low SE during induction with BS and a SE indicating adequate anesthesia ($SE > 40$) during maintenance with positive BSR at the same time. The blue lines represent the SE (light blue) and RE (dark blue). The orange area depicts positive BSR. The green trend reflects the heart rate and the grey dots the blood pressure. The black dots present the MAC (multiplied by 100 to match the y-axis: 1.2 MAC = 120 on the y-axis).

For the Induction in Case B the 62-year old patient with 70 kilograms received a cumulative dose of 250 mg propofol and 15 μg sufentanil. This high dose of propofol caused reasonable low SE indices paired with positive BSR. Throughout maintenance however, the SE indices mostly were in range of values representing a level of adequate anaesthesia (40-60). Towards the second half of surgery positive BSR values occurred while the SE values remain stable at 40-60. Meanwhile the anaesthetic concentration varied between 0.8 to 1.1 MAC (age-adapted) which is in the range of recommended dosage for desflurane. Even more contradictory is the trend of haemodynamics. The heart rate as well as the blood pressure began to increase while the BSR began to fluctuate. Usually, an increasing heart rate and blood pressure implicate a lightening of the anaesthetic level instead of deepening of the anaesthetic level.

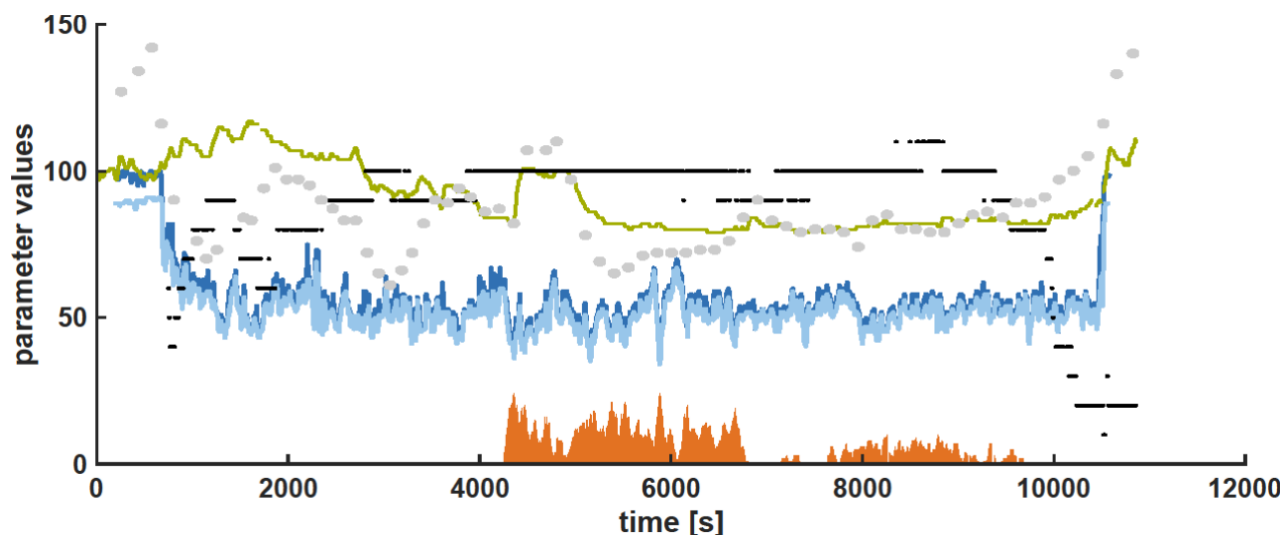


Figure S5: Case scenario (C) of a 67-year old patient with an SE being in the recommended 40-60 range for the duration of the procedure, but with episodes of positive BSR. The blue lines represent the SE (light blue) and RE (dark blue). The orange area depicts positive BSR. The green trend reflects the heart rate and the grey dots the blood pressure. The black dots present the MAC (multiplied by 100 to match the y-axis: 1.2 MAC = 120 on the y-axis).

In Case C, the case of a 67-year old patient, the SE displays indices around 50 to 60 throughout the entire procedure indicating an adequate anaesthetic level. Within the course of maintenance, BSR becomes positive contradicting consistent SE values. The induction dose 250 mg of propofol in this case suggest a rather generous bolus, however the entropy does not present signs of burst suppression. During the maintenance an adequate dosage of sevoflurane (0.8-1.1 MAC) was applied. While the BSR randomly occurs during anaesthesia maintenance, the heart rate and blood pressure vary from standard to slightly increased values. This also is no plausible explanation for the course of SE and BSR.

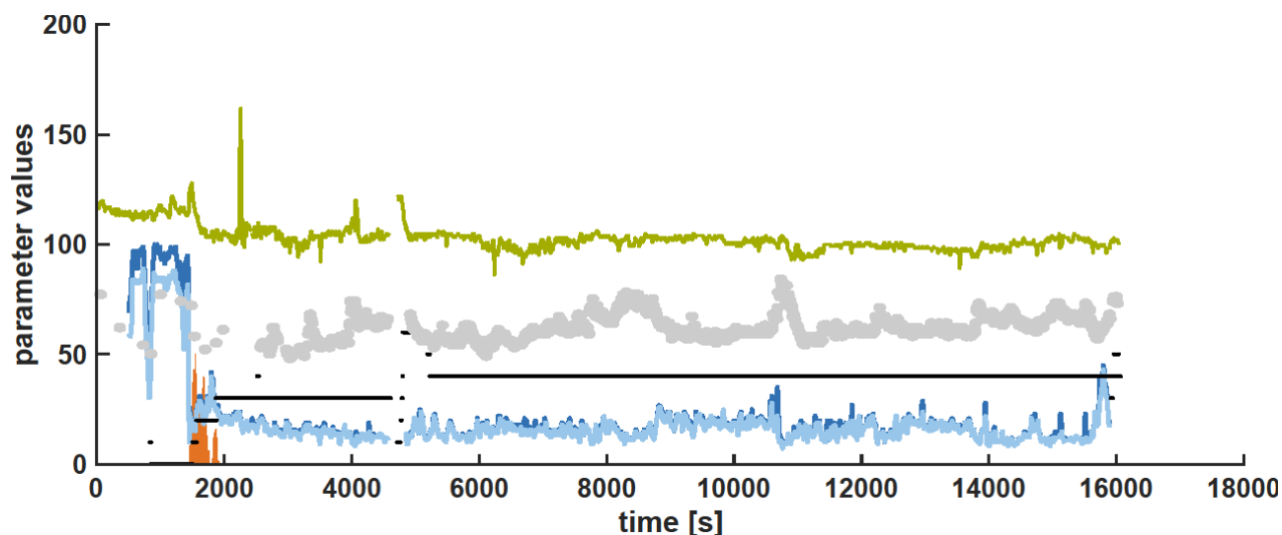


Figure S6: Case scenario (D) of a 69-year old patient with an SE being low throughout the entire intervention. Despite these very low values, positive BSR only occurred in the induction period. The blue lines represent the SE (light blue) and RE (dark blue). The orange area depicts positive BSR. The green trend reflects the heart rate and the grey dots the blood pressure. The black dots present the MAC (multiplied by 100 to match the y-axis: 1.2 MAC = 120 on the y-axis).

The last case of a 69-year old patient (Case D) showed an induction with very low SE associated with a short period of BSR >0 . During the very long maintenance the SE indices seemed to decrease even more (SE down to 15-20) but the monitor did not show positive BSR (BSR=0). In this case the induction dose of 150 mg propofol may induce signs of burst suppression as shown in this case but does not necessarily result in positive BSR. During maintenance the maximal MAC was 0.6. From a clinical point of view, 0.6 MAC sevoflurane usually does not cause such deep SE-indices. Hence it questions the explicability of the measurements, especially when looking at the concentration of anesthetics and a negative burst suppression ratio at such low SE-values. However, looking from a more technical point of view one assumption might be that in the raw EEG dominant slow and regular theta-oscillation were detected causing such deep SE-values. Moreover, looking at the middle arterial blood pressure in this case most of the time the values did not exceed 60-70 mmHg. Low blood pressure levels can correlate with reduced cerebral perfusion which in turn could result in reduced cerebral activity causing low SE values.

8.3. Zusammenfassung der Publikation unter Hervorhebung der individuellen Leistungsbeiträge - *Frontiers in Systems Neuroscience*

“Targeted interventions to increase blood pressure and decrease anaesthetic concentrations reduce intraoperative burst suppression: A randomised, interventional clinical trial.”

Marie-Therese Georgii, Jule Schuessler, Antonia Fleischmann, Stephan Kratzer, Gerhard Schneider, Stefanie Pilge

Accepted article on 21/01/2022 – currently under final proofs

Burst Suppression (BSupp) ist ein nicht physiologisches EEG-Muster, das als Indikator für eine „zu tiefe“ Narkose gesehen wird. Prozessierte EEG-Monitore können dieses Muster in Form eines anästhesiologischen Parameters, der sogenannten „Burst Suppression Ratio“ (BSR), berechnen. In der Wissenschaft wurde bisher vor allem die „Überdosierung“ der Anästhetika als mögliche Ursache für das Auftreten von Burst Suppression gesehen. In jüngeren Studien wurden außerdem eine fraglich erhöhte zerebrale Sensitivität sowie eine Hypotonie-bedingte zerebrale Hypoperfusion diskutiert. Das Auftreten intraoperativer BSupp wird seit längerem als Ereignis von hoher klinischer Relevanz betrachtet, da zahlreiche Studien einen engen Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativen neurokognitiven Störungen beschreiben. Eine postoperative neurokognitive Einschränkung ist wiederum mit erhöhter Mortalität, Morbidität, verlängerten Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Rate an intensivmedizinischer Versorgung assoziiert. Keine der Studien jedoch konnte bisher einen kausalen Zusammenhang zwischen BSupp und postoperativem Delir beweisen. Daher bleibt nach wie vor unklar, ob es sich auch um ein Epiphänomen handeln könnte. Narkosen, die mittels EEG überwacht wurden, resultierten zwar in reduzierten BSR, dennoch gibt es bisher keine Handlungsempfehlung, wie bei Auftreten von intraoperativen BSupp Mustern in Anbetracht des anästhesiologischen Managements verfahren werden soll.


Auf Grundlage dieses Wissenstands entfachte das Bedürfnis hinsichtlich der Fragestellung, ob BSupp und postoperative neurokognitive Störungen kausal zusammenhängen, einen Schritt zurückzugehen. Ziel der vorliegenden Untersuchung war, zunächst zu prüfen, ob mittels gezielter anästhesiologischer Maßnahmen eine Reduktion der intraoperativen BSR erreicht werden kann. Danach könnte in einer Folgestudie untersucht werden, ob eine gezielte Vermeidung oder Reduktion der BSR konsekutiv auch die Inzidenz von postoperativen neurokognitiven Störungen reduziert. 2018 verfasste ich daher einen Ethikantrag für eine monozentrische, einfach-verblindete, randomisierte, zweiarmige Interventionsstudie.

Von Januar 2019 bis Dezember 2020 wurden insgesamt 106 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studienplanung, -vorbereitung und -durchführung erfolgte maßgeblich durch mich allein. Im Rahmen der Datenerhebung wurde ich durch eine weitere Studienärztin unterstützt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass gezielte anästhesiologische Maßnahmen (intraoperative Blutdruckoptimierung und/oder Reduktion der Anästhetikadosis) auf Basis eines intraoperativen EEG-Monitorings die BSR signifikant reduziert. Insbesondere im Hinblick auf die Blutdruckintervention konnte gezeigt werden, dass das Anheben des Blutdrucks zu einer signifikanten Reduktion der BSR führt.

Die Studie und die Ergebnisse veröffentlichte ich letztlich in einer weiteren Originalarbeit, die ich nahezu vollständig selbstständig verfasste und am 21.01.2022 seitens *Frontiers in Systems Neuroscience* akzeptiert wurde.

8.4. Original Research Article – Frontiers in Systems Neuroscience

Von: Frontiers Systems Neuroscience Editorial Office systemsneuroscience.editorial.office@frontiersin.org 
Betreff: Frontiers: Your manuscript is accepted - 786816
Datum: 21. Januar 2022 um 09:58
An: m_th_georgii@yahoo.de



Dear Dr Georgii,

Frontiers Systems Neuroscience Editorial Office has sent you a message. Please click 'Reply' to send a direct response

I am pleased to inform you that your manuscript "Targeted interventions to increase blood pressure and decrease anaesthetic concentrations reduce intraoperative burst suppression: A randomised, interventional clinical trial" has been approved for production and accepted for publication in Frontiers in Systems Neuroscience.
Proofs are being prepared for you to verify before publication. We will also perform final checks to ensure your manuscript meets our criteria for publication (<https://www.frontiersin.org/about/review-system#ManuscriptQualityStandards>).

The title, abstract and author(s) list you provided during submission is currently online and will be replaced with the final version when your article is published. Please do not communicate any changes until you receive your proofs.

Any questions? Please visit our Production Help Center page for more information: <https://zendesk.frontiersin.org/hc/en-us/categories/200397292-Article-Production->

Manuscript title: Targeted interventions to increase blood pressure and decrease anaesthetic concentrations reduce intraoperative burst suppression: A randomised, interventional clinical trial
Journal: Frontiers in Systems Neuroscience
Article type: Original Research
Authors: Marie-Therese Georgii, Matthias Kreuzer, Antonia Fleischmann, Jule Schuessler, Gerhard Schneider, Stefanie Pilge
Manuscript ID: 786816
Edited by: James W Grau

You can click here to access the final review reports and manuscript: <http://www.frontiersin.org/Review/EnterReviewForum.aspx?activationno=873575b5-00c7-4e50-8287-4d6ff45fcd7>

As an author, it is important that you keep your Frontiers research network (Loop) profile up to date, so that you and your publications are more discoverable. You can update your profile pages (profile picture, short bio, list of publications) using this link: <https://loop.frontiersin.org/people/>

Tell us what you think!

At Frontiers we are constantly trying to improve our Collaborative Review process and would like to get your feedback on how we did. Please complete our short 3-minute survey and we will donate \$1 to Enfants du Monde, a Swiss non-profit organization: https://frontiers.qualtrics.com/jfe/form/SV_8q8kYmXRvxBH5at?survey=author&aid=786816&uid=1498237

Thank you very much for taking the time to share your thoughts.

Best regards,

Your Frontiers in Systems Neuroscience team

Frontiers | Systems Neuroscience Editorial Office
www.frontiersin.org | twitter.com/FrontiersIn
Avenue du Tribunal Fédéral 34
1005 Lausanne, Switzerland | T +41 21 510 17 25

Targeted interventions to increase blood pressure and decrease anaesthetic concentrations reduce intraoperative burst suppression: A randomized, interventional clinical trial

Journal: Frontiers in Systems Neuroscience

Type of article: Original article

Submitting and corresponding author: Marie-Therese Georgii

Authors: Marie-Therese Georgii¹, Matthias Kreuzer², Antonia Fleischmann³, Jule Schuessler⁴, Gerhard Schneider^{5,†} and Stefanie Pilge^{6,†}

¹ Resident, ² Research Fellow, ³ Medical Student, ⁴ Resident, ⁵ Chair, ⁶ Senior Physician, all operative at the Department of Anaesthesia and Intensive Care, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Germany

[†] These authors contributed equally to this work

Department of Anaesthesiology and Intensive Care
Klinikum rechts der Isar
Technical University of Munich
Ismaninger Straße 22
81675 Munich
Germany

Correspondence to: Marie-Therese Georgii

Email: marie-therese.georgii@mri.tum.de

Keywords: Burst Suppression Rate, Entropy, Intraoperative Neuromonitoring, Anaesthetic Interventions

Trial registration: NCT03775356 (ClinicalTrials.gov); DRKS00015839 (German Clinical Trials Register (Deutsches Register klinischer Studien, DRKS))

“This is a non-final version (“last reviewed version”) of an article that is going to be published in final form in Frontiers in Systems Neuroscience (open access) in 2022. The publication has been accepted on 21st of January 2022.”

Summary

Background

It has been suggested that intraoperative electroencephalographic (EEG) burst suppression (BSupp) may be associated with postoperative neurocognitive disorders in the elderly, and EEG-guided anaesthesia may help to reduce BSupp. Despite of this suggestion, a standard treatment does not exist, as we have yet to fully understand the phenomenon and its underlying pathomechanism. This study was designed to address two underlying phenomena – cerebral hypoperfusion and individual anaesthetic overdose.

Objectives

We aimed to demonstrate that targeted anaesthetic interventions – treating intraoperative hypotension and/or reducing the anaesthetic concentration – reduce BSupp.

Methods

We randomly assigned patients to receive EEG-based interventions during anaesthesia or EEG-blinded standard anaesthesia. If BSupp was detected, defined as burst suppression ratio (BSR) >0, the primary intervention aimed to adjust the mean arterial blood pressure to patient's baseline (MAP intervention) followed by reduction of anaesthetic concentration (MAC intervention).

Results

EEG-based intervention significantly reduced total cumulative BSR, BSR duration, and maximum BSR. MAP intervention caused a significant MAP increase at the end of a BSR>0 episode compared to the control group. Coincidentally, the maximum BSR decreased significantly; in 55% of all MAP interventions, the BSR decreased to 0% without any further action. In the remaining events, additional MAC intervention was required.

Conclusions

Our results show that targeted interventions (MAC/MAP) reduce total cumulative amount, duration, and maximum BSR>0 in the elderly undergoing general anaesthesia. Haemodynamic intervention already interrupted or reduced BSupp, strengthening the current reflections that hypotension-induced cerebral hypoperfusion may be seen as potential pathomechanism of intraoperative BSupp.

Introduction

Intraoperative electroencephalographic (EEG) burst suppression (BSupp) is a non-specific and non-physiological EEG pattern.

The occurrence of BSupp has often been attributed to a relative “overdose” of volatile or intravenous anaesthetics.[1] This may not necessarily be related to high absolute concentrations. The occurrence at lower concentrations suggests a vulnerability or increased cerebral sensitivity to (predominantly volatile) anaesthetics in patients at risk.[2] Additionally, pathophysiological aspects such as hypotension-induced cerebral hypoperfusion may also be considered as potential cause of BSupp.[3] Several studies suggested an association between BSupp and postoperative neuro-cognitive disorders (pNCD). More specifically, BSupp is considered a possible predictor of postoperative delirium (POD).[4; 5; 6] pNCD is a common postoperative complication, particularly in the elderly, and is associated with increased morbidity and mortality. The evidence-based and consensus-based guidelines on POD of the European Society of Anaesthesiology (ESA) recommend (grade A) EEG-based anaesthesia monitoring for all patients to avoid too deep general anaesthesia, i.e., BSupp.[7]

In a clinical context, the information of an “excessively deep hypnotic level” is often presented by a processed EEG (pEEG) index called (*Burst*) *Suppression Ratio* ((B)SR). This index represents the percentage of suppressed EEG within a defined time span.[8; 9]

Previous studies described a correlation between BSupp and POD or a reduction of POD when EEG-monitoring was applied.[2; 5; 6; 10; 11] But none of these studies had the primary goal to study the influence of BSupp reduction on POD or pNCD. Hence, the observed correlation may reflect an epiphenomenon. To test the primary hypothesis whether BSupp was related to POD, Wildes et al. recently conducted a randomised interventional trial (ENGAGES). Their findings, however, could not prove that EEG-guided anaesthetic interventions such as reducing anaesthetic administration and minimizing EEG suppression decreases the incidence of POD when compared to routine anaesthesia care.[12] Nevertheless, it showed that reduced anaesthetic concentration resulted in shorter time spent in BSupp.

In summary, the impact of BSupp on pNCD is still unclear and controversially discussed.

We set out to design an interventional approach to reduce BSupp by reducing the total cumulative BSR through a targeted regimen to systematically investigate the influence of MAP and MAC interventions on BSupp and (secondary) pNCD. These results may help to design intervention-based protocols that focus on a possible causality between BSupp and pNCD.

The interventions were applied stepwise and consisted of (1.) treatment of intraoperative hypotension and (2.) reduction of anaesthetic concentration, if BSR occurred.

Methods

Design, ethics and outcomes

We conducted a single centre, (single)-blinded, randomised, interventional clinical trial approved by the local ethics committee (Chairperson Prof. Dr. Georg Schmidt; approved 13 August 2018). All patients received detailed information and provided their written informed consent. The trial was conducted from January 2019 until December 2020 and included 110 screened patients. The primary outcome was a reduction of the total cumulative BSR. As a secondary outcome, we investigated whether a mean arterial blood pressure (MAP) and/or minimal alveolar concentration (MAC) intervention resulted in a reduced BSR. Further, we collected data regarding POD incidence.

Patient population - patient Database and Criteria

We focused on patients aged ≥ 60 years as they seem more susceptible to BSupp and are at higher risk of developing POD.[5; 6] The inclusion criteria contained all interventions under general anaesthesia (volatile/balanced and total-intravenous) of at least 60 minutes expected surgical duration and patients of all ASA (American Society of Anesthesiology) scores. We excluded patients who met the following criteria: unable to provide informed consent, hearing impaired, not fully orientated, not fluent in German, pre-existing neuro-psychiatric diseases, cranial or otolaryngeal surgery and planned postoperative admission to ICU, or prolonged respiratory assistance.

Randomisation and Blinding

Patients were randomised in blocks of 22 in 5 sections, using paper-envelopes containing notes assigning them to either EEG-blinded, standard anaesthesia care (*control group*, CNT) or to EEG-guided anaesthesia (*intervention group*, INT). Randomisation was performed on the day of surgery prior to entering the induction room. We did not present the (processed) EEG information to the anaesthesiologist for the *control group*. In the *intervention group* both the EEG-based indices and the EEG were displayed perioperatively.

Procedures/interventions

While the *control group* was anaesthetised according to standard operating procedures (SOPs), the *intervention group* was treated according to a given algorithm when $BSR > 0$. First, when $BSR > 0$, we compared the MAP to the baseline MAP(BL), defined as the **lowest** MAP observed in the time before surgery, i.e. during pre-anaesthesia visit, on the ward, in the induction room and before starting the induction. If BSupp occurred while MAP was below baseline value, the blood pressure level was increased primarily by catecholamines (Norepinephrine, Theodrenalin-Cafedrin) according to the

hospital's SOPs (MAP intervention). Second, when BSR remained positive after MAP intervention, we reduced the anaesthetic concentration until BSR=0% (MAC intervention). *Figure 1* visualizes the algorithm.

The anaesthesiologist managed the anaesthetic procedure independently according to SOPs and was only instructed by the trial team in case of BSR>0.

Data collection

We recorded the pEEG parameters response and state entropy (RE/SE), and the BSR with the GE Entropy Module (GE Healthcare). We additionally recorded 10-channel EEG, using the Medtronic NIM Eclipse System for further analysis. We focused on reducing the BSR by targeted interventions and defined *BSR*>0 as the primary trigger to intervene. From our electronic records that were stored as .csv files, we extracted the BSR and SE, the (invasively measured) MAP, the endtidal MAC values with 10 s resolution, all given doses of intravenous anaesthetics, and the time points of recorded events. In case of a non-invasive blood pressure (BP) measurement the trend data resolution was 2 to 3 minutes (min).

We examined each patient for delirium using the modified brief cognitive assessment method (bCAM).[13] We screened all patients in the post anaesthesia care unit (PACU) 15 and 45min after emergence and once a day during the first three postoperative days. We chose the bCAM in light of the limited amount of time and the examiner's background, as it reliably detects both hypo- and hyper-active delirium and showed best evidence of use.[14; 15]

A defined nomenclature of cognitive changes associated with anaesthesia and surgery is still not conclusively existent. Hence, in this trial one positive bCAM of two consecutive assessments in the PACU was defined as "*PACU-delirium*" due to its early postoperative onset and temporary duration. In cases of ongoing or delirious symptoms during the first three postoperative days, we diagnosed delirious patients with "*POD*".

BSR algorithm

While SE and RE reflect the hypnotic component of anaesthesia, [16] BSR is based on the detection of suppressed EEG episodes by using a special algorithm.[17]

From the extracted BSR trend data we identified occurrences of BSupp as BSR>0 and calculated the following parameters: (i) BSR duration, (ii) mean BSR, (iii) maximum BSR, and (iv) the cumulative BSR. The total cumulative BSR was defined by the area under the BSR trend curve. Hence, it includes duration and intensity.

Analysis of BSR, MAP, MAC, and anaesthetic doses

For the primary outcome, we compared BSR variables between the two groups considering the entire anaesthetic procedure.

For the secondary outcome, we focused on the occurrence of BSR>0 during **induction** or **maintenance**. The induction phase began with administering the first anaesthetic and ended with clearance. We defined the maintenance period as the time from clearance for surgery until the end of surgery. In two cases, the end of surgery was not documented, and we used the termination of the recording as endpoint.

We evaluated the number of MAP and MAC interventions and their effect on BSR. We determined MAP and endexpiratory MAC at the beginning of a positive BSR episode (MAPstart/MACstart) and when BSR returned to 0 (MAPend/MACend). Additionally, we compared these MAP values to the baseline MAP within each group. For induction we extracted the total amount of intravenous doses of propofol and sufentanil regarding single and repetitive applications.

We defined statistical exclusion criteria to compare the parameters between the two groups. These criteria were chosen arbitrarily according to the best of our clinical knowledge. Assuming that an intervention reveals a reasonable effect within two minutes, we only included BSR episodes of at least a two-minute duration. Since BSR calculation is based on at least 60 seconds of EEG, we defined two episodes interrupted by less than 60 seconds as one episode.

Statistical analysis

Power analysis/sample size calculation

To estimate the approximate incidence of a positive BSR in patients ≥ 60 years, we retrospectively analysed 8888 anaesthetic procedures recorded from January to August 2018. 4416/8888 patients showed a BSR>0. Based on this pre-analysis, we assumed a 70% likelihood that the total cumulative BSR in the intervention group will be less than in the control group. Based on this assumption, a two-sided Mann-Whitney-U-Test obtains 80% power to detect this effect size of 70% at 0.05 significance level with a sample size of $2 \times 33 = 66$ patients. We analysed all outcomes using the intention-to-treat paradigm.[18]

Descriptive and inferential statistics

We used the Mann-Whitney-U-Test to test for differences in parameter values and demographic characteristics between the control and the intervention group. Because of nonparametric testing, we did not test for normality. We present our data as box and scatter plots. We also calculated the *area under the receiver operating curve* (AUC) with 10k-fold bootstrapped 95%-confidence intervals using the MES toolbox.[19] For “within group” comparisons of MAPstart/MACstart and MAPend/MACend, we used the Wilcoxon signed rank test. In order to support the results of these tests with an effect size as

well, we calculated the Hedge's g value together with 10k-fold bootstrapped 95% confidence intervals also using the MES toolbox. We also calculated the difference between medians and constructed 95% confidence intervals with 1000-fold bootstrapping. In case 0 is not included within this confidence interval, the median difference between the two groups is significantly different. We used MATLAB (R2017a, The Mathworks, Natick, MA) for statistical testing and graphical representation. For the scatter plots we used the *plotSpread* function from mathworks.com. To compare observed frequencies, we used the χ^2 or the Fisher exact test from *Social Science Statistics* (<https://www.socscistatistics.com>).

Results

Of the 110 patients screened, we excluded four cases due to technical problems of the EEG setup. Hence, a total of 106 patients were enrolled. Due to two incomplete anaesthetic protocols, 104 data sets remained (CNT: 54 patients, INT: 50 patients). In accordance with our primary objective, we assessed 68 patients with a positive BSR (CNT: 32 patients (originally 33 minus 1 of the missing protocols), INT: 36 patients). (*Figure 2*)

The median age, BMI, and the duration of anaesthesia did not significantly differ between these groups (*Table S1*). The majority of the patients were classified ASA2 (CNT: 23%, INT:26%) and ASA3 (CNT: 20%, INT:24%) without a significant difference between the groups (*Table S1*). The median baseline MAP in the *control group* was not significantly different (CNT: 113 [103; 130] mmHg; INT: 109 [100; 116] mmHg; $p=0.156$).

Patients predominantly underwent orthopaedic, urologic or visceral surgery. Supplemental *Table S2* shows the distribution of surgical disciplines amongst the patients.

Primary outcome

Reduction of total, cumulative BSR

The total, cumulative BSR was significantly lower in the *intervention group* (CNT: 1385 [673; 3270]; INT:433 [175; 1256], $p=0.002$; difference of medians CI: 281 to 1876). Correspondingly, the median BSR duration was significantly reduced in the *intervention group* (CNT: 10.1 [6.1; 27.4] min.; INT: 5.9 [3.3; 9.6] min., $p=0.002$; difference of medians CI: 165 s to 840 s), as was the maximum BSR (CNT: 50 [34; 64]; INT: 35 [15; 60], $p=0.027$; difference of medians CI: -3 to 29.5). *Figure 3* presents the boxplots for these analyses. *Table 3* contains the details.

Secondary outcome

Reduction of BSR during induction

During induction, the interventions led to a significant decrease in the cumulative BSR (CNT: 1184 [363; 2367]; INT: 373 [136; 1197], $p=0.011$) and the BSR duration (CNT: 5.8 [3.3; 12.3] min.; INT 3.5 [2.2; 6.3] min., $p=0.029$). *Figure 4A* contains the corresponding boxplots. The maximum BSR value was 42 [30; 64] in the *control group* and 35 [15; 60] in the *intervention group* ($p=0.177$). For induction, both groups received the same median amount of propofol (CNT: 200 [173; 245] mg; INT 200 [150; 250] mg; $p=0.361$) and sufentanil (CNT: 20 [15; 20] μg ; INT 20 [15; 20] μg ; $p=0.670$). Further, there was no significant difference between the groups in terms of how the drugs were applied, as single or repetitive doses ($p=0.254$). *Table 1* contains the details.

Reduction of BSR during maintenance

The cumulative BSR ($p=0.828$), the BSR duration ($p=0.687$), and the maximum BSR ($p=0.926$) during maintenance were not significantly different between groups (*Figure 4B*). We did not find a significant difference between the groups in the relative BSR either ($p=0.975$). *Table 1* contains the detailed parameter values.

MAP interventions and MAP-values during positive BSR episodes

In the intervention group, we solely performed MAP intervention in 14/36 (39%) patients. In 19 (53%) patients we initially performed a MAP intervention and subsequently a MAC intervention (*Figure S1*). When the MAP was elevated to its baseline value ($n=44$), BSR>0 was reduced and in 55% (24/44) fully eliminated. During induction, 17/33 MAP interventions resulted in BSR=0, while the BSR decreased to 0 in 7/11 patients during maintenance. (*Figure 5 and Table S3*)

During *induction*, MAPstart was not significantly different between the groups ($p=0.166$). MAPend values were higher in the *intervention group* (CNT: 83 [75; 99] mmHg; INT:105 [99; 117] mmHg, $p<0.001$, AUC=0.19 [0.08; 0.32]). The Δ MAP (MAPend-MAPstart) was -2.9 [-16; 18] mmHg in the *control group* and 13 [-7; 29] mmHg in the *intervention group* after MAP intervention ($p=0.033$, AUC=0.33 [0.19; 0.48]). The relative MAP change from MAPstart to MAPend was also significantly stronger in the *intervention group* (CNT: 0.97 [0.84; 1.21]; INT: 1.17 [0.94; 1.35], $p=0.033$, AUC=0.33 [0.19; 0.48]). (*Figure 6A and 7A*).

MAPstart was significantly lower than the baseline value in both groups (CNT: $p<0.001$, Hedges' g 1.64 [1.22; 2.30]; INT: $p=0.003$, Hedges' g 0.81 [0.34; 1.48]). (*Figure 8 & Table S4, Table 1*).

During *maintenance* the median MAP values at MAPstart and MAPend did not differ significantly between the groups. But MAP ratio "MAPstart/MAPend" (CNT: 0.96 [0.86; 1.02]; INT: 1.08 [1.00; 1.20], $p=0.012$, AUC=0.19 [0.02; 0.39] and Δ MAP (CNT: -0.96 [-3.2; 0.1] mmHg; INT: 0.7 [0.0; 5.2] mmHg, $p=0.006$, AUC=0.19 [0.04; 0.38]) did (*Figure 6B and 7B*). Similarly, the MAP ratio "MAPend/MAPBL" showed a statistical difference (CNT: 0.71 [0.67; 0.75]; INT: 0.89 [0.75; 0.96], $p<0.001$, AUC=0.21 [0.04; 0.43]).

Incorporating the missing reductive effect of the BSR during maintenance, these findings of the MAP values may seem contradicting.

In the paired sub-analyses, we found that MAPstart was significantly lower than the baseline value within both groups (CNT: $p=0.012$, Hedges' g 1.55 [0.69; 3.71]; INT: $p<0.001$). (*Figure 8B, Table 1*).

MAC values during positive BSR episodes during maintenance

We did not observe a significant difference in Δ MAC or the MACstart to MACend ratio. Solely the paired analysis within groups showed a significant MAC reduction in the *intervention group* (MACstart: 1.05 [1; 1.25], MACend: 0.7 [0.6, 0.9]; $p=0.047$). This result, like the MAP intervention, demonstrates a visible effect of a MAC intervention, however, without having an impact on the reduction of the total cumulative BSR during maintenance. (*Figure S2, Table 1*)

Postoperative delirium/postoperative neurocognitive disorder

None of the patients was affected by POD during the first three postoperative days. A PACU-delirium was diagnosed in 28% of all patients regardless of positive or negative BSR (15/68 patients with positive BSR vs 15/36 patients without a positive BSR). For patients with BSR>0, 22% were diagnosed a PACU-delirium evenly distributed amongst the two groups (7/32 (CNT) vs 8/36 (INT), $p=0.973$).

Additionally, we compared the incidence of PACU-delirium respectively the intervention type, without finding a relevant difference between MAP and MAC interventions ("only MAP" 3/14 vs "only MAC" 1/3; $p=0.659$). Assuming that a BSR>0 is more likely to cause delirium during **maintenance**, we also did not find significant differences between the two groups (3/14 (CNT) vs 3/11 (INT); $p=0.734$). (*Table S5 contains the details*)

Discussion

Over the past few decades of research, the occurrence of intraoperative BSupp has been predominantly described as a non-physiological, abnormal brain response to anaesthesia that may be related to postoperative complications. Some primarily observational trials described potential perioperative factors that can trigger BSupp; e.g., age, cerebral perfusion affected by the BP level, anaesthetic concentration, and increased cerebral sensitivity.[1; 2; 3] This suggests that altering the anaesthetic management reduces BSupp and consequently postoperative complications. There are still relatively few trials that analyse the potential of targeted anaesthetic interventions to reduce BSupp.[12]

About one third of all surgical procedures are performed in patients > 65 years.[20; 21] Numerous recent publications stated that predominantly elderly people (≥ 60 years) show intraoperative BSupp.[22; 23] In this aged population, pNCD is one of the most common postoperative complications and has been related to serious acute and long-term consequences.[24; 25; 26] The link between BSupp and pNCD remains unclear and is controversially discussed. Nevertheless, terms such as “common, costly, deadly” associated with pNCD illustrate the severe medical and economic relevance to probe its causes in reference to feasible anaesthetic courses of action. The ESA also underlines that POD is an expensive complication and multi-component interventions can reduce acute and long-term costs.[7] Their current guideline gives a grade A recommendation for monitoring anaesthetic depth to avoid excessive anaesthesia levels with BSupp. Our findings from a randomised interventional feasibility trial provide additional knowledge regarding strategies to reduce BSupp based on BP and anaesthetic concentration. Particularly the findings respectively the impact of haemodynamic interventions add to the hypothesis of underlying causes, such as hypoperfusion-induced BSupp and hence provide a magnificent incentive for larger, interventional clinical trials.

Trigger factors for Burst Suppression

In the past, few prospective randomised trials proposed that using processed EEG information during surgery may decrease the rate of postoperative delirium.[6; 27] Wildes et al. published (one of) the first randomised interventional trials that investigated whether EEG-guided general anaesthesia in older adults undergoing either cardiac or noncardiac surgery decreases POD incidence on postoperative days 1 to 5. While the POD rate was not reduced, although the BSR was successfully reduced by intervention, patients in the EEG-guided group received significantly less anaesthetics and spent significantly less time in EEG suppression.[12]

Sessler et al. showed that low values of the bispectral index (BIS), indicative of BSupp, are not simply related to the anaesthetic concentration, but also to low BP values. Moreover, their results showed that a “triple low” combination of low pEEG (BIS) parameters, low MAC and low MAP is associated with increased mortality. The pathomechanism of inadequate cerebral perfusion reflected by ischaemic

suppression of brain metabolism is consistent with previous knowledge. Sessler et al. mention a potential connection between BSupp and hypotension, a frequent side effect of anaesthesia, that seems independently associated with adverse perioperative outcomes in context with general anaesthesia. In general intraoperative hypotension has often been discussed with respect to multiple postoperative adverse outcomes.[28] Several different definitions of intraoperative hypotension exist and there is no commonly accepted definition. Often a relative decrease -most frequently 20%- to the baseline of systolic arterial pressure or absolute values -primarily less than 80 mmHg- has been described.[29] Based on this controversy we decided to define an individual threshold based on the **lowest** BP recorded preoperatively while the patient was in the hospital. This reflects the status of the individual patient and guarantees adequate blood flow in the brain for the individual patient conditioning sufficient cognitive function.

Our interventional protocol defined a targeted anaesthetic management with two separate interventions (MAP and MAC) to reduce BSupp. Overall, we showed that targeted anaesthetic management based on EEG-monitoring significantly reduces the total cumulative BSR and the total BSR duration. Our intervention effectively reduced the BSR, regardless of demographic influencing factors or anaesthetic doses. In contrast to Wildes et al., the two-armed interventional approach allowed a more detailed analysis of the association between BP and BSR with interesting findings. As expected, the mean MAP was significantly higher after a MAP intervention compared to the control group. More remarkable however is the fact that a MAP intervention reduced the maximum BSR in all patients. In 55% of all MAP interventions, we could reduce the BSR to 0% without an additional MAC intervention. During a continuous rate of anaesthetics during maintenance, MAP interventions eliminated BSupp in 7/11 patients (64%). The very small sample size of the cases "only MAP intervention" does not allow a statistical plausible sub-analysis yet. But for now, we aimed to underline the importance of investigating the mechanistic role of hypotension and hence cautiously conclude that treating intraoperative hypotension considerably reduces the BSR. Although this does not prove a causality between intraoperative hypotension, cerebral hypoperfusion and the occurrence of BSupp, it shows a substantial impact. Eventually these findings provide an incentive for larger, interventional trials -primarily focusing on BSupp during **maintenance**- which are needed before recommendation for intervention strategies can be made.

The hypothesis to consider hypotension-induced cerebral hypoperfusion as possible pathophysiological cause for BSupp seems also of interest in the context of previous and current debate about neurophysiological-metabolic models of BSupp. These models imply that down-regulated neuronal spiking activity coupled with decreased cerebral blood flow or metabolic rates to stabilise properties of ATP-gated potassium channels may lead to a distinctive suppression EEG.[30]

Burst Suppression and postoperative neurocognitive disorders

The current discussion about a potential coherence of BSupp and pNCD remains controversial. Apart from a few recent interventional trials (ENGAGES) that did not find a correlation between intraoperative BSupp and POD, the majority of earlier publications pointed towards decreased incidences of POD in patients without (processed) BSupp.[4; 5; 6; 31] In our trial, 28% out of all patients developed a PACU delirium irrespective of whether they showed BSR>0 or not. None of the patients suffered from POD. With a focus on the patients with BSR>0 (n=68), we diagnosed 22% with PACU delirium evenly distributed amongst the two groups, without showing a relevant difference. Neither did we find any significant differences within the intervention group concerning the intervention type. Although BP management considerably affected the (maximum) BSR, patients who benefitted from the haemodynamic intervention did not suffer less from delirium as did patients who only received reduced anaesthetic doses. These findings generally resemble the latest results of the ENGAGES trial. At this stage it is necessary to consider that our statistical analyses simply focused on the trend data of the processed EEG, hence, these findings may not be fully interpreted. Additionally, the overall low incidence or a rather small study population make further interpretation unreasonable, particularly, because we did not primarily focus our investigation on POD. Finally, we have often discussed the remaining ambiguity whether the results of the neurocognitive assessment may be more indicative of a delayed (neuro-cognitive) emergence/recovery rather than a definite diagnosis of delirium.

Strengths and limitations

Strengths of our investigations were (i) the two-armed interventional approach with two pragmatic adjusting parameters to reduce intraoperative BSR, (ii) the focus on elderly patients (>60) without pre-existing neuropsychiatric conditions for a homogenous patient cohort and reduced potential biasing factors, and (iii) the clear definition of the MAP intervention based on the individual patient's lowest MAP.

One limitation of our study is the analysis of pEEG data, i.e., the BSR. This may be considered a major limitation regarding a more conclusive interpretation, especially since the EEG-based monitoring systems may underestimate the occurrence of BSupp and there may be contradicting information between BSR and the "depth of anaesthesia" index.[32; 33] Undetected BSupp may lead to (very) high SE values.[34] A quick analysis of the data revealed that 57% (59/104) of the patients had $SE \geq 80$ as the maximum SE during maintenance. The median value of maximum SE in all patients was 85 [72; 99]. *Figure S2 (supplement)* These findings highlight possible limitations of pEEG monitoring, especially, since the BSupp EEG is affected by factors such as age and substance.[35; 36]

Further, the propofol bolus for induction resulted in a higher BSR incidence than during maintenance with continuous application of the anaesthetic. The rapid aggregation of various influences makes it

difficult to differentiate the effects during induction: a highly probable anaesthetic-induced hypotension requiring an intervention coincides with rapid pharmacodynamic changes of anaesthetics, e.g., changing to inhaled anaesthetics while intravenous anaesthetics are wearing off. The use of target-controlled infusion systems may have enabled a more consistent comparison of BSupp findings during induction and advanced analyses of pathological aspects such as the frailty of each individual's brain. Interestingly, Hesse et al. recently discussed that visually detected BSupp during induction is less associated with postoperative delirium compared to BSupp during maintenance.[31]

Finally, this trial examined a relatively small sample size which is why the analysis of the data especially with respect to the evaluation of the interventions appears limited. Table S3 illustrates three distinct categories of interventions being considered, majorly conducted during induction. For a more detailed sub-analysis a larger sample size is required. Hence the results incentivize to conduct larger, interventional clinical trials in the future.

Concluding remarks

Based on our hypotheses of the aetiology of intraoperative BSupp this study focused on MAP and MAC interventions as these strategies can easily be performed on the one hand and adjusted with well-established clinical methods on the other hand. Our results allow us to conclude that targeted interventions can reduce the total cumulative amount, the duration, and the maximum rate of BSR. More relevant, we showed that a solitary MAP intervention reduced the BSR, coinciding with current reflections about hypotension-induced cerebral hypoperfusion. However, to fully understand the pathophysiological background, to reason a potential causality between cerebral hypoperfusion and BSupp and hence to prove the potential effectiveness of MAP intervention when $BSR > 0$, further investigations with larger study populations are required.

Acknowledgement related to this article

We would like to thank Dierk Lehmann for his assistance in collecting and editing the patient data and all anaesthesiologists at the Klinikum rechts der Isar who contributed to our trial. We would also like to thank Sandra Schmidt for her linguistic assistance. The trial was registered at clinicaltrials.gov (NCT03775356).

Competing interests

This work was neither supported financially or by any sponsorship.

There are no conflicts of interest to be claimed.

The project proposal was presented as speech presentation at the “Hauptstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivmedizin - HAI”, 20 Sept. - 22 Sept. 2018, in Berlin.

References

- [1] J. Bruhn, H. Röpcke, B. Rehberg, T. Bouillon, and A. Hoeft, Electroencephalogram approximate entropy correctly classifies the occurrence of burst suppression pattern as increasing anesthetic drug effect. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 93 (2000) 981-985.
- [2] B. Fritz, H. Maybrier, and M. Avidan, Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. *British journal of anaesthesia* 121 (2018) 241-248.
- [3] D.I. Sessler, J.C. Sigl, S.D. Kelley, N.G. Chamoun, P.J. Manberg, L. Saager, A. Kurz, and S. Greenwald, Hospital stay and mortality are increased in patients having a “triple low” of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 116 (2012) 1195-1203.
- [4] M. Soehle, A. Dittmann, R.K. Ellerkmann, G. Baumgarten, C. Putensen, and U. Guenther, Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC anesthesiology* 15 (2015) 1-8.
- [5] B.A. Fritz, P.L. Kalarickal, H.R. Maybrier, M.R. Muench, D. Dearth, Y. Chen, K.E. Escallier, A.B. Abdallah, N. Lin, and M.S. Avidan, Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesthesia and analgesia* 122 (2016) 234.
- [6] F. Radtke, M. Franck, J. Lendner, S. Krüger, K. Wernecke, and C. Spies, Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia* 110 (2013) i98-i105.
- [7] C. Aldecoa, G. Bettelli, F. Bilotta, R.D. Sanders, R. Audisio, A. Borozdina, A. Cherubini, C. Jones, H. Kehlet, and A. MacLulich, European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology* | *EJA* 34 (2017) 192-214.
- [8] J. Bruhn, T.W. Bouillon, and S.L. Shafer, Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *Journal of clinical monitoring and computing* 16 (2000) 593-596.
- [9] I.J. Rampil, A primer for EEG signal processing in anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 89 (1998) 980-1002.
- [10] E.L. Whitlock, B.A. Torres, N. Lin, D.L. Helsten, M.R. Nadelson, G.A. Mashour, and M.S. Avidan, Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesthesia and analgesia* 118 (2014) 809.
- [11] K.K. MacKenzie, A.M. Britt-Spells, L.P. Sands, and J.M. Leung, Processed electroencephalogram monitoring and postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 129 (2018) 417-427.
- [12] T.S. Wildes, A.M. Mickle, A.B. Abdallah, H.R. Maybrier, J. Oberhaus, T.P. Budelier, A. Kronzer, S.L. McKinnon, D. Park, and B.A. Torres, Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. *Jama* 321 (2019) 473-483.
- [13] E.W. Ely, R. Margolin, J. Francis, L. May, B. Truman, R. Dittus, T. Speroff, S. Gautam, G.R. Bernard, and S.K. Inouye, Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of

- the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine* 29 (2001) 1370-1379.
- [14] E.L. van Velthuisen, S.M. Zwakhalen, R.M. Warnier, W.J. Mulder, F.R. Verhey, and G.I. Kempen, Psychometric properties and feasibility of instruments for the detection of delirium in older hospitalized patients: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry* 31 (2016) 974-989.
- [15] C.L. Wong, J. Holroyd-Leduc, D.L. Simel, and S.E. Straus, Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *Jama* 304 (2010) 779-786.
- [16] H. Viertio-Oja, V. Maja, M. Sarkela, P. Talja, N. Tenkanen, H. Tolvanen-Laakso, M. Paloheimo, A. Vakkuri, A. Yli-Hankala, and P. Merilainen, Description of the Entropytm algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5 tm Entropy Module. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 48 (2004) 154-161.
- [17] M. Särkelä, S. Mustola, T. Seppänen, M. Koskinen, P. Lepola, K. Suominen, T. Juvonen, H. Tolvanen-Laakso, and V. Jäntti, Automatic Analysis and Monitoring of Burst Suppression in Anesthesia. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 17 (2002) 125.
- [18] G.E. Noether, Sample size determination for some common nonparametric tests. *Journal of the American Statistical Association* 82 (1987) 645-647.
- [19] H. Hentschke, and M.C. Stüttgen, Computation of measures of effect size for neuroscience data sets. *European Journal of Neuroscience* 34 (2011) 1887-1894.
- [20] R. Reiss, A. Deutsch, and I. Nudelman, Surgical problems in octogenarians: epidemiological analysis of 1,083 consecutive admissions. *World journal of surgery* 16 (1992) 1017-1020.
- [21] D.A. Etzioni, J.H. Liu, M.A. Maggard, and C.Y. Ko, The aging population and its impact on the surgery workforce. *Annals of surgery* 238 (2003) 170.
- [22] P. Purdon, K. Pavone, O. Akeju, A. Smith, A. Sampson, J. Lee, D. Zhou, K. Solt, and E. Brown, The ageing brain: age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 115 (2015) i46-i57.
- [23] G. Besch, N. Liu, E. Samain, C. Pericard, N. Boichut, M. Mercier, T. Chazot, and S. Pili-Floury, Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol–remifentaniil anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 107 (2011) 749-756.
- [24] P. Pompei, M. Foreman, M.A. Rudberg, S.K. Inouye, V. Braund, and C.K. Cassel, Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *Journal of the American Geriatrics Society* 42 (1994) 809-815.
- [25] J.I. Salluh, H. Wang, E.B. Schneider, N. Nagaraja, G. Yenokyan, A. Damluji, R.B. Serafim, and R.D. Stevens, Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *bmj* 350 (2015).
- [26] E.W. Ely, A. Shintani, B. Truman, T. Speroff, S.M. Gordon, F.E. Harrell Jr, S.K. Inouye, G.R. Bernard, and R.S. Dittus, Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 291 (2004) 1753-1762.
- [27] M.T. Chan, B.C. Cheng, T.M. Lee, T. Gin, and C.T. Group, BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 25 (2013) 33-42.
- [28] E. Wesselink, T. Kappen, H. Torn, A. Slooter, and W. Van Klei, Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *British journal of anaesthesia* 121 (2018) 706-721.

- [29] J.B. Bijker, W.A. van Klei, T.H. Kappen, L. van Wolfswinkel, K.G. Moons, and C.J. Kalkman, Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 107 (2007) 213-220.
- [30] S. Ching, P.L. Purdon, S. Vijayan, N.J. Kopell, and E.N. Brown, A neurophysiological–metabolic model for burst suppression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (2012) 3095-3100.
- [31] S. Hesse, M. Kreuzer, D. Hight, A. Gaskell, P. Devari, D. Singh, N. Taylor, M. Whalin, S. Lee, and J. Sleigh, Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanaesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *British journal of anaesthesia* 122 (2019) 622-634.
- [32] W. Muhlhofer, R. Zak, T. Kamal, B. Rizvi, L. Sands, M. Yuan, X. Zhang, and J. Leung, Burst-suppression ratio underestimates absolute duration of electroencephalogram suppression compared with visual analysis of intraoperative electroencephalogram. *British Journal of Anaesthesia* 118 (2017) 755-761.
- [33] M.-T. Georgii, S. Pilge, G. Schneider, and M. Kreuzer, State entropy and burst suppression ratio can show contradictory information: A retrospective study. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 37 (2020) 1084-1092.
- [34] S. Hart, C. Buchannan, and J. Sleigh, A failure of M-Entropy™ to correctly detect burst suppression leading to sevoflurane overdose. *Anaesthesia and intensive care* 37 (2009) 1002-1004.
- [35] A. Fleischmann, S. Pilge, T. Kiel, S. Kratzer, G. Schneider, and M. Kreuzer, Substance-specific differences in human electroencephalographic burst suppression patterns. *Frontiers in human neuroscience* 12 (2018) 368.
- [36] S. Kratzer, M. Schneider, D.P. Obert, G. Schneider, P.S. García, and M. Kreuzer, Age-Related EEG Features of Bursting Activity During Anesthetic-Induced Burst Suppression. *Frontiers in systems neuroscience* 14 (2020).

Figures & Tables

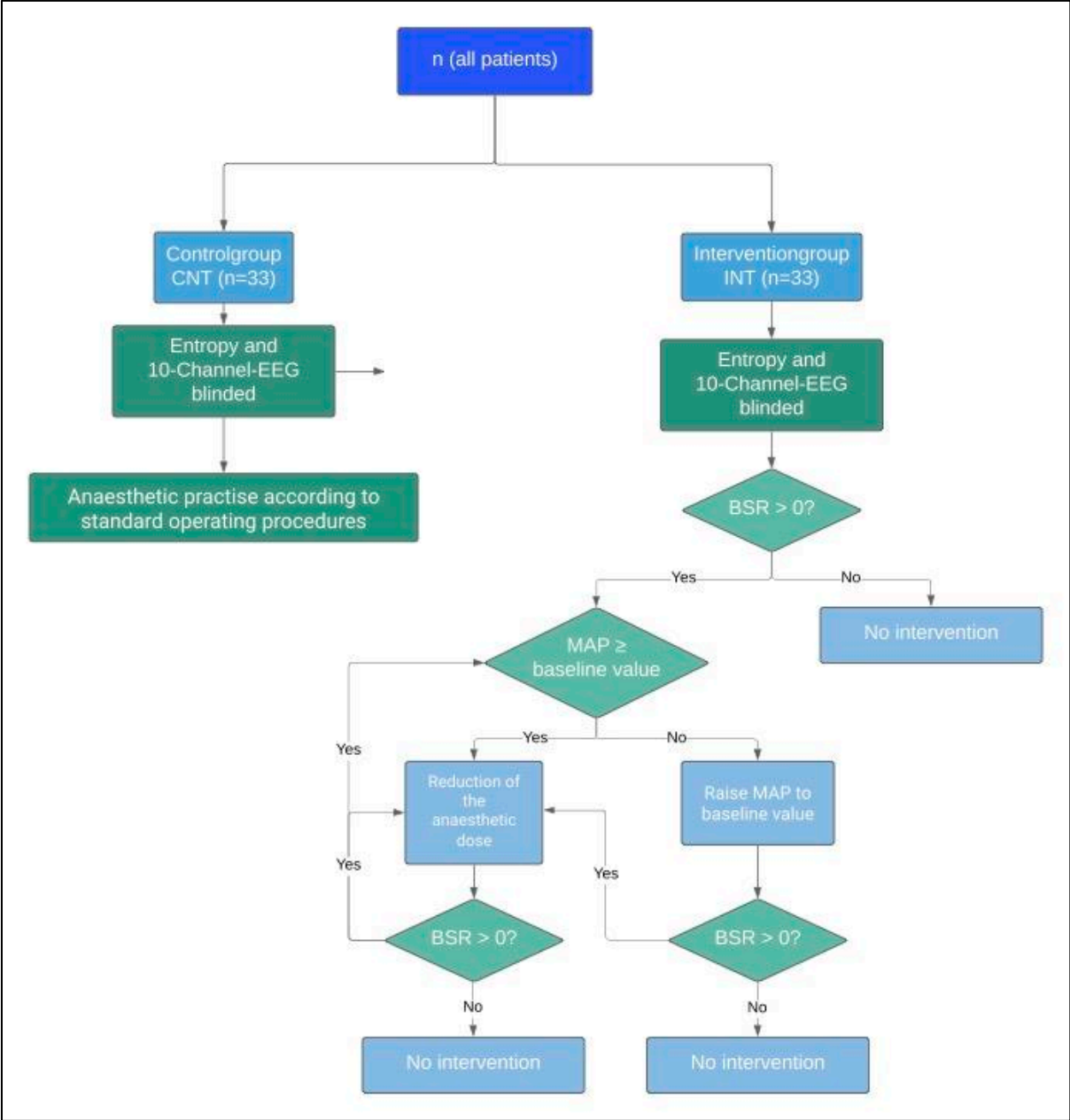


Figure 1 - Study algorithm for the interventional trail on reduction of intraoperative Burst Suppression Rate

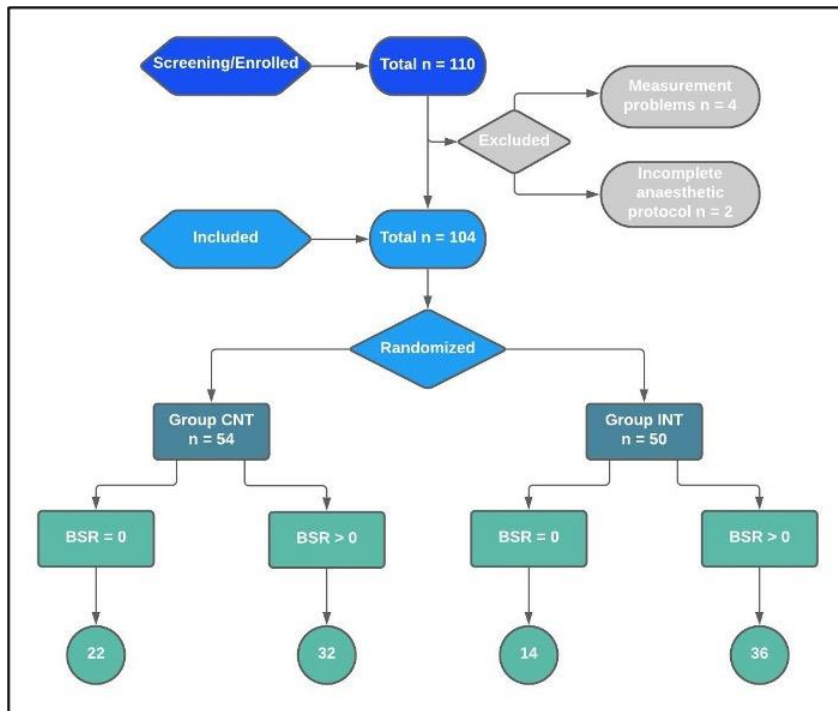


Figure 2 - Recruitment, randomization and patient flowchart for the interventional trial on reduction of intraoperative Burst Suppression Rate

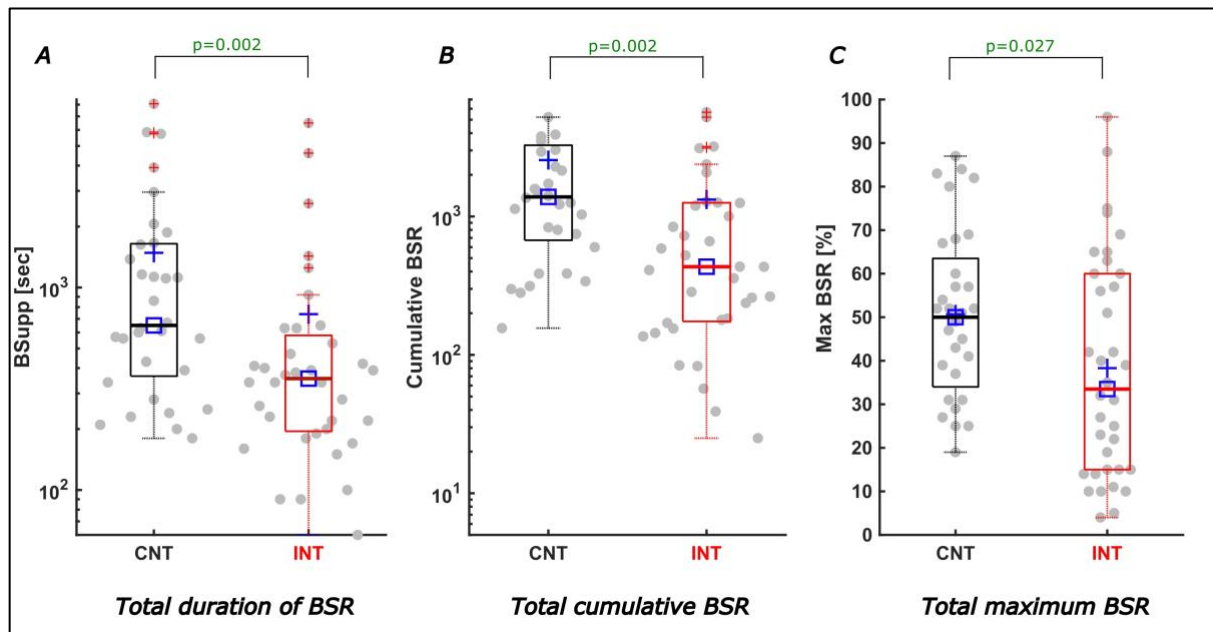


Figure 3 - Description of total cumulative BSR, duration, and maximum of BSR

All boxplots show the medians (solid horizontal lines) and interquartile ranges (IQR, boundaries of the boxes). The square [□] indicates the median and the cross [+] the mean value. The dots represent all measured cases with positive BSR (68 patients) including outliers at the most extreme values outside the boxes. The values on the y-axis are calculated as logarithms. Black coloured boxes/graphs represent the control group and red coloured the intervention group.

- (A) displays the total duration of BSR in seconds. The duration of positive BSupp was significantly less in the INTgroup (5.9 min.) compared to the CNTgroup (10.1 min.) [$p=0.002$; difference of medians CI: 165 s to 840 s]
- (B) The BSR(tot) - the sum of all positive BSR-values - was significantly reduced by intervention [CNTmedian 1385 , INTmedian 433; $p=0.002$; difference of medians CI: 281 to 1876]
- (C) features a significant reduction of the maximum BSR-value (in %) in the INTgroup [CNTmedian 50, INTmedian 35; $p=0.027$; difference of medians CI: -3 to 29.5].

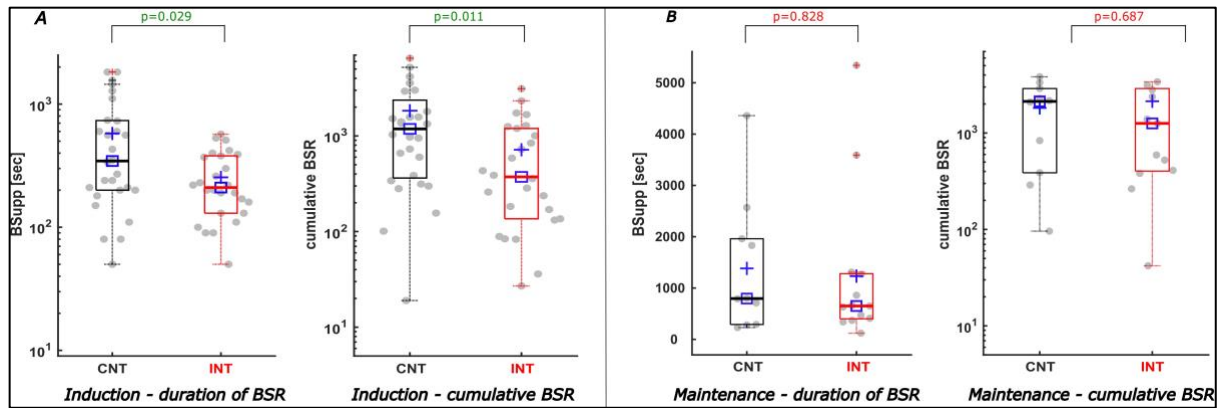


Figure 4 - Description of the duration of BSR and the cumulative BSR separating induction from maintenance

- (A) During induction the duration of BSR (A-left) and the cumulative BSR (A-right) were reduced significantly in the intervention group compared to the control group. The duration of BSR was cut by 2.3 min. ($p=0.029$, AUC 0.68; CI (0.53; 0.81)). Similar reductive effect was achieved by intervention regarding the cumulative BSR during induction [CNT median 1184 vs INT median 373; $p=0.011$; AUC 0.70; CI (0.56; 0.83)].
- (B) During maintenance the intervention did not produce statistically significant effects, nevertheless both the duration of BSR (B-left) and the cumulative BSR (B-right) demonstrate a decreasing trend in the intervention group [CNT median duration 13.3 min. vs INT median duration 10.8 min.; $p=0.687$; AUC 0.55; CI (0.30; 0.82)] [CNT median cumBSR 2129 vs INT median cumBSR 1259; $p=0.828$; AUC 0.53; CI (0.29; 0.78)].

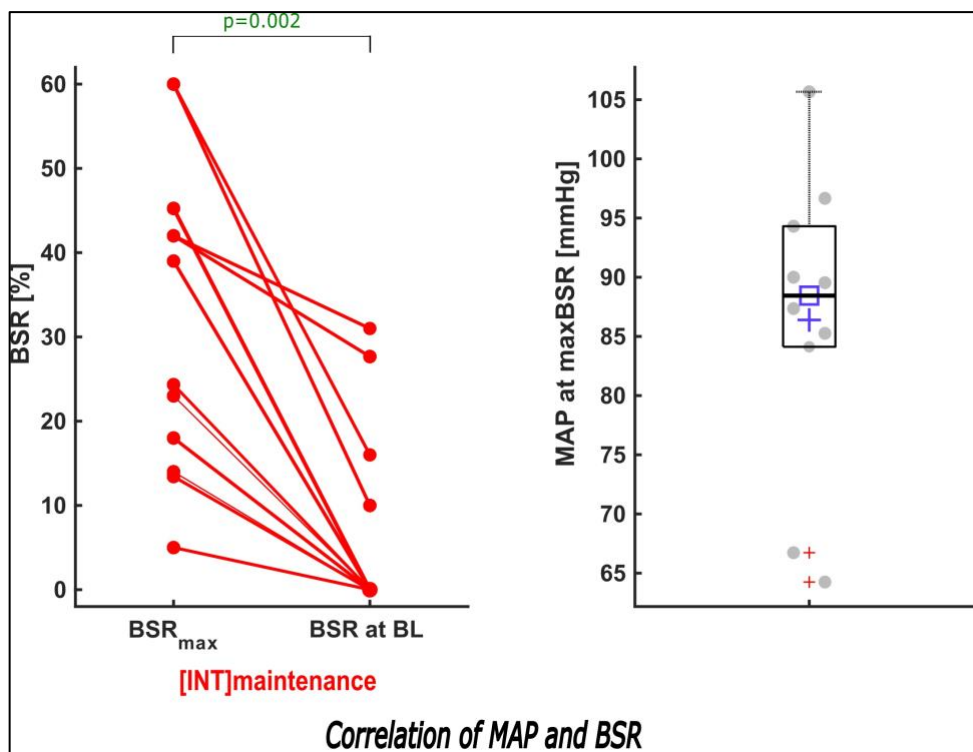


Figure 5 - Description of the effect of MAP intervention on BSR during maintenance

- (A) When the MAP was increased to its baseline value in INT during maintenance, a sub-analysis showed that the maximum BSR was reduced significantly [$p=0.002$]. In 7/11 patients, BSR was suppressed to 0.
- (B) The box and scatter plot shows the distribution of the MAP of all patients at their maximum BSR.

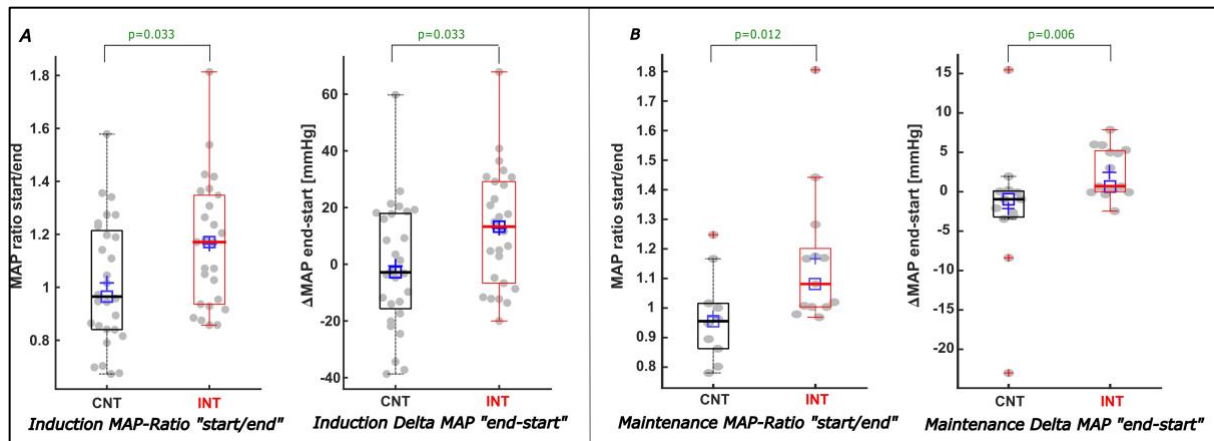


Figure 6 - Description of the MAP values when BSR>0 during induction and maintenance

- (A) During **induction** (A) both the **MAP ratio** of “MAP at the start/end of the BSR” (A-left) and the **Delta-MAP** “end-start” (A-right) showed significant differences comparing CNT with INT. For INT the MAP was increased by 13 mmHg, while for CNT the MAP showed a decreasing trend of -2.9 mmHg [$p=0.033$; AUC 0.33; CI (0.19; 0.48)].
- (B) In contrast to the non-statistically significant trends of the cumulative BSR and duration of BSR during **maintenance**, the analysis of the MAP values during maintenance displayed - similar to the induction phase - considerable differences regarding both the MAP ratio (B-left) and the Delta-MAP (B-right) amongst both groups. MAP-ratio: CNT=0.96 vs INT=1.08 [$p=0.012$] and Delta MAP: CNT=-1 mmHg vs INT=0.7 mmHg [$p=0.006$; AUC 0.19; CI (0.04; 0.38)].

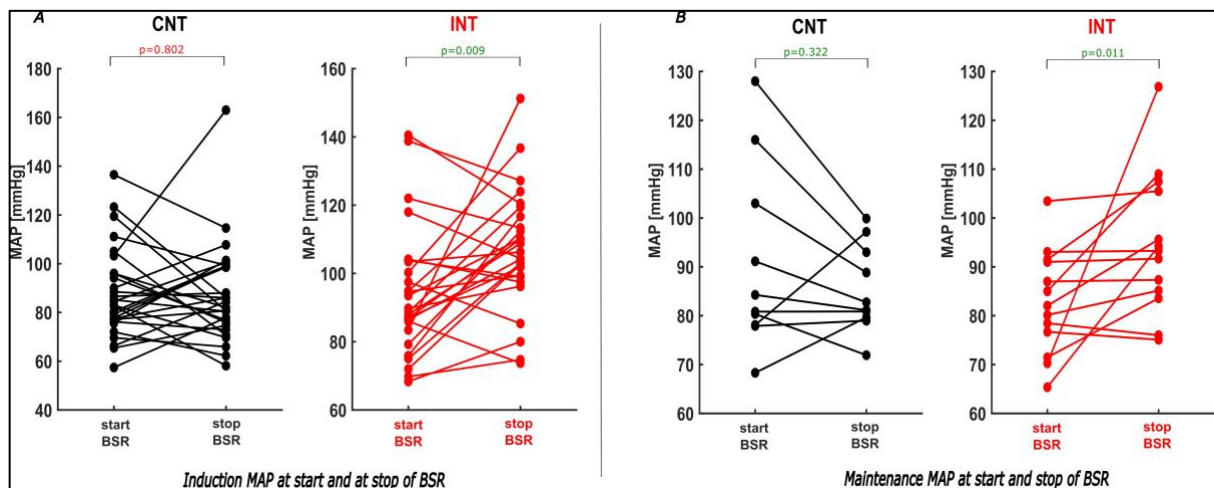


Figure 7 - Paired analysis within the groups of the MAP values comparing the MAP at the start and the end of the BSR during induction and maintenance

- (A) During **induction** the paired analysis within **INT** shows that the MAP by the end of BSR was elevated substantially by intervention [$p=0.009$; Hedges' g 0.68 [-1.25; -0.26]], while there was no significance within **CNT** [$p=0.802$; Hedges' g 0.03 [-0.38; 0.49]].
- (B) Same findings were observed during **maintenance**: The intervention induced a considerable increase of the MAP at the end of BSR [$p=0.011$; Hedges' g -0.90 [-1.54; -0.42]]. In contrast with CNT, the MAPend often decreased compared to the MAPstart [$p=0.322$; Hedges' g 0.34 [-0.31; 0.89]].

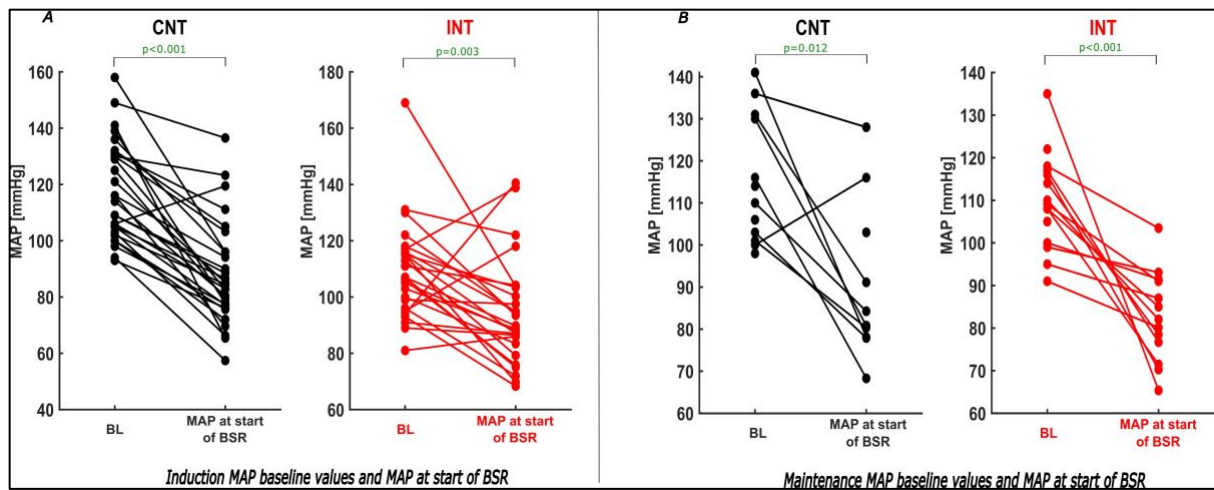


Figure 8 - Paired analysis - comparison of the BL-MAP and MAP at the start of the BSR within the groups during induction and maintenance

During induction (A) and maintenance (B) the paired analysis of the MAP values within both groups (CNT - left; INT - right) demonstrates that the MAP at the start of the BSR was substantially lower than the individual baseline value. For absolute values see Table 1.

All Patients with positive BSR n=68					
Unpaired statistical analysis					
Perioperative measure	CNT (n=32)	INT (n=36)	P-Value	AUC	95% CI
Patients with positive BSR (total quantity)					
Only during induction	18	20			
Only during maintenance	5	11			
During induction & maintenance	9	5			
Measures of total BSR					
Total max BSR	50 [34; 64]	35 [15; 60]	0.027	0.66	[0.52; 0.78]
Total, cumulative BSR	1385 [673; 3270]	433 [175; 1256]	0.002	0.72	[0.60; 0.84]
Duration of BSR (min.)	10.1 [6.1; 27.4]	5.9 [3.3; 9.6]	0.002	0.72	[0.59; 0.83]
Anaesthetic duration (Int. – Ext.; min.)	173 [138; 209]	160 [127; 205]	0.358		
Characteristics during INDUCTION					
BSR					
Max BSR	42 [30; 64]	35 [15; 60]	0.177	0.61	[0.45; 0.76]
Cumulative BSR	1184 [363; 2367]	373 [136; 1197]	0.011	0.70	[0.56; 0.83]
Duration of BSR (min.)	5.8 [3.3; 12.3]	3.5 [2.2; 6.3]	0.029	0.68	[0.53; 0.81]
MAP					
MAP at start of BSR	84 [77; 96]	89 [83; 103]	0.166	0.39	[0.24; 0.55]
MAP at end of BSR	83 [75; 99]	105 [99; 117]	<0.001	0.19	[0.08; 0.32]
Δ MAP (end-start)	-2.9 [-16; 18]	13 [-7; 29]	0.033	0.33	[0.19; 0.48]
MAP ratio "start/end"	0.97 [0.84; 1.21]	1.17 [0.94; 1.35]	0.033	0.33	[0.19; 0.48]
MAP ratio "start/BL"	0.77 [0.64; 0.82]	0.84 [0.74; 0.96]	<0.001	0.30	[0.17; 0.45]
MAP ratio "end/BL"	0.77 [0.64; 0.83]	0.98 [0.87; 1.10]	<0.001	0.15	[0.06; 0.28]
Anaesthetic doses					
Induction dose of anaesthetics					
Propofol "total" bolus(es) (mg)	200 [173; 245]	200 [150; 250]	0.361		
N with single bolus	7	11	0.254		
N with repetitive boli	20	15			
Sufentanil bolus(es) (mcg)	20 [15; 20]	20 [15; 20]	0.670		
Characteristics during MAINTENANCE					
BSR					
Max BSR	34 [13; 57]	27 [17; 43]	0.926	0.52	[0.25; 0.78]
Cumulative BSR	2129 [387; 2893]	1259 [403; 2892]	0.828	0.53	[0.29; 0.78]
Duration of BSR (min.)	13.3 [4.8; 32.7]	10.8 [6.7; 21.3]	0.687	0.55	[0.30; 0.82]
Relative BSR	0.08 [0.04; 0.28]	0.09 [0.05; 0.19]	0.975	0.49	[0.25; 0.74]
MAP					
MAP at start of BSR	83 [78; 103]	82 [75; 91]	0.515	0.59	[0.33; 0.82]
MAP at end of BSR	82 [80; 93]	93 [85; 106]	0.114	0.30	[0.09; 0.54]
Δ MAP (start-end)	-1 [-3.2; 0.1]	0.7 [0.0; 5.2]	0.006	0.19	[0.04; 0.38]
MAP ratio "start/end"	0.96 [0.86; 1.02]	1.08 [1.00; 1.20]	0.012	0.19	[0.02; 0.39]
MAP ratio "start/BL"	0.76 [0.61; 0.83]	0.79 [0.66; 0.89]	0.789	0.46	[0.21; 0.73]
MAP ratio "end/BL"	0.71 [0.67; 0.75]	0.89 [0.75; 0.96]	<0.001	0.21	[0.04; 0.43]
Anaesthetic doses – MAC					
MAC at start of BSR	0.90 [0.81; 1.01]	1.05 [1.00; 1.25]	0.068	0.24	[0.03; 0.49]
MAC at end of BSR	0.96 [0.80; 1.03]	0.70 [0.60; 0.93]	0.052	0.77	[0.51; 1.00]
MAC ratio "start/end"	0.97 [0.93; 1.12]	0.60 [0.59; 1.06]	0.129	0.81	[0.54; 1.00]

Table 1 - Unpaired analysis of all characteristics (BSR, anaesthetic doses, MAP) between the groups while BSR>0

Supplements

All Patients with positive BSR n=68			
Preoperative patient characteristics			
	CNT	INT	p-Value
Age	73 [67; 79]	73 [68; 79]	0.768
Sex			
female	21 (30%)	23 (30%)	0.983
male	12 (17%)	13 (19%)	
BMI	27 [25; 28]	26 [25; 29]	0.957
ASA status (1,2,3,4)			
1	3 (4%)	1 (1%)	0.527
2	16 (23%)	18 (26%)	
3 (+4)	14 (20%)	17 (24%)	
MAP baseline value	113 [103; 130]	108.5 [100; 116]	0.156

Table S1 - Description of the preoperative patient characteristics

Surgical disciplines	Quantity
Orthopaedics	45
Urology	34
Visceral surgery	14
Traumatology	7
Neurosurgery	3
Sports orthopaedics	1
Gynaecology	1
Vascular surgery	1

Table S2 - Distribution of surgical disciplines

Distribution of blood pressure adjustments vs anaesthetic reduction amongst all 36 patients in the INT-group			
	Only MAP intervention	Only anaesthetic-intervention	Both
Number of patients	14 (39%)	3 (8%)	19 (53%)
Absolute quantity of MAP interventions and the effect on BSR			
	Total number of MAP interventions	Reduction of BSR after MAP intervention	Elimination of BSR after MAP intervention
Quantity of all MAP interventions	44	44 (100%)	24 (55%)
Quantity of MAP interventions during maintenance	11	11 (100%)	7 (64%)

Table S3 – Quantity of MAP interventions and their effect on BSR

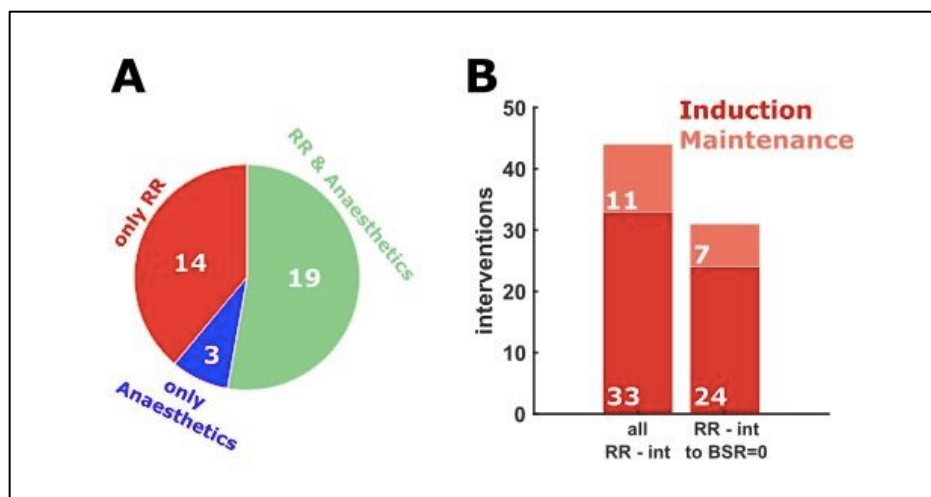


Figure S1 - (A) Total number of patients in the intervention group receiving either MAP, anaesthetic, or both interventions. (B) Quantity of MAP interventions and their effect on BSR.

Paired statistical analysis within the groups		
Induction		
	CNT	INT
MAP start to end of BSR		
p-Value ^a	0.802	0.009
Hedges' g	0.03 [-0.38; 0.49]	-0.68 [-1.25; -0.26]
MAP BL to start of BSR		
p-Value ^a	<0.001	0.003
Hedges' g	1.64 [1.22; 2.30]	0.81 [0.34; 1.48]
MAP BL to end of BSR		
p-Value ^a	<0.001	0.675
Hedges' g	1.56 [0.97; 2.50]	0.12 [-0.39; 0.61]
Maintenance		
MAP start to end of BSR		
p-Value ^a	0.322	0.011
Hedges' g	0.34 [-0.31; 0.89]	-0.90 [-1.54; -0.42]
MAP BL to start of BSR		
p-Value ^a	0.012	<0.001
Hedges' g	1.55 [0.69; 3.71]	2.31 [1.69; 3.64]
MAP BL to end of BSR		
p-Value ^a	<0.001	0.013
Hedges' g	1.56 [0.97; 2.50]	0.12 [-0.39; 0.61]
MAC start to end of BSR		
p-Value ^a	0.742	0.047
Hedges' g	-0.20 [-1.09; 0.48]	1.42 [0.52; 3.42]

Table S4 - Paired statistical analysis within the groups; ^aWilcoxon signed-rank test

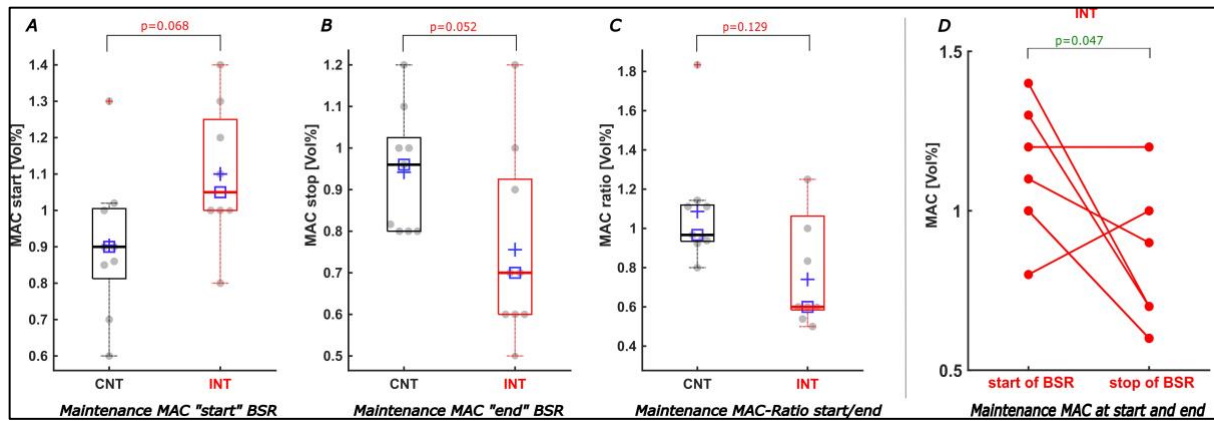


Figure S2 - Description of the MAC values at positive BSR during maintenance

With respect to the anaesthetic doses and effects of the intervention the plots show the comparison of the MAC at the **start** of the BSR (A), MAC at the **end** of the BSR (B) and the MAC ratio “start/end” (C) between the groups during maintenance. The MAC concentration corresponds to the end-tidal volume concentration in [Vol%]. None of these comparisons showed relevant differences. Simply the paired analysis within the intervention group (MAC start to end) (D) demonstrates an effective reduction of the MAC.

	PACU delirium	No PACU delirium	p-Value
Total number of patients (n=104)			
INT (n=50)	15 (14%)	35 (34%)	0.643
CNT (n=54)	14 (14%)	40 (38%)	
Positive BSR (n=68)			
INT (n=36)	8	28	0.973
CNT (n=32)	7	25	
BSR during maintenance			
INT (n=11)	3	8	0.734
CNT (n=14)	3	11	
No BSR			
INT (n=14)	7	7	0.419
CNT (n=22)	8	14	
INT – Incidence of delirium in context with type of intervention (MAP vs anaesthetics)			
Only MAP intervention (14)	3	11	0.659
Only anaesthetic reduction (3)	1	2	

Table S5 - Incidence of PACU delirium

PACU delirium among all patients included in the trial, only patients with positive BSR (during maintenance) or without positive BSR and in context with the type of intervention (MAP vs anaesthetics) applied.

9. Danksagung

An diese Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Planung, Bearbeitung und Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben. Hierzu zählen insbesondere meine Betreuerin, PD Dr. Stefanie Pilge, sowie mein Doktorvater, Prof. Gerhard Schneider, die mich auf meinem Weg mit vielen Ratschlägen, produktiven Gesprächen und Hilfsstellungen begleitet haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. Matthias Kreuzer für seine unermüdliche Unterstützung bei der technischen Durchführung, statistischen Auswertung sowie finalen Durchsicht der gesamten Arbeit. Außerdem möchte ich Antonia Fleischmann und Jule Schüssler für die tatkräftige Hilfe bei der Datenerhebung danken.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern, Gisela Redlich-Georgii und Dr. Bertram Georgii, und Geschwistern, Dr. Beatrice Julia Georgii und Dr. Bernhard Georgii, sowie meinem Mann, Markus Georg Kreißl, für deren Geduld und permanenten, motivierenden Zusprüche während der gesamten Arbeit an dieser Dissertation. Danke schön!