

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Inzidenzen und Risikofaktoren für inadäquates Erwachen nach
operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Laura Hagemann
aus Berlin

Datum der Promotion: 25.10.2013

INHALTSVERZEICHNIS

1 ZUSAMMENFASSUNG	4
1.1 ZUSAMMENFASSUNG IN DEUTSCH.....	4
1.2 SUMMARY	5
2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
3 EINLEITUNG	9
3.1 DEFINITION UND EINTEILUNG DES INADÄQUATEN ERWACHENS NACH ALLGEMEINANÄSTHESIE	10
3.2 EPIDEMIOLOGIE, PRÄDISPONIERENDE UND PRÄZIPITIERENDE FAKTOREN DES INADÄQUATEN ERWACHENS NACH ALLGEMEINANÄSTHESIE	13
3.3 DIAGNOSE UND MESSINSTRUMENTE DES INADÄQUATEN ERWACHENS.....	15
3.4 FOLGEN DES INADÄQUATEN ERWACHENS.....	17
4 FRAGESTELLUNG	18
5 METHODEN	19
5.1 STUDIENDESIGN	19
5.2 PATIENTENPOPULATION	19
5.3 EINSCHLUSSKRITERIEN	20
5.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN	21
5.5 ERHOBENE DATEN.....	21
5.5.1 Ablauf der Datenerhebung.....	21
5.5.2 Erfragte Daten	22
5.5.3 Übernommene Daten	22
5.5.4 Diagnostik des inadäquaten Erwachens	23
5.6 STATISTIK	24
6 ERGEBNISSE	28
6.1 STUDIENPOPULATION.....	28
6.2 INZIDENZ VON INADÄQUATEM ERWACHEN.....	29
6.3 UNIVARIANTE ANALYSE	29
6.3.1 Unterschiede der Charakteristika von Patienten mit agitiertem Erwachen versus Patienten mit normalem Aufwachverhalten	29
6.3.2 Unterschiede der Charakteristika von Patienten mit verzögertem Erwachen versus Patienten mit normalem Aufwachverhalten	30
6.4 RISIKOFAKTOREN FÜR INADÄQUATES ERWACHEN NACH ALLGEMEINANÄSTHESIE - MULTIVARIANTE ANALYSE	34
6.4.1 Agitiertes Erwachen.....	34
6.4.2 Verzögertes Erwachen	35
6.4.3 Gematchte Gruppen	36
7 DISKUSSION.....	37
7.1 INZIDENZ VON INADÄQUATEM ERWACHEN.....	37
7.2 RISIKOFAKTOREN FÜR VERZÖGERTES ERWACHEN.....	38
7.2.1 Alter.....	38
7.2.2 Operationsdauer	39
7.2.3 Eingriffslokalisation	40
7.3 RISIKOFAKTOREN FÜR AGITIERTES ERWACHEN	41
7.3.1 Alter.....	41
7.3.2 Länge der Operation, Operationslokalisierung und Stärke der postoperativen Schmerzen	41

7.3.3 Prämedikation mit Benzodiazepinen	43
7.3.4 Einleitungshypnotikum.....	44
7.3.5 Muskuloskeletale Operationen	45
7.4 FAKTOREN OHNE EINFLUSS.....	45
7.5 BEHANDLUNG DER INADÄQUATEN AUFWACHREAKTION.....	46
7.6 EINFLUSS AUF DAS OUTCOME	46
7.7 METHODENDISKUSSION.....	47
7.8 METHODENKRITIK	47
7.9 SCHLUSSFOLGERUNG	49
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	50
9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	56
10 TABELLENVERZEICHNIS	57
11 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	58
12 LEBENSLAUF.....	60
13 PUBLIKATIONEN IM RAHMEN DER DISSERTATION	61
14 DANKSAGUNG	62

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung in Deutsch

Hintergrund

Inadäquates Erwachen nach der Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patienten kann hinsichtlich des Aktivitätslevels in zwei Subtypen unterteilt werden: „agitiertes Erwachen“ und „verzögertes Erwachen“. Bisher gibt es wenige Untersuchungen über die Häufigkeit und die Risikofaktoren, die diese postoperative Komplikation begünstigen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz von inadäquatem Erwachen in seinen beiden Subformen, die Risikofaktoren hierfür und den möglichen Einfluss auf die postoperative Liegedauer zu untersuchen.

Methodik

In diese prospektive Observationsstudie wurden 1868 nicht-intubierte Erwachsene Patienten nach Allgemeinanästhesie eingeschlossen. Inadäquates Erwachen wurde in seine beiden Formen mit Hilfe der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) klassifiziert, die 10 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum erhoben wurde.

Agitiertes Erwachen definierten wir als einen RASS-Wert $\geq +1$ und verzögertes Erwachen als einen RASS-Wert von ≤ -2 . Des Weiteren wurden verschiedene demographische Daten wie Alter und Geschlecht, operative Merkmale wie Länge der präoperativen Nüchternheit, Durchführung einer Prämedikation, das verwendete Hypnotikum, die Operationslokalisation, die Operationsdauer und postoperativ die Schmerzstärke und die Verweildauer im Aufwachraum sowie im Krankenhaus erhoben. Nach einer univariaten Analyse wurden die bestehenden Unterschiede auch multivariat mit Hilfe der logistischen Regression getestet. Alle Variablen mit signifikantem Einfluss in der univariaten Analyse wurden einbezogen. Zur Bestätigung der Ergebnisse wurde anschließend für BMI, Geschlecht, ASA PS und Art der Narkoseführung (volatile Anästhetika versus intravenös) gematcht und die multivariate Analyse wiederholt.

Ergebnisse

Von 1868 Patienten zeigten 153 Patienten (8,2%) Symptome eines inadäquaten Erwachens: 93 Patienten (5%) zeigten ein agitiertes Erwachen und 60 Patienten (3,2%) zeigten ein verzögertes Erwachen.

Risikofaktoren für agitiertes Erwachen waren starke postoperative Schmerzen (NRS 6-10), sowohl junges als auch hohes Alter (unter 40 und über 64 Jahre), muskuloskeletale Operationen, eine Prämedikation mit Benzodiazepinen und eine Narkoseeinleitung mit Etomidat.

Risikofaktoren für verzögertes Erwachen waren junges Alter, lange Operationsdauer und intraabdominelle Operationen. Patienten mit verzögertem Erwachen wiesen eine signifikant längere postoperative Krankenhausverweildauer auf. Muskuloskeletale Operationen sowie starke postoperative Schmerzen konnten in den gematchten Gruppen nicht als Risikofaktor für agitiertes Erwachen bestätigt werden.

Schlussfolgerung

Ein inadäquates Erwachen nach der Narkose war eine häufige Komplikation.

Beeinflussbare Risikofaktoren für agitiertes Erwachen waren starker postoperativer Schmerz, eine Narkoseeinleitung mit Etomidat und eine Prämedikation mit Benzodiazepinen. Das verzögerte Erwachen trat weniger häufig auf als agitiertes Erwachen und war mit einer längeren postoperativen Krankenhausverweildauer assoziiert.

1.2 Summary

Background

Inadequate emergence after general anesthesia in the adult patient may be distinguished in regard to patients' activity level into two subtypes, emergence delirium and hypoactive emergence. So far there are few studies on the incidence and risk factors favoring this postoperative complication.

Aim of this study was to determine the incidence of inadequate emergence in its two different forms, to identify causative factors and to examine a possible influence on postoperative length of stay.

Methods

In this prospective observational study, 1868 non-intubated adult patients admitted to the recovery room were analysed. Inadequate emergence was diagnosed and defined according to the Richmond agitation and sedation scale (RASS) 10 minutes after admission to the recovery room.

Emergence delirium was defined as a RASS-Score $\geq +1$ and hypoactive emergence as a RASS-Score ≤ -2 . In addition, various demographic data were included such as age and gender, operational characteristics, duration of preoperative fasting, premedication with benzodiazepines, type of hypnotic, the site of surgery, the duration of surgery and postoperative pain intensity as well as the time spent in the recovery room and the length of stay in hospital.

A univariate analysis of the data was applied, the existing differences thereafter subjected to further multivariate logistic regression. All variables with significant influence in the univariate analysis were included. To confirm the result we built matched pairs with respect to BMI, gender, ASA PS and type of anesthesia (volatile anesthetics versus intravenous) and repeated the multivariate analysis.

Results

Of 1868 patients, 153 (8.2%) displayed symptoms of inadequate emergence: 93 patients (5.0%) showed emergence delirium and 60 patients (3.2%) showed hypoactive emergence.

Risk factors for agitated emergence were high postoperative pain scores (NRS 6-10), younger as well as older age (age below 40 years and over 64 years), musculoskeletal surgery, premedication with benzodiazepines, and induction of anesthesia with Etomidate.

Risk factors for hypoactive emergence included younger age, long duration of surgery and intraabdominal surgery. Patients with hypoactive emergence had a significant increased length of stay in hospital. Musculoskeletal surgery and severe postoperative pain could not be confirmed as a risk factor for emergence delirium in the matched groups.

Conclusion

Inadequate emergence after anaesthesia was a frequent complication.

Preventable risk factors for agitated emergence were in tendency higher postoperative pain scores, induction of anesthesia with Etomidate, and premedication with benzodiazepines. Hypoactive emergence was seen less frequent than agitated emergence and was associated with a longer postoperative hospital stay.

2 Abkürzungsverzeichnis

APA	American Psychiatric Association
ASA PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status
AWR	Aufwachraum
BMI	Body Mass Index
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion-Assessment Method for the Intensive Care Unit
CCM	Campus Charité Mitte
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DDS	Delirium Detection Score
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition, Text Revision
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
KI	Konfidenzintervall
NRS	Numeric Rating Scale
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
P	Wahrscheinlichkeit des α -Fehlers
PAED-Scale	Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED) - Scale
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
Riker-SAS	Riker Sedation-Agitation Scale
SOP	Standard Operating Procedure
Std.	Stunden
TIVA	Total intravenöse Anästhesie

3 Einleitung

Die Aufwachphase nach operativen Eingriffen sollte im Normalfall ruhig und sanft („smooth“ und „uneventful“) verlaufen [1]. Davon abweichend kann bei einigen Patienten ein inadäquates Aufwachverhalten beobachtet werden. Die beiden Formen des inadäquaten Erwachens nach einer Allgemeinanästhesie wurden als agitiertes Erwachen (in der englischsprachigen Literatur „agitated emergence“, „emergence agitation“ oder „emergence delirium“ genannt) und verzögertes Erwachen (in der englischsprachigen Literatur „emergence somnolence“ genannt) beschrieben.

Vor 50 Jahren wurden die ersten systematischen klinischen Studien zum Aufwachverhalten durchgeführt [2;3]. In diesen Untersuchungen wurde festgestellt, dass etwa 3-5% der Patienten ein agitiertes Aufwachverhalten zeigten. Als Risikofaktoren wurden bestimmte, damals verwendete Anästhetika (wie Cyclopropan verglichen mit Äther und Thiopental), Patienten im Kinder- und Jugendalter, sowie bestimmte psychologische Patientencharakteristika wie z. B. hohe Empfindsamkeit für Schmerz und Stress, ermittelt.

Trotz heutiger moderner Anästhetika und den Fortschritten in der Narkoseführung und der Kreislaufüberwachung haben sich die ermittelten Inzidenzen nicht grundlegend verändert. Im Gegensatz zu agitiertem Erwachen bei Kindern und Jugendlichen, bei denen es in neueren Untersuchungen mit einer Inzidenz von bis zu 80% [4] auftrat, wurde das agitierte Erwachen in den meisten Studien bei erwachsenen Patienten nach Allgemeinanästhesie nur in etwa bei 5% der Patienten beschrieben [2;3;8], wobei es bei der erwachsenen Patientenpopulation bislang insgesamt wenig untersucht wurde.

Der Begriff „verzögertes Erwachen“ beschreibt bewusst nur ein Symptom ohne Berücksichtigung der Ätiologie. So sind in den wenigen wissenschaftlichen Untersuchungen über das verzögerte Erwachen verschiedene Ursachen wie Anästhetika-Überhang oder anticholinerg wirksame Medikamente diskutiert worden [5;6]. Ein eindeutiger Nachweis einer Ursache fehlte jedoch, weswegen O’Keeffe vorschlug, den Begriff verzögertes Erwachen rein deskriptiv zu verwenden [6].

Beide Phänomene, das verzögerte und das agitierte Erwachen, wurden in dieser Arbeit unter dem Begriff „inadäquates Erwachen“ zusammengefasst.

3.1 Definition und Einteilung des inadäquaten Erwachens nach Allgemeinanästhesie

Das inadäquate Erwachen beschreibt eine Art des Aufwachverhaltens in der unmittelbar an eine Allgemeinanästhesie anschließende Phase. Die „Aufwachphase“ (englisch: emergence) wurde als Übergang vom Schlaf- in den Wachzustand definiert, welcher normalerweise nach operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie ruhig und sanft verläuft [1].

Inadäquates Erwachen wurde durch eine Störung des Aktivitätslevels während der Aufwachphase definiert und anhand von dieser in zwei Formen unterteilt: agitiertes Erwachen und verzögertes Erwachen.

Agitiertes Erwachen war gekennzeichnet durch Unruhe, Agitation und Rastlosigkeit, wohingegen **verzögertes Erwachen** ein verlangsamtes Erwachen, charakterisiert durch starke Schläfrigkeit und motorische Hypoaktivität nach der Allgemeinanästhesie, darstellte [6].

In den verschiedenen Studien, die diese klinischen Phänome untersucht haben, wurden sehr unterschiedliche Definitionen verwendet. Die Variabilität der Diagnosekriterien im Hinblick auf Identifizierung und Quantifizierung sowohl für agitiertes Erwachen als auch für verzögertes Erwachen erschwert die Vergleichbarkeit der Untersuchungen.

Silverstein definierte das agitierte Erwachen als Agitiertheit und Exzitation in den ersten Minuten postoperativ, unmittelbar anschließend an die Narkoseausleitung nach einer Allgemeinanästhesie [7]. Meist fanden die Messungen des inadäquaten Erwachens in der direkten postanästhesiologischen Phase statt, ohne dass ein genauer Messzeitpunkt angegeben wurde.

Das Patientenkollektiv, an dem agitiertes Erwachen untersucht wurde, divergierte in den vorhandenen Studien. Die ersten Studien, die zu agitiertem Erwachen durchgeführt wurden, schlossen nur extubierte Patienten in die Studie ein [2;3], während in einigen neueren Studien auch intubierte Patienten mitberücksichtigt wurden [8;9]. In diesen Studien konnte die Intubation als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von Agitiertheit in der Aufwachphase herausgestellt werden. Die Agitiertheit bei diesen Patienten ließ jedoch nach erfolgter Extubation nach.

Andere Begriffe, die in der Literatur für agitiertes Erwachen verwendet wurden, sind:

- Emergence Delirium
- Emergence Agitation
- Emergence Excitement
- Postanesthetic Excitement
- Agitated Emergence.

Für verzögertes Erwachen wurden auch:

- Emergence Somnolence
- Drowsiness after anesthesia
- Narkose-Überhang

verwendet.

Silverstein und Kollegen (2007) grenzten das agitierte Erwachen vom postoperativen Delir ab, und subsumierten beide Erscheinungsbilder unter den Begriff „Delir in der postoperativen Phase“. Das „Delir in der postoperativen Phase“ und „postoperative kognitive Dysfunktion“ (Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD) fassten Silverstein und Kollegen dann unter dem Begriff „Central Nervous System Dysfunction after anesthesia“ zusammen [7].

Lütz und Kollegen (2010) betrachteten die 3 Entitäten agitiertes Erwachen, postoperatives Delir und postoperative kognitive Dysfunktion als „postoperative kognitive Störungen“ [10]. Bei diesen drei klinischen Phänomenen, die zu verschiedenen Zeitpunkten in der postoperativen Phase beobachtet wurden, war laut den Autoren unklar, inwieweit sie unabhängig voneinander auftraten bzw. sich gegenseitig beeinflussten.

Agitiertes Erwachen tritt während der Aufwachphase oder im unmittelbaren Anschluss daran auf. Es ist als selbstlimitierend und von kurzer Dauer beschrieben [7].

Da keine einheitliche Definition existiert, konnte agitiertes Aufwachverhalten in verschiedenen Studien durchaus einen unterschiedlichen Zeitrahmen umfassen. Allen Definitionen ist gemein, dass es unmittelbar an die postanästhesiologische Phase anschloss.

Das postoperative Delir hingegen tritt meist erst Stunden bis Tage nach der Narkose in Erscheinung. Hierbei war eine Häufung an den ersten drei postoperativen Tagen zu beobachten [7].

Die POCD wurde ab dem 7. postoperativen Tag beschrieben und konnte teilweise noch 1,5 Jahre postoperativ nachgewiesen werden [11;12].

Die Differenzierung der drei Störungsbilder erfolgt jedoch nicht nur über den zeitlichen Verlauf.

Das Delir ist ein psychiatrisches Syndrom, das laut Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV Kriterien (aktuell in der textrevidierten Version DSM-IV-Text Revision, DSM-IV-TR, vorliegend) der American Psychiatric Association (APA) definiert ist durch einen akuten Verlust und fluktuierenden Verlauf des Bewusstseins, des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit. Zusätzlich können Halluzinationen und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus hinzukommen. Weiterhin ist das Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors ein Diagnosekriterium [13]. Delir kann in drei Erscheinungsformen auftreten: der agitierten, der hypoaktiven und in der gemischten Form [14;15].

Es existieren validierte Messinstrumente zur Erfassung des postoperativen Delirs. Die am häufigsten verwendeten Scores und Skalen auf Intensivstationen sind die „Confusion-Assessment Method for the Intensive Care Unit“ (CAM-ICU, [16;17]) und die „Intensive Care Delirium Screening Checklist“ (ICDSC, [18]), während für Patienten die nicht auf einer Intensivstation behandelt werden am häufigsten die Confusion Assessment Method (CAM) von Inouye verwendet wird [19]. In unserem Haus wurde der „Delirium Detection Score“ (DDS, [20]) entwickelt und angewandt.

Ein speziell für Pflegekräfte konzipiertes Tool ist die „Nursing Delirium Screening Scale“ (Nu-DESC, [21]).

Inadäquates Erwachen grenzt sich zum Delir, definiert durch die DSM-IV Kriterien, dahingehend ab, dass beim inadäquaten Erwachen häufig nur die Veränderungen im motorischen Aktivitätslevel erfasst werden und eventuelle kognitive Defizite meist nicht untersucht werden. Inadäquates Erwachen sollte demzufolge nicht mit dem Delir nach DSM-IV Kriterien verwechselt werden, da die beschriebenen Veränderungen sich nur auf das motorische Aktivitätslevel beziehen und die derzeit verwendeten Skalen wie die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) und Riker Sedation - Agitation Scale (Riker-SAS) eventuell vorhandene kognitive Defizite nicht untersucht.

Die DSM-IV Kriterien spielen beim postoperativen Delir eine Rolle. Dieses kann zwar auch schon im Aufwachraum beginnen, jedoch ist eine Diagnose erst nach der Aufwachphase möglich.

Sharma und Kollegen konnten zeigen, dass das frühe postoperative Delir im Aufwachraum signifikant mit einem späteren postoperativen Delir assoziiert war. So konnte in einer Studie bei Patienten nach Hüftchirurgie, bei denen ein frühes postoperatives Delir auftrat, in bis zu 80% auch ein postoperatives Delir im Verlauf der ersten postoperativen Tage diagnostiziert werden [22].

Eine POCD (postoperative cognitive dysfunction) beschreibt die Abnahme der kognitiven Funktion, die mit einer vorangegangenen Operation in Zusammenhang gebracht werden kann. Für die Diagnose von POCD sind prä- und postoperative neuropsychologische Testungen erforderlich um eine Abnahme der kognitiven Funktionen zu objektivieren [23].

Rudolph et al. konnten zeigen, dass es eine höhere Inzidenz von POCD nach einem postoperativen Delir gab [24].

Ob es einen Zusammenhang zwischen inadäquatem Erwachen und postoperativem Delir gibt wurde bisher nicht untersucht.

3.2 Epidemiologie, prädisponierende und präzipitierende Faktoren des inadäquaten Erwachens nach Allgemeinanästhesie

1960 und 1961 erschienen die ersten klinischen Studien, die die Häufigkeit und Risikofaktoren von agitiertem Erwachen untersuchten [2;3]. Obwohl sich die verabreichten Medikamente und Substanzgruppen seit damals erheblich verändert haben, waren die Inzidenzen in aktuelleren Studien annähernd unverändert. So erreichte das agitierte Erwachen bei Erwachsenen nach Allgemeinanästhesie in neueren Studien Inzidenzen von 3-6% [8;27]. Yu und Kollegen errechneten in einer Studie von 2010 eine sehr hohe Inzidenz von 21,3% [9]. Eine Prämedikation mit Benzodiazepinen, Mamma- und Abdominalchirurgie sowie lange OP-Dauern wurden als Risikofaktoren beschrieben [8]. Patienten mit endotrachealem Tubus [8;9] oder einem Blasenkatheter [9] zeigten häufiger eine Agitation in der Aufwachphase. Auch jüngere Patienten und Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand nach der Klassifikation des Physical Status der American Society of Anesthesiologists (ASA PS) hatten ein höheres Risiko für agitiertes Erwachen [2]. Diskutiert wurde auch der Einfluss von

postoperativem Schmerz auf die Genese von Emergence Delirium [3;8], was in der Studie von Yu und Kollegen bestätigt werden konnte [9].

Das agitierte Erwachen ist bei Kindern besser untersucht worden als bei Erwachsenen Patienten. Vlajkovic und Kollegen beschrieben 2007 in einer Übersichtsarbeit über agitiertes Erwachen bei Kindern eine Inzidenz von 10 – 80% [4]. Besonders jüngere Kinder zwischen dem zweiten bis vierten Lebensjahr waren von agitiertem Erwachen betroffen [25].

Bei der Genese des agitierten Erwachens waren, ähnlich wie bei der Entstehung des postoperativen Delirs, prädisponierende und präzipitierende Einflussfaktoren von Relevanz. Inouye beschrieb 1996 beim Delir prädisponierende Faktoren, die z. B. durch die Patienteneigenschaften vorgegeben sind, und präzipitierende Faktoren, die erst im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes hinzutreten. Das Zusammenwirken beider Faktoren begünstige ein Delir [26]. Ein Patient, der wenige prädisponierende Faktoren hat, brauche demnach stärkere auslösende Ereignisse für die Entwicklung eines Delirs als ein Patient, der sehr viele prädisponierende Faktoren habe. Bei dem Letzteren könne schon ein kleineres Ereignis ausreichend sein, um ein Delir auszulösen.

In einer Arbeit von 1961 schlugen Smessaert und Kollegen ein ähnliches Modell für die Entstehung des agitierten Erwachens vor [3]. Das Modell beschreibt normales Aufwachverhalten aus einer Balance von psychologischen Kontrollmechanismen einerseits und auf den Patienten einwirkende Stressoren andererseits. In der Aufwachphase nach Operationen in Allgemeinanästhesie könne, dem Modell zufolge, ein Missverhältnis aus diesen beiden Komponenten entstehen, wenn der Patient noch nicht im vollständigen Besitz seiner Selbstbeherrschungs- und Kontrollmechanismen sei, während gleichzeitig ein ungewöhnlich starker Stressor, ausgelöst beispielsweise durch schmerzvolle Stimuli, auf ihn einwirke. Laut den Autoren könne dies zu Reaktionen wie Agitation während der Aufwachphase führen.

Die Inzidenz und Genese des verzögerten Erwachens wurde bisher wenig untersucht. In einer Studie von Rose (1996) über die häufigsten Komplikationen im Aufwachraum wurde das Auftreten von Benommenheit und Agitation mit einer Häufigkeit von insgesamt 2,9% beobachtet - Form, Ausprägung und Dauer wurden jedoch nicht weiter analysiert [27].

Artusio et al. beschrieben in einer Arbeit von 1964 einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen verzögertem Aufwachverhalten und einer Überdosierung von Anästhetika. Als weitere mögliche Ursachen wurden beispielsweise eine Hypoxie oder Hyponatriämie genannt [5].

In einer Übersicht über verzögertes Wiedererlangen des Bewusstseins nach Allgemeinanästhesie von Sinclair et al. (2006) wurden als mögliche Ursachen für dieses pharmakologische, metabolische sowie organische Ursachen benannt. Pharmakologische Faktoren wie der Überhang von Opioiden, Muskelrelaxantien und Benzodiazepinen könnten durch Medikamenteninteraktionen sowie verzögerten Abbau beispielsweise bei Niereninsuffizienz begünstigt werden. Als metabolische Faktoren wurden Elektrolytentgleisungen wie Hypo- oder Hybernatriämie sowie Urämie als auch Hypothermie genannt, welche wiederum durch ein verringertes Herzzeitvolumen den Abbau der verwendeten Medikamente verzögere. Des Weiteren könne es durch postoperative respiratorische Insuffizienz über eine Hyperkapnie zu Bewusstseinstrübung kommen. Als organische Ursachen wurden intraoperative zerebrale Ischämien durch intraoperativen Blutdruckabfall sowie durch Blutung oder thrombembolische Ereignisse genannt [28].

In einer Studie von 1994 wurden von O'Keeffe et al. [6] anticholinerg wirkende Medikamente mit verzögertem Aufwachverhalten in Zusammenhang gebracht. Da dieses als Ursache nach Aussagen des Autors jedoch schwierig zu untersuchen und zu beweisen seien, schlug O'Keeffe vor, einen rein deskriptiven Begriff zur Beschreibung dieses klinischen Bildes zu verwenden, und keinen, der auf eine bestimmte Ätiologie schließen lasse [6].

3.3 Diagnose und Messinstrumente des inadäquaten Erwachens

Das Störungsbild des inadäquaten Erwachens lässt sich in agitiertes Erwachen und verzögertes Erwachen unterteilen. Silverstein definierte agitiertes Erwachen als eine Agitiertheit und Exzitation, die unmittelbar nach der Narkoseausleitung auftritt [7]. Das verzögerte Erwachen bezeichne ein klinisches Bild, geprägt von einer lange andauernden Aufwachphase mit verminderter Reaktion auf Stimuli nach einer Allgemeinanästhesie [6].

Die Messinstrumente zur Erfassung des agitierten Erwachens divergierten in bisherigen Studien:

Von Lepousé und Kollegen wurde die „Riker Sedation - Agitation Scale“ (Riker SAS) zur Erfassung der Agitiertheit der Patienten und Differenzierung in Ausprägungsgrade verwendet [8]. Diese Skala besteht aus 7 Stufen von „unerweckbar“ (Stufe 1) über „ruhig und kooperativ“ (Stufe 4) bis hin zu „gefährlich agitiert“ (Stufe 7). Die Riker SAS wurde ursprünglich entwickelt um den Sedierungsgrad bei Erwachsenen auf der Intensivstation abzuschätzen und wurde hierfür auf Validität und Reliabilität überprüft [29-31].

Yu und Kollegen (2010) verwendeten in einer Studie über das agitierte Erwachen bei Erwachsenen eine 3-Punkte Skala, um das Vorhandensein von Agitation festzustellen und deren Schweregrad einzustufen [9]. Diese Skala orientierte sich daran, ob der Patient 1. nur auf Stimulation durch medizinisches Personal mit Agitation reagierte oder 2. diese Agitation auch ohne jegliche Stimulation vorhanden war und mindestens 5 Minuten oder länger anhielt und 3. ob die Agitation so ausgeprägt war, dass sie zusätzlich das Eingreifen durch medizinisches Personal erforderte.

In den frühen Studien aus den 60er Jahren wurden die Patienten ohne Verwendung eines validierten Messinstrumentes als „agitiert“ oder „nicht agitiert“ eingestuft [2;3]. In einer neueren Studie von 1996, in welcher die häufigsten Komplikationen im Aufwachraum erhoben wurden, stellte man bei 2,9% der Patienten nach Allgemeinanästhesie eine Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder Agitiertheit fest, ohne dass jedoch auf die Messmethode und die Differenzierung eingegangen wurde [27].

In der Pädiatrie ist das agitierte Erwachen ein bekanntes Phänomen. Vljakovic und Kollegen (2007) fanden in einer Übersichtsarbeit heraus, dass 15 verschiedene Scores und Skalen existierten, um agitiertes Erwachen bei Kindern festzustellen. Häufig wurden 3-5 Punkte-Skalen verwendet [4]. Ein oft verwendetes Messinstrument für agitiertes Erwachen in der Pädiatrie war die von Sikich und Lerman (2004) entwickelte „pediatric anesthesia emergence delirium (PAED) scale“ [25]. Dieses Messinstrument erfasst die folgenden 5 Variablen: Augenkontakt, gezielte Bewegungen, Wahrnehmung der Umgebung, Ruhelosigkeit und ob das Kind zu trösten ist. Die PAED Scale zeigte in einigen Studien eine gute Reliabilität und Validität [32]. Die Autoren legten jedoch keine Schwelle fest, ab der ein agitiertes Erwachen zu diagnostizieren ist.

Für die Erfassung des verzögerten Erwachens fand in bisherigen Studien keine validierte Skala eine Anwendung. In den Publikationen über verzögertes Erwachen von O’Keeffe (1994) und Artusio (1964) wurde von einer Benommenheit (drowsiness) der

Patienten gesprochen, ohne dass bestimmte Messinstrumente zu deren Erfassung genannt wurden [5;6].

Für die Diagnose des verzögerten Erwachens bot es sich an, die Anteile der Riker-SAS [33] oder auch der RASS zu verwenden, die einen hypoaktiven Zustand des Patienten beschreiben. Diese Skalen waren bereits etabliert zur Erfassung der Sedierungstiefe bei Erwachsenen. Der RASS wird in den aktuellen S3-Leitlinien zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin als Goldstandard zum Monitoring der Sedierungstiefe empfohlen [34].

3.4 Folgen des inadäquaten Erwachens

Lepousé und Kollegen konnten in einer Studie von 2006 zeigen, dass das Auftreten von agitiertem Erwachen mit einer vermehrten Inzidenz von Verletzungen der betroffenen Patienten und des betreuenden Personals in der frühen postoperativen Phase einherging. Weiterhin waren vermehrt Blutungen und das Herausziehen von Blasen- und Venenkathetern durch die Patienten zu beobachten. Hinzu kam, dass mehr Pflegekräfte pro Patient notwendig waren, wenn dieser ein agitiertes Erwachen zeigte. Zudem verlängerte sich die Liegedauer im Aufwachraum signifikant, was beides zu vermehrten Kosten führte [8].

Auch Yu und Kollegen zeigten in ihrer Studie, dass Patienten mit agitiertem Erwachen eine signifikant längere Verweildauer im Aufwachraum hatten [9].

Über den Einfluss von verzögertem Erwachen auf die Komplikationen sowie die Liegedauer im Aufwachraum ist bislang nichts bekannt.

Der Einfluss des inadäquaten Erwachens in seinen beiden Formen auf das längerfristige postoperative Outcome ist unklar.

4 Fragestellung

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz und Risikofaktoren des inadäquaten Erwachens nach einer Allgemeinanästhesie bei nicht intubierten, erwachsenen Patienten in den beiden Ausprägungsformen „agitiertes Erwachen“ und „verzögertes Erwachen“ zu untersuchen.

Sekundäre Ziele waren der Einfluss auf die Liegedauer im Aufwachraum sowie die postoperative Liegedauer.

5 Methoden

5.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive Observationsuntersuchung mit einer retrospektiven post hoc Analyse von Patienten. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (EA1/143/07), eine Patienteneinwilligung wurde nicht gefordert. Sie wurde in der Zeit vom Juli 2006 bis zum August 2007 in der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow-Klinikum (CVK) durchgeführt. Alle Patienten, die in diesem Zeitraum operiert wurden, waren potentielle Studienkandidaten.

Für dieses Projekt wurden alle relevanten Daten der Patienten von der präoperativen Visite bis zur postoperativen Visite von einem Team aus geschulten Mitarbeitern, bestehend aus Ärzten sowie Medizinstudenten, im Aufwachraum erhoben. Circa 10 Minuten nach der Aufnahme von neuen Patienten in den Aufwachraum wurde geprüft, ob diese die Einschlusskriterien erfüllten und somit für die Teilnahme an der Studie in Frage kamen. Wenn keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen und die Diagnostik für inadäquates Erwachen sowie eine Befragung der Patienten wurden vorgenommen.

5.2 Patientenpopulation

Jeder Patient, der in der Charité- Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte oder am Campus Virchow-Klinikum vom Juli 2006 bis zum August 2007 zwischen 9 und 17 Uhr nach einer Anästhesie im Aufwachraum betreut wurde, war ein potentieller Studienteilnehmer. Dabei wurden Patienten sowohl nach elektiven Eingriffen als auch nach Notoperationen eingeschlossen, nach Eingriffen die in Allgemeinanästhesie oder in Kombinationsanästhesie (Allgemeinanästhesie in Kombination mit Regionalanästhesie) erfolgten. Das Kollektiv setzte sich aus Patienten verschiedener chirurgischen Fachrichtungen zusammen, diese Fachrichtungen waren: Allgemeinchirurgie, Orthopädie und Traumatologie, Neurochirurgie, Ophthalmologie, Hals-Nasen-Ohren, Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Urologie sowie Gynäkologie.

Die Narkose erfolgte nach den Standard Operating Procedures (SOP) für die Charité, die von Kox und Kollegen publiziert wurden [35].

Die Patienten erhielten 0,1 mg/kg Midazolam vor dem Transport in den Operationstrakt, wenn eine Prämedikation für notwendig erachtet wurde und keine Kontraindikationen für Benzodiazepine vorlagen.

Anschließend erfolgte die Narkoseeinleitung mit Thiopental, Propofol, Etomidat oder Midazolam in Kombination mit Fentanyl, Remifentanyl, Alfentanil oder Sufentanil, bei Bedarf gefolgt von einer neuromuskulären Blockade, um eine endotracheale Intubation zu erleichtern.

Die Narkose wurde bei einer intravenösen Anästhesie mit Propofol (totale intravenöse Anästhesie, TIVA) oder bei einer Inhalationsanästhesie mit Desfluran, Isofluran oder Sevofluran aufrechterhalten.

Die Gabe von Distickstoffmonoxid sowie die Art und die Menge der verabreichten Opioidanalgetika und Muskelrelaxantien lagen im Ermessen des zuständigen Anästhesisten.

Laut SOP dürften sich die Patienten zum Zeitpunkt der Extubation nicht im Exzitationsstadium befinden. Des Weiteren dürften sie keinen Überhang an Opioiden und Muskelrelaxantien aufweisen und die Schutzreflexe mussten vorhanden sein.

Im Aufwachraum erhielten die Patienten Sauerstoff, wenn die Sättigung, gemessen mit dem Pulsoxymeter, unter 95% war. Opioid- und nicht-Opioid-Analgetika wurden vom Aufwachraumpersonal verabreicht, wenn die Patienten Schmerzen, gemessen anhand der Numerischen Rating Skala (Numeric Rating Scale, NRS), von mehr als 5 angaben. Bei Schmerzen in der Stärke 3-5 auf der NRS erfolgte die Gabe von Analgetika bei Patientenwunsch.

5.3 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden verwendet und bei Aufnahme in den Aufwachraum vor Beginn der Befragung geprüft:

- Vollendung des 18. Lebensjahres
- Zustand nach Allgemein- oder Kombinationsanästhesie
- Patient war extubiert im Aufwachraum
- Ausreichende Deutschkenntnisse.

5.4 Ausschlusskriterien

Bei Erfüllung folgender Kriterien wurden die Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen:

- Zustände, bei denen eine kognitive Beeinträchtigung vorliegen konnte:
 - psychiatrische oder neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte
 - Patienten mit zerebralem Insult in der Anamnese
 - Zustand nach intrakraniellen Operationen
 - bekannter Drogenabusus.

5.5 Erhobene Daten

5.5.1 Ablauf der Datenerhebung

In den interdisziplinären Aufwächrräumen beider Campi wurden die Patienten auf einen Studieneinschluß hin überprüft. Wenn die Patienten die Einschlusskriterien erfüllten und keines der Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden sie in die Studie eingeschlossen.

Die erhobenen Daten für jeden Patienten gliederten sich in einen allgemeinen Teil (z.B. Alter, Gewicht, Größe, Vorerkrankungen), sowie jeweils einen Abschnitt zur präoperativen Visite, zur Operation und zum Aufwachraum.

Die für die Studie relevanten Daten der handschriftlich geführten Narkoseprotokolle mit den Abschnitten der präoperativen Visite, dem Operationsprotokoll sowie dem Aufwachraumprotokoll wurden von den jeweils verantwortlichen Anästhesisten ausgefüllt und nach Einschluss eines Patienten in die Studie vom Studienteam übertragen.

Postoperativ wurden die Patienten im Operationsraum extubiert und anschließend in den Aufwachraum gebracht. Hier erfolgte die weitere Monitorüberwachung durch Krankenpflegepersonal und die weitere ärztliche Betreuung durch den Anästhesisten im Aufwachraum.

Im Falle des Einschlusses eines Patienten in die Studie wurde 10 Minuten nach dessen Aufnahme in den Aufwachraum die Erhebung des RASS-Wertes zur Diagnostik einer inadäquaten Aufwachreaktion vorgenommen. Anschließend wurden die Patienten zu den unten genannten Punkten befragt.

5.5.2 Erfragte Daten

Medizinstudenten oder wissenschaftliche Mitarbeiter befragten die Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung des Richmond Agitation Sedation Scale (RASS), sofern der Patient ansprechbar war, zu folgenden weiteren Punkten:

- Stärke der Schmerzen mittels der Numerischen Rating Skala (NRS 0-10)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Länge der präoperativen Nüchternheit für Speisen und Getränke.

5.5.3 Übernommene Daten

Aus den Protokollen der präoperativen Visite, dem Operationsprotokoll und dem Aufwachraum-Protokoll (Teil des Narkoseprotokolls) wurden folgende Daten übernommen:

- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index (BMI)
- Vorliegen eines Alkoholabusus des Patienten
- Vorliegen eines Nikotinabusus des Patienten
- Komorbiditäten
- ASA PS
- Prämedikation mit Benzodiazepinen
- Dringlichkeit der Operation (elektiv, dringlich oder Notfall)
- Art des Einleitungsanästhetikums (Thiopental, Propofol oder Etomidat)
- Art der Anästhesie (TIVA oder Inhalationsanästhesie)
- Art des volatilen Anästhetikums (Desfluran, Isofluran, Sevofluran)
- Art des Muskelrelaxans (Cisatracurium, Rocuronium, Mivacurium, Succinylcholin)
- Benutzung von Lachgas
- Durchführung einer Regionalanästhesie
- Dauer der Operation
- Dauer bis zur Extubation nach OP-Ende (Extubationszeit)
- Lokalisation des Eingriffs (intraabdominell, muskuloskeletal und andere)

- intraoperativ verwendetes Opioid (Fentanyl, Remifentanyl, Alfentanil, Sufentanil).

Die Länge des Aufenthalts im Aufwachraum wurde nach Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum vom Aufwachraumprotokoll, einem Teil des Narkoseprotokolls, nachgetragen.

Die Länge des postoperativen Krankenhausaufenthalts wurde dem klinikinternen Informationssystem entnommen.

5.5.4 Diagnostik des inadäquaten Erwachens

10 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum wurde von Medizinstudenten und wissenschaftlichen Mitarbeitern geprüft, ob eine inadäquate Aufwachreaktion vorlag. Hierfür wurde der „Richmond Agitation Sedation Scale“ (RASS) [36;37] erhoben und die Patienten dementsprechend eingestuft.

Die RASS ist eine 10-Punkte-Skala mit 4 Stufen um Agitiertheit zu erfassen, eine Stufe die ein ruhiges und aufmerksames Verhalten beschreibt und 5 Stufen die Sedierung in verschiedenen Ausprägungsgraden unterteilen (Abbildung 1).

Zur Ermittlung der RASS wird beobachtet, ob der Patient wach und ruhig (RASS-Wert = 0) oder unruhig und agitiert (RASS-Wert +1 bis +4) ist. Bei agitierten Patienten wird der Ausprägungsgrad der Agitiertheit bestimmt, welcher von „Unruhe und Ängstlichkeit“ (RASS-Wert +1) bis hin zu „wehrhaft und aggressiv“ (RASS-Wert +4) reicht. RASS +2 entspricht einem agitierten Patienten, bei dem häufige ungezielte Bewegungen zu beobachten sind, bei einem RASS +3 beginnt der Patient sich Katheter und Schläuche zu entfernen und einem Patienten, der aggressive und gewalttätige Tendenzen zeigt wird ein RASS +4 zugeordnet.

Ist der Patient nicht wach, so wird er zunächst laut mit seinem Namen angesprochen und zu einem Blickkontakt aufgefordert. Hierbei ist eine mögliche Reaktion des Patienten zu beobachten, insbesondere ob und wie lange Blickkontakt hergestellt wird. Hält der Patient den Blickkontakt für mehr als 10 Sekunden, entspricht dies auf der RASS -1, bei einem Blickkontakt von weniger als 10 Sekunden auf der RASS -2 und reagiert der Patient nur mit einer Bewegung, dann liegt er auf der Skala bei -3. Reagiert der Patient nicht auf die Ansprache, kann er durch Schütteln an der Schulter physisch stimuliert werden. Auch hierbei ist die Reaktion zu beobachten und anschließend ein Wert zu vergeben (RASS -4 bei einer Reaktion oder RASS -5 bei keinerlei Reaktion).

Wir definierten agitiertes Erwachen als einen RASS von ≥ 1 Punkten und verzögertes Erwachen als einen RASS von ≤ -2 Punkten.

Punkte	Bezeichnung	Erläuterung
+ 4	streitlustig	Gewalttätiges und aggressives Verhalten, unmittelbare Gefahr für Personal
+ 3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Beatmungstubus/Kanüle oder Katheter, zeigt aggressive Tendenzen
+ 2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung
+ 1	Unruhe	Ängstlich aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Wach und ruhig	
-1	Schläfrig	Schläfrig, erwacht bei Ansprache hält Blickkontakt (> 10 Sekunden)
-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Blickkontakt bei Ansprache (< 10 Sekunden)
-3	Moderate Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung bei Ansprache ohne Blickkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegungen oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder körperlichen Reiz

Abbildung 1: RASS – Richmond Agitation Sedation Scale [36;37]

5.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde von Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, dem ehemaligen Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité, geprüft.

Für alle Studienvariablen wurde eine deskriptive Statistik ausgeführt.

Häufigkeiten wurden mit Anzahl und Prozentangabe und kontinuierliche Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichung errechnet.

Zuerst wurden die kontinuierlichen Variablen auf eine Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden Unterschiede zwischen den Gruppen mit Hilfe des t-Tests oder

des nicht-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney Tests auf Signifikanz überprüft. Nominale Häufigkeiten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf Signifikanz überprüft. Zur Varianzanalyse mehrerer Gruppen wurde das einfaktorielles ANOVA-Verfahren verwendet. Bei einer vorliegenden Signifikanz wurden die Gruppen einzeln gegeneinander mittels t-Test verglichen.

Nach der univariaten Analyse wurden die Unterschiede auch multivariat mit Hilfe der logistischen Regression getestet.

Dabei wurde die Odds Ratio und das 95%-ige Konfidenzintervall errechnet.

Aufgrund der großen Menge an erhobenen Variablen wurden in die multivariate Analyse nur diejenigen Variablen miteinbezogen, die in der univariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis hatten und zusätzlich zwei Variablen, die in einer Vorgängerstudie einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Aufwachraumdelirs gezeigt hatten.

Da das agitierte Erwachen sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten gehäuft auftrat, ließ sich für das Alter kein Mittelwert errechnen. Wir bildeten für die Auswertung drei Altersgruppen entsprechend der 25. und der 75. Perzentile, welche bei 39 und 65 Jahren lag. Die drei Gruppen teilten sich demnach in bis zu 39 jährige Patienten, 40-64-jährige Patienten und Patienten mit einem Alter von 65 und mehr auf. Anschließend verglichen wir die jungen (18-39 Jahre alt) und dann die älteren Patienten (65 Jahre und mehr) mit den Patienten mittleren Alters (40-64 Jahre).

Für die Auswertung des Einflusses des Allgemeinzustandes (Physical Status) nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA PS) erfolgte ein Vergleich der Untersuchungsgruppen in den Kategorien ASA PS 1 und 2 mit Patienten der Kategorie ASA PS 3 und 4.

Die Länge der präoperativen Flüssigkeitskarenz erwies sich in einer Studie von Radtke und Kollegen (2010) als Risikofaktor für das frühe postoperative Delir [38]. Patienten mit einer Flüssigkeitskarenz von mehr als 6 Stunden hatten ein höheres Risiko für frühes postoperatives Delir, als Patienten mit einer Flüssigkeitskarenz zwischen 2 und 6 Stunden, weswegen diese Variable berücksichtigt wurde.

Für die Auswertung des Einflusses des Einleitungsanästhetikums wurde die Inzidenz von agitiertem Erwachen nach einer Einleitung mit Thiopental versus Etomidat und Propofol versus Etomidat untersucht.

Die chirurgischen Disziplinen, aus denen die Patienten kamen, und die Operationslokalisation wurden getrennt erfasst. Am häufigsten trat agitiertes Erwachen

bei Patienten aus der Orthopädie und Traumatologie und der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie auf. Verzögertes Erwachen war gehäuft bei Patienten der Allgemeinchirurgie zu beobachten (Tabelle 1). In der Annahme, dass die Operationslokalisation einen größeren Einfluss auf die Art des Aufwachverhaltens hat als der Fachbereich, aus dem der Patient kommt, werteten wir die häufigsten Operationslokalisationen aus.

Patienten der Allgemeinchirurgie hatten vor allem intraabdominelle Operationen, aber auch einige Operationen im Kopf- und Halsbereich. Die Patienten aus der Traumatologie und Orthopädie hatten fast ausschließlich Operationen im muskuloskeletalen Bereich. Die Patienten aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wurden vor allem im Kopf- und Halsbereich operiert (Tabelle 2).

Für die Auswertung der Lokalisation der Operation auf das Auftreten einer inadäquaten Aufwachreaktion verglichen wir die intraabdominellen, muskuloskeletalen und im Kopf- oder Halsbereich befindlichen Operationen mit den übrigen Operationen, die nicht in eine dieser drei Kategorien gehörten.

Tabelle 1: Fachbereich und Auftreten von inadäquatem Erwachen

Fachbereich:	Gesamt: n=1868	Normales Erwachen n=1715	Agitiertes Erwachen n=93	Verzögertes Erwachen n=60
Allgemeinchirurgie	352 (18,8%)	314 (89,2%)	14 (4%)	24 (6,8%)
Orthopädie und Traumatologie	659 (35,3%)	594 (90,1%)	44 (6,7%)	21 (3,2%)
Neurochirurgie	57 (3,1%)	55 (96,5%)	0	2 (3,5%)
Ophthalmologie	237 (7,8%)	219 (92,4%)	12 (5,1%)	6 (2,5%)
Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie	123 (6,6%)	112 (91,1%)	10 (8,1%)	6 (2,5%)
Hals-Nasen- Ohrenheilkunde	178 (9,5%)	169 (94,9%)	5 (2,8%)	4 (2,2%)
Urologie	146 (7,8%)	141 (96,6%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)
Gynäkologie	115 (6,2%)	110 (95,7%)	4 (3,5%)	1 (0,9%)

Tabelle 2: Fachbereich und Operationslokalisation

Fachbereich	Kopf und Hals	Intraabdominell	Muskuloskeletal
Allgemeinchirurgie	41 (11%)	215 (61,1%)	21 (6%)
Orthopädie und Traumatologie	5 (0,8%)	3 (0,5%)	634 (96,2%)
Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie	120 (97,6%)	0	2 (1,6%)

5.6.1 Ablauf der multivariaten Analyse

Nach der univariaten Analyse führten wir vier multivariate Analysen durch.

In die multivariate Analyse wurden diejenigen Variablen miteinbezogen, die in der univariaten Analyse ein signifikantes Ergebnis hatten.

Als erstes untersuchten wir die Gesamtkohorte von 1868 Patienten für das Auftreten von agitiertem Erwachen in Bezug auf Prämedikation mit Benzodiazepinen, Stärke der postoperativen Schmerzen, muskuloskeletale Operationen und niedriges sowie hohes Alter der Patienten.

Für das verzögerte Erwachen untersuchten wir in der multivariaten Analyse den Einfluss der Operationsdauer, intraabdominelle Operationen sowie Alter.

Für beide Subgruppen wurde außerdem der Einfluss des intraoperativ verwendeten Opioids (Fentanyl versus Remifentanyl) und die Länge der präoperativen Nüchternheit für Flüssigkeiten (2-6 Stunden versus >6 Stunden) untersucht, da diese Faktoren einen Einfluss auf die Entwicklung des frühen postoperativen Delirs in Vorgängerstudien hatten [38].

Anschließend wurden, um die Ergebnisse zu bestätigen, matched pairs gebildet (1 Patient mit inadäquatem Erwachen im Verhältnis zu 3 Patienten mit normalem Aufwacherhalten). Gematcht wurde für BMI, Geschlecht, ASA PS und Art der Aufrechterhaltung der Anästhesie (volatile Anästhetika versus TIVA).

Die multivariate Analyse wurde für die gematchten Gruppen mit denselben Subgruppen und Variablen wiederholt.

Ein $p < 0,05$ (zweiseitig) wurde als signifikant erachtet.

Zur Auswertung wurde SPSS 16.0 für Windows verwendet.

6 Ergebnisse

6.1 Studienpopulation

Im Zeitraum von Juli 2006 bis zum August 2007 wurden 2069 der in der Charité - Universitätsmedizin Berlin auf dem Campus Charité Mitte (CCM) sowie im Campus Virchow Klinikum (CVK) anästhesiologisch betreuten Patienten auf Studientauglichkeit gescreent.

Von diesen 2069 Patienten wurden 201 aufgrund des Vorhandenseins von einem oder mehreren der folgenden Kriterien von einer Studienteilnahme ausgeschlossen:

- 112 Patienten mit neurologischer oder psychiatrischer Erkrankung
- 45 Patienten mit Drogenabusus
- 18 Patienten nach vorangegangenem cerebralem Insult
- 58 Patienten nach intrakranieller Operation.

Es blieben 1868 Patienten, die die Kriterien erfüllten und für diese Studie ausgewertet werden konnten (Abbildung 2).

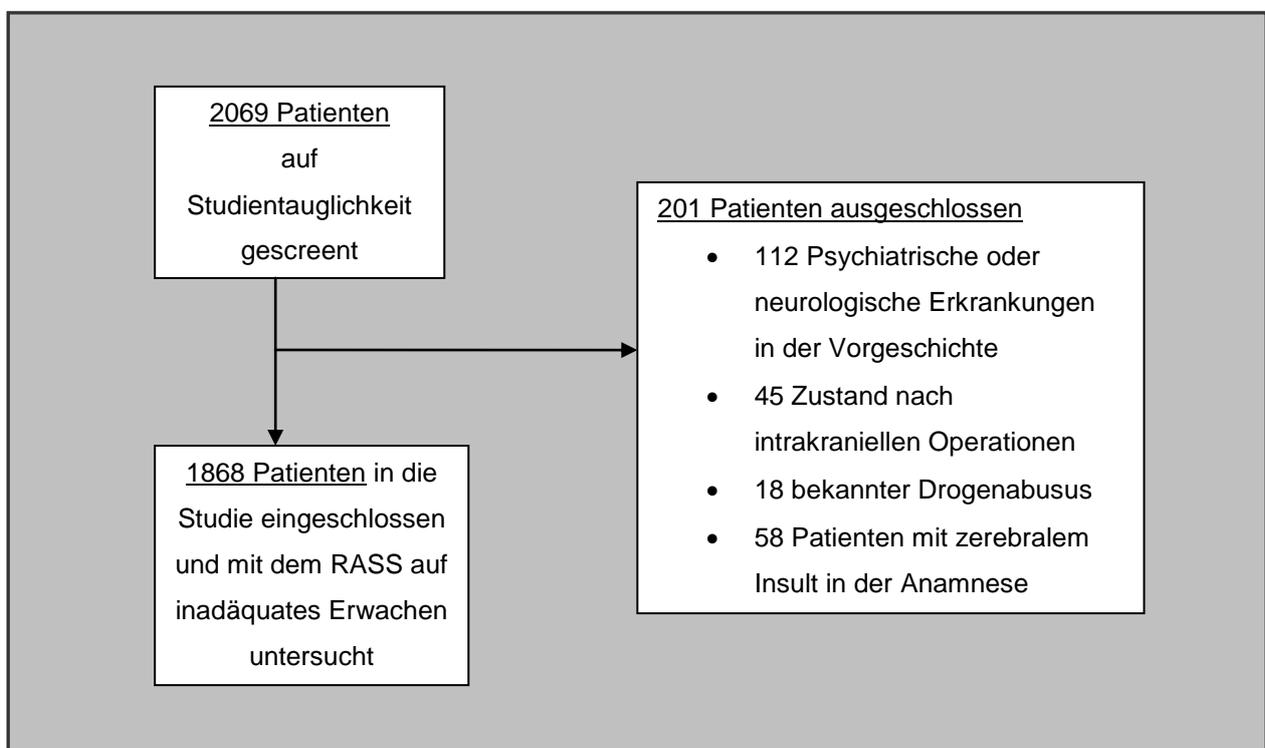


Abbildung 2: Patientenrekrutierung

6.2 Inzidenz von inadäquatem Erwachen

Von den 1868 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigten 153 (8,2%) eine inadäquate Aufwachreaktion.

Die beiden Subformen einzeln betrachtet hatten 60 Patienten (3,2%) ein verzögertes Erwachen und 93 (5,0%) Patienten ein agitiertes Erwachen (Tabelle 3).

Tabelle 3: RASS-Verteilung innerhalb der Gruppen

RASS	Anzahl der Patienten	Prozentanteil für Gruppe	Prozentanteil innerhalb der Gruppe	Aufwachverhalten
4	0 (0%)	93 (5,0%)	0%	agitiertes Erwachen
3	1 (0,1%)		1,1%	
2	7 (0,4%)		7,5%	
1	85 (4,6%)		91,4%	
0	1430 (76,6%)	1715 (91,8%)	83,4%	normales Erwachen
-1	285 (15,3%)		16,6%	
-2	52 (2,8%)	60 (3,2%)	86,7%	verzögertes Erwachen
-3	2 (0,1%)		3,3%	
-4	6 (0,3%)		10,0%	
-5	0 (0)		0%	

6.3 Univariate Analyse

6.3.1 Unterschiede der Charakteristika von Patienten mit agitiertem Erwachen versus Patienten mit normalem Aufwachverhalten

Das Alter des Patienten unterschied sich bei Patienten mit agitiertem Erwachen signifikant von dem Alter der Patienten mit einem normalen Aufwachverhalten.

Agitiertes Erwachen trat häufiger bei jüngeren (Inzidenz von 6,4% bei Patienten <40 Jahren, $p=0,008$) als auch bei älteren Patienten (Inzidenz von 6,1% bei Patienten ≥ 65

Jahre, $p=0,016$) auf, verglichen mit Patienten mittleren Alters (Inzidenz bei 40-64-jährigen Patienten: 3,5%).

Eine Prämedikation mit Benzodiazepinen war signifikant mit dem Auftreten eines agitierten Erwachens assoziiert. Agitiertes Erwachen trat bei 5,4% ($n=84$) der Patienten, die eine Prämedikation erhalten hatten, und nur bei 2,8% ($n=9$) der Patienten, die keine Prämedikation erhalten hatten, auf. Die durchschnittliche Dosierung von Midazolam zur Prämedikation betrug in unserer Studienpopulation 6,8 mg (laut SOP in Abhängigkeit von Vorerkrankungen im allgemeinen 0,1 mg/kg).

Die Wahl des Einleitungsanästhetikums hing signifikant mit dem Auftreten von agitiertem Erwachen zusammen ($p=0,001$). Dieses trat nach einer Narkoseeinleitung mit Etomidat häufiger auf als nach einer Narkoseeinleitung mit Propofol oder Thiopental. Patienten, bei denen die Narkoseeinleitung mit Etomidat erfolgte, zeigten in 12,6% der Fälle ein agitiertes Erwachen. Nach der Narkoseeinleitung mit Propofol trat dieses nur bei 3,8% der Patienten auf ($P<0,001$, Propofol versus Etomidat) und nach einer Narkoseeinleitung mit Thiopental bei 5,2% der Patienten ($P=0,016$, Thiopental versus Etomidat).

Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Operationsdauer zwischen Patienten mit agitiertem Erwachen und Patienten mit normalem Erwachen.

Die Eingriffslokalisation hatte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von agitiertem Erwachen. Agitiertes Erwachen trat häufiger nach muskuloskeletalen Operationen auf (6,6% versus 5%, $p=0,01$).

Patienten, die postoperativ starke Schmerzen beklagten (NRS 6-10), entwickelten signifikant häufiger ein agitiertes Erwachen, als Patienten mit mäßigen bis keinen Schmerzen (NRS 0-5, 9,6% versus 4%, $p<0,001$).

In allen anderen Charakteristika unterschieden sich die Patienten mit agitiertem Erwachen nicht signifikant von den Patienten mit normalem Aufwachverhalten.

6.3.2 Unterschiede der Charakteristika von Patienten mit verzögertem Erwachen versus Patienten mit normalem Aufwachverhalten

Patienten mit verzögertem Erwachen waren durchschnittlich jünger als Patienten mit einer normalen Aufwachreaktion (mittleres Alter 46,6 Jahre versus 52,0 Jahre, $p=0,015$).

Die Patienten mit verzögertem Erwachen hatten eine signifikant längere Operationsdauer (104,4 Minuten versus 82,6 Minuten, $p=0,007$).

Das Auftreten von verzögertem Erwachen trat häufiger nach intraabdominellen Eingriffen auf (6,9% versus 3,2%, $p<0,001$).

Es gab eine Tendenz zu einer höheren Inzidenz von verzögertem Erwachen bei Patienten, die intraoperativ Fentanyl bekommen hatten, verglichen mit Patienten, denen Remifentanyl verabreicht wurde (3,7% versus 2,3%), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,054$).

Patienten mit verzögertem Erwachen hatten einen signifikant längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt, verglichen mit Patienten mit normalem Erwachen (8,2 versus 5,4 Tage, $p=0,001$).

In allen anderen Charakteristika gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit verzögertem Erwachen und den Patienten mit einem normalen Aufwachverhalten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Demographische Charakteristika der Patienten mit normalem Erwachen, agitiertem Erwachen und verzögertem Erwachen

	Normales Erwachen n=1715 (91,8%)	Agitiertes Erwachen n=93 (5,0%)	p-Wert agitiertes Erwachen vs. normales Erwachen	verzögertes Erwachen n=60 (3,2%)	p-Wert verzögertes Erwachen vs. normales Erwachen
Alter (Jahre) MW	52 (17)*	52 (20*)	0,801	47 (18)*	0,015
<u>Altersgruppen</u>			0,018		0,065
18 bis 39 Jahre (N= 482)	88,8% (428)	6,4% (31)		4,8% (23)	
40 bis 64 Jahre (N=863)	93,9% (810)	3,5% (30)		2,7% (23)	
> 64 Jahre (N=523)	91,2% (477)	6,1% (32)		2,7% (23)	
18-39 versus 40-64			0,008		0,025
>64 versus 40-64			0,016		0,525
<u>Geschlecht</u>			0,115		0,519
Männer (N=961)	91,2% (876)	5,6% (54)		3,2% (31)	
Frauen (N=906)	92,5% (838)	4,3% (39)		3,2% (29)	
Body Mass Index MW	26,2 (5,0)*	26,6 (5,5)*	0,437	26,3 (6,8)*	0,867
<u>Nikotinabusus:</u>			0,99		0,75
Raucher (N=338)	90,2% (305)	5,6% (19)		4,1% (14)	
Nichtraucher (N=1530)	92,2% (1410)	4,8% (74)		3,0% (46)	

<u>Alkoholabusus</u>			0,449		0,084
Ja (N=124)	93,5% (116)	5,6% (7)		0,8 % (1)	
Nein (N=1744)	91,7% (1599)	4,9% (86)		3,4% (59)	
<u>ASA PS</u>			0,457		0,299
1 und 2 (n=1310)	91,9% (1175)	5,2% (67)		2,9% (37)	
3 und 4 (n=420)	92,8% (375)	5,0% (20)		2,2% (9)	

*Standardabweichung, BMI=Body Mass Index, ASA PS= American Society of Anesthesiologists physical status

Tabelle 5: Charakteristika der Patienten mit normalem Erwachen, agitiertem Erwachen und verzögertem Erwachen

	Normales Erwachen n=1715 (91,8%)	Agitiertes Erwachen n=93 (5,0%)	p-Wert agitiertes Erwachen vs. normales Erwachen	verzögertes Erwachen n=60 (3,2%)	p-Wert verzögertes Erwachen vs. normales Erwachen
Präoperativ:					
<u>Präoperative Flüssigkeitskarenz</u>			0,430		0,533
2-6 Std. (N=466)	92,1% (429)	4,7% (22)		3,2% (15)	
>6 Std. (N=1336)	91,6% (1224)	5,1% (68)		3,3% (44)	
Prämedikation mit Benzodiazepinen (N=1542)	91,4% (1410)	5,4% (84)	0,025	3,1% (48)	0,382
Keine Prämedikation (n=326)	93,6% (305)	2,8% (9)		3,7% (12)	
<u>Dringlichkeit</u>			0,433*		0,131
Elektiv (N=1583)	92,1% (1458)	4,9% (77)		3,0% (78)	
Nicht Elektiv (N=110)	89,1% (98)	5,5% (6)		5,5% (6)	
<u>Eingriffslokalisierung</u>			0,066		0,001
<u>Intraabdominell (N=228)</u>	89,6% (258)	3,5% (10)		6,9% (20)	
<u>Muskuloskeletal (N=698)</u>	90,1% (629)	6,6% (46)		3,3% (23)	
<u>Hals / Kopf (extrakraniell) (N=550)</u>	93,1% (512)	4,7% (26)		2,2% (12)	
<u>Andere (332)</u>	95,2% (316)	3,3% (11)		1,5% (5)	
<u>Intraabdominell vs. andere</u>			0,162		<0,001
<u>Muskuloskeletal vs. andere</u>			0,010		0,446
<u>Hals/Kopf vs. andere</u>			0,397		0,063
Operative Charakteristika:					
<u>Einleitungshypnotikum:</u>			0,001 ⁺		0,161
Thiopental (N=382)	90,3% (345)	5,2% (20)		4,5% (17)	
Propofol (N=1170)	93,3% (1092)	3,8% (45)		2,8% (33)	
Etomidat (N=87)	86,2% (75)	12,6% (11)		1,1% (1)	
Thiopental vs. Etomidat			0,016		0,177
Propofol vs. Etomidat			<0,001		0,411

<u>Muskelrelaxans</u>			0,733		0,722
Cisatracurium	93,3% (294)	4,1% (13)		8 (2.5%)	
Rocuronium	90,7% (282)	5,5% (17)		12 (3.9%)	
Mivacurium	90,4% (142)	6,4% (10)		5 (3.2%)	
Succinylcholin	92,7% (89)	5,2% (5)		2 (2.1%)	
<u>Art der Narkose</u>			0,432		0,259
TIVA (N=710)	92,0% (653)	5,2% (37)		2,8 % (20)	
Volatile (N=1145)	91,6 % (1049)	4,9% (56)		3,5 % (40)	
<u>Art des volatilen Anästhetikums</u>			0,616		0,125
Sevofluran (N=125)	93,6% (117)	4,8% (6)		1,6% (2)	
Desfluran (N=185)	87,6% (162)	5,9% (11)		6,5% (12)	
Isofluran (N=220)	87,4% (194)	7,2% (16)		5,4% (12)	
<u>Regionalanästhesie</u>			0,424		0,653
Ja (N=36)	94,4% (34)	2,8% (1)		2,8% (1)	
Nein (N=1204)	91,4% (1100)	5,3% (64)		3,3% (40)	
Operationsdauer (Min.) MW	82,6 (60,4)*	88,8 (60,7)*	0,336	104,4 (66,0)*	0,007
<u>Intraoperative Opiode</u>			0,121		0,054
Fentanyl (N=1245)	91,0% (1127)	5,3% (66)		3,7% (46)	
Remifentanyl (N=619)	93,7% (580)	4,0% (25)		2,3% (14)	
Extubationszeit (Min.) MW	17,1 (11,9)*	18,8 (12,1)*	0,184	18,5 (10,1)*	0,360
<u>Postopertiv:</u>					
<u>Postoperativer Schmerz</u>			<0,001		0,504
NRS 0-5 (N=1536)	92,7% (1424)	4,0% (62)		3,3% (50)	
NRS 6-10 (N=312)	87,2% (272)	9,6% (30)		3,2% (10)	
Liegedauer im Aufwachraum (Min.) MW	92,2 (53,4)*	92,9 (45,8)*	0,896	97,4 (47,5)*	0,484
Postoperative Krankenhausverweildauer (Tage) MW	5,4 (6,1)*	5,3 (4,3)*	0,926	8,2 (13,2)*	0,001

*Standardabweichung, Regionalanästhesie=Epidural- oder Spinalanästhesie, Min=Minuten, Std=Stunden, NRS=Numerische Rating Skala (numeric rating scale)

6.4 Risikofaktoren für inadäquates Erwachen nach Allgemeinanästhesie - Multivariate Analyse

6.4.1 Agitiertes Erwachen

Die multivariate Analyse, die wir mit der Gesamtkohorte von 1868 Patienten durchführten, ergab 5 Variablen, die signifikant mit dem Auftreten von agitiertem Erwachen assoziiert waren. Dies waren dieselben 5 Variablen, die bereits in der univariaten Analyse mit dem Auftreten von agitiertem Erwachen assoziiert waren.

In die Analyse schlossen wir alle Variablen ein, die in der univariaten Analyse signifikant mit dem Auftreten eines agitierten Erwachens assoziiert waren. Zusätzlich schlossen wir die Wahl des intraoperativen Opioids (Fentanyl versus Remifentanyl) und die Länge der präoperativen Nüchternheit für Flüssigkeiten (2-6 Stunden versus >6 Stunden) in die Analyse mit ein, da diese Faktoren einen Einfluss auf die Entwicklung eines frühen postoperativen Delirs in einer Vorgängerstudie hatten [38].

Eine Prämedikation mit Benzodiazepinen war mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines agitierten Erwachens verbunden (OR=2,384, 95%-CI: 1,011-5,622, $p=0,047$).

Der Narkoseeinleitung mit Etomidat folgte signifikant häufiger das Auftreten eines agitierten Erwachens als einer Narkoseeinleitung mit Propofol (OR=0,263, 95% CI: 0,117-0,588; $P=0,001$) oder mit Thiopental (OR=0,370, 95% CI: 0,154-0,890; $P=0,026$).

Patienten, die einen starken postoperativen Schmerz mit einer Stärke auf der NRS von >5 angaben, hatten häufiger ein agitiertes Erwachen als Patienten die das Schmerzniveau mit einem NRS ≤ 5 angaben (OR=1,752, 95%-CI: 1,014-3,028, $p=0,044$).

Ein Alter unter 40 (18-39 Jahre, OR=2,088, 95%-CI: 1,135-3,843, $p=0,018$) oder über 64 (65 Jahre oder älter OR=2,105, 95%-CI: 1,334-3,905, $p=0,018$) war häufiger mit einem agitierten Erwachen assoziiert.

Muskuloskeletale Operationen erwiesen sich als Risikofaktoren für das Auftreten eines agitierten Erwachens (OR=1,875, 95% CI: 1,137-3,091, $p=0,014$).

Die Länge der präoperativen Nüchternheit für Flüssigkeiten und die Wahl des Opioids (Fentanyl oder Remifentanyl) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines agitierten Erwachens.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

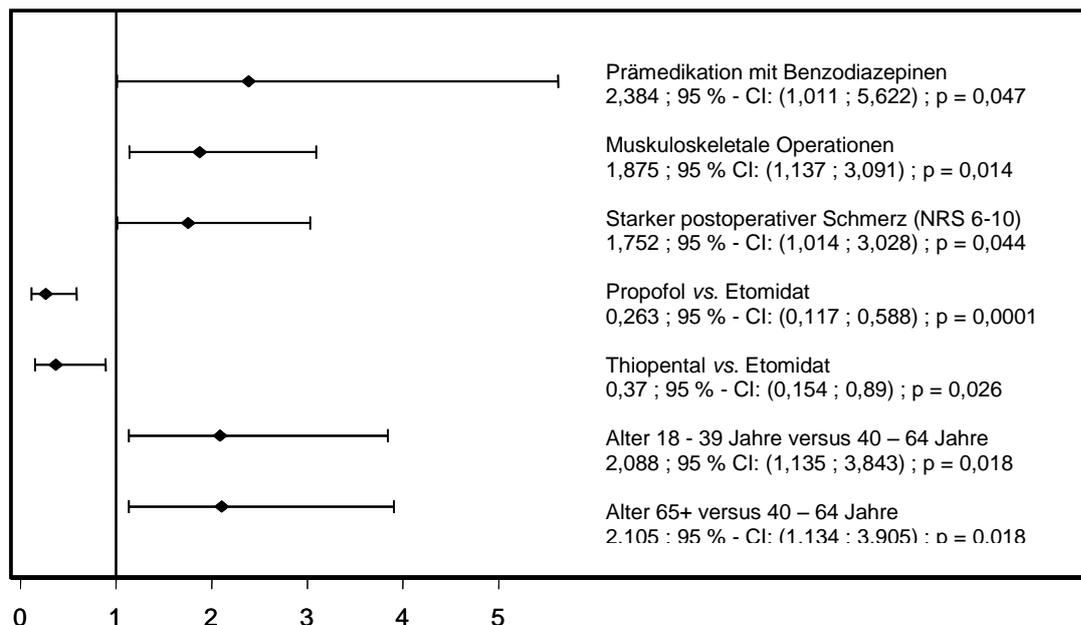


Abbildung 3: Agitiertes Erwachen versus normales Erwachen

Variablen in der Analyse: Prämedikation mit Benzodiazepinen, starker postoperativer Schmerz (NRS 6-10), Alter 18-39 Jahre, 40-64 Jahre, und über 65 Jahre und älter, präoperative Nüchternheit für Flüssigkeiten > 6 Stunden, Muskuloskeletale Operationen, intraoperativ verwendetes Opioid, Einleitungshypnotikum, KI: 95% Konfidenzintervall

6.4.2 Verzögertes Erwachen

Wir fanden in der multivariaten Analyse drei Faktoren, die signifikant mit dem Auftreten eines verzögerten Erwachens assoziiert waren:

Ein jüngeres Durchschnittsalter (von 47 Jahren bei Patienten mit verzögertem Erwachen versus 52 Jahren bei Patienten mit normaler Aufwachreaktion, OR=0,981, 95%-CI: 0,965-0,966, p=0,016) war ein Risikofaktor für verzögertes Erwachen.

Eine längere durchschnittliche Operationsdauer (82,6 Minuten bei Patienten mit normaler Aufwachreaktion versus 104,4 Minuten bei Patienten mit verzögertem Erwachen, OR=1,004, 95%-CI: 1,001-1,008, p=0,018) sowie intraabdominelle Operationen (OR=2,648, 95%-CI: 1,477-4,746, p=0,001) waren Risikofaktoren für das Auftreten eines verzögerten Erwachens.

Auch auf das Auftreten des verzögerten Erwachens hatten die Wahl des Opioids (Fentanyl oder Remifentanyl) und die Dauer der präoperativen Nüchternheit für Flüssigkeiten (2-6 Stunden versus >6 Stunden) keinen signifikanten Einfluss.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 dargestellt.

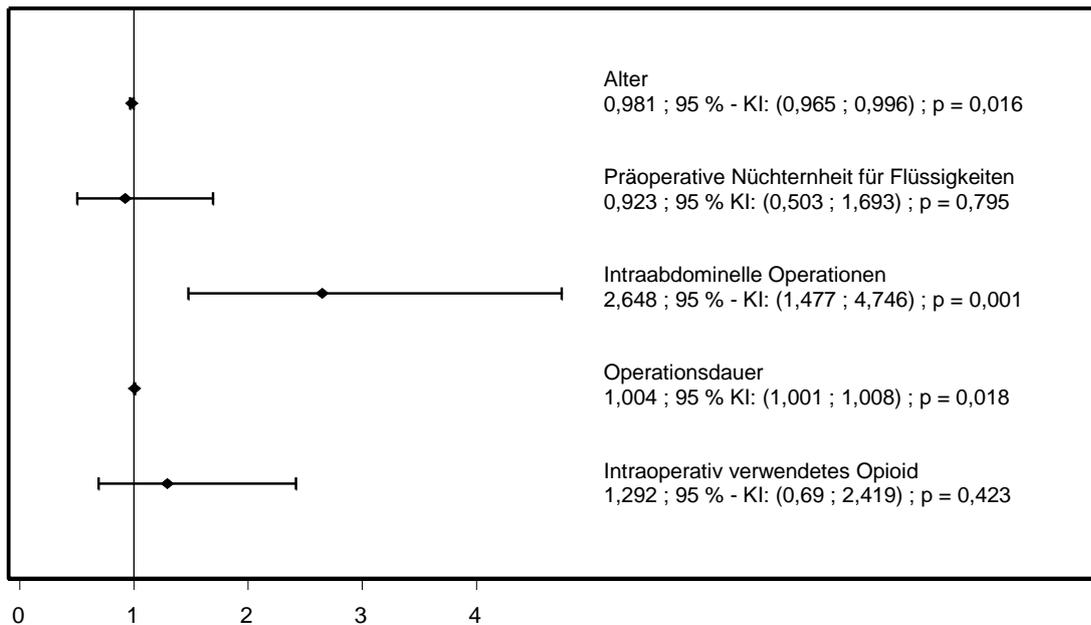


Abbildung 4: Verzögertes Erwachen versus normales Erwachen

Variablen in der Analyse: Alter, präoperative Nüchternheit für Flüssigkeiten > 6 Stunden, intraabdominelle Operationen, Operationsdauer, intraoperativ verwendetes Opioid, KI: 95% Konfidenzintervall

6.4.3 Gematchte Gruppen

Eine multivariate Analyse mit denselben zu untersuchenden Variablen, wurde anschließend mit einer kleineren Subkohorte, die wir 1:3 für die Faktoren BMI, Geschlecht, ASA-PS und Art der Narkoseführung (volatile Anästhetika versus intravenös) matchten, durchgeführt.

Es zeigten sich weitgehend dieselben Risikofaktoren für agitiertes Erwachen und verzögertes Erwachen wie in der ungematchten Analyse.

Die einzige Ausnahme bilden muskuloskeletale Operationen (OR=1,731, 95%-CI: 0,944-3,176; P=0,076) und starke postoperative Schmerzen (NRS>5; OR=1,874, 95%-CI: 0,949-3,699; P=0,070). Diese konnten wir in der gematchten Gruppe nicht als Risikofaktor für das Auftreten eines agitierten Erwachens bestätigen.

7 Diskussion

7.1 Inzidenz von inadäquatem Erwachen

In dieser Untersuchung konnte eine Inzidenz von 8,2% (N=153) für inadäquates Erwachen bei erwachsenen Patienten nach Allgemeinanästhesie festgestellt werden.

Auf die beiden Subformen unterteilt zeigten 5% (N=93) der Patienten agitiertes Erwachen und 3,2% (N=60) der Patienten ein verzögertes Erwachen.

Bis jetzt haben nur wenige Studien die Inzidenz von agitiertem Erwachen bei Erwachsenen untersucht [2;3;8;27]. Die in diesen Untersuchungen beschriebenen Inzidenzen lagen bei 3-6%. Dies ist vergleichbar mit unseren Ergebnissen mit einer Inzidenz von 5%.

In einer Studie von Yu und Kollegen (2010) lag die Inzidenz von „Agitation“ in der Aufwachphase bei 21,3% [9]. In dieser Studie wurde das Auftreten von Agitation unterteilt in: „mild agitation“, welche nur bei unangenehmen Stimuli durch das Pflegepersonal, wie beispielsweise beim Absaugen, auftrat, „moderate agitation“, welche auch ohne Stimuli vorhanden war und mindestens 5 Minuten anhielt, aber keinerlei Intervention bedürfte und „severe agitation“, Agitation, die mindestens 5 Minuten anhielt und Intervention durch medizinisches Personal bedürfte. Diese letztere Form trat mit einer Inzidenz von 1,8% (36 Patienten) auf, was mit unseren Ergebnissen vergleichbar ist. Die milde Form trat in der Studie von Yu und Kollegen bei 10,6% der Patienten (n=212) und die morderate bei 8,9% der Patienten (n=178) auf. Im Gegensatz zu den Patienten in unserer Studie, in der nur extubierte Patienten eingeschlossen wurden, waren in dieser Studie über 70 % der Patienten, die als „agitated“ eingestuft wurden, zum Messzeitpunkt noch intubiert, was von den Autoren der Studie auch als Risikofaktor für Agitation beschrieben wurde.

Obwohl von den oben erwähnten Studien einige schon vor 50 Jahre und mehr durchgeführt wurden und zu den Zeiten der Messung andere Medikamente und andere Möglichkeiten zum Monitoring zur Verfügung standen, hat sich die Häufigkeit des Auftretens von agitiertem Erwachen kaum verändert.

In der Pädiatrie ist das agitierte Erwachen ein bekanntes Phänomen. Die Inzidenz wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit über das agitierte Erwachen bei Kindern mit 10% bis hin zu 50%, in zwei der dort untersuchten Studien sogar mit 80%,

angegeben, abhängig von Definition, Alter, Art der Anästhesie, durchgeführter Operation und anderen verabreichten Medikamenten [4].

Zur Inzidenz von verzögertem Erwachen liegen bislang keine Daten vor.

7.2 Risikofaktoren für verzögertes Erwachen

7.2.1 Alter

In dieser Untersuchung trat verzögertes Erwachen vermehrt bei jüngeren Patienten auf. Dieses Ergebnis ist insofern überraschend, als dass man eine höhere Inzidenz bei alten Patienten erwarten würde.

Sowohl die Pharmakokinetik (Verhalten des Arzneistoffes im Körper, Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung in Abhängigkeit von der Zeit) als auch die Pharmakodynamik (Art der Arzneimittelwirkung im Körper) werden durch physiologische Veränderungen in höherem Alter beeinflusst.

Durch eine Verringerung des Gesamtkörperwassers zugunsten des Fettgewebes mit zunehmendem Alter sowie verminderter Synthese von Plasmaalbumin ergeben sich andere Verteilungsvolumina der Arzneimittel.

Durch eine im Alter oft eingeschränkte Nierenfunktion werden renal eliminierte Arzneistoffe langsamer ausgeschieden.

Auch die Biotransformation in der Leber ist durch ein mit zunehmendem Alter abnehmendes Herzzeitvolumen verlangsamt [39].

Wiese und Kollegen diskutierten in ihrem Artikel, dass die Empfindlichkeit gegenüber Opiaten und Opioiden im Alter erhöht sei [40]. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Plasmaeiweißbindung bei verringerter Konzentration von Plasmaeiweißen (besonders Albumin) erniedrigt sei, was zu einer höheren Rate freier (wirksamer) Opiode führe. Bei einem mit zunehmendem Alter verminderten Herzzeitvolumen gelangten die Opiode nicht so schnell ins zentrale Nervensystem, wodurch eine Wirkungsverzögerung einträte. Relativ gesehen sei die Durchblutung bei bis zu 20% reduzierter Hirnsubstanz jedoch erhöht, was absolut eine Wirkungsverstärkung zur Folge habe [41].

Des Weiteren komme es aufgrund eines verminderten Herzzeitvolumens zu einer verzögerten Redistribution aus den peripheren Kompartimenten, so entzögen sich die

aktiven Wirkstoffe der Metabolisierung durch die Leber und verblieben länger im Körper was eine Wirkungsverlängerung zur Folge habe [42].

Es ist vorstellbar, dass aus den genannten Gründen eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Opioid-Überhang bei älteren Patienten resultiert, was wahrscheinlich ein verzögertes Erwachen zur Folge hätte.

In unserer Studie waren es jedoch jüngere Patienten die häufiger ein verzögertes Erwachen zeigten.

Eine denkbare Ursache wäre, dass der Anästhesist in Anbetracht der oben dargestellten Pharmakokinetik jüngeren Patienten möglicherweise mehr Anästhetika sowie Analgetika appliziert.

Die Menge der applizierten Medikamente wurde in dieser Studie jedoch nicht erfasst.

7.2.2 Operationsdauer

Patienten mit verzögertem Erwachen hatten eine signifikant längere Operationsdauer als die Patienten mit normalem Erwachen. Für diesen Zusammenhang sind verschiedene Gründe denkbar, wie beispielsweise die längere Applikation von Opioiden und Anästhetika mit zunehmender Operationsdauer und somit ein höheres Risiko für einen Überhang dieser Substanzen. Um die Wahrscheinlichkeit für einen Einfluss von Narkotika- oder Opioid-Überhang möglichst gering zu halten, wurden in dieser Untersuchung nur Patienten eingeschlossen, die schon extubiert in den Aufwachraum gebracht wurden. Laut den SOPs dürften die Patienten zum Zeitpunkt der Extubation keinen Überhang an Relaxantien oder Opioiden aufweisen. Des Weiteren wurden die Patienten erst 10 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum untersucht, zu diesen 10 Minuten kam die Zeit hinzu, die gebraucht wurde, um die Patienten vom Operationsraum in den Aufwachraum zu bringen. Trotz allem konnte eine Wirkung eines Restspiegels von Anästhetika und Opioiden im Blut nicht ausgeschlossen werden. Was dieser Möglichkeit jedoch widerspricht ist, dass sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des intraoperativ benutzten Opioids (Remifentanyl versus Fentanyl) oder der benutzten Anästhetika (intravenös oder volatil) zeigte.

Remifentanyl hat eine sehr kurze, von der Applikationsdauer unabhängige Halbwertszeit (HWZ) von 3-4 Minuten. Fentanyl hingegen weist eine kontextsensitive Halbwertszeit auf, die mit der Infusionsdauer zunimmt [43]. Dieser Unterschied könnte zu der Vermutung führen, dass bei Patienten nach der Gabe von Fentanyl aufgrund der damit

verbundenen größeren Wahrscheinlichkeit für einen Opioid-Überhang öfter ein verzögertes Erwachen auftritt als bei Patienten, die ein Opioid mit einer kürzeren Halbwertszeit erhalten hatten. Dies konnte jedoch in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden.

Auch ein Einfluss der zur Narkoseführung benutzten Anästhetika (intravenös versus volatil) konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden. Sowohl bei volatilen Anästhetika als auch bei Propofol besteht eine kontextsensitive Halbwertszeit. Bei Propofol ist jedoch nicht nur die Dauer der Infusion sondern auch die applizierte Menge entscheidend. Thompson (2000) konnte in einer Untersuchung zeigen, dass bei Verdopplung der Menge des applizierten Propofol die Zeit bis zum Erwachen, welches circa bei einem 80%igen Abfall der Wirkkonzentration eintritt, von 36 Minuten auf 105 Minuten zunahm [44].

Der Überhang von Fentanyl und Propofol schien aufgrund der fehlenden Unterschiede in der Inzidenz nach Applikation dieser Substanzen also nicht ursächlich für das Auftreten von verzögertem Erwachen zu sein.

Einige Untersuchungen zeigten, dass eine Allgemeinanästhesie eine nicht-uniforme Suppression in den unterschiedlichen Teilen des zentralen Nervensystems verursacht. Diese Regionen erholen sich unterschiedlich schnell wieder, um dann ihre normale Funktion wieder aufzunehmen zu können. Diese Tatsache mag bei einigen Patienten eine Agitation verursachen und führt bei anderen womöglich zu verzögertem Erwachen. Vorstellbar wäre, dass der sedierende Effekt bei längeren Operationen, die folglich auch längere Applikation der Hypnotika mit sich bringt, verstärkt ist.

7.2.3 Eingriffslokalisation

Intraabdominelle Eingriffe waren ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von verzögertem Erwachen.

Ein möglicher Einfluss der Eingriffslokalisation auf die Inzidenz von verzögertem Erwachen wurde bisher nicht untersucht.

Einige Studien konnten ein gehäuftes Auftreten von agitiertem Erwachen nach intraabdominellen Operationen zeigen, was jedoch von den Autoren auf einen höheren Schmerzlevel zurückgeführt wurde [3;8].

Schmerz ist in dieser Studie ein unabhängiger Risikofaktor für agitiertes Erwachen. Ein Zusammenhang von der Schmerzintensität mit verzögertem Erwachen konnte bisher nicht gezeigt werden.

7.3 Risikofaktoren für agitiertes Erwachen

7.3.1 Alter

Das Alter des Patienten hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines agitierten Erwachens. Sowohl jüngere (<40 Jahre) als auch ältere (>64 Jahre) Patienten waren häufiger von agitiertem Erwachen betroffen als auch die Vergleichsgruppe mit einem Alter von 40-64 Jahren.

In bisherigen Untersuchungen über den Zusammenhang vom Alter des Patienten und dem Auftreten von agitiertem Erwachen wurde bisher nur eine höhere Inzidenz bei jüngeren Patienten gefunden [2;3]. Bei Kindern ist das agitierte Erwachen eine häufige Komplikation mit einer beschriebenen Inzidenz von bis zu 80% [4].

Bei älteren Patienten hingegen wurde ein gehäuftes Auftreten des postoperativen Delirs beschrieben [23;45].

7.3.2 Länge der Operation, Operationslokalisation und Stärke der postoperativen Schmerzen

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines agitierten Erwachens und der Länge der Operation. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Studien. In einer Untersuchung von 1961 haben Smessaert und Kollegen herausgefunden, dass Patienten nach einer Operationsdauer von 4 Stunden und mehr ein höheres Risiko für postoperative Agitiertheit hatten als Patienten mit einer kürzeren Operationsdauer [3]. Smessaert vermutete, dass nicht die Operationsdauer an sich für diesen Zusammenhang verantwortlich war, sondern Begleitumstände, die mit einer längeren Operationsdauer einhergingen. So waren laut Smessaert beispielsweise länger dauernde Eingriffe häufig mit stärkeren postoperativen Schmerzen verbunden als kürzere Operationen. Auch Lepousé und Kollegen (2006) haben in ihrer Studie eine längere Operationsdauer als Risikofaktor für agitiertes Erwachen herausgestellt, die

Stärke des postoperativen Schmerzes wurde jedoch in Lepousés Studie nicht gemessen [8].

Lepousé und Kollegen konnten des Weiteren zeigen, dass intraabdominelle Eingriffe das Risiko für die Entwicklung eines agitierten Erwachens um den Faktor 3 erhöhten, jedoch führten die Autoren diesen Zusammenhang auf ein höheres Schmerzlevel zurück, welches die Patienten nach derlei invasiven Eingriffen oft hatten [8].

Auch Smessaert zeigte einen Zusammenhang zwischen intraabdominellen Operationen und dem Auftreten von agitiertem Erwachen [3]. Wie auch Lepousé vermutete er, dass ein höherer Schmerzlevel nach intraabdominellen Eingriffen die eigentliche Ursache für eine höhere Inzidenz von agitiertem Erwachen nach diesen Operationen darstellte.

Weder intraabdominelle Eingriffe noch die Dauer der Operation konnten in dieser Studie als Risikofaktor für agitiertes Erwachen bestätigt werden.

Yu und Kollegen (2010) fanden heraus, dass ein höherer Schmerzlevel postoperativ ein Risikofaktor für das Auftreten von agitiertem Erwachen darstellte. Eine adäquate postoperative Analgesie war in dieser Studie mit weniger postoperativer Agitation assoziiert [9].

Auch in unserer Studie wurde Schmerz als Risikofaktor untersucht. Starke Schmerzen, die mit einem Wert auf der NRS von 6-10 angegeben wurden, waren ein Risikofaktor für das Auftreten eines agitierten Erwachens.

Die Stärke der Schmerzen nahm in dieser Untersuchung mit der Dauer der Operation zu. Patienten, deren Operation bis zu einer Stunde dauerte, gaben in 13,4% eine Schmerzstärke auf der NRS zwischen 6-10 an, Patienten mit einer Operationsdauer von 1-3 Stunden in 19,8% der Fälle und 21,6% der Patienten, deren Operation über drei Stunden dauerte, gaben Schmerzen mit einer Stärke von 6-10 laut NRS an (Tabelle 6).

Tabelle 6: Dauer der Operation und Stärke der postoperativen Schmerzen

Operationsdauer	NRS 0-5	NRS 6-10
Bis zu einer Stunde N=820 (46,1%)	710 (86,6%)	110 (13,4%)
1 -3 Stunden N=825 (46,4%)	662 (80,2%)	163 (19,8%)
Über 3 Stunden N=134 (7,5%)	105 (78,4%)	29 (21,6%)

Mei und Kollegen (2009) konnten zeigen, dass 28,5% der Patienten im Aufwachraum unter Schmerzen litten, die sie mit einer Stärke von 5 und mehr auf der NRS bezifferten. Diese Ergebnisse zeigen, dass trotz Fortschritten in der Schmerztherapie diese weiterhin verbessert werden muss, um allen Patienten eine adäquate Schmerztherapie zukommen zu lassen. Ebenso trat in der Studie von Mei Agitiertheit vermehrt bei Patienten mit starken postoperativen Schmerzen auf (5.5% vs. 2.7%) [46].

Fanelli und Kollegen (2008) postulierten in einer Expertenmeinung, dass sich die Sichtweise von Schmerzen als normale Nebenwirkung von Operationen ändern müsse. Ein aggressiveres Regime in der Behandlung von operativen Schmerzen solle eingeführt werden, da immer noch zu viele Patienten an postoperativen Schmerzen litten [47].

Auch bei Kindern ist der postoperative Schmerz als Risikofaktor für agitiertes Erwachen identifiziert worden. Folglich wurde eine Prävention und die Behandlung von postoperativen Schmerzen empfohlen, um agitiertes Erwachen zu vermindern [4;48-50].

7.3.3 Prämedikation mit Benzodiazepinen

In dieser Untersuchung zeigten Patienten, die eine Prämedikation mit Benzodiazepinen erhalten hatten, eine höheren Inzidenz von agitiertem Erwachen. Dieser Zusammenhang erreichte statistische Signifikanz ($p=0,047$).

Die Rolle der Benzodiazepine in der Entwicklung eines agitierten Erwachens wurde kontrovers diskutiert. Lepoué und Kollegen (2006) zeigten in ihrer Studie, dass eine Prämedikation mit Benzodiazepinen ein Risikofaktor für das Auftreten von agitiertem Erwachen darstellte [8]. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass eine Gabe von Midazolam präoperativ zu einem stärkeren Schwindel- und Benommenheitsgefühl (dizziness) führte als die Gabe von Propofol oder einem Placebo als Prämedikation [51]. Schor und Kollegen hingegen fanden heraus, dass die Gabe von Benzodiazepinen einen protektiven Effekt auf die Entwicklung eines Delirs bei älteren hospitalisierten Patienten hatte [52]. Bei Kindern erhöhten Benzodiazepine in einigen Studien das Risiko für agitiertes Erwachen [53;54], in anderen Studien erwies sich die Gabe von Benzodiazepinen als ein protektiver Faktor [55] und wurde sogar als Prävention für agitiertes Erwachen empfohlen [50;56]. Ursächlich für diese unterschiedlichen Auswirkungen der Gabe von Benzodiazepinen auf die Entwicklung

eines agitierten Erwachens könnten die teilweise auftretenden paradoxen Reaktionen auf Benzodiazepine sein [57-60]. Des Weiteren wäre es vorstellbar, dass Patienten mit Bedarf für eine Prämedikation anfälliger für agitiertes Erwachen waren.

Nicht zuletzt ist ein antianalgetischer Effekt bei Midazolam beschrieben worden, was wiederum zu verstärkten postoperativen Schmerzen führen könnte, die einen Risikofaktor für das Auftreten von agitiertem Erwachen darstellten [61;62].

7.3.4 Einleitungshypnotikum

Patienten, die als Einleitungshypnotikum Etomidat erhalten hatten, wiesen ein höheres Risiko auf, ein agitiertes Erwachen zu erleiden als Patienten, die Propofol oder Thiopental als Einleitungshypnotikum erhalten hatten.

Etomidat verursachte in verschiedenen Untersuchungen verstärkt myoklonische Bewegungen [63;64]. Es wurde vermutet, dass dieser Umstand auf eine Aktivierung des Hirnstamms oder der tiefen cerebralen Strukturen zurückzuführen war [65]. Propofol und Thiopental hingegen wurden sogar antikonvulsive Effekte zugeschrieben [66].

Aufgrund der längeren Krampfdauer wurde Etomidat als Hypnotikum für die Elektrokonvulsionstherapie empfohlen [67;68].

Eine Studie, die den Unterschied im Einsatz von Thiopental, Propofol und Etomidat für die Elektrokonvulsionstherapie untersuchte, konnte eine längere Zeitspanne bis zum ersten Augenöffnen und Befolgen einfacher Befehle nach der Gabe von Etomidat zeigen [67].

Es wäre jedoch auch denkbar, dass nicht Etomidat an sich zu gehäuftem agitiertem Erwachen führt sondern diejenigen Patienteneigenschaften, die dazu führen, dass Etomidat als Einleitungshypnotikum verwendet wurde. Aufgrund der fehlenden kreislaufdepressiven Wirkung eignet sich Etomidat besonders als Einleitungshypnotikum bei kardialen Risikopatienten, also meistens alte, herzinsuffiziente Patienten oder Patienten mit Kreislaufinstabilität bis hin zum Schock [69]. In dieser Untersuchung wurde das Patientenalter sowie die ASA-Klassifikation als eigene Variablen erfasst, was dagegen spricht, dass das Patientenalter sowie die hämodynamische Stabilität die eigentlichen Risikofaktoren für das Auftreten von agitiertem Erwachen darstellten und nicht der Gebrauch von Etomidat.

Dies ist die erste Studie in der ein Zusammenhang zwischen einem gehäuftem Auftreten von agitiertem Erwachen und Etomidat als Einleitungshypnotikum gezeigt werden konnte.

7.3.5 Muskuloskeletale Operationen

Eingriffe am muskuloskeletalen System waren in dieser Studie signifikant häufiger mit dem Auftreten von agitiertem Erwichen verbunden.

Dies steht im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Studien. In den wenigen Studien, die die Risikofaktoren für das Auftreten eines agitierten Erwichens untersuchten, führte die Auswertung der Operationslokalisation zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

In älteren Studien waren intraabdominelle und intrathorakale Eingriffe mit einem gehäuften Auftreten eines agitierten Erwichens assoziiert [3], zudem wurde ein gehäuftes agitiertes Erwichen nach Schilddrüsen-Operationen beobachtet, welches von Eckenhoff auf ein eventuell vorherrschendes Gefühl des Erstickens nach diesen Eingriffen zurückgeführt wurde [2]. In den neueren Studien waren Eingriffe an den Mammae und intraabdominelle Eingriffe prädisponierend für das Auftreten eines agitierten Erwichens [8].

Williams-Russo und Kollegen (1992) konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass mit einer Inzidenz von 41 % nach Knie-Endoprothetik-Operationen sehr häufig ein postoperatives Delir auftrat [70]. Potter (2004) vermutete, dass eine gehäuften Inzidenz von postoperativem Delir bei orthopädischen Patienten auf das fortgeschrittene Alter und u.a. den damit verbundenen Komorbiditäten und einer Polypharmakotherapie sowie einer empfindlichen Reaktion auf Schmerzmedikamente dieser Patientengruppe zurückzuführen sei [71].

Über ein gehäuften Auftreten von agitiertem Erwichen nach muskuloskeletalen Operationen ist bisher nicht berichtet worden.

7.4 Faktoren ohne Einfluss

In dieser Studie hatten Geschlecht, BMI, ASA PS, die Art des Anästhetikums (volatil oder TIVA), die Art des volatilen Anästhetikums, die Dringlichkeit der Operation, die Art des intraoperativ verabreichten Opioids (Fentanyl oder Remifentanyl), die Art des Muskelrelaxans, Tabak- oder Alkoholkonsum und das Vorhandensein einer Regionalanästhesie keinen Einfluss auf die Entwicklung eines inadäquaten Erwichens.

7.5 Behandlung der inadäquaten Aufwachreaktion

In dieser Studie wurden keine Daten zur Behandlung des inadäquaten Erwachens erhoben.

Da es nur sehr wenige Untersuchungen zu inadäquaten Aufwachreaktionen, sowohl in der Form des verzögerten Erwachens als auch für agitiertes Erwachen, gibt, existieren nur sehr wenige Empfehlungen die Behandlung betreffend, ausgenommen ist die Kinderanästhesie.

Die betroffenen Patienten sollten so betreut werden, dass sie weder für sich selbst noch für das Personal gefährdend sind. Patienten, die Risikofaktoren für die Entwicklung einer inadäquaten Aufwachreaktion aufweisen, sollten besonders beobachtet werden.

Agitierten Patienten sollte Hilfestellung zur Orientierung geboten werden. So sollte den Patienten, die auf Hilfsmittel wie Hörgeräte oder Brille angewiesen sind, diese möglichst bald zur Verfügung gestellt werden, um eine bessere Orientierung zu ermöglichen. Basierend auf den Empfehlungen für die Kinderanästhesie ist es wünschenswert, stressvolle Stimuli zu vermeiden und eine ruhige Atmosphäre in einem abgedunkelten Aufwachraum zu schaffen [72;73].

Als weitere Möglichkeit wurde bei agitierten Patienten die Gabe von kleinen Mengen an Propofol [74], Benzodiazepinen [48;75] oder Clonidin [76] empfohlen, ebenso wie Fentanyl niedrigdosiert [77].

Bei Patienten, bei denen ein verzögertes Erwachen besteht, sollten mögliche metabolische Ursachen wie Hypoglykämie oder Hyperkapnie erkannt und behandelt werden.

7.6 Einfluss auf das Outcome

Die exakte Dauer der inadäquaten Aufwachreaktion wurde hier nicht gemessen.

Definitionsgemäß ist agitiertes Erwachen selbstlimitierend. Silverstein und Kollegen begrenzten es auf die direkte postoperative Phase [7].

Die inadäquate Aufwachreaktion war in unserer Untersuchung zu dem Zeitpunkt, an dem die Patienten wieder auf die peripheren Stationen zurückverlegt wurden, nicht mehr vorhanden.

In dieser Studie hatte das Auftreten von agitiertem Erwachen keinen Einfluss auf die Liegedauer im Aufwachraum und auch nicht auf die postoperative Krankenhausverweildauer. Andere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von agitiertem Erwachen und einer verlängerten Verweildauer im Aufwachraum zeigen [8]. Ein Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse mag in dem Unterschied der untersuchten Studienpopulation liegen. So waren 50% der Patienten in der Studie von Lepousé und Kollegen (2006) zum Zeitpunkt als mit der Riker-SAS eine vorhandene Agitation gemessen wurde noch intubiert [8], während in dieser Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die bei Aufnahme in den Aufwachraum schon extubiert waren.

Patienten mit verzögertem Erwachen hatten in dieser Studie eine signifikant verlängerte postoperative Krankenhausverweildauer. Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Studie, die diese Korrelation zeigen konnte.

Ein möglicher Einfluss auf das längerfristige Outcome wurde bislang nicht untersucht.

7.7 Methodendiskussion

Die RASS ist eine Skala, die 1999 zur Beurteilung des Sedierungs- und Agitationsgrades entwickelt wurde. Die RASS zeigte eine hohe Reliabilität in Vorgängerstudien und eine hohe Interrater Reliabilität zur Riker Scale [29-31;36;78], welcher in einer anderen Studie zur Diagnostik des agitierten Erwachens herangezogen wurde [8]. Wir entschieden uns dafür, die RASS zu verwenden, da diese an unserer Klinik etabliert ist. Des Weiteren verfügt die Riker-Scale nur über 7 Stufen um Agitiertheit, einen normalen wachen Zustand und Sedation zu beschreiben, die RASS hingegen ist in 10 Stufen unterteilt. Gerade um den Sedierungsgrad zu untersuchen ist dadurch eine feinere Unterscheidung möglich.

Für das agitierte Erwachen ist ein Auftreten unmittelbar anschließend an die Allgemeinanästhesie definiert. Die Patienten wurden demzufolge 10 Minuten nach der Ankunft im Aufwachraum untersucht.

7.8 Methodenkritik

Diese Studie hatte verschiedene Limitationen.

Es handelt sich um eine prospektive Studie mit konsekutivem Einschluss aller Patienten ab einem Alter von 18 Jahren. Es ist davon auszugehen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten eine repräsentative Stichprobe für alle in den Aufwachraum aufgenommenen Patienten darstellten. Bei der Auswertung schlossen wir jedoch Patienten aus, bei denen eine kognitive Beeinträchtigungen aufgrund von psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen in der Vorgeschichte, einem Zustand nach intrakraniellen Operationen, bekanntem Drogenabusus oder einem zerebralem Insult in der Anamnese zu vermuten war. Eventuell wäre die ermittelte Inzidenz also von der von uns gefundenen abweichend, wenn man diese Patienten in die Analyse miteinbezogen hätte.

Eine weitere Einschränkung ist, dass die RASS nur einmal von uns erhoben wurde. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Patient kurz nach oder vor der Erhebung der RASS ein inadäquates Verhalten zeigte.

Zu dem Zeitpunkt der Erhebung der RASS wurden die Patienten zu verschiedenen Punkten wie Schmerzstärke und Vorhandensein von Übelkeit sowie Dauer der präoperativen Nüchternheit befragt. Es wäre denkbar, dass agitierte oder sehr schläfige Patienten hierzu keine adäquaten Aussagen tätigen konnten.

Unsere Daten sind in Bezug auf gewisse klinische Abläufe beschränkt (z. B. Zeit und Dosis der Verabreichung von Medikamenten). Eine Einbeziehung solcher genaueren Informationen hätte geholfen, einen Zusammenhang beispielsweise zwischen der Menge und nicht nur der Art der intraoperativen Opioidgabe und dem Auftreten von inadäquatem Aufwachen genauer zu untersuchen.

Die Patienten wurden im Operationssaal bei Erfüllung der Extubationskriterien extubiert und daraufhin in den interdisziplinären Aufwachraum gebracht. Durch die Beschränkung der Untersuchung auf extubierte, also nicht beatmete Patienten, wollten wir andere Einflussfaktoren, wie einen Opioid- oder Anästhetika-Überhang, ausschließen. Inwieweit uns dies jedoch gelungen ist und die Patienten wirklich keinen Hypnotika- oder Opioid-Überhang mehr aufwiesen, ist schwer zu beurteilen.

Bei Patienten bei denen ein Diabetes mellitus bekannt ist wurden perioperativ regelmässig Blutzuckerkontrollen durchgeführt. Postoperativ wurden metabolische Ursachen für verzögertes Erwachen nicht regelhaft untersucht.

Wir entschieden uns zur Verwendung der RASS für die Erfassung des inadäquaten Erwachens. Da es weder für agitiertes Erwachen noch für verzögertes Erwachen

genaue diagnostische Kriterien gibt, wurden in anderen Studien andere Skalen verwendet, so dass die Studienergebnisse nur begrenzt vergleichbar sind.

Eine weitere Einschränkung unserer Studie ist, dass wir nicht zu jeder Variable für jeden Patienten einen Wert hatten. Die Protokolle waren teilweise unvollständig ausgefüllt und so fehlen uns über einige Patienten gewisse Informationen.

Muskuloskeletale Operationen sowie starke postoperative Schmerzen konnten in den gematchten Gruppen nicht als Risikofaktor für agitiertes Erwachen bestätigt werden. Diese beiden Variablen erreichten hier knapp nicht das Signifikanzniveau.

7.9 Schlussfolgerung

Inadäquates Erwachen nach der Narkose ist eine häufige Komplikation im Aufwachraum. Außer einem vermehrten Auftreten bei jungen Patienten konnten in dieser Studie keine gemeinsamen Risikofaktoren für agitiertes Erwachen und verzögertes Erwachen identifiziert werden. Die Inzidenz von agitiertem Erwachen betrug 5%. Risikofaktoren für agitiertes Erwachen waren ein starker postoperativer Schmerz, junges sowie hohes Alter der Patienten (unter 40 und über 64), muskuloskeletale Operationen, die Prämedikation mit Benzodiazepinen und eine Narkoseeinleitung mit Etomidat. Agitiertes Erwachen war weder mit einer längeren Aufwachraumliegedauer noch mit einem längeren postoperativen Aufenthalt im Krankenhaus verbunden.

Verzögertes Erwachen trat bei 3,2% der Patienten auf. Risikofaktoren waren junges Alter der Patienten, intraabdominelle Operationen und eine längere Operationsdauer. Es ist mit einem längeren postoperativen Aufenthalt im Krankenhaus assoziiert.

8 Literaturverzeichnis

1. Burns SM. Delirium during emergence from anesthesia: a case study. *Crit Care Nurse* 2003; **23**: 66-9.
2. Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey. *Anesthesiology* 1961; **22**: 667-73.
3. Smessaert A, Schehr CA, Artusio JF, Jr. Observations in the immediate postanaesthesia period. II. Mode of recovery. *Br.J.Anaesth.* 1960; **32**: 181-5.
4. Vljakovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth.Analg.* 2007; **104**: 84-91.
5. Artusio JF, Jr. Anesthesia and its immediate postoperative complications. *Surg.Clin.North Am.* 1964; **44**: 493-504.
6. O'Keeffe ST, Ni CA. Postoperative delirium in the elderly. *Br.J.Anaesth.* 1994; **73**: 673-87.
7. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL et al. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; **106**: 622-8.
8. Lepou   C, Lautner CA, Liu L et al. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br.J.Anaesth.* 2006; **96**: 747-53.
9. Yu D, Chai W, Sun X et al. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Can.J.Anaesth.* 2010; **57**: 843-8.
10. L  tz A, Heymann A, Radtke FM et al. Was wir nicht messen, detektieren wir meist auch nicht. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2010; **45**: 106-11.
11. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2000; **44**: 1246-51.
12. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; **108**: 18-30.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, D. C. 1994.
14. Gallinat J, Moller H, Moser RL et al. Das postoperative Delir Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. *Anaesthesist* 1999; **48**: 507-18.

15. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E et al. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 2000; **12**: 51-6.
16. Ely EW, Putensen C. Die "Confusion Assessment Method (CAM)" für Intensivstation (CAM-ICU). Available online at: <http://www.icudelirium.org/delirium/trainingpages/German.pdf>. Accessed September 14, 2008.
17. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001; **286**: 2703-10.
18. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001; **27**: 859-64.
19. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann.Intern.Med.* 1990; **113**: 941-8.
20. Otter H, Martin J, Basell K et al. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit.Care* 2005; **2**: 150-8.
21. Lütz A, Radtke FM, Franck M et al. Die Nursing Delirium Screening Scale (NUDESC) - Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2008; **43**: 98-102.
22. Sharma PT, Sieber FE, Zakriya KJ et al. Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. *Anesth.Analg.* 2005; **101**: 1215-20.
23. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br.J.Anaesth.* 2009; **103 Suppl 1**: i41-i46.
24. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ et al. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia* 2008; **63**: 941-7.
25. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004; **100**: 1138-45.
26. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; **275**: 852-7.
27. Rose DK. Recovery room problems or problems in the PACU. *Can.J.Anaesth.* 1996; **43**: R116-R128.
28. Sinclair RCF, Faleiro RJ. Delayed recovery of consciousness after anaesthesia. *Continuing Education in Anaesthesia,Critical Care and Pain* 2006; **6**: 114-8.

29. Brandl KM, Langley KA, Riker RR et al. Confirming the reliability of the sedation-agitation scale administered by ICU nurses without experience in its use. *Pharmacotherapy* 2001; **21**: 431-6.
30. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE et al. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2001; **27**: 853-8.
31. Simmons LE, Riker RR, Prato BS et al. Assessing sedation during intensive care unit mechanical ventilation with the Bispectral Index and the Sedation-Agitation Scale. *Crit Care Med.* 1999; **27**: 1499-504.
32. Mayer J, Boldt J, Rohm KD et al. Desflurane anesthesia after sevoflurane inhaled induction reduces severity of emergence agitation in children undergoing minor ear-nose-throat surgery compared with sevoflurane induction and maintenance. *Anesth.Analg.* 2006; **102**: 400-4.
33. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. *Crit Care Med.* 1999; **27**: 1325-9.
34. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. *AWMF-Online* 2010.
35. Kox WJ, Spies C. Check-up Anaesthesiologie, Standards Anaesthesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Notfallmedizin. 2 ed. Berlin: Springer-Verlag, 2005.
36. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2002; **166**: 1338-44.
37. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM. Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Semin.Respir.Crit Care Med.* 2001; **22**: 211-26.
38. Radtke FM, Franck M, MacGuill M et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2010; **27**: 411-6.
39. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK et al. Arzneimittelwirkungen. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart* 2001; **8. Auflage**: 57.
40. Wiese CH, Strumpf M, Graf BM. Perioperative Analgesie: Opiode, Nicht-Opioid-Analgetika und Co-Analgetika. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2008; **43**: 616-22.
41. Davis SM, Ackerman RH, Correia JA et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular CO₂ reactivity in stroke-age normal controls. *Neurology* 1983; **33**: 391-9.

42. Freye E, Levy JV. Einsatz der Opiode bei alten Patienten - Pharmakokinetische und pharmakodynamische Überlegungen. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2004; **39**: 527-37.
43. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; **76**: 334-41.
44. Thompson C. Context Sensitive Elimination Times. *Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia* 2000.
45. Litaker D, Locala J, Franco K et al. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen.Hosp.Psychiatry* 2001; **23**: 84-9.
46. Mei W, Seeling M, Franck M et al. Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia. *Eur.J.Pain* 2010; **14**: 149-7.
47. Fanelli G, Berti M, Baciarello M. Updating postoperative pain management: from multimodal to context-sensitive treatment. *Minerva Anesthesiol.* 2008; **74**: 489-500.
48. Cohen IT, Hannallah RS, Hummer KA. The incidence of emergence agitation associated with desflurane anesthesia in children is reduced by fentanyl. *Anesth.Analg.* 2001; **93**: 88-91.
49. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS et al. The effect of fentanyl on the emergence characteristics after desflurane or sevoflurane anesthesia in children. *Anesth.Analg.* 2002; **94**: 1178-81.
50. Veyckemans F. Excitation and delirium during sevoflurane anesthesia in pediatric patients. *Minerva Anesthesiol.* 2002; **68**: 402-5.
51. Quario RL, Thompson C. Efficacy of propofol compared to midazolam as an intravenous premedication agent. *Minerva Anesthesiol.* 2008; **74**: 173-9.
52. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1992; **267**: 827-31.
53. Cohen IT, Drewsen S, Hannallah RS. Propofol or midazolam do not reduce the incidence of emergence agitation associated with desflurane anaesthesia in children undergoing adenotonsillectomy. *Paediatr.Anaesth.* 2002; **12**: 604-9.
54. Viitanen H, Annala P, Viitanen M et al. Midazolam premedication delays recovery from propofol-induced sevoflurane anesthesia in children 1-3 yr. *Can.J.Anaesth.* 1999; **46**: 766-71.
55. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ et al. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. *Paediatr.Anaesth.* 1999; **9**: 299-304.

56. Ecoffey B. Recovery and outcome after minor pediatric surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2002; **68**: 392-5.
57. Doyle WL, Perrin L. Emergence delirium in a child given oral midazolam for conscious sedation. *Ann.Emerg.Med.* 1994; **24**: 1173-5.
58. Galford RE. Problems in anesthesiology: approach to diagnosis. Boston, MA: Little, Brown & Company, 1992:341-3. 2010.
59. Hall RC, Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1981; **11 Suppl 1**: 99S-104S.
60. Honan VJ. Paradoxical reaction to midazolam and control with flumazenil. *Gastrointest.Endosc.* 1994; **40**: 86-8.
61. Gear RW, Miaskowski C, Heller PH et al. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain* 1997; **71**: 25-9.
62. Oxorn DC, Ferris LE, Harrington E et al. The effects of midazolam on propofol-induced anesthesia: propofol dose requirements, mood profiles, and perioperative dreams. *Anesth.Analg.* 1997; **85**: 553-9.
63. Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH et al. Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth.Analg.* 1985; **64**: 871-6.
64. Morris C, McAllister C. Etomidate for emergency anaesthesia; mad, bad and dangerous to know? *Anaesthesia* 2005; **60**: 737-40.
65. Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF et al. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth.Analg.* 1993; **77**: 1008-11.
66. Walder B, Seeck M, Tramer MR. Propofol [correction of propofol] versus methohexital for electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J.Neurosurg.Anesthesiol.* 2001; **13**: 93-8.
67. Avramov MN, Husain MM, White PF. The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy. *Anesth.Analg.* 1995; **81**: 596-602.
68. Eranti SV, Mogg AJ, Pluck GC et al. Methohexitone, propofol and etomidate in electroconvulsive therapy for depression: a naturalistic comparison study. *J.Affect.Disord.* 2009; **113**: 165-71.
69. Hutschenreuter K, Isamaily A.J., von Blohn K et al. Klinische Erfahrungen mit Etomidate zur Narkoseeinleitung und -unterhaltung. *Anästhesie Intensivtherapie Notfallmedizin* 1981; **16**: 5-10.
70. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE et al. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J.Am.Geriatr.Soc.* 1992; **40**: 759-67.

71. Potter JF. The older orthopaedic patient: general considerations. *Clin. Orthop. Relat Res.* 2004; 44-9.
72. Bell C, Kain ZN, Hughes C. Emergence and Recovery. The pediatric anaesthesia handbook. 2nd ed. Chicago, IL: Mosby, 1997; 192.
73. Moos DD. Sevoflurane and emergence behavioral changes in pediatrics. *J. Perianesth. Nurs.* 2005; **20**: 13-8.
74. Hallen J, Rawal N, Gupta A. Postoperative recovery following outpatient pediatric myringotomy: a comparison between sevoflurane and halothane. *J. Clin. Anesth.* 2001; **13**: 161-6.
75. Beskow A, Westrin P. Sevoflurane causes more postoperative agitation in children than does halothane. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1999; **43**: 536-41.
76. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth. Analg.* 2001; **93**: 335-8.
77. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM et al. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth. Analg.* 1996; **83**: 917-20.
78. Ely EW, Truman B, Shintani A et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; **289**: 2983-91.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: RASS – Richmond Agitation Sedation Scale.....	24
Abbildung 2: Patientenrekrutierung	28
Abbildung 3: Agitiertes Erwachen versus normales Erwachen.....	35
Abbildung 4: Verzögertes Erwachen versus normales Erwachen.....	36

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fachbereich und Auftreten von inadäquatem Erwachen	26
Tabelle 2: Fachbereich und Operationslokalisation	27
Tabelle 3: RASS-Verteilung innerhalb der Gruppen.....	29
Tabelle 4: Demographische Charakteristika der Patienten mit normalem Erwachen, agitiertem Erwachen und verzögertem Erwachen	31
Tabelle 5: Operative Charakteristika der Patienten mit normalem Erwachen, agitiertem Erwachen und verzögertem Erwachen	32
Tabelle 6: Dauer der Operation und Stärke der postoperativen Schmerzen.....	42

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Hagemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Inzidenzen und Risikofaktoren für inadäquates Erwachen nach operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Laura Hagemann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Jun; **76(6)**:394-403.

Beitrag im Einzelnen:

Mitarbeit bei der Beschaffung der Daten sowie die Analyse und Interpretation der Daten; Literaturrecherche, Entwurf des Artikels und kritische Überarbeitung; sowie Durchsicht der eingereichten Version.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

12 Lebenslauf

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

13 Publikationen im Rahmen der Dissertation

Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Jun;**76(6)**:394-403.

14 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies (Leiterin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin) für die Überlassung des Dissertationsthemas, die Ermöglichung der Arbeit, für die inhaltliche und organisatorische Betreuung, die Diskussionen in den Doktorandenseminaren sowie die finale Korrektur meiner Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke (Geschäftsführer der SOSTANA GmbH und ehem. Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikum Charité) für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ich danke Herrn Dr. med. Finn M. Radtke (Oberarzt für Anästhesiologie in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikum Charité, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die gute Betreuung und die Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. med. Martin Franck (Facharzt für Anästhesiologie, St. Hedwigs-Krankenhaus Berlin) für die inhaltliche Durchsicht und die vielen Anregungen.

Ich danke meiner Familie, meinen Freunden und meinem Freund für die Unterstützung und Geduld während der Fertigstellung meiner Arbeit.

Und nicht zuletzt danke ich den Patienten, die durch ihre Bereitschaft, an der Befragung im Aufwachraum teilzunehmen, diese Arbeit erst möglich gemacht haben.