

DISSERTATION

Prä- und intraoperative EEG-Signaturen bei Patient*innen über 70 Jahren mit postoperativem Delir nach elektiven Eingriffen

Pre- and intraoperative EEG signatures in patients over 70 years with post operative delirium after elective surgery

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Marie Josefine Pollak

Erstbetreuung: PD Dr. med Susanne Koch

Datum der Promotion: 29.11.2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden am 20.07.2023 zur Veröffentlichung im Journal „Anesthesiology“ eingereicht.

EEG Biomarkers to detect elderly patients at risk for postoperative delirium during anesthesia induction.

Pollak M, Leroy S, Röhr V, Brown E, Spieß C, Koch S

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	2
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung.....	9
Abstract	11
1 Einleitung	12
1.1 Delir	12
1.1.1 Definition.....	12
1.1.2 Epidemiologie	12
1.1.3 Pathophysiologie	13
1.1.4 Risikofaktoren für POD.....	14
1.1.5 Relevanz des Delirs.....	15
1.2 Die Elektroenzephalographie.....	15
1.2.1 Elektrophysiologische Grundlagen	15
1.2.2 Das EEG in der Anästhesie.....	16
1.2.3 Die Spektralanalyse.....	17
1.2.4 Veränderungen im EEG	19
1.3 Fragestellung/ Nutzen.....	21
2 Methodik	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Patient*innen Rekrutierung.....	23
2.3 Klinische Daten.....	24
2.4 EEG-Aufnahme.....	24
2.5 POD Diagnostik	25
2.6 EEG-Datenprozessierung.....	26

2.7	Statistische Analyse.....	28
2.7.1	Univariate Statistik.....	28
2.7.2	Multivariable Analyse.....	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Patientencharakteristika	30
3.2	Medikamentengabe	33
3.3	EEG-Analyse	38
3.3.1	Baseline EEG	38
3.3.2	Intraoperative EEGs	41
3.3.3	Differenz zwischen intraoperativ und präoperativ.....	47
3.3.4	Spektrale Eckfrequenzen	48
3.3.5	Binär logistische Regressionen	49
4	Diskussion.....	54
4.1	Hauptergebnisse.....	54
4.2	Präoperative EEG-Signaturen	55
4.2.1	Die Bedeutung des β -Frequenzbandes.....	55
4.2.2	Präoperative SEF	56
4.3	Intraoperative EEG-Signaturen.....	56
4.3.1	Die Bedeutung des intraoperativen α -Frequenzbandes	57
4.3.2	Die Bedeutung des intraoperativen β -Band	59
4.3.3	Besonderheiten bei balancierter Narkose	59
4.4	Binär logistisches Regressionsmodell	60
4.5	Limitationen	60
4.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	61
5	Literaturverzeichnis	63
	Eidesstattliche Versicherung	70
	Lebenslauf.....	72

Danksagung	73
Bescheinigung statistische Beratung	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Berechnung des Power Spektrum und Spektrogramms	18
Abbildung 2: Lokalisation der Sedline-Elektroden (eigene Abbildung)	25
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der EEG-Aufzeichnungen und Delirscreenings (eigene Abbildung)	26
Abbildung 4: Consort Flow Chart der Patient*innen-Rekrutierung	31
Abbildung 5: Spektrogramme, Leistungsspektrum und Konfidenzintervalle der Differenz für die Baselinemessung	40
Abbildung 6: Spektrogramme, Leistungsspektrum und Konfidenzintervalle der Differenz für 15 Minuten nach LOC	42
Abbildung 7: Spektrogramme, Leistungsspektrum und Konfidenzintervalle der Differenz für 15 Minuten nach LOC bei TIVA	44
Abbildung 8: Spektrogramme, Leistungsspektrum und Konfidenzintervalle der Differenz für 15 Minuten nach LOC bei inhalativer Narkose	46
Abbildung 9 Receiver-Operator-Curve (ROC) des Modells der binär logistischen Regression.	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Patient*innen-Charakteristika	33
Tabelle 2: Übersicht über die verabreichten Medikamente	36
Tabelle 3: Patient*innen-Charakteristika, der Patient*innen, die eine TIVA vs. eine inhalative Narkose erhalten haben.....	38
Tabelle 4: Darstellung der Mean Power zum Messpunkt Baseline für die jeweiligen Frequenzbänder.....	40
Tabelle 5: Darstellung der Mean Power zum Messpunkt 15 Minuten nach LOC für die jeweiligen Frequenzbänder.....	42
Tabelle 6: Darstellung der Mean Power zum Messpunkt 15 Minuten nach LOC bei Narkose mit TIVA.....	44
Tabelle 7: Darstellung der Mean Power zum Messpunkt 15 Minuten nach LOC bei Narkose mit Inhalativa.....	46
Tabelle 8: Dynamik der Mean Power von Baseline nach Intraoperativ.....	48
Tabelle 9: Ergebnisse der SEF-Kalkulationen.....	49
Tabelle 10: Binär logistisches Regressionsmodell mit Rückwärtselimination nach Likelihood-Ratio -Statistik.....	52
Tabelle 11: Modelleigenschaften des binär logistischen Regressionsmodell mit kategorisierten EEG-Parametern	53

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area Under The Curve
BIS	Bispectral Index
BMI	Body Mass Index
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CVK	Campus Virchow-Klinikum
dB	Dezibel
DDS	Delirium Detection Score
DSA	Density Spectral Array
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Flth Edition</i>
EDF	European Data Format
EEG	Elektroenzephalographie
FFP	Fresh Frozen Plasma
FFT	Fast Fourier Transformation
GABA-A	γ -Aminobuttersäure-A
Hz	Hertz
IQR	Interquartilrange
LOC	Loss Of Consciousnes
MMSE	Mini Mental State Examination
MRGN	Multiresistente Gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenten Staphylococcus Aureus
noPOD	no Post Operative Delirium
NRS	Numeric Rattung Scale
NuDesc	Nursing Delirium Screening Scale
PACU	Postanesthesia Care Unit
PDK	Periduralkatheter
POD	Post Operative Delirium
PONV	Post Operative Nausea and Vomiting
PSI	Patient State Index
RBC	Red Blood Cells
ROC	Receiver Operator Curve
RR	Recovery Room
SEF	Spectral edge frequency
SOP	Standard Operating Procedures
β	Beta
STD	Standarddeviation
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
VRE	Vancomycin Resistenter Enterococcus
α	Alpha
γ	Gamma
δ	Delta
θ	Theta

Zusammenfassung

Einleitung

Das postoperative Delir (POD) ist die häufigste neurokognitive Komplikation, die bei älteren Menschen nach größeren Operationen auftreten kann. Trotz der großen Relevanz bleibt es eine Herausforderung, POD früh zu erkennen. In vorherigen Studien zeigten sich in intraoperativen Elektroenzephalogrammen (EEGs) bereits Unterschiede zwischen Patient*innen mit POD und denen die kein POD entwickelten. Ziel dieser Studie war es, präoperative und frühintraoperative EEG-Signaturen zu identifizieren, die prädiktiv für ein postoperatives Delir sind.

Methodik

In dieser prospektiven Beobachtungsstudie schlossen wir Patient*innen ein, die über 70 Jahre alt waren und für einen elektiven Eingriff mit einer Mindestdauer von 60 Minuten an der Charité Campus Virchow aufgenommen wurden. Eine frontale EEG-Ableitung wurde einen Tag vor der Operation (Baseline Messung) und während des gesamten Eingriffes aufgezeichnet. Postoperativ erfolgte für die ersten 5 Tage zweimal pro Tag ein POD-Screening. Für die jeweiligen Gruppen wurden im EEG die absolute Power für die einzelnen Frequenzbänder und die Spektralen Eckfrequenz zum Zeitpunkt vor der Operation und 15 Minuten nach Bewusstseinsverlust untersucht. Signifikante Parameter wurden in ein logistischer Regressionsmodell eingespeist.

Ergebnisse

Von 183 Patient*innen, die in die Analyse eingeschlossen wurden, entwickelten 57 Patient*innen ein POD (31%), während 126 Patient*innen kein POD entwickelten (noPOD, 69%). Zum Zeitpunkt der Baseline-EEG-Messung sah man bereits in der POD-Gruppe eine geringere Leistung im β -Band (POD: -10,51 dB, noPOD: 11,52 dB, $p=0,041$). Nach der Narkoseeinleitung zeigte die POD-Gruppe eine geringere Leistung im α -Band (POD: -6,81 dB vs. noPOD: - 3,69 dB, $p < 0,001$) und im β -Band (POD: -14,45 dB, noPOD: -12,1 dB, $p: 0,002$). Das errechnete binär logistische Regressionsmodell verfügte über eine Sensitivität von 78,7%, bei einer Spezifität von 69%. und einer Area Under the Curve von 0,789.

Diskussion

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass älteren Patient*innen mit POD bereits präoperativ und früh intraoperativ signifikante Unterschiede im frontalen EEG zeigen. EEG-Marker könnten daher bereits innerhalb der ersten 15 Minuten einer Operation

dabei helfen, Risikopatient*innen zu identifizieren und das Risiko eines PODs zu minimieren

Abstract

Introduction

Postoperative delirium (POD) is the most common neurocognitive complication in elderly patients after surgery. Even though it is recognized as an important health issue, early detection remains a challenge. Previous studies showed a difference in the intraoperative electroencephalogram (EEG) in patients, who developed POD and those who did not. The aim of this study is to identify preoperative and early intraoperative markers to help identify patients at risk of POD.

Methods

In this prospective, observational study we included patients over 70 years old undergoing surgery under general anesthesia. Frontal EEG was recorded on the day before surgery and during the surgery. Postoperatively patients were screened for POD twice daily. For each group respectively we computed the absolute power for each frequency band and the spectral edge frequency for baseline and 15 minutes after loss of consciousness (LOC). Significant parameters were included in a binary logistic regression model.

Results

Out of 183 patients included in the analysis, 57 patients developed POD (31%). At baseline POD patients showed a lower mean power in the β frequency range (POD: -10,51 dB vs. noPOD: 11,52 dB, $p= 0,041$). After anesthesia induction, POD patients displayed a reduced increase in the α - (POD: -6,81 dB vs. noPOD: -3,69dB, $p < 0,001$) and β -power (POD: -14,45 dB, noPOD: -12,1 dB, $p: 0,002$). The calculated logistic regression model showed a sensitivity of 78,7 % and specificity of 69% with an area under the curve of 0,789.

Conclusion

These findings suggest that POD patients show significant differences in the frontal EEG at baseline and within the first 15 minutes of an operation. Therefore, neuromonitoring could help to early identify patients at risk and minimize the risk of developing POD.

1 Einleitung

1.1 Delir

1.1.1 Definition

Bei einem Delir handelt es sich um einen akut auftretenden Verwirrheitszustand. Die aktuellen DSM-Leitlinien definieren die Leitsymptome des Delirs als eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und Kognition. Diese manifestieren sich häufig dadurch, dass Patient*innen Schwierigkeiten haben, sich zu konzentrieren, und bereits durch kleinste Ablenkungen aus dem Konzept gebracht werden. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal in Bezug auf eine Demenz ist die Tatsache, dass ein Delir typischerweise akut auftritt und über den Tagesverlauf fluktuiert. Häufig hält es nur Stunden bis Tage an. Für die Diagnosestellung ist darüber hinaus die Störung eines weiteren Bereichs notwendig. Dazu gehört beispielsweise das Auftreten von Gedächtnisstörungen, optische Wahrnehmungsstörungen, Desorientierung und motorische Einschränkungen. Als Begleitsymptome treten gehäuft Störungen des Schlafwachrhythmus und vegetative Symptome auf.^{1,2}

Die klinische Manifestation eines Delirs ist sehr variabel. Es wird eine hyperaktive von einer hypoaktiven Form unterschieden. Erstere ist gekennzeichnet durch eine gesteigerte psychomotorische Aktivität, Agitiertheit und Stimmungsschwankungen. Letztere präsentiert sich mit einer reduzierten psychomotorischen Aktivität und Lethargie, aber auch eine Mischform ist bekannt.³

1.1.2 Epidemiologie

Das Auftreten eines Delirs im stationären Setting ist stark abhängig von dem Alter der Patient*innen und der behandelnden medizinischen Disziplin. So tritt bei den über 70 jährigen internistischen Patient*innen in fast einem Drittel während des stationären Verlaufs ein Delir auf.^{4,5}

Bei älteren, chirurgischen Patient*innen gehört das postoperative Delir (POD) zu den häufigsten postoperativen Komplikationen. Die Prävalenz ist auch hier stark abhängig von Art und Schwere des Eingriffes und der Dauer der Narkose und liegt zwischen 9%⁶ und 25% bei großen Operationen.⁷⁻⁹ Nach Hochrisikoprozeduren wird sogar von einer Inzidenz von bis zu 50% ausgegangen.¹⁰ Die Art des Eingriffes beeinflusst die POD-

Inzidenz ebenfalls. So sieht man beispielsweise bei abdominal chirurgischen Patient*innen eine Inzidenz zwischen 15% und 26%^{9,11}, während nach orthopädischen Eingriffen die Inzidenz zwischen 10 und 15% liegt.^{9,12}

Bei Patient*innen auf der Intensivstation haben ebenfalls ein hohes Risiko ein Delir zu entwickeln. Die Prävalenz liegt auf der Intensivstation liegt zwischen 30% und bis zu 75%, abhängig von der Schwere der Erkrankung der Patient*innen.^{13,14} Im palliativem Setting kommt es während der Lebensendphase sogar in bis zu 85% der Fälle zu einem Delir.²

Es sind multiple Auslöser für ein Delir bekannt. Dazu zählen unter anderem das Alkoholentzugsdelir oder Delir bei Sepsis.² In der folgenden Arbeit liegt der Fokus auf dem postoperativen Delir (POD), welches sich typischerweise innerhalb einer Woche nach Operation oder bis zum Zeitpunkt der Entlassung manifestiert.

Die Diagnose eines Delirs wird klinisch gestellt. Dazu werden verschiedene Scoring-Systeme von dem betreuenden klinischen Fachpersonal eingesetzt. Als Goldstandard werden die Diagnosekriterien des „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*“ (DSM-V) Kriterien verwendet.¹ Weitere Scoringssysteme sind beispielsweise die *Nursing Delirium Screening Scale* (NuDesc)^{15,16} oder der *Delirium Detection Score* (DDS).¹⁷ Für Patient*Innen auf der Intensivstation wird eine häufig eine Sonderform der *Confusion Assessment Method* (CAM) genutzt (CAM-ICU).^{18,19} Jedoch erschweren die unterschiedlichen klinischen Manifestationen eine saubere Diagnosestellung, sodass man davon ausgeht, dass besonders das hypoaktive Delir häufig unterdiagnostiziert wird.^{3,5}

1.1.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Delirs ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt. Aufgrund der Heterogenität des Auftretens geht man von einer multifaktoriellen Genese aus, bei der einzelne, akkumulierende Faktoren dazu führen, dass es zu einer Störung der neuronalen Netzwerke kommt.²

Man vermutet, dass bei älteren Patient*innen, welche ein POD entwickeln, durch eine Akkumulation an schädlichen Einflüssen für Neuronen, Mikroglia und Dendriten und unterliegenden neurologische Pathologien es zu einer erhöhte Vulnerabilität gegenüber äußeren Stressoren kommt.²⁰ Eine vorbestehende Neurodegeneration und kognitive

Einschränkungen scheinen das Risiko eines Delirs deutlich zu erhöhen.²¹ Daher geht man davon aus, dass durch eine erhöhte Vulnerabilität bereits geringere Stressoren ausreichen können, um zu einer Störung der neuronalen Netzwerke zu führen.²²

Die tatsächlichen neuronalen Mechanismen, die durch äußere Stressoren zu einem Delir führen sind Gegenstand aktueller Forschung. Als Ursachen werden unter anderem eine zerebrale Minderversorgung, Inflammation oder eine Imbalance von Neurotransmittern diskutiert.²²⁻²⁴

1.1.4 Risikofaktoren für POD

Die Risikofaktoren für das Entstehen eines PODs lassen sich in prädisponierende und präzipitierende Faktoren unterscheiden.

Zu den prädisponierenden Faktoren zählt man solche, die zu einer erhöhten Vulnerabilität der Patient*innen führen. Als führende Faktoren werden dabei zum einen das Alter, ein reduzierter Allgemeinzustand der Patient*innen vor der Operation, definiert durch einen *American Society of Anesthesiology Physical Status Classification Score (ASA)* ≥ 2 und eine bestehende Multimorbidität beschrieben. Um die Multimorbidität genauer zu quantifizieren, wird der *Charlson Comorbidity Index* verwendet. Ab einem Index ≥ 2 besteht ein erhöhtes Risiko für POD. Außerdem scheint eine bestehende kognitive Einschränkung, eine vorbestehende Demenz oder ein Delir in der Vorgeschichte eine wichtige Rolle zu spielen. Zudem konnten ein eingeschränkter funktioneller Status (Hör- oder Sehschwäche, eingeschränkte Mobilität) und ein bestehender oder vorangegangener Alkoholabusus als prädisponierende Faktoren identifiziert werden.^{2,11,25-27}

Zu den präzipitierenden Faktoren zählt man dagegen solche Faktoren, die ein Delir auslösen können. Zu den wichtigsten Faktoren gehören die Dauer der Narkose, die Art der Operation und der intraoperative Blutverlust. Von anästhesiologischer Seite spielen die Applikation von Opioiden²⁸ und anticholinerg wirksamen Substanzen²⁹, die Wahl und Dosierung des Anästhetikums und die damit einhergehende Narkosetiefe³⁰ und notwendige Bluttransfusionen²⁵ eine wichtige Rolle.

1.1.5 Relevanz des Delirs

Das Auftreten eines PODs kann weitreichende Folgen haben. Auch wenn die Symptome eines PODs typischerweise maximal sechs Monate anhalten, ist ein POD mit einer erhöhten Mortalität³¹, einer höheren Rate an Komplikationen und längeren Krankenhausaufenthalten assoziiert. Patient*innen müssen nach Auftreten eines PODs zudem häufiger in Langzeiteinrichtungen oder Rehazentren entlassen werden.^{6,32-34}

Dadurch entsteht für das Gesundheitssystem eine zusätzliche hohe finanzielle Belastung.³⁵

Eine weitere gefürchtete Komplikation eines Delirs ist eine anhaltende, reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit, welche zum Teil nicht reversibel ist. Gerade bei älteren Patient*innen kann dies einschneidende Konsequenzen haben, da es zum Verlust der Selbstständigkeit kommen kann und im Nachgang die Notwendigkeit einer Institutionalisierung bedingt.^{33,36}

Die dargelegten Gründe unterstreichen den Bedarf für verlässliche Tools um Patient*innen mit erhöhtem POD-Risiko früh zu identifizieren. Somit ließe sich die Awareness des medizinischen Personals bezüglich eines Risikos für ein POD erhöhen, es könnten rechtzeitig zur Verfügung stehende Präventionsmaßnahmen etabliert werden und die Narkoseführung könnte entsprechend angepasst werden.

Obwohl es bereits verschiedene Modelle zur Risikostratifizierung und Vorhersage bezüglich des Auftretens eines PODs gibt, sind diese aktuell aufgrund von geringer Sensitivität noch immer unzureichend.³⁷

1.2 Die Elektroenzephalographie

1.2.1 Elektrophysiologische Grundlagen

Das Elektroenzephalogramm (EEG) wurde erstmalig im Jahr 1929 von Hans Berger beschrieben.³⁸ Zunächst ging man davon aus, dass es sich bei den Potenzialen, die man mittels der EEG-Elektroden von der Kopfhaut ableitet, um einzelne Aktionspotential von Neuronen handele. Nach näherer Untersuchung zeigte sich jedoch, dass diese selbst intrakortikal in nächster Nähe nicht mehr messbar waren.³⁹

Stattdessen entstehen durch die Aktivität der Neuronen postsynaptische Potentiale, die wiederum zu einer extrazellulären Potentialänderungen führen. Diese werden als Feldpotentiale bzw. kortikales Feld bezeichnet.⁴⁰ Im EEG wird die Summe der Feldpotentiale gemessen und aufgenommen. Kommt es zu einer synchronen Aktivierung einzelner Neuronen, summieren sich die einzelnen Feldpotentiale und stellen sich im EEG mit einer Amplitude dar. Fehlt die Synchronisation, kommt es zu einem niedrigamplitudigen EEG. Erfolgt eine periodische Synchronisation, entstehen wellenförmige EEG-Oszillationen.⁴¹ Die Ableitung des EEGs erfolgt von der Kopfhaut und spiegelt durch die räumliche Nähe die kortikalen Signale wider. Es gibt enge Feedbackmechanismen zwischen den kortikalen Strukturen und dem Thalamus, sodass eine Veränderung in der thalamischen Aktivität auch zu einer Veränderung der kortikalen Signale führen kann.⁴²

Das EEG setzt sich aus Wellenformen verschiedener Frequenzen und Amplituden zusammen. Heute üblich ist folgende Einteilung der Frequenzbänder:³⁹

- Subdelta-Wellen: $<0,5/s$
- Delta- Wellen (δ): $0,5-4/s$
- Theta-Wellen (θ): $4-8$
- Alpha-Wellen (α): $8-12/s$
- Beta-Wellen (β): $12-30/s$
- Gamma-Wellen (γ): $> 30/s$

1.2.2 Das EEG in der Anästhesie

Bereits 1937 untersuchten Gibbs, Gibbs und Lennox die Veränderungen im EEG nach Gabe von verschiedenen Medikamenten. Dabei stellten sie fest, dass sich nach Gabe von Phenobarbital im EEG eine Verlangsamung des Rhythmus zeigte. Sie leiteten daraus die Theorie ab, dass man durch die gemessenen EEG-Signale Rückschlüsse über die Sedierungstiefe ziehen könne.⁴³

Trotz weiterer Hinweise auf den Zusammenhang zwischen einer Narkose und der Darstellung im EEG, etablierte sich die Nutzung eines intraoperative EEG Monitorings bis in die 1990er Jahre nicht. Auf- und Abbau der üblichen EEG Geräte wäre zu aufwändig gewesen. Zudem bedarf es für die Analyse eines Roh-EEGs viel Übung und Routine, die sich jedoch für den oft hektischen Alltag in der Anästhesie nicht anbietet.

Dies änderte sich, als klar wurde, dass bereits eine frontale EEG-Ableitung von der Stirn klinisch ausreichend ist und damit auf die aufwändige Ableitung des EEGs nach 10/20-System von gesamtem Kortex verzichtet werden konnte. Dadurch ist das 4-Kanal-EEG zum Monitoring der Narkosetiefe bei größeren Operationen heute zum Standard geworden.

Zusätzlich wurden Algorithmen zur automatischen Prozessierung der Roh-EEG-Daten entwickelt. So kam 1994 mit dem BIS-Monitor der erste kommerzielle EEG Narkosemonitor auf den Markt, der auch eine „BIS-Index“ zur leichteren Überwachung der Narkosetiefe anzeigte. Durch eine Ableitung auf der Stirn wurde mittels eigenen, patentierten Algorithmus ein Wert zwischen 0 und 100 ermittelt. Dabei steht die 0 für eine fehlende Hirnaktivität, während man bei wachen Patient*innen einen Wert von 100 ableiten würde. Während einer Operation sollte der Bispektrale Index (BIS) zwischen 40 und 60 liegen.⁴⁴ Seitdem sind viele weitere Indices und Systeme entwickelt worden. Zu den gebräuchlichsten EEG-Monitoren in Deutschland gehören der SEDline Monitor mit dem sogenannten Patient State Index (PSI) oder Narcotrend-Monitor mit den Narcotrend-Index.

Bis heute zeigen diese entwickelten EEG-Indices jedoch deutliche Schwächen, da sie weder berücksichtigen welche Medikamente zur Narkose appliziert werden noch wie alt die Patient*innen sind oder ob es relevante Vorerkrankungen gibt. All diese Faktoren haben aber einen starken Einfluss auf die EEG-Signaturen, sodass eine zuverlässige Abschätzung der Narkosetiefe in vielen Situationen nicht gegeben ist.⁴⁵

1.2.3 Die Spektralanalyse

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung und Prozessierung der EEG-Daten bietet die Spektralanalyse.

Dafür nimmt man an, dass ein EEG-Signal aus der Überlagerung von Sinuswellen verschiedener Frequenzen besteht. Um das Signal in seine einzelnen Frequenzkomponenten zu zerlegen, nutzt man die *Fast Fourier Transformation* (FFT).

Dabei handelt es sich um einen Algorithmus, der auf Jean Baptiste Joseph Fourier zurückgeht und von Cooley & Turkey weiterentwickelt worden ist.⁴⁶

Um die errechneten Anteile der jeweiligen Frequenzkomponente am gesamten EEG-Signal darzustellen, erstellt man ein Leistungsspektrum (*power spectrum*). Darin stellt man dar, mit welchem Anteil und welcher Leistung (*power*) eine Frequenz im betrachteten

EEG-Abschnitt vertreten ist. Dazu wird auf der x-Achse die Frequenz dargestellt und auf der y-Achse die Amplitude der Welle. Um die teils großen Unterschiede in den Amplituden darstellen zu können, zeigt man die Power in Dezibel (dB), dem 10fachen dekadischen Logarithmus der quadrierten Amplitude, an.⁴⁷

Jedoch spiegelt das Leistungsspektrum die Power des EEG-Signals nur zu einem einzelnen Zeitpunkt wider.

Um auch über einen längeren Zeitraum Veränderungen im EEG übersichtlich darzustellen, macht man sich eine dreidimensionale Darstellung der Leistungsspektren zu Nutzen. Dabei stellt man die Zeit auf der x-Achse dar, die Frequenz auf der y-Achse und die Power als z-Achse.⁴⁸ Durch farbliche Codierung der Power auf der z-Achse, erhält man eine zweidimensionale Abbildung, welches *density spectra array* (DSA) oder auch Spektrogramm genannt wird.^{49,50}

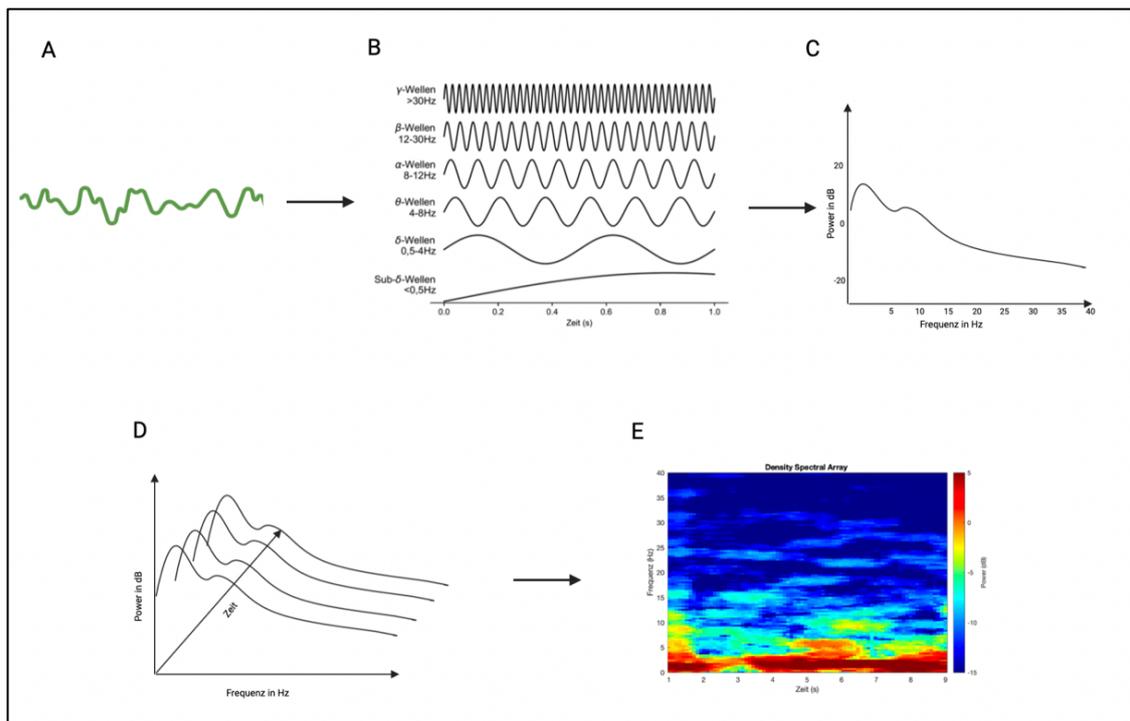


Abbildung 1: Berechnung des Power Spektrums und Spektrogramms

A: Schematische Darstellung eines Roh-EEGs B: Schematische Darstellung von Sinuswellen unterschiedlicher Frequenzen. Das Roh-EEG besteht aus Überlagerungen von Sinuswellen unterschiedlicher Frequenzen. Durch die Fast Fourier Transformation kann das Roh-EEG in die einzelnen Frequenzkomponenten zerlegt werden. C: Schematische Darstellung eines Power Spektrums. Nach der Zerlegung in die einzelnen Frequenzkomponenten wird der Anteil bzw. die Power in dB berechnet, die die jeweilige Frequenz an dem untersuchten EEG-Abschnitt hat. Anschließend erfolgt die Darstellung als Power Spektrum mit der Frequenz auf der x-Achse und der Power auf der y-Achse. D: Schematische Darstellung von Power Spectra zu verschiedenen Zeitpunkten. Um mehr als einen Zeitpunkt eines EEGs betrachten zu können, wäre eigentlich eine dreidimensionale Abbildung notwendig, daher behilft man sich mit dem Erstellen eines Spektrogramms oder Density Spectral Array (E): Darstellung eines Spektrogramms eines wachen Patienten: Auf der x-Achse ist die Zeit dargestellt und auf der y-Achse die Frequenz. Die Power wird für jede einzelne Frequenz zu jedem Zeitpunkt mittels Farbcodierung dargestellt.

Darüber hinaus gibt es zwei weitere Werte, welche häufig aus dem Leistungsspektrum errechnet werden, die Medianfrequenz und die spektrale Eckfrequenz (SEF).

Dafür schaut man sich an, wie die Power über die Frequenzen verteilt ist.

Die Medianfrequenz ist die Frequenz unter der 50% der Power im Spektrum liegen.

Bei der SEF handelt sich um die Frequenz unter der ein definierter Anteil der Power liegt.

Heutzutage wird meist die SEF 95 angegeben, also die Frequenz unter der 95% der Power liegen.^{39,47,51}

Durch Angabe dieser beiden Werte kann auf einen Blick eingeschätzt werden, wie tief die Narkose zum aktuellen Zeitpunkt ist.

1.2.4 Veränderungen im EEG

In der Anästhesie:

Durch den festen Einzug der EEG-Monitore in den Operationssaal hat sich unser Wissen über die EEG-Signaturen einzelner Narkotika im Vergleich zu dem Wissensstand von Gibbs, Gibbs und Lennox deutlich weiterentwickelt. Inzwischen besteht ein gutes Verständnis davon, wie sich die verschiedenen Narkotika im EEG widerspiegeln.

Eins der am häufigsten verabreichten Anästhetika in der Anästhesie ist Propofol.

Heute weiß man, dass sich das EEG mit der Gabe von Propofol kontinuierlich verändert.

Möchte man die Patient*innen beispielsweise mit geringeren Dosen lediglich sedieren, sieht man im EEG organisierte β - γ -Oszillationen und Oszillationen im langsamen δ -Bereich.⁴⁷

Anders sieht das EEG während einer Narkose mit Propofol und einer damit einhergehenden Bewusstlosigkeit aus. Typisch ist hier der Übergang von einem hochfrequenten, niedrig-amplitudigen EEG zu einer Zunahme der langsamen Frequenzen und frontale Oszillationen im α -Band, welche zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlust auftreten (*loss of consciousness* (LOC)).⁵²

Zur Erhaltung einer Narkose werden heutzutage alternativ zu Propofol häufig Flurane eingesetzt. Dabei handelt es sich um Haloether Verbindungen (Sevofluran, Isofluran oder Desfluran), welche inhalativ aufgenommen werden und anschließend zentral wirksam werden.

Solange die alveoläre Konzentration unterhalb der altersadaptierten minimalalveolären Konzentration (MAC) liegen, kann man auch hier im EEG vor allem α - und langsamen δ -Oszillationen erkennen, die der Signatur von Propofol ähnlich sehen.⁴⁷

Wird die Konzentration erhöht, sieht man eine zunehmende Leistung im θ -Band. Bei einer stabilen Narkose mittels Sevofluran oder Desfluran findet man also eine recht ähnlich verteilte Leistung von den langsamen Wellen bis hin zu den α -Wellen.^{53,54}

Ein weiteres typisches Muster, welches vor allem während sehr tiefer Sedierung auftreten kann, ist eine *Burst Suppression* Aktivität. Dabei sieht man im EEG eine isoelektrische Linie, die immer wieder durch kurze Ausbrüche von hochamplitudigen Oszillationen unterbrochen wird.

Burst Suppression kommt physiologischer Weise nicht vor, kann allerdings nicht nur während einer sehr tiefen Sedierung auftreten, sondern auch unter Hypothermie, einer zerebralen Durchblutungsstörung wie beispielsweise nach einer Reanimation oder anderen Komata induziert werden.⁵⁵⁻⁵⁸

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass ein vermehrtes Auftreten von *Burst Suppressions* während einer Narkose mit einer erhöhten Inzidenz von POD einhergeht.^{59,60} Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass die Vermeidung von einer zu tiefen Narkoseführung mittels EEG geführter Anästhesie zu einer Reduktion der POD Inzidenz geführt hat.^{61,62}

Im Alter

Wie bereits erwähnt, haben sowohl Alter als auch Vorerkrankungen Einfluss auf das EEG. So konnte gezeigt werden, dass nicht nur im Alter sondern auch bei Patient*innen mit einer Alzheimer-Erkrankung oder milden kognitiven Einschränkungen (engl.: *mild cognitive impairment*) bereits bei geschlossenen Augen eine insgesamt reduzierte Leistung und eine deutliche Reduktion der α -Frequenzen im EEG zu sehen sind.⁶³⁻⁶⁵

Ähnliche Veränderungen zeigen sich auch bei EEG-Ableitungen intraoperativ. So beschrieben *Schultz et al* bereits 2004 eine intraoperative Abnahme der Leistung im EEG bei Patient*innen über 70 Jahren.⁶⁶ *Purdon et al* spezifizierten in weiteren Untersuchungen, dass es bei älteren Menschen v.a. durch die Abnahme der α -Band-Leistung (engl.: *alpha-band-power*) zu einer Verlangsamung des EEGs kommt und außerdem wesentlich häufiger *burst suppressions* auftreten als bei jungen

Patient*innen.⁶⁷ Zudem zeigten *Giattino et al* und *Koch et al*, dass eine bereits präoperativ herabgesetzte kognitive Leistung mit einer intraoperativ reduzierten α -Band-Leistung assoziiert ist.^{68,69}

Im Delir

Bereits 1989 beschrieben die Autor*innen *Koponen et al*, dass im EEG von Patient*innen während eines Delirs, welches unabhängig von einer Operation auftrat, eine reduzierte Leistung im α -Band, bei gleichzeitig erhöhter Leistung im θ - und δ -Band zu sehen war. Insgesamt kam es zu einer Verlangsamung des EEGs.⁷⁰ Dies konnte in weiteren Studien bestätigt werden.^{2,71,72}

Bis dato haben erst wenige Studien präoperative EEG-Signaturen bei Patient*innen untersucht, bei denen im Verlauf ein POD auftrat.

Guittierez et al waren die Ersten, die zeigen konnten, dass eine intraoperativ erniedrigte α -Power mit dem Auftreten eines PODs korreliert.⁷³ *Koch et al* haben eine präoperativ herabgesetzte γ -Power und eine erniedrigte SEF im präoperativen EEG bei POD Patient*innen gesehen. *Schüßler et al* bestätigten diese Ergebnisse und beschrieben zusätzlich eine erniedrigte β -Power für die späteren POD Patient*innen.^{74,75}

1.3 Fragestellung/ Nutzen

Durch den demographischen Wandel wird das POD, als eine typische postoperative Komplikation des Alters, uns in den kommenden Jahren viel beschäftigen. Die Tatsache, dass es bei älteren Patient*innen die häufigste neurokognitive, postoperative Komplikation darstellt, macht es gerade für die perioperative Patient*innen-Versorgung zu einer Herausforderung. Trotz intensiver Forschung sind die genauen Pathomechanismen noch nicht gänzlich bekannt. Da man jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen ausgeht, ist es umso wichtiger, einzelne Komponenten zu identifizieren, die Hinweise auf das Entstehen geben können. Daraus ließen sich gegebenenfalls diagnostische Marker ableiten, welche helfen könnten, Patient*innen mit einem hohen Risiko frühzeitig zu identifizieren.

Noch gibt es keine Prädiktionsmodelle, welche mit ausreichender Sicherheit vorhersagen können, bei welchen Patient*innen das Auftreten eines PODs sehr wahrscheinlich ist. Daher besteht die Notwendigkeit, hier weitere Faktoren zu finden, welche die Vorhersagen verbessern können.

Das EEG ist als Neuromonitoringverfahren für größere Operationen in der Anästhesie bereits etabliert. Die Hinweise auf Veränderungen im EEG während eines Delirs legen die Frage nahe, ob man nicht bereits präoperativ Veränderungen der Hirnströme von denjenigen Patient*innen erkennen kann, die später ein POD entwickeln.

Diese Arbeit untersucht, ob es präoperative EEG-Signaturen gibt, welche prädiktiv für ein POD sind. Ein weiteres Augenmerk soll auf die Signaturen kurz nach der Narkoseeinleitung und die Dynamik von präoperativ nach intraoperativ gelegt werden, um zu untersuchen, ob spätestens nach der Einleitung eine Identifizierung von Risikopatient*innen möglich ist. Dadurch könnten gegebenenfalls eine ausführliche Aufklärung der Patient*innen und ihrer Angehörigen erfolgen und besonderer Präventionsmaßnahmen eingeleitet werden.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie mit dem Namen „*Perioperative Electroencephalography Characteristics of Postoperative Delirium in Elderly* (ePOD)“, registriert unter Clinical Trails (NCT03879850), handelt es sich um eine monozentrische, prospektive klinische Beobachtungsstudie. Untersucht wurden dabei EEG-Signaturen von Patient*innen im Alter von ≥ 70 Jahren, welche sich einem elektiven Eingriff an der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Virchow-Klinikum (CVK) unterzogen haben. Die Studie erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (Ethikvotum vom 18.10.2017 unter Vorsitz von Prof. Dr. Morgenstern; EA1/161/17).

2.2 Patient*innen Rekrutierung

Die Patient*innen Rekrutierung erfolgte zwischen dem 19.03.2019 und dem 22.11.2022. Eingeschlossen wurden Patient*innen im Alter von ≥ 70 Jahren, welche sich in dem beschriebenen Zeitraum einer elektiven OP mit einer geplanten OP-Mindestdauer von einer Stunde am Campus Virchow-Klinikum unterzogen. Notwendig waren darüber hinaus ausreichende Deutschkenntnisse, um die kognitiven Testungen durchführen zu können. Die Patient*innen wurden um eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie gebeten.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit bekannten neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen, Personen, die zentral wirksame Medikamente einnahmen oder einen bekannten resistenten Keim hatten (MRSE, VRE, MRGN).

Ebenso wurden Patient*innen mit neurochirurgischen Eingriffen und Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich ausgeschlossen, da dies die Ableitung der EEG-Messungen beeinträchtigen kann. Ebenso wurden Patient*innen ausgeschlossen, die sich kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen mussten, da es hierbei intraoperativ durch Hypothermie-Phasen und Unterbrechung des Herz-Kreislaufs zu weiteren Beeinflussungen des EEGs kommt.^{76,77}

Ein weitere Ausschlussgrund war die intraoperative Gabe von Ketamin, Lachgas, Dexmedetomidine oder Etomidate, da diese Medikamente einen deutlichen Einfluss auf das intraoperativ abgeleitete EEG haben.^{47,78}

2.3 Klinische Daten

Nach Einschluss der Patient*innen erfolgte ein sorgfältiges Studium der Krankenakte, um relevante klinische Angaben wie das Alter, Geschlecht, *Body Mass Index* (BMI), Vorerkrankungen und aktuelle Medikation zu identifizieren. Außerdem wurden die Patient*innen nach Ihrem höchsten Bildungsabschluss befragt und es wurde eine kognitive Testung mittels der *Mini Mental State Examination* (MMSE) durchgeführt, da es in der Literatur Hinweise auf den Zusammenhang eines POD und den kognitiven Fähigkeiten gibt.⁷⁹⁻⁸¹

Darüber hinaus wurde aus den Protokollen der Prämedikationsvisite die Einschätzung des präoperativen Allgemeinzustandes der Patient*Innen mittels ASA-Scores erhoben. Als weitere Parameter dokumentierten wir den präoperativen Score nach *Apfel* für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV-Score), sowie ob eine Prämedikation angeordnete wurde.

Die Auswahl der Medikamente, sowie die gewählten Dosierungen zur Narkoseeinleitung und -erhaltung wurden von den Anästhesist*innen am Campus Virchow Klinikum entsprechend der klinikinternen *Standard Operating Procedures* (SOPs) gewählt. Sie waren nicht Teil des Studienprotokolls.

2.4 EEG-Aufnahme

Die bifrontale EEG-Aufnahme erfolgte mit Hilfe eines SedLine Brain Function Monitors (*Masimo Corporation*).

Vor Aufkleben des SedLine-Sensors erfolgte eine Reinigung der Stirn mithilfe von Alkohol (*Softasept® N*) zur Reduktion der Impedanzen.

Die Elektroden des SedLine-Sensors entsprechen den EEG-Elektrodenpositionen Fp1, Fp2, F7 und F8 und wurden im Wachzustand angebracht. Die Erdungselektrode kommt hier über FpZ und eine Referenzelektrode etwa einen Zentimeter oberhalb der

Erdungselektrode zu liegen. Die genaue Lokalisierung ist in **Abbildung 2** dargestellt. Während die Impedanz pro Elektrode unter 5kOhm gehalten wurde, erfolgte die EEG-Aufnahme mit einer Abtastrate (engl.: *Sampling Rate*) von 178 Hertz (Hz).

Die Aufnahme erfolgte an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten.

Die *Baseline* Messung erfolgte bei Patient*innen Einschluss (meist ein oder zwei Tage vor der Operation) über eine Dauer von zwei Minuten und wurde bei geschlossenen Augen abgeleitet.

Am Tag der Operation wurde eine perioperative EEG-Messung durchgeführt. Die Elektroden wurden noch vor der Einleitung im Wachzustand geklebt, sodass eine Aufnahme ab diesem Zeitpunkt über die gesamte Dauer der Operation und bis eine Stunde nach Aufnahme in den Aufwachraum oder auf die Intensivstation durchgeführt werden konnte.

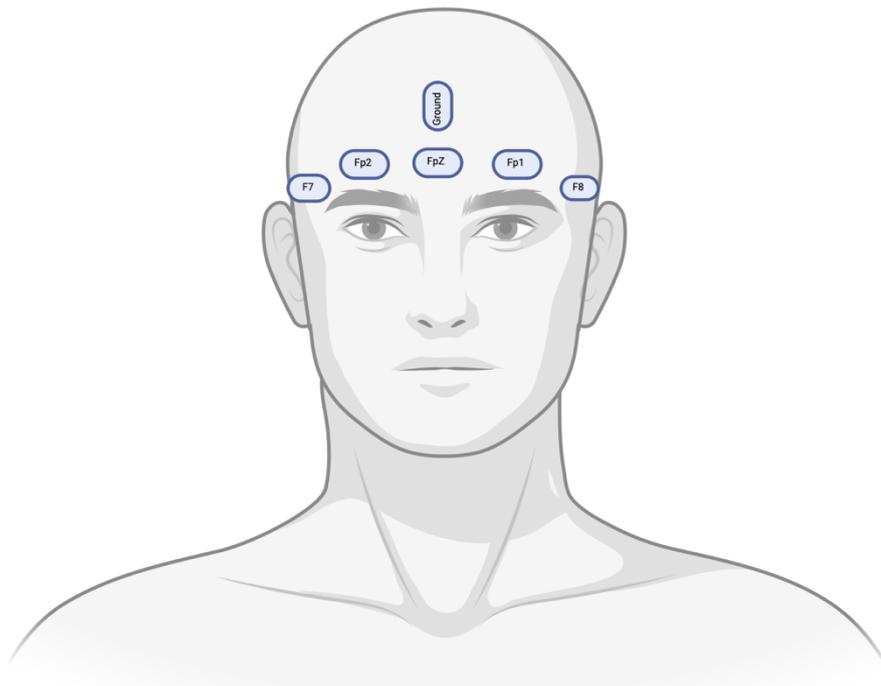


Abbildung 2: Lokalisation der Sedline-Elektroden (eigene Abbildung)

2.5 POD Diagnostik

Um die Patient*innen mit einem POD zu identifizieren, führten wir innerhalb der ersten fünf postoperativen Tagen zu mehreren Zeitpunkte Screenings mittels verschiedener POD-Scores durch.

Zunächst wurde bei den Patient*innen zum Zeitpunkt der Aufnahme in den Aufwachraum oder auf die Intensivstation, nach 15 Minuten, nach 30 Minuten, nach 45 Minuten und nach einer Stunde der NuDesc-Score^{15,16}, ein von der Pflege verwendeter Delirscore, und das aktuelle Schmerzniveau mittels *Numeric Rating Scale* (NRS) erhoben.

Anschließend wurden alle Patient*innen während der ersten fünf Tagen postoperativ oder bis zum Zeitpunkt der Entlassung zweimal täglich (morgens zwischen 8 Uhr und 10 Uhr, abends zwischen 18 Uhr und 20 Uhr) von trainiertem medizinischem Personal visitiert. Bei jeder Visite wurde der NuDesc-Score, die DSM-V-Kriterien¹ und der DDS¹⁷ erhoben. Befanden sich die Patient*innen während der Visite noch auf der Intensivstation, wurde zusätzlich der CAM-ICU^{18,19} erhoben. Eine genaue Darstellung der Zeitpunkte der EEG-Aufnahme und Delirscreenings ist in **Abbildung 3** dargestellt.

Außerdem erfolgte einmal pro Tag die Rücksprache mit dem zuständigen Pflegepersonal bzw. eine Aktenvisite, ob es in der Nacht oder im Tagesverlauf Hinweise auf ein POD gegeben hat oder antipsychotische Medikation verabreicht worden war.

Ein Patient*in wurde als delirant klassifiziert, wenn zu einem Zeitpunkt des Beobachtungsraums ein Score positiv ausgefallen war oder das Aktenstudium Hinweise auf eine delirante Symptomatik ergeben hat.

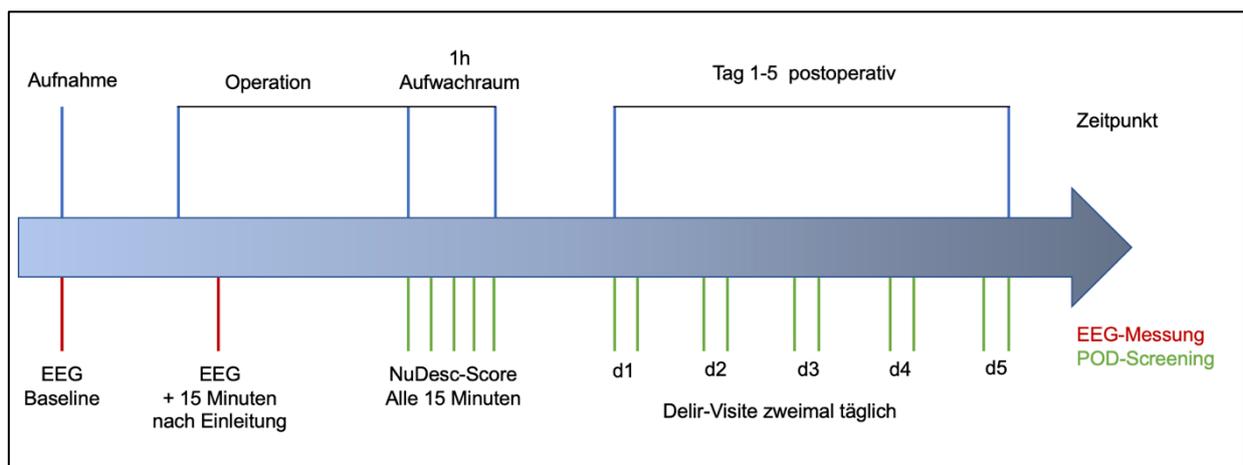


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der EEG-Aufzeichnungen und Delirscreenings (eigene Abbildung)

2.6 EEG-Datenprozessierung

Die Roh-EEG-Daten wurden vom SedLine-Monitor als *European Data Format-Files* (EDF) heruntergeladen. Mit Hilfe des Programms BrainVision (*BrainVision Analyzer, Version 2.2.0, Brain Products GmbH, Gilching, Germany*) wurde ein Bandpass-Filter von 0,5 Hz bis 45 Hz angewandt. Anschließend wurden alle Roh-EEGs visuell inspiziert und manuell ein zehn-sekündiges, artefaktfreies Intervall für die präoperativen Daten zum Zeitpunkt der Baseline Messung selektiert. Für die intraoperativen Daten wurde ein 30-sekündiges, artefaktfreies Intervall 15 Minuten nach *Loss of consciousness* (LOC) identifiziert.

Anhand der erhobenen POD-Scores wurden die EEGs in zwei Gruppen unterteilt: Patient*innen, die im Verlauf ein POD entwickelt haben (POD-Gruppe) und Patient*innen, die im Verlauf kein POD entwickelt haben (noPOD-Gruppe).

Anschließend erfolgte mit Hilfe eines benutzerdefinierten MatLab-Skripts (*MATLAB. (2010). Version 9.9.0 (R2020b). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc*) die EEG-Spektralanalyse. Dieses basiert auf der Chronux Toolbox für MatLab und wurde in Anlehnung an das von *Cornelissen et al* publizierte MatLab Skript adaptiert.^{82,83}

Die Quantifizierung der Power im EEG erfolgte mithilfe der Multitaper-Methode mit 2 Sekunden-Zeitfenstern, die sich über 1,9 Sekunden überlappten, einem Zeit-Bandprodukt von 3, einer Anzahl der Verjüngungen von 3 und einer Spektralen Auflösung von $2W = 3\text{Hz}$. Anschließend wurden die berechneten Powerwerte in eine Dezibel-Skala transformiert, um eine bildliche Darstellung zu gewährleisten.

Daraufhin konnten wir durch die Berechnung der Gruppenmediane bei POD bzw. noPOD die Gruppen Spektrogramme für die einzelnen Gruppen erstellen.

Die Frequenzbänder wurden vor der Auswertung entsprechend der in der Literatur gängigen Einteilung folgendermaßen definiert: Delta (δ): 0,5-4/s, Theta (θ): 4-8, Alpha (α): 8-12/s, Beta (β): 12-30/s, Gamma (γ): $> 30/s$ (siehe Einleitung). Da wir durch den Bandpassfilter den Cut-Off Wert bei 0,5 Hz definiert haben, war eine Auswertung der Frequenzen im Subdelta-Bereich ($<0,5\text{ Hz}$) nicht möglich. Für alle Patient*innen wurde die Mean Power für die einzelnen Frequenzbänder berechnet. Darüber hinaus kalkulierten wir anhand der Rohdaten der die Spektrale Eckfrequenz, unter der 95% der Leistung lag für die einzelnen Zeitpunkte.

Um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien herzustellen, bezieht sich, bei ähnlichen Werten in den einzelnen Elektroden, die Auswertung auf die Elektrode Fp1.

2.7 Statistische Analyse

2.7.1 Univariate Statistik

Alle kontinuierlichen Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Für kontinuierlichen Variablen bei unabhängigen Stichproben verwendeten wir bei Normalverteilung den Students-t-Test mit Angabe von Mittelwert und Standardabweichung, bei nicht normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test unter Angabe von Median mit Interquartilsabstand angewandt.

Nominale Werte wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test von Pearson verglichen.

Um die Differenz in den Leistungsspektren zwischen der POD und der noPOD Gruppe zu analysieren, berechneten wir die 95%-Konfidenzintervalle der Mediandifferenz und wandten einen frequenzdomänenbasierten Bootstrapping-Algorithmus (n=500) an. Beinhalteten die Konfidenzintervalle für den Abschnitt eines Frequenzbandes nicht den Wert 0, wurden die Werte als verschieden angesehen. Aufgrund der Tatsache, dass deutlich mehr Patient*innen, die eine Inhalationsnarkose erhalten haben, im Verlauf ein POD entwickelten, führten wir die beschriebene Analyse der intraoperativen Daten nochmals getrennt für Patienten*Innen durch, welche inhalativen Narkose erhalten haben und denen, die eine TIVA erhalten haben. Für die weitere Analyse schlossen wir die Variablen ein, die sich unabhängig von der Narkoseführung in beiden Gruppen zwischen POD und noPOD-Patient*innen unterschieden.

Um die Dynamik der Spektraldaten von präoperativ zu intraoperativ beurteilen zu können, berechneten wir die Differenz zwischen den mittleren Leistungswerten (engl.: *Mean Power*) der einzelnen Frequenzbänder intraoperativ und präoperativ ($\text{Mean Power}_{\text{Intraoperativ}} - \text{Mean Power}_{\text{Baseline}}$)

Da es sich um eine explorative Datenanalyse handelt, führten wir keine Korrektur für Multiples Testen durch. Ein p-Wert <0,05 wurde daher als Hinweis auf das Vorliegen eines relevanten Effektes des untersuchten Zusammenhangs bzw. der Differenz zwischen den Gruppen bei vorliegender Fallzahl gewertet

2.7.2 Multivariable Analyse

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Variablen und dem Auftreten eines PODs zu identifizieren, berechneten wir zunächst eine univariate logistische, binäre Regression für die Parameter, welche in der univariaten Analyse einen p-Wert $<0,05$ aufwiesen. Diese nahmen wir in ein Gesamtmodell für eine multiple binär logistische Regression mit Rückwärtsausschluss nach Likelihood-Ratio-Statistik auf. Weitere Kovariablen im multivariaten Ansatz waren bekannte Risikofaktoren unabhängig von den Ergebnissen der univariaten Analyse. Dazu zählten: Alter der Patient*innen, der ASA-Status (niedriges Operationsrisiko ASA-Scores 1 und 2, hohes Operationsrisiko ASA Scores 3 und 4), die Narkoselänge (unter zwei Stunden, zwischen 2 und 4 Stunden, über 4 Stunden) und die Art der Erhaltungsanästhesie (TIVA versus Inhalationsnarkose (Sevofluran oder Desfluran)).

Um die Vorhersagekraft des errechneten Modells zu bewerten, erstellten wir anschließend eine *Receiver Operator Curve* (ROC) und kalkultierten die *Area Under The Curve* (AUC). Entsprechend allgemeiner wissenschaftlichem Konsens interpretierten wir eine AUC $< 0,5$ als ungenügend, von 0,7 bis 0,8 als ausreichend, von 0,8 bis 0,9 als exzellent und eine AUC über 0,9 als hervorragend.⁸⁴

Da es sich bei den EEG-Parametern um kontinuierliche Daten handelt, ist die Aussage der logistischen Regression begrenzt gut interpretierbar. Um eine klinisch relevantere Aussage treffen zu können, definierten wir für die EEG-Parameter jeweils einen Grenzwert, ab dem ein Risiko für POD besteht. Dazu erstellten wir für beide EEG-Parameter jeweils eine ROC. Anhand der Spezifität und Sensitivität dieser ROC-Analyse definierten wir anschließend einen geeigneten Cut-Off Wert und dichotomisierten die EEG-Parameter entsprechend. Für die dichotomisierten Werte kalkultierten wir erneut einen Chi-Quadrat-Test und nahmen sie anschließend gemeinsam mit den anderen Kovarianten wieder in ein Gesamtmodell für eine multiple binär logistische Regression auf.

Alle statistischen Berechnungen wurden in SPSS, Version 27 (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics for Macintosh), Version 27.0. Armonk, NY: IBM Corp) und MatLab (MATLAB. (2010). version 9.9.0 (R2020b). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Im Rahmen der Studie wurden 300 Patient*innen untersucht. 122 EEGs wurden jedoch nur mit einer Abtastrate von 89 Hz aufgezeichnet, nachdem durch die Firma im laufenden Studienbetrieb ein System Up-date durchgeführt worden war. Dies fiel erst im weiteren Verlauf der Studie auf und konnte dann entsprechend korrigiert werden. Allerdings können bei diesen 122 EEGs die höheren Frequenzen im β - und γ -Bereich nicht mehr valide beurteilt werden und müssen für die Fragestellung dieser Doktorarbeit ausgeschlossen werden.⁸⁵ Bei 14 Patient*innen fehlten die präoperative EEG-Aufzeichnung oder es konnte kein artefaktfreies Intervall identifiziert werden. Insgesamt konnten wir 183 EEGs in unsere Datenanalyse für die präoperative EEG-Messung einschließen.

Von den verbleibenden 183 Patient*innen entwickelten 57 Patient*innen im Verlauf ein POD (31%). Dem gegenüber standen 126 Patient*innen welche keine Hinweise auf ein POD zeigten (69%).

Bei den intraoperativen Daten wurden insgesamt 176 EEGs analysiert, da es bei 21 EEGs nicht gelang ein artefaktfreies Intervall in dem gewählten Zeitfenster zu identifizieren. Davon wurden 120 EEGs der noPOD-Gruppe und 56 EEGs der POD-Gruppe zugeordnet.

Eine Übersicht über die Patient*innen- Rekrutierung bietet **Abbildung 4**.

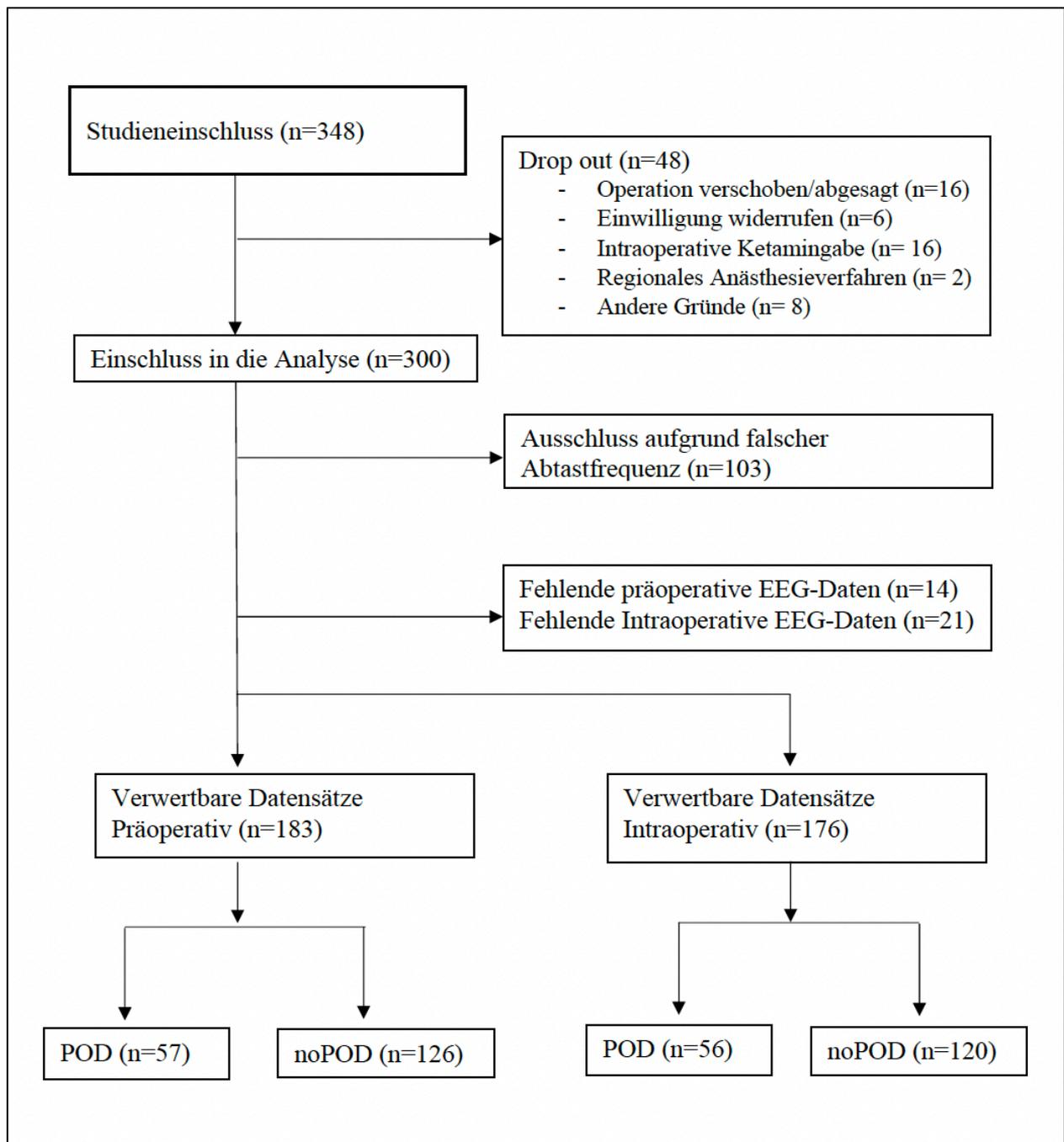


Abbildung 4: Consort Flow Chart der Patient*innen-Rekrutierung

Insgesamt waren 81 (44,3%) der zu untersuchenden Patienten männlichen Geschlechts und 102 (55,7%) Patientinnen weiblichen Geschlechts. Zwischen POD und noPOD gab es keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung.

Gemäß der Einschlusskriterien waren alle Studienpatient*innen mindestens 70 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 77 Jahren. Auch hier gab es zwischen den beiden Studiengruppen keinen signifikanten Unterschied.

Die durchgeführten Eingriffe wurden zu 45,9 % in der Abdominalchirurgie, 26,2% in der Traumatologie und 15,8 % in der Gynäkologie durchgeführt. Sechs Eingriffe (3,3%) wurden intrathorakal durchgeführt und 16 (8,7%) Eingriffe waren anderer Art.

Hinsichtlich des präoperativen ASA-Status unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Auch der statistische Vergleich des PONV-Scores, des BMI, des Bildungsgrades und des MMSE beider Gruppen lieferte keine signifikanten Unterschiede. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen stellte hingegen die Narkosedauer dar. In der POD-Gruppe lag die mediane Dauer bei 270 Minuten, während sie in der noPOD-Gruppe im Median nur 219 Minuten betrug ($p = 0,011$).

Eine ausführliche tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika findet sich in **Tabelle 1**.

	POD (n=57)	noPOD (n=126)	Alle (n=183)	p- Wert
<i>Alter, Jahre*</i>	77 [7,5]	77 [8,5]	77 [8]	0,984
<i>Sex n(%)</i>				0,064
Männlich	31(54,5)	50(39,7)	81(44,3)	
Weiblich	26(45,6)	76 (60,3)	102(55,7)	
<i>ASA n (%)</i>				0,114
1	1(1,8)	4(3,2)	5(2,7)	
2	24(42,1)	55(43,7)	79(43,2)	
3	28 (49,1)	66 (52,4)	94(51,4)	
4	4 (7)	1(0,8)	5(2,7)	
<i>PONV n (%)</i>	(n=56)	(n=122)	(n=178)	0,098
0	0	6 (4,9)	6(3,4)	
1	15(26,8)	16 (13,1)	31(17,4)	
2	22 (39,3)	47(38,5)	69(38,8)	
3	14 (25)	37(30,3)	51(28,7)	
4	5 (8,9)	16 (13,1)	21(11,8)	
<i>BMI (kg/m²)[†]</i>	(n=56) 26,56 (±4,96)	(n=127) 25,67 (±4,70)	(n=182) 25,95 (±4,79)	0,206
<i>Bildung, n (%)</i>	(n=49)	(n=112)	(n=160)	0,196
9. Klasse	11 (22,4)	11 (9,9)	22 (13,8)	
10. Klasse	17 (34,7)	35 (31,5)	52 (32,5)	
Abitur	7 (14,3)	26 (23,4)	33 (20,6)	
Bachelor	2 (4,1)	8 (7,2)	10 (6,3)	
Master	12 (24,5)	31(27,9)	43 (26,9)	
<i>MMSE*</i>	(n=45) 28 [4]	(n=97) 28 [2]	(n=142) 28 [1]	0,295
<i>Operation</i>				0,698
Trauma	14 (24,6)	34 (27)	48(26,2)	
HNO	1(1,8)	2 (1,6)	3 (1,6)	
Intrathorakal	3 (5,3)	3 (2,4)	6 (3,3)	
Abdominal	29 (50,9)	55 (43,7)	84 (45,9)	
Gyn	6 (10,5)	23(18,3)	29 (15,8)	
Andere	4 (7)	9 (7,1)	13 (7,1)	
<i>Dauer Narkose* (Minuten)</i>	270 [179,5]	219 [77]	233,5 [179]	0,011

Tabelle 1: Baseline Patient*innen-Charakteristika

*Bei Nichtnormalverteilung erfolgte die Testung mit Man-Whitney-U Test unter Angabe des Medians und der Interquartilsabstand [IQR].

†bei Normalverteilung erfolgte die Testung mit dem Students-t-Test unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (±STD)

3.2 Medikamentengabe

Die Einleitung der Narkose erfolgte zu 98% mittels Propofol. Lediglich drei Patient*innen erhielten Thiopental. Die mediane Einleitungsdosis des Propofols lag bei 150 mg und unterschied sich nicht zwischen der POD- und der noPOD-Gruppe.

Als Analgetikum zur Narkoseeinleitung wurde in 95,6% Fentanyl verabreicht. 4 Patient*innen erhielten Remifentanyl (2,2%). Die Dosierung von Fentanyl war in der POD-Gruppe signifikant höher als in der noPOD-Gruppe (POD: 0,25 mg [0,1] vs. noPOD:

0,2mg [0,05], p-Wert= 0,023). Aufgrund der geringen Fallzahl der Patient*innen, die Remifentanil erhielten, war ein statistischer Vergleich der Dosierungen nicht möglich. Als Muskelrelaxanz wurde zur Einleitung 147 Patient*innen Rocuronium (80,3%), 16 Patient*innen Cisatracurium (8,7%), 2 Patient*innen Succinylcholin (1,1%) und 2 Patient*innen Mivacurium (1,1%) verabreicht. 16 Patient*innen erhielten kein Muskelrelaxans. Die Dosierungen von Rocuronium und Cisatracurium waren zwischen beiden Gruppen ähnlich.

Im Rahmen der Operation erfolgte in 55,7 % (N= 102) eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA), während 42,1% eine Gasnarkose erhielten. Als Narkotika wurden dabei in 36,1% (n= 66) Sevofluran und in 6% (n=11) Desfluran verwendet. Bei vier Patient*innen (2,2%) wurde das Verfahren während der Operation umgestellt, sodass sie sowohl eine TIVA als auch eine Gasnarkose erhielten.

Im Vergleich zwischen der POD- und der noPOD-Gruppe fiel auf, dass die Patient*innen, die später ein POD entwickelten, signifikant häufiger eine Gasnarkose erhielten (POD: 59,6% (n= 34) vs. noPOD: 34,2% (n= 2,4)) Hinsichtlich der Dosierung der Narkotika zeigte sich kein weiterer Unterschied.

Intraoperativ wurde zumeist Fentanyl als Opioid verwendet (n= 165 (90,2%)). 27 Patient*innen (14,8 %) erhielten alternativ oder zusätzlich einen Remifentanilperfusor. Lediglich bei 2 Patient*innen wurde ein Sufentanilperfusor verwendet. Die Verteilungen und Dosierungen der Opioide waren zwischen den beiden Gruppen ähnlich.

Als Muskelrelaxanz kamen während der Operation Cisatracurium (n= 7 (3,8%)) und Rocuronium (n=121 (66,1%)) zum Einsatz. 55 Patient*innen erhielten während der gesamten Operation kein weiteres Relaxans (30,1%). Auch hier zeigten sich die Dosierungen in den Gruppen ähnlich verteilt.

Ein weiterer bekannter Risikofaktor für die Entstehung des PODs ist die Gabe von Transfusionen.

Ein Großteil des Patienten*innen-Kollektivs erhielt keine Blutprodukte während der Operation (n= 152 (83,5%)). 18 Personen erhielten eine Transfusion mit Erythrozyten (engl.: *Red Blood Cells* (RBC)), während 27 Patient*innen eine Transfusion von Plasma erhielten (engl.: *Fresh Frozen Plasma* (FFP)). Es zeigten sich zwischen der POD und noPOD-Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

Da postoperativer Schmerz als Risikofaktor beschrieben ist, untersuchten wir zusätzlich, ob es einen Unterschied zwischen der Verwendung eines Periduralkatheters (PDK) oder eines peripheren Nervenkatheters gab.

Insgesamt erhielten 69 Patient*innen (37,9%) einen PDK und 25 Patient*innen (13,7%) einen peripheren Nervenkatheter. Innerhalb der Gruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Eine genaue Auflistung der Werte ist in **Tabelle 2** dargestellt.

	POD (n= 57)	noPOD (n= 126)	Alle (n=183)	p-Wert
<i>Anästhesie Einleitung, n (%)</i>				
Propofol	55 (96,5)	123 (99,2)	178 (98,3)	0,186
Thiopental	2 (3,5)	1(0,8)	3(1,7)	
Dosis Propofol (mg) *	150 [90]	150 [50]	150 [70]	0,196
<i>Opioide Einleitung, n (%)</i>				
Keins	0	4 (3,2)	4 (2,2)	0,151
Remifentanil	0	4 (3,2)	4 (2,2)	
Fentanyl	57 (100)	118 (93,7)	175 (95,6)	
Dosis Fentanyl (mg)*	0,25 [0,1]	0,2 [0,05]	0,2 [0,05]	0,023
<i>Muskelrelaxanz Einleitung n (%)</i>				
Keins	3 (5,3)	13 (10,3)	16 (8,7)	0,066
Cisatracurium	8 (14)	8 (6,3)	16 (8,7)	
Rocuronium/ Succinylcholin	43 (75,4)	104 (82,5)	147 (80,3)	
Mivacurium	2 (3,5)	0 (0)	2 (1,1)	
	1 (1,8)	1 (0,8)	2 (1,1)	
Dosis Cisatracurium (mg)*	8,5 [32,75]	8,5 [3,75]	8,5 [3]	0,442
Dosis Rocuronium (mg)*	50[15]	45 [15]	50 [15]	0,49
<i>Anästhesie Erhaltung, n (%)</i>				
Propofol	22 (38,6)	80 (63,5)	102 (55,7)	0,018
Sevofluran	28 (49,1)	38 (30,2)	66 (36,1)	
Desfluran	5 (10,5)	6 (4,8)	11 (6)	
gemischt	1(1,8)	3(2,4)	4 (2,2)	
Dosis Propofol (mg(kg/h) †	5,48 (±0,69)	5,81 (±0,80)	5,75 (±0,789)	0,085
Dosis Sevofluran (et vol %) *	1,65 [0,5]	1,7 [0,5]	1,7 [0,55]	0,381
Dosis Desfluran (et vol %) *	4,4 [3]	4,7 [0,45]	4,7 [0,775]	0,429
<i>Opioid IntraOP, n (%)</i>				
Keins	2 (3,5)	7 (7,8)	9 (4,9)	0,69
Fentanyl	53 (93)	112 (88,9)	165 (90,2)	
Remifentanilperfusor	10 (17,5)	17 (13,5)	27 (14,8)	0,474
Sufentanilperfusor	0	2 (1,5)	2 (1,1)	
Dosis Fentanyl (mg) *	0,3 [0325]	0,3 [0,25]	0,3 [0,275]	0,21
Dosis Remifentanil (mg/kg/h)*	0,1 [0,1]	0,15 [0,1]	0,13 [0,1]	0,359
<i>Muskelrelaxanz IntraOP, n (%)</i>				
Keins	15 (26,3)	40(31,7)	55 (30,1)	0,638
Cisaracurium	3 (5,3)	4 (3,2)	7 (3,8)	
Rocuronium	39 (68,4)	82(65,1)	121(66,1)	
Dosis Rocuronium (mg) †	54,87 (±37,91)	51, 04 (±42,88)	52,27 (±41,23)	0,25
<i>Transfusion, n (%)</i>				
Keine	44 (77,2)	108 (86,3)	152 (83,5)	0,057
RBC	10 (7,5)	8 (6,4)	18 (9,9)	
FFP	10 (17,5)	17(13,6)	27 (6,6)	
<i>Schmerzkatheter</i>				
Keinen	27 (47,4)	61 (48,8)	88 (48,4)	0,972
PDK	23 (40,4)	46 (36,8)	69 (37,9)	
Periphere Nerven Katheter	7 (12,3)	18 (14,4)	25 (13,7)	

Tabelle 2: Übersicht über die verabreichten Medikamente

*Bei Nichtnormalverteilung erfolgte die Testung mit Man-Whitney-U Test unter Angabe des Medians und der Interquartilsabstand [IQR].

†bei Normalverteilung erfolgte die Testung mit dem Students-t-Test unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (±STD)

Aufgrund der Tatsache, dass die Verteilung der Gas- und Propofolnarkosen sich zwischen den Patient*innengruppen so deutlich unterschied, schlüsselten wir die Patient*innen-Charakteristika erneut auf und unterschieden diesmal zwischen der Durchführung einer TIVA oder einer Gasnarkose.

Erwartungsgemäß sahen wir, dass bei einem höheren PONV-Score eher eine TIVA verwendet wurde ($p < 0,001$), da eine TIVA das Risiko für PONV minimiert⁸⁶. Da bei der Berechnung des PONV-Scores bereits ein Punkt für das weibliche Geschlecht vergeben wird, war es weiterhin nicht überraschend, dass die Patient*innen, welche eine TIVA erhielten, signifikant häufiger Frauen waren (Weiblich: $n = 75$ (73,5%), Männlich: $n = 27$ (26,5%), $p = < 0,001$).

Außerdem wurde eine Gasnarkose signifikant häufiger bei Patient*innen mit einem ASA-Score von 3 oder 4 eingesetzt ($p = 0,019$).

Als weiteren signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen sahen wir, dass der BMI in der Gruppe, welche eine Gasnarkose erhielt, höher war (Gasnarkose: $25,51 \text{ kg/m}^2$ [5,8], TIVA: $24,82 \text{ kg/m}^2$ [5,12], $p = 0,029$). Dies führten wir darauf zurück, dass Propofol im Fettgewebe akkumuliert und Anästhesist*innen bei adipösen eher auf eine inhalative Narkoseführung zurückgreifen.

Diese Ergebnisse sind im Detail in der **Tabelle 3** dargestellt.

	TIVA (n= 102)	Inhalativ (n=77)	Alle (n=183)	p-Wert
<i>Alter, Jahre*</i>	75 [7]	77 [7]	77 [8]	0,31
<i>Sex, n (%)</i>				
Männlich	27 (26,5)	51 (66,2)	81(44,3)	<0,001
Weiblich	75 (73,5)	26 (33,8)	102 (55,7)	
<i>ASA-Score, n (%)</i>				
1	4 (3,9)	1 (1,3)	5 (2,7)	0,019
2	54 (52,9)	25 (32,5)	79 (43,2)	
3	43(42,2)	47 (61)	94 (51,4)	
4	1(1)	4 (5,2)	5 (2,7)	
<i>PONV-Score, n (%)</i>	(n=100)	(n=56)	(n=178)	<0,001
0	0 (0)	6 (8,1)	6 (3,4)	
1	12 (12)	17 (23)	31 (17,4)	
2	33(33)	35 (47,3)	69 (38,8)	
3	35 (35)	15 (20,3)	51 (28,7)	
4	20 (20)	1 (1,4)	21 (11,8)	
<i>BMI (kg/m²)*</i>	(n=102)	(n=76)	(n=182)	0,029
	24,82 [5,12]	25,51 [5,8]	24,98[5,38]	
<i>Höchster Abschluss, n (%)</i>	(n=88)	(n=69)	(n=160)	0,57
9. Klasse	9 (10,2)	13 (18,8)	22 (13,8)	
10.Klasse	30 (34,1)	22 (31,9)	52 (32,5)	
Abitur	19 (21,6)	12 (18,8)	33 (20,6)	
Bachelor	7 (8)	3 (4,3)	10 (6,3)	
Master	23 (26,1)	18 (26,1)	43 (26,9)	
<i>MMSE-Punkte*</i>	(n=77)	(n=61)	(n=142)	0,94
	28 [2]	28 [2]	28 [2]	

Tabelle 3: Patient*innen-Charakteristika, der Patient*innen, die eine TIVA vs. eine inhalative Narkose erhalten haben

*Bei Nichtnormalverteilung erfolgte die Testung mit Man-Whitney-U Test unter Angabe des Medians und der Interquartilsabstand [IQR].

†bei Normalverteilung erfolgte die Testung mit dem Students-t-Test unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (\pm STD)

3.3 EEG-Analyse

3.3.1 Baseline EEG

Für die präoperativ gewonnen EEG-Daten konnte bei 183 Patient*innen ein frontales EEG abgeleitet werden.

In den ausgewerteten Spektrogrammen zeigte sich eine geringere Power im β -Bereich für die POD Patient*innen verglichen mit den noPOD Patient*innen (siehe **Abbildung 5**). Auch in der statistischen Analyse war die Leistung in der POD-Gruppe (-11,52 dB \pm 2,94) deutlich niedriger als in der noPOD-Gruppe (-10,51 dB \pm 3,12) (p-Wert 0,04, CI der Differenz 0,004/1,97).

In den tieferen Frequenzbändern δ , θ , α , sowie im Bereich von 31 bis 40 Hz war die Differenz weniger groß und hatte in dieser Stichprobe lediglich einen schwachen Effekt.

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 4** dargestellt.

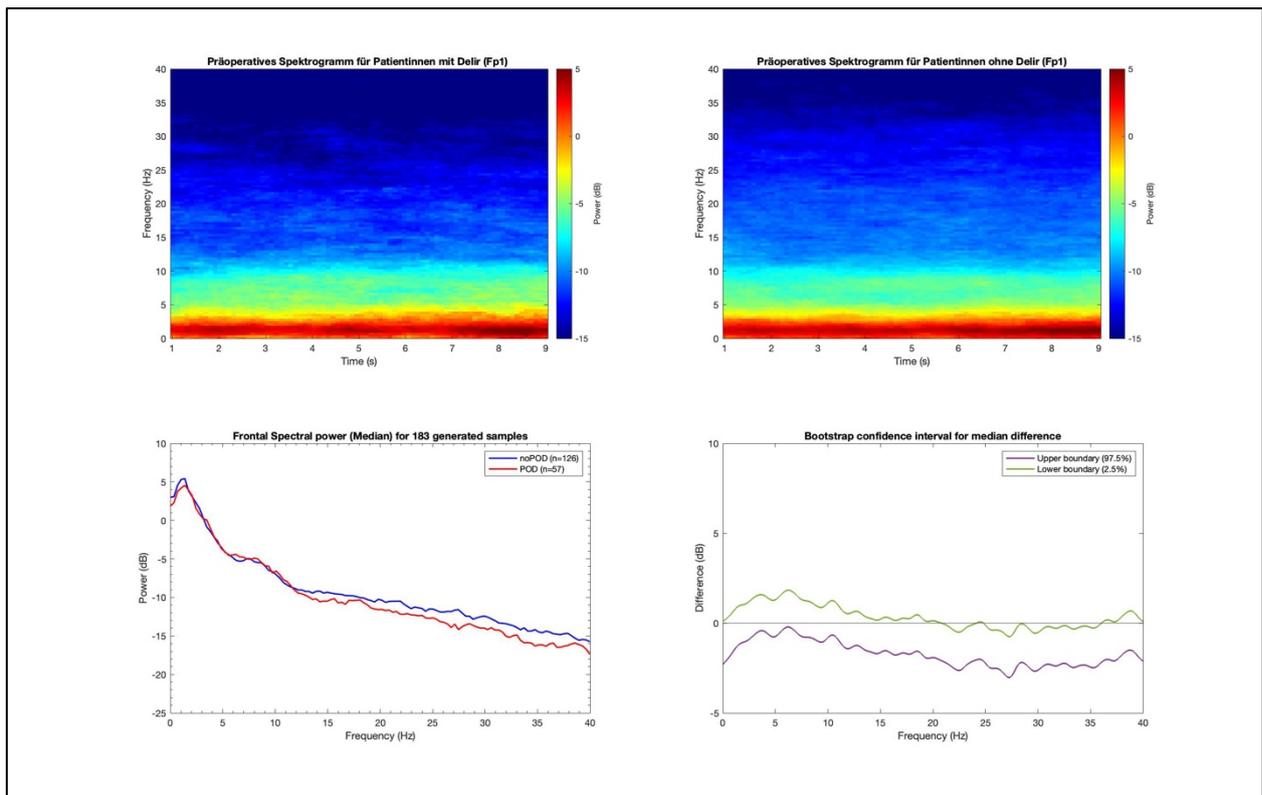


Abbildung 5: Spektrogramme, Leistungsspektrum und Konfidenzintervalle der Differenz für die Baselinemessung

Obere Zeile: Spektrogramme (DAS) für die noPOD-Gruppe (links) und die POD-Gruppe (rechts)

Untere Zeile rechts: Leistungsspektrum für die gemittelte Power der POD-Gruppe vs. noPOD-Gruppe

Untere Zeile links: Konfidenzintervalle der Differenz zwischen der Power in beiden Gruppen über die untersuchte Frequenz

	POD (n=57)	noPOD (n=126)	p-Wert CI-Intervall
Delta band power, dB	2,37 (\pm 3,65)	2,57 (\pm 4,21)	0,76 (-1,07/1,47)
Theta band power, dB	-4,05 (\pm 3,02)	-4,27 (\pm 3,14)	0,671 (-1,2/0,76)
Alpha band power, dB	-7,19 (\pm 2,42)	-6,95 (\pm 2,77)	0,559 (-0,6/1,08)
Beta band power, dB	-11,52 (\pm 2,94)	-10,51 (\pm 3,12)	0,041 (0,04/1,97)
Gamma band power, dB	-14,55 (\pm 4,11)	-13,78 (\pm 4,41)	0,234 (-0,6/2,13)

Tabelle 4: Darstellung der Mean Power zum Messpunkt Baseline für die jeweiligen Frequenzbänder.

Vergleich mittels t-Test und 500-fachem Bootstrap mit Angabe von Mean \pm Standardabweichung. P-Werte unterhalb von 0,05 wurden fett markiert.

CI-Intervall: 95% Konfidenzintervall der Differenz

3.3.2 Intraoperative EEGs

176 Patient*innen konnten in die intraoperative Analyse eingeschlossen werden.

Für die intraoperativen Daten zeigte bei Betrachtung der Spektrogramme in der POD-Gruppe in jedem Frequenzband eine niedrigere Leistung als in der noPOD-Gruppe (siehe **Abbildung 6**).

Den stärksten Effekt sahen wir zu diesem Zeitpunkt in den Frequenzbändern δ , θ , α , β und γ .

(für δ : POD: 1,49 dB ($\pm 2,79$), noPOD: 2,87 dB ($\pm 3,09$), p-Wert: 0,007, CI der Differenz: 0,38/ 2,38| für θ : POD: -4,71 dB $\pm 3,59$, noPOD: -3,33 dB $\pm 3,34$, p-Wert: 0,006, CI der Differenz: 0,23/2,51 | für α : POD: -6,81 dB $\pm 4,29$, noPOD: -3,69 dB $\pm 4,15$, p-Wert: 0,002, CI der Differenz: 1,52/4,32 | für β : POD: -14,45 dB $\pm 3,87$, noPOD: -12,1 dB $\pm 3,51$, p-Wert: 0,002, CI der Differenz: 1,15/3,56| für γ : POD: -21,96 dB $\pm 2,94$, noPOD: -20,92 dB $\pm 2,8$, p-Wert: 0,022, CI der Differenz: 0,1/1,99).

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 5** dargestellt.

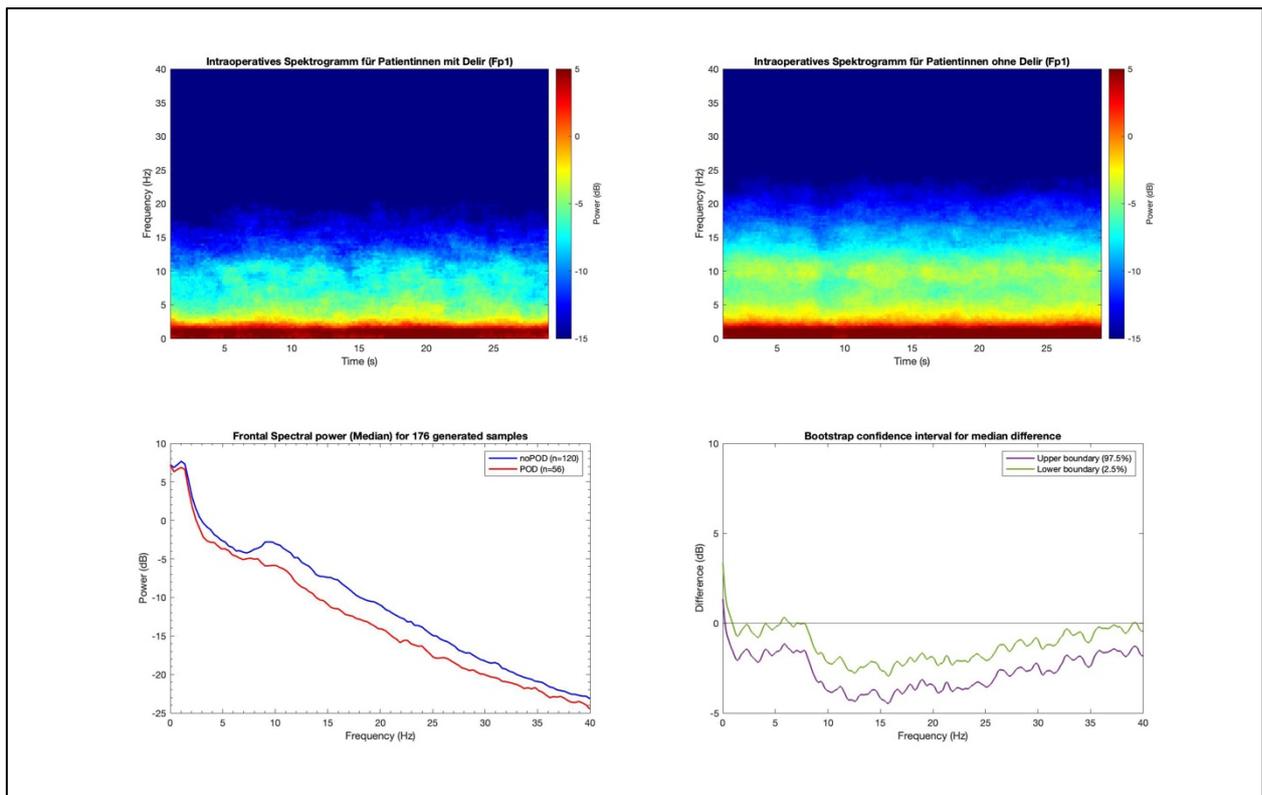


Abbildung 6: Spektrogramme, Leistungsspektrum und Konfidenzintervalle der Differenz für 15 Minuten nach LOC
 Obere Zeile: Spektrogramme (DAS) für die noPOD-Gruppe (links) und die POD-Gruppe (rechts)
 Untere Zeile rechts: Leistungsspektrum für die gemittelte Power der POD-Gruppe vs. noPOD-Gruppe
 Untere Zeile links: Konfidenzintervalle der Differenz zwischen der Power in beiden Gruppen über die untersuchte Frequenz

	POD (n= 56)	noPOD (n=120)	p-Wert CI-Intervall
Delta band power, dB	1,49 (\pm 2,79)	2,87 (\pm 3,09)	0,007 (0,38/2,38)
Theta band power, dB	-4,71(\pm 3,59)	-3,33 (\pm 3,34)	0,006 (0,23/2,51)
Alpha band power, dB	-6,81 (\pm 4,29)	-3,69 (\pm 4,15)	0,002 (1,52/4,32)
Beta band power, dB	-14,45 (\pm 3,87)	-12,1 (\pm 3,51)	0,002 (1,15/3,56)
Gamma band power, dB	-21,96 (\pm 2,94)	-20,92 (\pm 2,8)	0,022 (0,1/1,99)

Tabelle 5: Darstellung der Mean Power zum Messpunkt 15 Minuten nach LOC für die jeweiligen Frequenzbänder.
 Vergleich mittels t-Test und 500-fachem Bootstrap mit Angabe von Mean \pm Standardabweichung. P-Werte unterhalb von 0,05 wurden fett markiert.
 CI-Intervall: 95% Konfidenzintervall der Differenz

Subgruppenanalyse

Im nächsten Schritt führten wir eine Subgruppenanalyse durch. Dafür analysierten wir die Patient*innen die eine TIVA erhalten haben getrennt von denen, die eine inhalative Narkose erhalten haben.

TIVA-Gruppe

Insgesamt erhielten 93 Patient*innen eine Anästhesie mit Propofol. Davon entwickelten 20 ein POD und 73 Patient*innen wurden der noPOD-Gruppe zugeordnet.

Den stärksten Effekt sahen wir im Bereich des α -Band und des angrenzenden β -Frequenzbandes. Hier zeigte sich ein jeweils eine niedrigere Leistung in der POD-Gruppe im Vergleich zur noPOD-Gruppe (für das α -Band: POD: $-5,52 \pm 3,39$, noPOD: $-3,43 \pm 4,19$, $p = 0,043$, CI der Differenz: $0,065/4,11$ | für das β -Band: POD: $-13,16 \pm 3,16$, noPOD: $-11,55 \pm 4,63$, p -Wert: $0,033$, CI der Differenz: $0,17/3,71$).

Im δ -Bereich, θ -Bereich oder γ -Bereich konnte jeweils lediglich ein geringer Effekt gezeigt werden.

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** dargestellt.

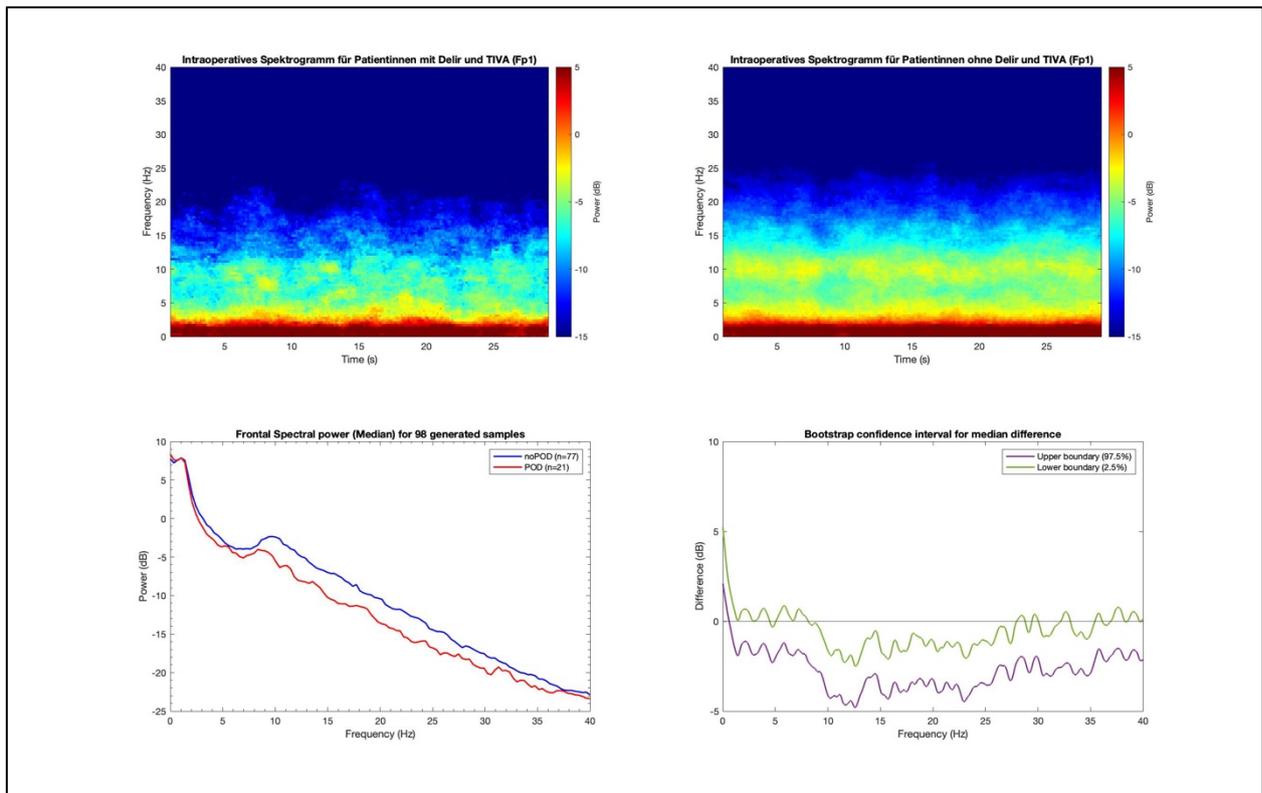


Abbildung 7: Spektrogramme, Leistungsspektrum und Konfidenzintervalle der Differenz für 15 Minuten nach LOC bei TIVA

Obere Zeile: Spektrogramme (DAS) für die noPOD-Gruppe (links) und die POD-Gruppe (rechts)

Untere Zeile rechts: Leistungsspektrum für die gemittelte Power der POD-Gruppe vs. noPOD-Gruppe

Untere Zeile links: Konfidenzintervalle der Differenz zwischen der Power in beiden Gruppen über die untersuchte Frequenz

	POD (n=20)	noPOD (n=73)	p-Wert CI-Intervall
Delta band power, dB	2,11 ($\pm 2,12$)	2,97 ($\pm 3,43$)	0,293 (0,075/2,46)
Theta band power, dB	-4,52 ($\pm 2,67$)	-3,41 ($\pm 3,53$)	0,197 (-0,58/2,8)
Alpha band power, dB	-5,52 ($\pm 3,39$)	-3,43 ($\pm 4,19$)	0,043 (0,065/4,11)
Beta band power, dB	-13,16 ($\pm 3,16$)	-11,55 ($\pm 3,63$)	0,033 (0,17/3,71)
Gamma band power, dB	-21,81 ($\pm 2,76$)	-20,53 ($\pm 3,01$)	0,087 (-1,19/2,78)

Tabelle 6: Darstellung der Mean Power zum Messpunkt 15 Minuten nach LOC bei Narkose mit TIVA.

Vergleich mittels t-Test und 500-fachem Bootstrap mit Angabe von Mean \pm Standardabweichung. P-Werte unterhalb von 0,05 wurden fett markiert.

CI-Intervall: 95% Konfidenzintervall der Differenz, LOC: loss of consciousness

Inhalative Gruppe

Für die Gruppe, die als Erhaltungsanästhesie eine inhalative Narkose mit Sevofluran oder Desfluran erhalten hat, spiegelte sich ein ähnliches Bild wider.

Insgesamt erhielten 66 Patient*innen eine inhalative Narkose, von denen wiederum 35 Patient*innen sich im Verlauf delirant zeigten.

Auch hier zeigte sich ein größerer Effekt im Vergleich zwischen POD und noPOD im Bereich des α - und β -Bandes (für α : POD: $-7,31 \text{ dB} \pm 4,76$, noPOD: $-4,07 \text{ dB} \pm 4,18$, p-Wert: 0,005, CI der Differenz: 1,04/5,44 | für β : POD: $-15 \text{ dB} \pm 4,25$, noPOD: $-13,17 \text{ dB} \pm 3,08$, p-Wert: 0,048, CI der Differenz: 0,02/3,64).

Jedoch sahen wir in dieser Subgruppe auch einen starken Effekt in den niedrigfrequenten Bändern. Auch im δ - und θ -Band war die Power in der POD-Gruppe geringer als in der noPOD-Gruppe (für δ : POD: $1,07 \text{ dB} \pm 3,15$, noPOD: $2,72 \text{ dB} \pm 2,32$, p-Wert: 0,018, CI der Differenz: 0,3/3) | für θ : POD: $-4,94 \text{ dB} \pm 4,11$, noPOD: $-3 \text{ dB} \pm 2,96$, p-Wert: 0,031, CI der Differenz: 0,19/3,68).

Im γ -Bereich zeigten sich auch hier weiterhin lediglich ein geringer Effekt (POD: $-22 \text{ dB} (\pm 3,13)$, noPOD: $-21,72 \text{ dB} (\pm 2,2)$, p-Wert: 0,668, CI der Differenz (0,66/-1.04).

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 7** dargestellt.

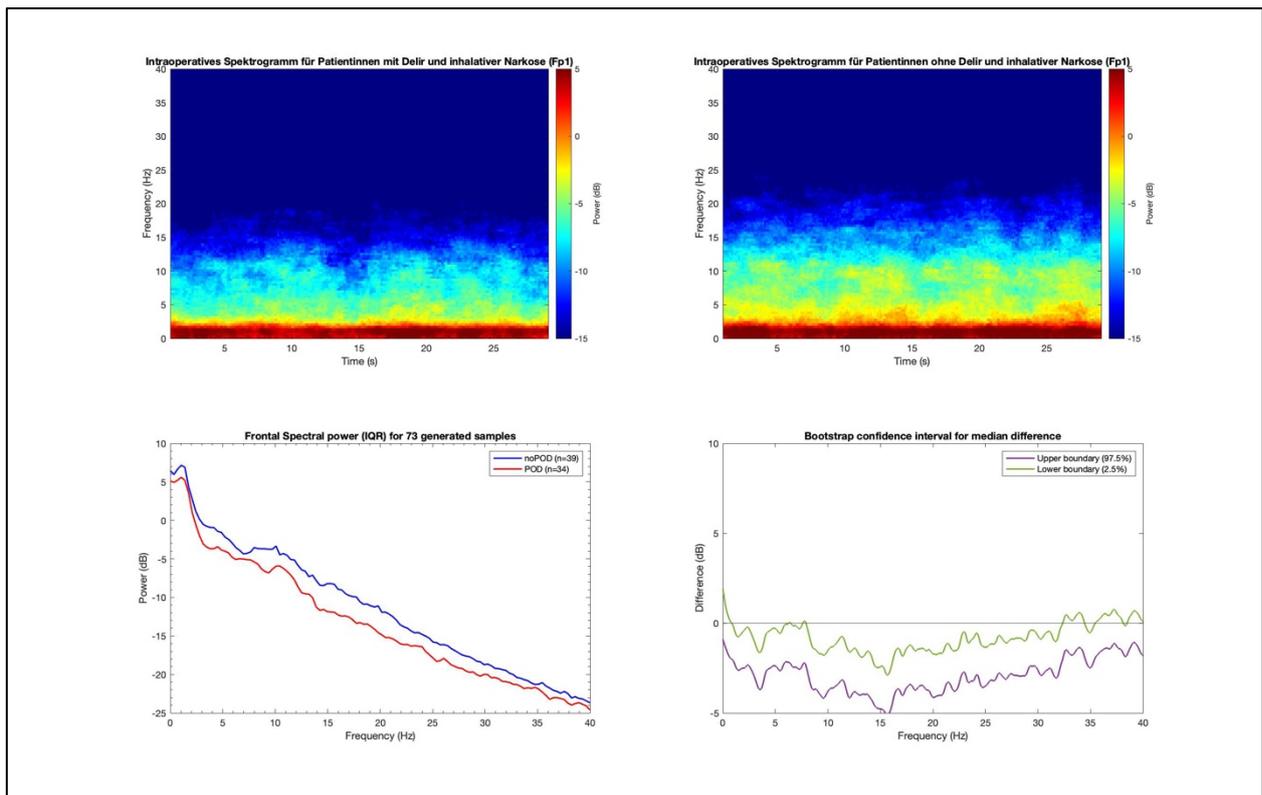


Abbildung 8: Spektrogramme, Leistungsspektrum und Konfidenzintervalle der Differenz für 15 Minuten nach LOC bei inhalativer Narkose

Obere Zeile: Spektrogramme (DAS) für die noPOD-Gruppe (links) und die POD-Gruppe (rechts)

Untere Zeile rechts: Leistungsspektrum für die gemittelte Power der POD-Gruppe vs. noPOD-Gruppe

Untere Zeile links: Konfidenzintervalle der Differenz zwischen der Power in beiden Gruppen über die untersuchte Frequenz

	POD (n=31)	noPOD (n=35)	p-Wert CI-Intervall
Delta band power, dB	1,07 ($\pm 3,15$)	2,72 ($\pm 2,32$)	0,018 (0,3/3)
Theta band power, dB	-4,94 ($\pm 4,11$)	-3 ($\pm 2,96$)	0,031 (0,19/3,68)
Alpha band power, dB	-7,31 ($\pm 4,76$)	-4,07 ($\pm 4,18$)	0,005 (1,04/5,44)
Beta band power, dB	-15 ($\pm 4,25$)	-13,17 ($\pm 3,08$)	0,048 (0,02/3,64)
Gamma band power, dB	-22 ($\pm 3,13$)	-21,72 ($\pm 2,2$)	0,668 (0,66/-1,04)

Tabelle 7: Darstellung der Mean Power zum Messpunkt 15 Minuten nach LOC bei Narkose mit Inhalativa.

Vergleich mittels t-Test und 500-fachem Bootstrap mit Angabe von Mean \pm Standardabweichung. P-Werte unterhalb von 0,05 wurden fett markiert.

CI-Intervall: 95% Konfidenzintervall der Differenz, LOC: loss of consciousness

3.3.3 Differenz zwischen intraoperativ und präoperativ

Für 164 Patient*innen konnte sowohl ein präoperatives als auch ein intraoperatives EEG aufgezeichnet werden, davon entwickelten 49 Patient*innen ein Delir.

Um die Dynamik zwischen den präoperativen und intraoperativen EEG-Spektren zu beurteilen, berechneten wir die Differenz der Mean Power zwischen 15 Minuten Intraoperativ und Baseline (Intraoperativ-Baseline)

Die Differenz zwischen den beiden Zeitpunkten ergab einen positiven Wert, wenn der intraoperative Wert größer war als zum Zeitpunkt Baseline, die mittlere Leistung also entsprechend nach Narkoseeinleitung zugenommen hat (Intraoperativ > Baseline -> positiv).

Hat die Leistung nach Narkoseeinleitung abgenommen, und war entsprechend der Baselinewert größer als der intraoperative Wert, ist die Differenz negativ (Intraoperativ < Baseline -> negativ).

Den stärksten Effekt sahen wir in den Untersuchungen im Bereich des θ -, α - und β -Bandes.

Im Bereich der θ -Wellen kam es bei der POD-Gruppe zu einem Abfall der Leistung, während die noPOD-Gruppe eine Zunahme der Leistung zeigte (POD: -0,78 ($\pm 4,5$); noPOD: 0,84 ($\pm 3,92$), p-Wert: 0,024, CI der Differenz: -3,1/-0,12).

Im α -Frequenzband zeigte sich in beiden Gruppen eine intraoperative Zunahme der Power, jedoch fiel diese in der POD-Gruppe geringer aus (POD: 0,46 ($\pm 4,6$); noPOD: 3,29 (± 4), p-Wert: <0,001, CI der Differenz: -4,35/-1,3)

Im β -Bereich zeigten beide Gruppen einen Abfall der Leistung nach Einleitung, jedoch fiel dieser in der POD-Gruppe stärker aus (POD: -2,85 ($\pm 3,9$); noPOD: -1,36 ($\pm 3,87$), p-Wert: 0,03, CI der Differenz: -2,8/-0,15).

Im Bereich des δ -Bandes kam es in beiden Gruppen zu einer Zunahme der Leistung. Hier zeigte sich jedoch im Vergleich der Gruppen untereinander nur ein geringer Unterschied (POD: 0,65 dB ($\pm 4,3$), noPOD: 0,18 dB ($\pm 4,8$), p-Wert: 0,3, CI der Differenz: -2,4/0,7)

In den Frequenzen zwischen 30 und 40 Hz (γ -Band) zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Abfall der Leistung, jedoch fiel dieser in beiden Gruppen in etwa gleich aus (POD: -7,15 dB (± 4), noPOD: -6,9 dB ($\pm 4,9$), p-Wert: 0,789, CI der Differenz: -1,85/1,41).

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** dargestellt.

	POD (n= 49)	noPOD (n=105)	p-Wert CI-Intervall
Delta band power, dB	0,65 ($\pm 4,3$)	0,18 ($\pm 4,8$)	0,3 (-2,4/0,7)
Theta band power, dB	-0,78 ($\pm 4,5$)	0,84 ($\pm 3,92$)	0,024 (-3,1/-0,12)
Alpha band power, dB	0,46 ($\pm 4,6$)	3,29 (± 4)	< 0,001 (-4,35/-1,3)
Beta band power, dB	-2,85 ($\pm 3,9$)	-1,36 ($\pm 3,87$)	0,03 (-2,8/-0,15)
Gamma band power, dB	-7,15(± 4)	-6,9 ($\pm 4,9$)	0,789 (-1,85/1,41)

Tabelle 8: Dynamik der Mean Power von Baseline nach Intraoperativ.

Kalkuliert wurde die Differenz zwischen der Mean Power der einzelnen Leistungsbänder zum Zeitpunkt 15 Minuten nach LOC und zum Zeitpunkt Baseline. Bei Normalverteilung erfolgte die Testung mit Student-t-Test t unter Angabe des Mittelwerts und der Standardabweichung (\pm STD). P-Werte unterhalb von 0,05 wurden fett markiert.

CI-Intervall: 95% Konfidenzintervall der Differenz.

3.3.4 Spektrale Eckfrequenzen

Zusätzlich zu den zuvor beschriebenen Parametern berechneten wir die SEF 95. Hier zeigte sich in der untersuchten Stichprobe lediglich eine geringe Differenz zwischen den Gruppen. (POD: 22,27 Hz [11,22], noPOD: 25,16 Hz [12,18], p-Wert: 0,27, CI der Differenz: (-4,2/1,26)). Im intraoperativen Vergleich zeigte sich ein stärkerer Effekt. Hier lag die mediane Spektrale Eckfrequenz in der POD-Gruppe unterhalb der noPOD-Gruppe (POD: 14,02 Hz ($\pm 3,4$), noPOD: 15,49 Hz, ($\pm 3,45$), p=0,015 CI der Differenz: -2,67/-0,3))

Als weitere Parameter kalkultierten wir die Differenz zwischen der Spektralen Eckfrequenz zum Zeitpunkt Baseline und intraoperativ ($SEF_{95}^{Baseline} - SEF_{95}^{Intraoperativ}$). Hier zeigte sich ein geringer Unterschied zwischen den Gruppen in der untersuchten Stichprobe (POD: 8,71 dB ($\pm 7,81$), noPOD: 9,12 Hz ($\pm 8,92$), p-Wert: 0,996, CI: -2,8/2,8).

Aufgrund von Hinweisen aus der Literatur berechneten wir außerdem das Verhältnis der SEF von präoperativ zu intraoperativ ($SEF_{95}^{Baseline}/SEF_{95}^{Intraoperativ}$). Jedoch sahen wir auch hier lediglich eine geringe Differenz zwischen den beiden Gruppen (POD: 1,54 Hz [0,637], noPOD: 1,62 Hz [0,88]; p Wert: 0,793, CI der Differenz: -0,21/0,25).

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 9** dargestellt.

	POD	noPOD	p-Wert
SEF95 Baseline, Hz*	22, 27 [11,22]	25,16 [12,18]	0,27 (-4,2/1,26)
SEF95 Intraoperativ, Hz †	14,02 (±3,4)	15,49 (±3,45)	0,015 (-2,67/-0,3)
SEF95-Ratio, Hz*	1,54 [0,64]	1,62 [0,88]	0,793 (-0,21/0,25)
SEF95-Differenz, Hz†	8,71(±7,81)	9,12 (±8,92)	0,996 (-2,8/2,8)

Tabelle 9: Ergebnisse der SEF-Kalkulationen.

Der Ratio wurde als $SEF_{Baseline}/SEF_{Intraoperativ}$ definiert, die SEF-Differenz als Differenz von $SEF_{Baseline} - SEF_{Intraoperativ}$.

*Bei Nichtnormalverteilung erfolgte die Testung mit Man-Whitney-U Test unter Angabe des Medians und der Interquartilsabstand [IQR].

†Bei Normalverteilung erfolgte die Testung mit dem Students-t-Test unter Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (±STD). P-Werte unterhalb von 0,05 wurden fett markiert.

CI-Intervall: 95% Konfidenzintervall der Differenz, SEF95= Spektrale Eckfrequenz

3.3.5 Binär logistische Regressionen

Abschließend führten wir eine binär logistische Regressionsanalyse durch.

Wir identifizierten die präoperativ gemessene Leistung im β -Band, die intraoperativ gemessene Leistung im α -Band und im β -Band, die Differenz zwischen präoperativer und intraoperativer Leistung im θ -, α - und β -Band, sowie die $SEF_{Intraoperativ}$ als Parameter, die sich in den durchgeführten Analysen zwischen der POD-Gruppe und der noPOD-Gruppe, sowohl bei der gemeinsamen Analyse als auch in der Subgruppenanalyse, unterschieden.

Anschließend führten wir eine multivariante, binär logistische Regressionsanalyse durch, welche neben den zuvor genannten EEG-Parameter weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines PODs enthielt (siehe Methodik).

Da es im klinischen Alltag wichtiger ist, gefährdete Patient*innen frühzeitig zu erkennen, um ggf. entsprechende Maßnahmen einzuleiten, setzten wir den Cut-Off-Wert bei 0,3. Dies führt dazu, dass die Sensitivität des Modells höher wird, während die Spezifität

abnimmt. Da eine delirpräventive Therapie jedoch keinen Nachteil für Patient*innen birgt, schätzen wir eine geringere Spezifität zugunsten einer erhöhten Sensitivität als vertretbar ein.

Das berechnete Modell, welches alle zuvor genannten Parameter enthält, zeigte eine Sensitivität von 78,7% bei einer Spezifität von 69%.

In der errechneten ROC-Kurve lag die kalkulierte AUC bei 0,789 und damit im ausreichenden Bereich. Die ROC und AUC sind in **Abbildung 9** dargestellt.

Um den Einfluss der einzelnen Faktoren genauer zu beschreiben, führten wir eine Regressionsanalyse mit Rückwärtsausschluss nach Likelihood-Ratio-Statistik durch. Dabei zeigte sich neben einer Narkosedauer von > 2h (p-Wert: 0,005, Odds-Ratio: 2,289) und einer Inhalationsnarkose (p-Wert: 0,054, Odds-Ratio: 2,276), die durchschnittliche, intraoperative Leistung im β -Band (p-Wert: 0,048, Odds-Ratio: 0,859) und die Differenz im α -Band (p-Wert: 0,089, Odds-Ratio: 0,905) als bester Prädiktor für das Auftreten eines PODs.

Das Modell mit den einzelnen Schritten des Rückwärtsausschlusses ist in **Tabelle 10** dargestellt.

Anhand der ROC-Kurven definierten wir für die intraoperative Leistung im β -Band einen Cut-Off Wert von -13dB und klassifizierten Werte unterhalb dieser Grenze als Risikofaktor für das Auftreten von POD.

Den Cut off für die Differenz im α -Band definierten wir bei 1dB und klassifizierten auch hier Werte unterhalb dieses Wertes als Risikofaktor für POD.

Nach entsprechender Dichotomisierung führten wir erneut eine multiple binäre Regression durch. Dabei zeigte sich, dass eine intraoperative Leistung im β -Band von weniger als -13db mit einem 2,761fachen Risiko für POD einhergeht. Wir sahen außerdem, dass ein Anstieg von weniger als 1dB im α -Band nach Narkoseeinleitung mit einem 3,893fachen Risiko für POD assoziiert ist.

Zudem führt eine Narkoseführung mit Inhalativa zu einem 3,294fach erhöhten Risiko für POD, während einer Narkosedauer über 2 Stunden mit einem 2,411fach erhöhtem Risiko einhergeht.

Die Ergebnisse dieses Regressionsmodells sind in **Tabelle 11** dargestellt.

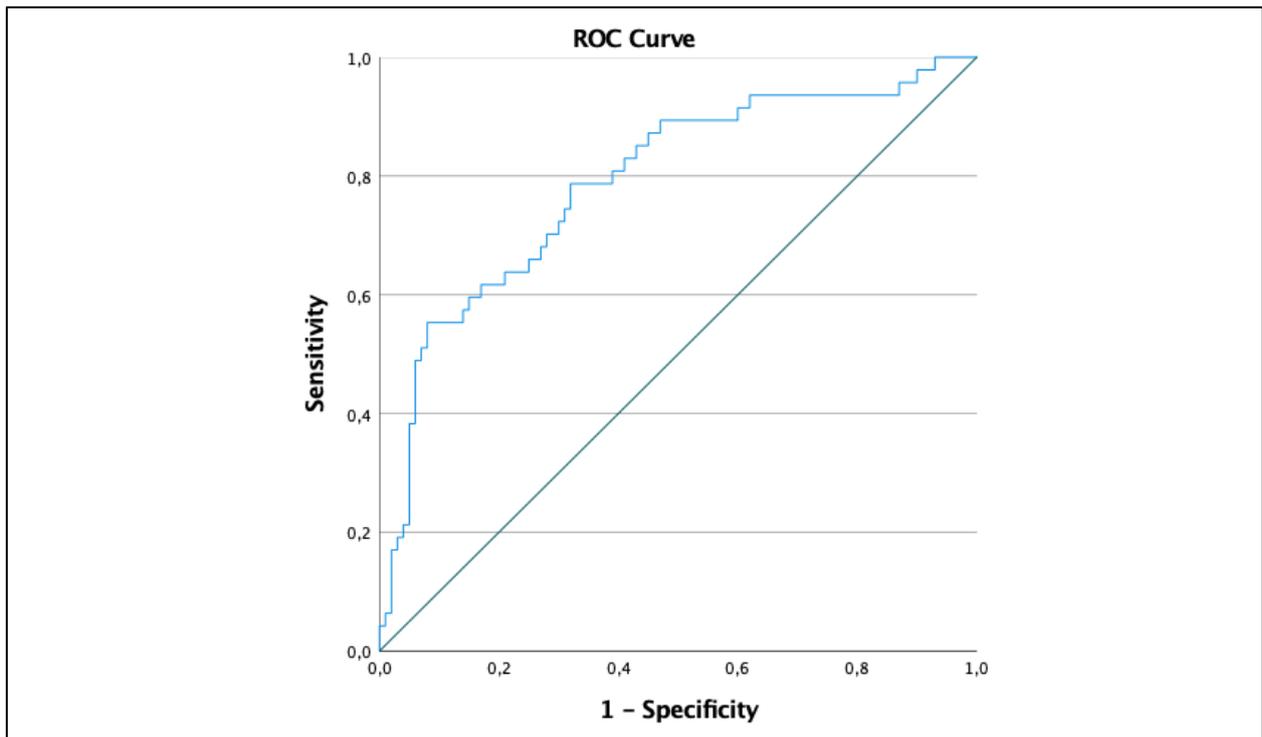


Abbildung 9 Receiver-Operator-Curve (ROC) des Modells der binär logistischen Regression.
Die Area under the Curve beträgt 0,789.

Schritt 1	Inhalationsnarkose	,845	,068	2,327
	Narkosedauer > 2h	,748	,013	2,114
	Differenz IO-BL Theta	,056	,483	1,058
	Differenz IO-BL Alpha	-,185	,145	,831
	Differenz IO-BL Beta	,112	,180	1,119
	SEF 95 IO	,079	,316	1,082
	Mean Power BL Beta	-,112	,180	,894
	Mean Power IO Alpha	,037	,783	1,038
	Mean Power IO Beta	-,302	,044	,739
	ASA-Score 1 & 2	-,497	,262	,608
	Alter	-,009	,835	,991
	Konstante	-6,741	,089	,001
Schritt 2	Inhalationsnarkose	,839	,069	2,314
	Narkosedauer > 2h	,748	,013	2,114
	Differenz IO-BL Theta	,058	,466	1,060
	Differenz IO-BL Alpha	-,190	,128	,827
	Differenz IO-BL Beta	,115	,162	1,122
	SEF 95 IO	,079	,315	1,082
	Mean Power BL Beta	-,115	,162	,891
	Mean Power IO Alpha	,041	,761	1,042
	Mean Power IO Beta	-,303	,043	,738
	ASA-Score 1 & 2	-,486	,269	,615
	Konstante	-7,391	,003	,001

Schritt 3	Inhalationsnarkose	,829	,072	2,290
	Narkosedauer > 2h	,751	,012	2,120
	Differenz IO-BL Theta	,053	,495	1,055
	Differenz IO-BL Alpha	-,162	,050	,851
	Differenz IO-BL Beta	,105	,160	1,110
	SEF 95 IO	,074	,333	1,077
	Mean Power BL Beta	-,105	,160	,901
	Mean Power IO Beta	-,272	,012	,762
	ASA-Score 1 & 2	-,485	,270	,616
	Konstante	-7,177	,002	,001
Schritt 4	Inhalationsnarkose	,892	,047	2,441
	Narkosedauer > 2h	,771	,010	2,162
	Differenz IO-BL Alpha	-,125	,044	,882
	Differenz IO-BL Beta	,095	,192	1,100
	SEF 95 IO	,056	,434	1,057
	Mean Power BL Beta	-,095	,192	,909
	Mean Power IO Beta	-,248	,015	,780
	ASA-Score 1 & 2	-,524	,229	,592
	Konstante	-6,767	,003	,001
Schritt 5	Inhalationsnarkose	,896	,046	2,450
	Narkosedauer > 2h	,763	,011	2,145
	Differenz IO-BL Alpha	-,124	,044	,883
	Differenz IO-BL Beta	,090	,212	1,095
	Mean Power BL Beta	-,090	,212	,914
	Mean Power IO Beta	-,210	,018	,810
	ASA-Score 1 & 2	-,487	,260	,615
	Konstante	-5,503	,000	,004
Schritt 6	Inhalationsnarkose	,783	,069	2,187
	Narkosedauer > 2h	,802	,007	2,230
	Differenz IO-BL Alpha	-,119	,051	,888
	Differenz IO-BL Beta	,086	,232	1,090
	Mean Power BL Beta	-,086	,232	,918
	Mean Power IO Beta	-,204	,022	,816
	Konstante	-6,085	,000	,002
	Schritt 7	Inhalationsnarkose	,822	,054
Narkosedauer > 2h		,828	,005	2,289
Differenz IO-BL Alpha		-,100	,089	,905
Mean Power IO Beta		-,152	,048	,859
Konstante		-5,749	,000	,003

Tabelle 10: Binär logistisches Regressionsmodell mit Rückwärtselimination nach Likelihood-Ratio -Statistik.

Abkürzungen: BL: Baseline, IO: intraoperativ

		Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
Schritt 1	Inhalationsnarkose	1,192	,008	3,294
	Narkosedauer > 2h	,880	,005	2,411
	Differenz IO-BL Alpha < 1dB	1,359	,004	3,893
	Mean Power Beta IO < -13 dB	1,015	,025	2,761
	Konstante	-5,696	,000	,003

Table 11: Modelleigenschaften des binär logistischen Regressionsmodell mit kategorisierten EEG-Parametern
BL: Baseline, IO: Intraoperativ

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden sowohl präoperative als auch intraoperative EEG-Parameter und deren Dynamik von Patient*innen untersucht werden, welche nach einem elektiven Eingriff ein postoperatives Delir entwickelten.

Dabei konnten wir zeigen, dass bereits im präoperativen Vergleich die späteren POD-Patient*innen eine geringer ausgeprägte Leistung in den Frequenzen zwischen 13Hz und 30 Hz, dem sogenannten β -Band, zeigten.

Im intraoperativen Vergleich zeigten sich 15 Minuten nach LOC in den einzelnen Frequenzbändern Unterschiede. Besonders deutlich präsentierte sich hier der Unterschied im intraoperativen α - und β -Band.

Die ermittelte SEF95 lag in der POD-Gruppe zudem unterhalb der SEF95 der noPOD-Gruppe.

In einem letzten Schritt untersuchten wir die Dynamik zwischen den prä- und intraoperativ gemessenen Werten.

Dabei konnten wir zeigen, dass die Leistung der Frequenzen zwischen 8 und 12 Hz, dem α -Band, im Vergleich von intraoperativ zu präoperativ in der POD-Gruppe weniger stark anstiegen als in der noPOD-Gruppe.

Auch die Dynamik im θ - und β -Band unterschied sich zwischen den beiden Gruppen.

In der durchgeführten multivariablen binär logistischen Regression, in die wir neben den oben benannten Parameter auch bekannte Risikofaktoren für POD einschlossen, zeigten sich neben der Narkosedauer und einer Inhalationsnarkose die intraoperative Leistung im β -Band und die Differenz im α -Band als bester Prädiktor für POD. Das errechnete Modell hatte bei einer AUC von 0,789 eine Sensitivität von 78,7% und eine Spezifität von 69%.

4.2 Präoperative EEG-Signaturen

Bis dato gibt es erst wenige Studien, die sich präoperative EEG-Signaturen von POD-Patient*innen angeschaut haben.

Schüßler et al führten eine post hoc-Analyse der präoperativen EEG-Signaturen von Patient*innen durch, welche später ein POD auf der *Postanesthesia Care Unit* (PACU) entwickelten.⁷⁵ Dabei beschrieben sie bei den Patient*innen mit PACU-Delir eine bereits präoperativ herabgesetzte β - und γ -Power.

In unsere Studie sahen auch wir bei den Patient*innen, die unabhängig davon, ob auf der Intensivstation, PACU oder Normalstation, ein POD entwickelten, eine präoperativ erniedrigte β -Power und konnten damit die Ergebnisse von *Schüßler et al.* stützen.

4.2.1 Die Bedeutung des β -Frequenzbandes

Die Rolle und Entwicklung der Frequenzen des β -Bandes im Laufe des Lebens ist noch nicht abschließend geklärt. So beschreiben einige Autor*innen bei älteren Patient*innen erhöhte Leistungen in diesem Bereich, während andere Arbeitsgruppen einen Abfall im Alter festgestellt haben.⁸⁷ *Dustmann et al* berichteten beispielsweise bereits 1993 von einem Anstieg der Leistung innerhalb des Frequenzbandes bis etwa zum 60. Lebensjahr und einem anschließendem Abfall.⁸⁸ *Schüßler et al* stellen die Vermutung an, dass dies eventuell durch die Mobilisation zusätzlicher kognitiver Ressourcen beim Altern zustande kommen könnte.⁷⁵ Es wird darüber diskutiert, ob das Vorhandensein der schnellere Frequenz im β oder γ -Bereich für einen gesunden kognitiven Status sprechen könnte und im Gegensatz dazu ein schneller Abfall der β -Power im Alter ein frühes Zeichen für eine beginnende kognitive Einschränkung, bzw. ein „vorgealtertes Gehirn“ sein könnte.⁸⁹

In der Literatur gibt es auch Hinweise, dass bei Patient*innen mit kognitiven Einschränkungen, höherem Alter, aber auch bei einer Alzheimer-Erkrankung, eine Reduktion der Leistung im α -Band zu sehen sind.⁶³⁻⁶⁵

Allerdings zeigten sich bei unserem Patient*innenkollektiv sowohl im Alter als auch im präoperativen kognitiven Screening keine relevanten Unterschiede, auch konnten wir in den präoperativen EEGs keine signifikanten Unterschiede im α -Band feststellen.

Umso spannender ist es nun, dass wir an die Ergebnisse von *Schüßler et al* in Bezug auf die Leistung im β -Band anknüpfen konnten. Dies bestätigt die Theorie, dass

Veränderungen in den Frequenzen zwischen 13 und 30 Hz im Alter eventuell als früher Marker für kognitiven Abbau dienen könnten, bevor dieser sich klinisch manifestiert oder durch eine reduzierte α -Power im EEG sichtbar wird. Geht man nun davon aus, dass Patient*innen, welche ein POD entwickeln, bereits eine präoperative Vulnerabilität im Sinne von reduzierten kognitiven Kapazitäten besitzen, liegt die Vermutung nahe, dass sich dies auch in den präoperativen EEG-Signaturen widerspiegelt.

4.2.2 Präoperative SEF

Bis dato gibt es kaum Studien, welche präoperative EEG-Parameter, wie die SEF95, im Zusammenhang mit POD untersuchen.

Zwei Gruppen konnten jedoch einen signifikanten Unterschied in den präoperativen SEF95 im Wachzustand zwischen der späteren POD-Gruppe und der noPOD-Gruppe zeigen.^{74,75} Dies konnten wir in unsere Studie nicht bestätigen.

In der Studie von *Koch et al* zeigten sich im Patient*innenkollektiv bereits signifikante Unterschiede in Bezug auf Alter und präoperativem MMSE-Score. Die Gruppe argumentierte, dass eine niedrigere kognitive Leistung im Zusammenhang mit einer präoperativ erniedrigte SEF95 stehen könnte.⁷⁴ Im Patient*innenkollektiv unserer Studie sahen wir keine signifikanten Unterschiede in Alter oder MMSE-Score. Es ist also möglich, dass die SEF95 sich erst bei weiter fortgeschrittenen kognitiven Einschränkungen signifikant unterscheidet

In der Studie von *Schüßler et al* erfolgte keine präoperative kognitive Einschätzung, es wurde erst postoperativ ein Delirscreening durchgeführt. Deshalb kann auf Grundlage dieser Studie kein Rückschluss den Zusammenhang der kognitiven Leistung der Studienpatient*innen und der präoperativen SEF95 gewonnen werden.

Weitere Untersuchungen der präoperativen SEF95 sind daher notwendig, um die Rolle dieses Parameters als Marker für kognitive Leistung und Prädiktion von POD einzuordnen.

4.3 Intraoperative EEG-Signaturen

Intraoperativ sahen wir in beiden Gruppen eine deutlich niedrigere SEF95 und eine Zunahme der α -Power im Vergleich zu den präoperativen Werten.

Dies sind typische Veränderungen, die sowohl während einer Narkose mit Propofol als auch bei Narkoseeinleitungen mit Sevofluran oder Desfluran auftreten.⁴⁷

Im Gruppenvergleich lag die intraoperative SEF95 der POD-Gruppe unterhalb der SEF95 in der Gruppe ohne POD. Dies spricht für eine Verlangsamung des intraoperativen EEGs, die typisch bei Patient*innen mit POD ist.²

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass zum einen die α -Power bei den Patient*innen mit POD 15 Minuten nach der Einleitung geringer war, als in der Gruppe ohne POD. Auch blieben die Leistungen im β -Frequenzband in der POD-Gruppe auch nach der Narkoseeinleitung unterhalb der Leistungen in der noPOD-Gruppe.

4.3.1 Die Bedeutung des intraoperativen α -Frequenzbandes

Welche Rolle genau das Auftreten von α -Oszillationen während einer Narkose spielt, ist bereits viel diskutiert worden. *Ching et al* entwickelten ein Modell für das Auftreten des α -Rhythmus bei einer Narkose mit Propofol. Propofol wirkt als Rezeptoragonist an dem γ -Aminobuttersäure-A (GABA-A)-Rezeptor und verstärkt dadurch den inhibitorischen Effekt von GABA im zentralen Nervensystem.⁹⁰

Ching et al nehmen in ihrem Modell an, dass es durch diese gesteigerte inhibitorische Funktion zu einer Involvierung des Thalamus kommt, was durch Ausbildung eines thalamo-kortikalen Feedbackmechanismus zu einer synchronisierten kortikalen Aktivität führt.⁴²

Flores et al konnten in einem experimentellen Setting das Auftreten einer verstärkten Synchronisation des Thalamus nach LOC durch Propofol bei Nagern bestätigen.⁹¹

Die daraus resultierende kortikale Synchronisation im α -Bereich können wir mit unseren EEG-Elektroden darstellen. *Ching et al* hypothesierten bereits, dass dieser Effekt auch bei Patient*innen zu sehen sei, welche eine inhalative Narkose erhielten, da diese auch über einen GABA-ergen Mechanismus wirkt.⁴² In Übereinstimmung damit sehen wir den Anstieg der α -Power auch in der Patient*innengruppe, welche Sevofluran oder Desfluran enthalten hat.

Die Bedeutung einer intraoperativ erniedrigten α -Power ist bereits in der Literatur häufig beschrieben worden. Sie scheint sowohl mit dem Auftreten eines PODs als auch mit diversen Risikofaktoren, wie beispielsweise einem erhöhtem Alter assoziiert sein.^{66,67}

Außerdem konnte demonstriert werden, dass Menschen, mit einer präoperativ erniedrigten kognitiven Leistung, unter Narkose eine reduzierte α -Power zeigen.^{68,69,92}

Cartaillier et al vermuten, dass ein Abfall der α -Power innerhalb der ersten zehn Minuten einer Narkose sogar als Prädiktor für einen Abfall der kognitiven Leistung postoperativ fungieren könnte.⁹³

Auch das Auftreten von Burst Suppression während einer Narkose wird als wichtiger Risikofaktor für das Entstehen eines Postoperativen Delirs diskutiert.^{59,60}

Zwei Gruppen konnten bisher zeigen, dass eine erniedrigte α -Power mit dem Auftreten von verlängerten Burst Suppression Phasen assoziiert ist.^{94,95}

Shao et al diskutierten, ob man dies als Zeichen für ein vulnerables Gehirn interpretieren könnte, welches dazu führt, dass die Patient*innen weniger Kompensationsmöglichkeiten haben, um den Stressor der Operation und der verabreichten Anästhetika zu verarbeiten.⁹⁵

Gutierrez et al waren die ersten, die in einer kleinen Kohortenstudie zeigen konnten, dass Patient*innen, die später ein subsyndromales Delir entwickelten, bereits intraoperativ eine reduzierte Leistung im α -Band zeigen.⁷³

An dieses Ergebnis konnten wir in unserer Studie mit einer deutlich höheren Fallzahl anknüpfen, denn auch bei uns zeigte sich ein Unterschied zwischen den Patient*innen mit POD und denen ohne.

Dies könnte dafürsprechen, dass durch bestehende pathophysiologische Veränderungen Menschen mit neurokognitiven Einschränkungen nicht in der Lage sind, den thalamokortikalen Feedbackmechanismus während einer GABA-erg vermittelten Narkose aufzubauen bzw. aufrecht zu halten.

Als weiteren Punkt untersuchten wir in unsere Studie die Differenz zwischen den präoperativ gemessenen Werten und dem Mittelwert der Leistungen intraoperativ. Da bis dato noch keine Studie sowohl die Daten für die präoperative als auch die intraoperativen Werte verglichen hat, waren wir die ersten, die diese Dynamik beschrieben.

Hier zeigte sich, dass die POD-Gruppe nach Narkoseeinleitung schwächer mit der Leistung im α -Band anstieg.

In der durchgeführten multivariablen binär logistischen Regression konnten wir zeigen, dass ein Anstieg von weniger als 1 dB innerhalb des α -Bandes mit einem bis zu 3,8fach erhöhtem Risiko für POD einhergeht und daher einer der einflussreichsten Parameter innerhalb unserer Analyse war.

Insgesamt stützen unsere Ergebnisse die in der Literatur bereits geäußerten Vermutungen, dass eine intraoperativ herabgesetzte α -Power als Marker für eine erhöhte Vulnerabilität gesehen werden bzw. sogar als Hinweis auf ein kognitiv vorgealtertes Gehirn interpretiert werden könnte.^{95,96}

4.3.2 Die Bedeutung des intraoperativen β -Band

Intraoperativ zeigten beide Gruppen einen Abfall der β -Power, jedoch fiel dieser in der POD-Gruppe deutlicher aus als in der noPOD-Gruppe, sodass auch 15 Minuten nach LOC die β -Power in der POD-Gruppe unterhalb der noPOD-Gruppe lag. Dies könnte dafürsprechen, dass die bereits präoperativ gesehenen Unterschiede im β -Band durch die Narkoseeinleitung noch deutlicher zur Geltung kommen und von POD-Patient*innen weniger kompensiert werden können. Spannenderweise konnten wir in der logistischen Regression zeigen, dass eine Mean Power im β -Band unter -13dB mit einem bis zu 2,7fach erhöhten Risiko für POD einhergeht und damit von unseren Parametern in der beschriebenen Untersuchung einer der wichtigsten für die Vorhersage von POD ist. Die Bedeutung der intraoperativen β -Power sollte in weiteren Studien weiter untersucht werden, um eine EEG-basierte Risikostratifikation entwickeln zu können.

4.3.3 Besonderheiten bei balancierter Narkose

Weiterhin war auffällig, dass in unsere Studienpopulation signifikant mehr Patient*innen ein POD entwickelten, die eine Gasnarkose erhalten haben. Dies passt zu den kürzlich publizierten Ergebnissen von *Koch et al*, welche dargelegt haben, dass eine inhalative Narkose unabhängig vom Auftreten von Burst Suppression Phasen mit einem POD assoziiert war.³⁰

Interessanterweise sahen wir in der Gruppe, welche eine Narkose mit Sevofluran oder Desfluran erhalten hat, dass die Patient*innen der POD-Gruppe eine niedrigere Power im Bereich der niedrigeren Frequenzen hatten. Dies widersprach unseren Erwartungen, da bei Patient*innen mit POD ein Anstieg in der Leistung innerhalb der langsamen Frequenzbändern und eine stärkere ausgeprägte Leistung im δ -Band in der postoperativen EEG-Aufnahme beschrieben ist.^{72,97}

Auch gab es dafür keine Hinweise in der Literatur, die ähnliche Ergebnisse beschrieben hat, sodass wir aktuell keine suffiziente Erklärung für diesen Unterschied in den niedrigen Frequenzbändern abhängig von der Narkoseführung haben. Es sind daher weitere Studien notwendig, um die Unterschiede der EEG-Signaturen bei POD-Patient*innen abhängig vom gewählten Narkotikum genauer zu untersuchen.

4.4 Binär logistisches Regressionsmodell

Anhand der erhobenen Daten konnten wir ein Modell entwickeln, welches mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 69% Patient*innen mit POD identifizieren konnte.

In dem endgültigen Modell waren neben der Narkosedauer und der Narkoseführung mit der intraoperativen β -Leistung und der Dynamik im α -Band auch zwei EEG-Parameter vertreten, welche bereits 15 Minuten nach LOC erhoben worden sind.

Der Zeitpunkt für die intraoperative EEG-Messung, die wir verwendet haben, ist mit 15 Minuten nach LOC sehr früh, häufig noch vor dem chirurgischen Hautschnitt und Beginn der zum Teil sehr langen Operationen. Die Tatsache, dass bereits zu diesem Zeitpunkt im EEG relevante Risikofaktoren erkennbar sind, zeigt, dass das EEG eine gute und nichtinvasive Möglichkeit bietet, frühzeitig Patient*innen zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko für POD haben. Dadurch könnte man im Verlauf der Narkose versuchen, weitere bekannte Risikofaktoren für das Auftreten eines PODs, wie beispielsweise eine Narkose mit Fluranen zu vermeiden und das postoperative Management anzupassen.

4.5 Limitationen

Eine wichtige Limitation dieser Studie ist das Design als prospektive, observierende Studie. Es gab keine Vorgaben für die behandelnden Anästhesist*Innen bezüglich der

Verabreichung der Medikamente, sodass diese entsprechend der SOPs der Klinik durchgeführt wurden. Durch fehlende Verblindung war es den Ärzt*innen zudem bewusst, dass es sich um Studienpatient*innen handelt, sodass ein Performance Bias bezüglich der Narkoseführung nicht auszuschließen ist. Außerdem können wir, aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, keine endgültigen Rückschlüsse auf die Kausalität der beschriebenen Beobachtungen stellen.

Eine weitere Limitation stellt die Anzahl der Studienteilnehmer*innen dar. Aufgrund eines Softwareupdates der Firma *Masimo* veränderte sich - für uns völlig unerwartet - die Abtastfrequenz (engl.: *Sampling Rate*) so bald Änderungen an den Displayeinstellungen durch die behandelnden Anästhesist*innen vorgenommen wurden. Dies führte dazu, dass die Sampling Rate bei 103 Patient*innen bei 89Hz lag, sodass wir diese EEGs nicht zur Analyse der höheren Frequenzbänder nutzen konnten.⁸⁵ Generell ließ die EEG-Aufnahme mit Hilfe der Sedline-Monitore eine Interpretation der Frequenzen über 40 Hz nicht zu, sodass wir keine sichere Aussage zu der Leistung im γ -Band treffen können.

Da das Delir typischerweise fluktuierend auftritt, ist es gut möglich, dass trotz engmaschiger Kontrollen (zweimal täglich) nicht jede Patient*in mit einem Delir identifiziert werden konnte. Dies bestätigt allerdings noch einmal mehr die Notwendigkeit für weitere Forschung, um weitere Prädiktoren und bessere Screeningtools zu entwickeln. Darüber hinaus ist es auch wichtig, dass das betreuende Personal weiter über die Relevanz des POD aufgeklärt und in der Diagnostik geschult wird.

Da wir in diesem Studienmodell einen explorativen, hypothesengenerierenden Ansatz vertraten, erfolgte keine Korrektur für Multiples Testen. Somit besteht ein erhöhtes Risiko für fälschlich signifikante Ergebnisse in der univariaten Analyse im Sinne eines α -Fehlers. Es ist daher notwendig, die beschriebenen Ergebnisse mittels gezielter Hypothesentestung zu überprüfen.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

In unsere Studie konnten wir sowohl mögliche präoperative als auch intraoperative Parameter identifizieren, die sich zwischen Patient*innen, die ein POD entwickelten und denen, die kein POD entwickelten, unterschieden.

Ein auf diesen Parametern basierendes Regressionsmodell konnte mit einer Sensitivität von 78,8% und einer Spezifität von 68% ein POD vorausagen.

So konnten wir zu verschiedenen Zeitpunkten EEG-Parameter benennen, welche helfen könnten, Patient*innen mit einem erhöhten Risiko für ein postoperatives Delir frühzeitig zu identifizieren.

Eine frontale, nichtinvasive EEG-Messung von der Stirn ist für Patient*innen eine gut zu tolerierende Methode. Daher ließe es sich durchaus vertreten, diese Untersuchung auch im Rahmen der Prämedikationsvisite zu etablieren. Wenn weitere Studien unsere Ergebnisse zu den präoperativen Unterschieden zwischen POD und noPOD-Patient*innen bestätigen, könnte man dies als zusätzliche Möglichkeit nutzen, um Patient*innen mit beginnenden kognitiven Einschränkungen, aber fehlender eindeutiger, klinischer Manifestation frühzeitig zu identifizieren.

Darüber hinaus konnte diese Studie erneut zeigen, dass bereits wenige Minuten nach Einleitung das EEG Aufschlüsse über das Risiko der Patient*in für POD und den damit assoziierten langfristigen kognitive Defizite, geben kann. Dadurch lässt sich ableiten, dass bereits während der Einleitung die Nutzung eines EEGs zum Neuromonitoring sinnvoll sein könnte, um das weitere anästhesiologische Vorgehen anzupassen und weitere perzipitierende Risikofaktoren zu vermeiden. Dafür ist es jedoch unerlässlich, dass die behandelnden Anästhesist*innen in der Interpretation der EEG-Rohdaten und Spektrogramme geschult werden und sich nicht ausschließlich auf die angezeigten EEG-Indices verlassen, da diese grade im Alter ungenau werden.

Zukünftig sollte basierend auf diesen EEG-Parametern, die als mögliche Prädiktoren für das Entstehen von POD identifiziert wurden, ein Algorithmus entwickelt werde, welcher als software-tool in den EEG-Monitoren zur Verfügung gestellt wird, um frühestmöglich POD Risikopatient*innen zu identifizieren.

Dafür ist noch weitere Forschung und die Verknüpfung der EEG-Analyse *mit Machine Learning*-Algorithmen notwendig. Das perioperative Neuromonitoring mittels bi-frontaler EEG-Ableitung ist hierfür eine vielversprechende Grundlage.

5 Literaturverzeichnis

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet* 2014; **383**(9920): 911-22.
3. Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, Jones RN. Phenomenological Subtypes of Delirium in Older Persons: Patterns, Prevalence, and Prognosis. *Psychosomatics* 2009; **50**(3): 248-54.
4. Marcantonio ER. In the clinic. Delirium. (1539-3704 (Electronic)).
5. Marcantonio ER. Delirium. *Annals of internal medicine* 2011; **154**(11): ITC6-1.
6. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittlemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, Haas S, Cook EF, Orav EJ, Lee TH. A Clinical Prediction Rule for Delirium After Elective Noncardiac Surgery. *JAMA* 1994; **271**(2): 134-9.
7. Weed HG, Lutman CV, Young DC, Schuller DE. Preoperative identification of patients at risk for delirium after major head and neck cancer surgery. *The Laryngoscope* 1995; **105**(10): 1066-8.
8. Kaneko T, Takahashi S, Naka T, Hirooka Y, Inoue Y, Kaibara N. Postoperative delirium following gastrointestinal surgery in elderly patients. *Surgery today* 1997; **27**: 107-11.
9. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, Pham B, Rios P, Grudniewicz A, Wong C, Sinclair D, Straus SE. Identifying Older Adults at Risk of Delirium Following Elective Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of General Internal Medicine* 2018; **33**(4): 500-9.
10. Marcantonio ER. Postoperative Delirium: A 76-Year-Old Woman With Delirium Following Surgery. *JAMA* 2012; **308**(1): 73-81.
11. Raats JW, van Eijnden WA, Crolla RMPH, Steyerberg EW, van der Laan L. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PLOS ONE* 2015; **10**(8): e0136071.
12. Zhou Q, Zhou X, Zhang Y, Hou M, Tian X, Yang H, He F, Chen X, Liu T. Predictors of postoperative delirium in elderly patients following total hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2021; **22**(1): 945.
13. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell JFE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA* 2004; **291**(14): 1753-62.
14. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Critical Care Medicine* 2018; **46**(12).
15. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *Journal of Pain and Symptom Management* 2005; **29**(4): 368-75.
16. Lütz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau JD, Kleinwächter R, Kork F, Zieb A, Heymann A, Spies CD. Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) – Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; **43**(02): 98-102.

17. Kim S, Choi E, Jung Y, Jang I. Postoperative delirium screening tools for post-anaesthetic adult patients in non-intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Nursing* 2021; **32**(9-10): 1691-704.
18. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: A Systematic Review of Current Usage. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; **56**(5): 823-30.
19. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use?*. *Critical Care Medicine* 2010; **38**(2).
20. Izaks GJ, Westendorp RGJ. Ill or just old? Towards a conceptual framework of the relation between ageing and disease. *BMC Geriatrics* 2003; **3**(1): 7.
21. Davis DHJ, Skelly DT, Murray C, Hennessy E, Bowen J, Norton S, Brayne C, Rahkonen T, Sulkava R, Sanderson DJ, Rawlins JN, Bannerman DM, MacLulich AMJ, Cunningham C. Worsening Cognitive Impairment and Neurodegenerative Pathology Progressively Increase Risk for Delirium. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2015; **23**(4): 403-15.
22. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, Slooter AJC, Ely EW. Delirium. *Nature Reviews Disease Primers* 2020; **6**(1): 90.
23. Engel GL, Romano J. Delirium, A Syndrome of Cerebral Insufficiency. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*; **16**(4): 526-38.
24. MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SEJA, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *Journal of Psychosomatic Research* 2008; **65**(3): 229-38.
25. Mevorach L, Forookhi A, Farcomeni A, Romagnoli S, Bilotta F. Perioperative risk factors associated with increased incidence of postoperative delirium: systematic review, meta-analysis, and Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system report of clinical literature. *British Journal of Anaesthesia* 2023; **130**(2): e254-e62.
26. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative Delirium in the Elderly: Risk Factors and Outcomes. *Annals of Surgery* 2009; **249**(1).
27. Scholz AFM, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery* 2016; **103**(2): e21-e8.
28. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 2010; **27**(5).
29. Tune LE, Holland A, Folstein MF, Damlouji NF, Gardner TJ, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *The Lancet* 1981; **318**(8248): 651-3.
30. Koch S, Blankertz B, Windmann V, Spies C, Radtke FM, Röhr V. Desflurane is risk factor for postoperative delirium in older patients' independent from intraoperative burst suppression duration. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2023.
31. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH. Days of Delirium Are Associated with 1-Year Mortality in an Older Intensive Care Unit Population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009; **180**(11): 1092-7.
32. Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vascular Medicine* 2017; **22**(5): 387-97.

33. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, Garcia PS, Whittington RA, Moitra V. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurology* 2020; **77**(11): 1373-81.
34. Veiga D, Luis C, Parente D, Fernandes V, Botelho M, Santos P, Abelha F. Postoperative Delirium in Intensive Care Patients: Risk Factors and Outcome. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2012; **62**(4): 469-83.
35. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-Year Health Care Costs Associated With Delirium in the Elderly Population. *Archives of Internal Medicine* 2008; **168**(1): 27-32.
36. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium. *New England Journal of Medicine* 2012; **367**(1): 30-9.
37. Lindroth H, Bratzke L, Purvis S, Brown R, Coburn M, Mrkobrada M, Chan M, T. V., Davis D, H. J. , Pandharipande P, Carlsson C, M. , Sanders R, D. . Systematic review of prediction models for delirium in the older adult inpatient. *BMJ Open* 2018; **8**(4): e019223.
38. Berger H. Ueber das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Journal für Psychologie und Neurologie* 1930.
39. Zschocke S, Kursawe HK. Klinische Elektroenzephalographie : [DVD: EEG-Beispiele zum Auswerten] / Stephan Zschocke .. (Hrsg.). Mit Beitr. von H. Kursawe. 3., aktualisierte und erw. Aufl. ed. Berlin [u.a: Springer; 2012.
40. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience* 2012; **13**(6): 407-20.
41. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Brenner B. Physiologie / Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, Stefan Silbernagl ; begründet von Rainer Klinke und Stefan Silbernagl ; Mit Beiträgen von Bernhard Brenner [und 29 weiteren]. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2019.
42. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; **107**(52): 22665-70.
43. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. EFFECT ON THE ELECTRO-ENCEPHALOGRAM OF CERTAIN DRUGS WHICH INFLUENCE NERVOUS ACTIVITY. *Archives of Internal Medicine* 1937; **60**(1): 154-66.
44. Shepherd JP, Jones J, Frampton G, Bryant J, Baxter L, Cooper K. The clinical effectiveness and cost effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend)-a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2013; **17**(34): i-284.
45. Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; (9).
46. Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of computation* 1965; **19**(90): 297-301.
47. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology* 2015; **123**(4): 937-60.
48. Myers RR, Stockard JJ, Fleming NI, France CJ, Bickford RG. The use of on-line telephonic computer analysis of the EEG in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1973; **45**(7): 664-70.
49. Rampil Ira J. A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia *Anesthesiology* 1998; **89**(4): 980-1002.

50. Fleming Robert A, Smith NT. An Inexpensive Device for Analyzing and Monitoring the Electroencephalogram. *Anesthesiology* 1979; **50**(5): 456-60.
51. Schwender D, Dauderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Spectral edge frequency of the electroencephalogram to monitor "depth" of anaesthesia with isoflurane or propofol. *Br J Anaesth* 1996; **77**(2): 179-84.
52. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KFK, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K, Merhar R, Brown EN. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013; **110**(12): E1142-E51.
53. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, Purdon PL. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology* 2014; **121**(5): 990-8.
54. Schwender D, Dauderer M, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Power spectral analysis of the electroencephalogram during increasing end-expiratory concentrations of isoflurane, desflurane and sevoflurane. *Anaesthesia* 1998; **53**(4): 335-42.
55. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010; **363**(27): 2638-50.
56. Perera K, Khan S, Singh S, Kromm J, Wang M, Sajobi T, Jetté N, Wiebe S, Josephson CB. EEG Patterns and Outcomes After Hypoxic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocritical Care* 2022; **36**(1): 292-301.
57. Koenig MA, Kaplan PW, Thakor NV. Clinical Neurophysiologic Monitoring and Brain Injury from Cardiac Arrest. *Neurologic Clinics* 2006; **24**(1): 89-106.
58. Stecker MM, Cheung AT, Pochettino A, Kent GP, Patterson T, Weiss SJ, Bavaria JE. Deep hypothermic circulatory arrest: I. Effects of cooling on electroencephalogram and evoked potentials. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001; **71**(1): 14-21.
59. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, Muench MR, Dearth D, Chen Y, Escallier KE, Ben Abdallah A, Lin N, Avidan MS. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesth Analg* 2016; **122**(1): 234-42.
60. Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol* 2015; **15**: 61.
61. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013; **110** **Suppl 1**: i98-105.
62. Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg* 2014; **118**(4): 809-17.
63. van der Hiele K, Vein AA, van der Welle A, van der Grond J, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, van Buchem MA, van Dijk JG, Middelkoop HAM. EEG and MRI correlates of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2007; **28**(9): 1322-9.
64. Scally B, Burke MR, Bunce D, Delvenne JF. Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging. *Neurobiol Aging* 2018; **71**: 149-55.
65. Babiloni C, Carducci F, Lizio R, Vecchio F, Baglieri A, Bernardini S, Cavedo E, Bozzao A, Buttinelli C, Esposito F, Giubilei F, Guizzaro A, Marino S, Montella P, Quattrocchi CC, Redolfi A, Soricelli A, Tedeschi G, Ferri R, Rossi-Fedele G, Ursini F, Scarscia F, Vernieri F, Pedersen TJ, Hardemark HG, Rossini PM, Frisoni GB. Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in

- subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2013; **34**(6): 1427-46.
66. Schultz A, Grouven U, Zander I, Beger FA, Siedenberg M, Schultz B. Age-related effects in the EEG during propofol anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**(1): 27-34.
67. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, Zhou DW, Solt K, Brown EN. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2015; **115**: i46-i57.
68. Giattino CM, Gardner JE, Sbahi FM, Roberts KC, Cooter M, Moretti E, Browndyke JN, Mathew JP, Woldorff MG, Berger M, Investigators tM-PC, Berger M, Brigman BE, Browndyke JN, Bullock WM, Carter J, Chapman J, Colin B, Cooter M, D'Amico TA, DeOrio JK, Esclamado RM, Ferrandino MN, Gadsden J, Garrigues GE, Grant S, Guercio J, Gupta D, Habib A, Harpole DH, Hartwig MG, Iboaya E, Inman BA, Khan A, Lagoo-Deenadayalan S, Lee PS, Lee WT, Lemm J, Levinson H, Mantyh C, Mathew J, McDonagh DL, Migaly J, Mithani SK, Moul JW, Newman MF, Ohlendorf B, Perez A, Peterson AC, Preminger GM, Quinones Q, Robertson CN, Roman SA, Runyon S, Sandler A, Sbahi FM, Scheri RP, Smith SK, Talbot L, Thacker JKM, Thomas J, Tong BC, Vaslef SN, Waldron N, Wang X, Young C. Intraoperative Frontal Alpha-Band Power Correlates with Preoperative Neurocognitive Function in Older Adults. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2017; **11**.
69. Koch S, Feinkohl I, Chakravarty S, Windmann V, Lichtner G, Pischon T, Brown EN, Spies C, BioCog Study G. Cognitive Impairment Is Associated with Absolute Intraoperative Frontal alpha-Band Power but Not with Baseline alpha-Band Power: A Pilot Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2019; **48**(1-2): 83-92.
70. Koponen H, Partanen J, Paakkonen A, Mattila E, Riekkinen PJ. EEG spectral analysis in delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; **52**(8): 980-5.
71. Koch S, Spies C. Neuromonitoring in the elderly. *Current Opinion in Anesthesiology* 2019; **32**(1): 101-7.
72. van der Kooi AW, Zaal IJ, Klijn FA, Koek HL, Meijer RC, Leijten FS, Slooter AJ. Delirium detection using EEG: what and how to measure. *Chest* 2015; **147**(1): 94-101.
73. Gutierrez R, Egaña JI, Saez I, Reyes F, Briceño C, Venegas M, Lavado I, Penna A. Intraoperative Low Alpha Power in the Electroencephalogram Is Associated With Postoperative Subsyndromal Delirium. *Front Syst Neurosci* 2019; **13**: 56.
74. Koch S, Windmann V, Chakravarty S, Kruppa J, Yürek F, Brown EN, Winterer G, Spies C. Perioperative Electroencephalogram Spectral Dynamics Related to Postoperative Delirium in Older Patients. *Anesth Analg* 2021; **133**(6): 1598-607.
75. Schüßler J, Ostertag J, Georgii M-T, Fleischmann A, Schneider G, Pilge S, Kreuzer M. Preoperative characterization of baseline EEG recordings for risk stratification of post-anaesthesia care unit delirium. *Journal of Clinical Anesthesia* 2023; **86**: 111058.
76. Kornfeld DS, Heller SS, Frank KA, Edie RN, Barsa J. Delirium after coronary artery bypass surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1978; **76**(1): 93-6.
77. Tan MC, Felde A, Kuskowski M, Ward H, Kelly RF, Adabag AS, Dysken M. Incidence and predictors of post-cardiotomy delirium. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2008; **16**(7): 575-83.
78. Akeju O, Song AH, Hamilos AE, Pavone KJ, Flores FJ, Brown EN, Purdon PL. Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. *Clin Neurophysiol* 2016; **127**(6): 2414-22.

79. Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk Factors for Delirium at Discharge: Development and Validation of a Predictive Model. *Archives of Internal Medicine* 2007; **167**(13): 1406-13.
80. Culley DJ, Flaherty D, Fahey MC, Rudolph JL, Javedan H, Huang C-C, Wright J, Bader AM, Hyman BT, Blacker D, Crosby G. Poor Performance on a Preoperative Cognitive Screening Test Predicts Postoperative Complications in Older Orthopedic Surgical Patients. *Anesthesiology* 2017; **127**(5): 765-74.
81. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl International* 2017; **114**(7): 110-7.
82. Bokil H, Andrews P, Kulkarni JE, Mehta S, Mitra PP. Chronux: A platform for analyzing neural signals. *Journal of Neuroscience Methods* 2010; **192**(1): 146-51.
83. Cornelissen L, Kim S-E, Purdon PL, Brown EN, Berde CB. Age-dependent electroencephalogram (EEG) patterns during sevoflurane general anesthesia in infants. *eLife* 2015; **4**: e06513.
84. Mandrekar JN. Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *Journal of Thoracic Oncology* 2010; **5**(9): 1315-6.
85. von Dincklage F, Jurth C, Schneider G, P SG, Kreuzer M. Technical considerations when using the EEG export of the SEDLine Root device. *J Clin Monit Comput* 2021; **35**(5): 1047-54.
86. Stoops S, Kovac A. New insights into the pathophysiology and risk factors for PONV. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2020; **34**(4): 667-79.
87. Barry RJ, De Blasio FM. EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting remain in healthy ageing. *Biol Psychol* 2017; **129**: 293-304.
88. Dustman RE, Shearer DE, Emmerson RY. EEG and event-related potentials in normal aging. *Progress in Neurobiology* 1993; **41**(3): 369-401.
89. Williamson PC, Merskey H, Morrison S, Rabheru K, Fox H, Wands K, Wong C, Hachinski V. Quantitative electroencephalographic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects. *Arch Neurol* 1990; **47**(11): 1185-8.
90. Concas A, Santoro G, Mascia MP, Serra M, Sanna E, Biggio G. The general anesthetic propofol enhances the function of gamma-aminobutyric acid-coupled chloride channel in the rat cerebral cortex. *J Neurochem* 1990; **55**(6): 2135-8.
91. Flores FJ, Hartnack KE, Fath AB, Kim SE, Wilson MA, Brown EN, Purdon PL. Thalamocortical synchronization during induction and emergence from propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; **114**(32): E6660-e8.
92. Touchard C, Carttailler J, Levé C, Serrano J, Sabbagh D, Manquat E, Joachim J, Mateo J, Gayat E, Engemann D, Vallée F. Propofol Requirement and EEG Alpha Band Power During General Anesthesia Provide Complementary Views on Preoperative Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci* 2020; **12**: 593320.
93. Carttailler J, Touchard C, Parutto P, Gayat E, Paquet C, Vallée F. Brain fragility among middle-aged and elderly patients from electroencephalogram during induction of anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2021; **38**(12): 1304-6.
94. Plummer GS, Ibalá R, Hahm E, An J, Gitlin J, Deng H, Shelton KT, Solt K, Qu JZ, Akeju O. Electroencephalogram dynamics during general anesthesia predict the later incidence and duration of burst-suppression during cardiopulmonary bypass. *Clin Neurophysiol* 2019; **130**(1): 55-60.
95. Shao YR, Kahali P, Houle TT, Deng H, Colvin C, Dickerson BC, Brown EN, Purdon PL. Low Frontal Alpha Power Is Associated With the Propensity for Burst Suppression: An Electroencephalogram Phenotype for a "Vulnerable Brain". *Anesth Analg* 2020; **131**(5): 1529-39.

96. Hesse S, Kreuzer M, Hight D, Gaskell A, Devari P, Singh D, Taylor NB, Whalin MK, Lee S, Sleight JW, García PS. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanaesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *Br J Anaesth* 2019; **122**(5): 622-34.
97. Tanabe S, Mohanty R, Lindroth H, Casey C, Ballweg T, Farahbakhsh Z, Krause B, Prabhakaran V, Banks MI, Sanders RD. Cohort study into the neural correlates of postoperative delirium: the role of connectivity and slow-wave activity. *British Journal of Anaesthesia* 2020; **125**(1): 55-66.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marie Josefine Pollak, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prä- und intraoperative EEG-Signaturen bei Patient*innen über 70 Jahren mit postoperativem Delir nach elektiven Eingriffen/ Pre- and intraoperative EEG signatures in patients over 70 years with post operative delirium after elective surgery 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer

unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 18.08.2024

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Zunächst gilt mein großer Dank den Patient*innen, die sich bereiterklärt haben, durch Ihre Teilnahme an dieser Studie uns in unserem Forschungsvorhaben zu unterstützen und uns ihr Vertrauen geschenkt haben.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei meiner Erstbetreuerin PD. Dr. med. Susanne Koch für das Vertrauen und die Überlassung dieses Forschungsthema bedanken. Sie war bei jeglichen Fragen und Problemen meinerseits immer ansprechbar und ermöglichte es mir dadurch, diese Arbeit zu einem Ende zu bringen.

Daneben möchte ich mich gerne bei Dr. Victoria Windmann für die fachliche Betreuung als Zweitbetreuerin.

Ein großer Dank gilt auch dem gesamten ePOD-Studententeam, vor allem Sophie Leroy, Julia Jansche, Marc Dorenbeck und Christin Irrgang für die gute kollegiale Zusammenarbeit zur Datenerhebung für diese große Studie!

Abschließend danke ich meinen Freundinnen und meiner Familie recht herzlich dafür, dass sie mich in den letzten Jahren begleitet haben und mir immer unterstützend zur Seite standen. Vor allem bei meinem Vater und Jenny möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mir diesen Weg ermöglicht haben.

Ein weiterer Dank gilt meinem Bruder, Anton Pollak, welcher mich, wenn ich mit meine Programmierfähigkeiten am Ende war, tatkräftig unterstützte. Zuletzt möchte ich mich bei meinem Partner Emil Grothgar bedanken, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und sich mit einer Engelsgeduld jedes Problem, vor dem ich stand, erklären ließ.

In Gedanken an meine Mutter Katrin Pollak.

Bescheinigung statistische Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Name, Vorname: Pollak, Marie
Emailadresse: marie.pollak@charite.de
Matrikelnummer: 221913
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Susanne Koch
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Anästhesiologie m.S.
operative Intensivmedizin CCM

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Marie Pollak innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 17.02.2021
- Termin 2: 27.01.2023
- Termin 3: 16.06.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Planung der Datenerhebung und Auswahl der Analysemethoden wurden während der Beratung erteilt:

- Auswertung von Mittelwertsunterschieden mittels T-Test, Medianunterschiede mit Mann-Whitney-U-Test.
- Graphische Darstellung von Gruppenunterschieden und Konfidenzintervallen nicht mit denselben Farben machen.
- Bootstrapping für Tests
- Logistische Regression für Prädiktion von Delir

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 16.06.2023


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Reinhardtstr. 58 | D-10117 Berlin

Name der Beraterin: 

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel