

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

DISSERTATION

Einfluss der Überwachung der Narkosetiefe mit dem  
Bispektralen Index auf die postoperative Delirinzidenz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Sabrina Krüger

aus Templin

Datum der Promotion: 27.02.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Das postoperative Delir .....	1
1.1.1	Begrifflichkeit.....	1
1.1.2	Epidemiologie und Bedeutung .....	2
1.1.3	Pathophysiologie.....	2
1.1.4	Risikofaktoren .....	3
1.1.5	Diagnose.....	4
1.1.6	Prävention und Therapie.....	5
1.2	Monitoring der Narkosetiefe .....	7
1.2.1	Bispektraler Index .....	7
1.3	Fragestellung.....	9
<b>2</b>	<b>Patienten und Methodik</b> .....	<b>10</b>
2.1	Studienkonzept.....	10
2.2	Studienpopulation.....	10
2.3	Präoperatives Vorgehen.....	11
2.4	Anästhesie.....	12
2.5	BIS-Monitoring.....	12
2.6	Perioperative Daten.....	15
2.7	Delir-Testung.....	16
2.8	Statistische Methoden .....	17
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
3.1	Studienpopulation.....	19
3.2	BIS-Monitoring.....	21
3.2.1	Patientencharakteristik.....	21
3.2.2	Charakteristik der Anästhesie .....	22
3.3	Postoperatives Delir .....	23
3.3.1	Patientencharakteristik.....	23
3.3.2	Anästhesie .....	24
3.4	BIS und postoperatives Delir .....	25
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>29</b>
4.1	BIS-Monitoring und postoperatives Delir .....	29

4.2	Postoperatives Delir .....	31
4.3	Grenzen des Bispektralen Index .....	32
4.3.1	Anästhetika .....	33
4.3.2	Equipment bedingte Defizite .....	35
4.3.3	Muskelaktivität und Muskelrelaxation.....	36
4.3.4	Neurologische Erkrankungen.....	36
4.3.5	Besondere klinische Bedingungen.....	37
4.3.6	Konsequenzen .....	37
4.4	Methodenkritik .....	38
4.4.1	BIS-Monitoring .....	38
4.4.2	Delirtestung.....	38
4.4.3	Anästhesie .....	39
4.5	Klinische Relevanz .....	40
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>55</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>56</b>
<b>10</b>	<b>Publikation im Rahmen der Dissertation.....</b>	<b>57</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>58</b>

## Abstrakt

**Hintergrund:** Das postoperative Delir, als eine häufige Komplikation insbesondere bei älteren Patienten, ist assoziiert mit einem schlechten Outcome. Das Konzept der prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren in der multifaktoriellen Ätiologie des Delirs, eingeführt von Inouye und Charpentier, ist weitreichend akzeptiert. Die wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren im perioperativen Setting sind der operative Eingriff und die Anästhesie. Bei eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten erscheint die Prävention als die beste Option. So kann ein Neuromonitoring während der Narkose die Genesung der Patienten verbessern. Der Bispektrale Index (BIS) als eines der meist verwendeten Instrumente der EEG-Analyse, gibt die Narkosetiefe als einen einzelnen Wert an. Daher ermöglicht ein BIS-Monitoring eine Optimierung der Narkose, um diese weder zu tief noch zu flach auszurichten. Ein Zusammenhang zwischen dem Delir und der Tiefe einer Sedierung, gemessen mittels BIS, konnte bereits belegt werden.

Das Ziel dieser prospektiven, randomisierten klinischen Studie ist es aufzuzeigen ob eine BIS-geführte Anästhesie, verglichen mit der konventionellen Narkoseführung, die Inzidenz des postoperativen Delirs bei älteren Patienten reduziert.

**Methoden:** Die Patienten wurden über einen Zeitraum von März 2009 bis Mai 2010 in die Studie eingeschlossen sofern diese mindestens 60 Jahre waren und ihnen ein elektiver Eingriff von gleich bzw. über 60 Minuten bevor stand. 1.277 Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert (n = 638 offen, n = 639 verblindet) und 1.155 (n = 575 offen, n = 580 verblindet) in die finale Analyse einbezogen. Beide erhielten ein intraoperatives Monitoring des Bispektralen Index (BIS). In einer der Gruppen war es den Anästhesisten möglich die BIS-Daten in ihr Anästhesie-Management einzubeziehen, während in der anderen Gruppe die BIS-Monitore abgedeckt waren. Die Delir-Testungen wurden vom ersten bis zum siebenten postoperativen Tag durchgeführt.

**Ergebnisse:** Bei verwendetem BIS-Monitoring wiesen die Patienten eine geringere Inzidenz des postoperativen Delirs auf. Ein postoperatives Delir wurde bei 95 Patienten (16,5 %, 95%-KI: 13,9 % - 20,0 %) in der Interventionsgruppe verglichen mit 124 Patienten (21,4 %, 95%-KI: 18,3 % - 24,9 %) in der Kontrollgruppe (p = 0,035)

## Abstrakt

detektiert. In der multivariaten Analyse sind Episoden tiefer Narkosen (BIS-Werte unter 20) unabhängig prädiktiv für das postoperative Delir ( $p = 0,006$ ; OR = 1,027).

**Schlussfolgerung:** Das Monitoring der Narkosetiefe könnte das intraoperative Anästhesie-Management zukünftig verändern. Es korreliert mit einer geringeren Inzidenz des postoperativen Delirs bei älteren Patienten, womöglich über die Vermeidung sehr tiefer Narkosen. Daher könnte bei Hochrisikopatienten mithilfe des BIS-Monitorings eine Möglichkeit bestehen, einen Faktor in der komplexen Entstehung des Delirs zu beeinflussen.

## Abstract

**Background:** Postoperative delirium in elderly patients is a frequent complication and associated with poor outcome. The aim of this parallel group study was to determine whether monitoring depth of anaesthesia influences the incidence of postoperative delirium.

**Methods:** Patients who were planned for surgery in general anaesthesia expected to last at least 60 min and who were older than 60 yr were included between March 2009 and May 2010. A total of 1.277 patients of a consecutive sample were randomized (n = 638 open, n = 639 blinded) and the data of 1.155 patients were analysed (n = 575 open, n = 580 blinded). In one group, the anaesthesiologists were allowed to use the bispectral index (BIS) data to guide anaesthesia, while in the other group, BIS monitoring was blinded.

**Results:** Delirium incidence was lower in patients guided with BIS. Postoperative delirium was detected in 95 patients (16,5 %) in the intervention group compared with 124 patients (21,4 %) in the control group (p = 0,035). In a multivariate analysis, the percentage of episodes of deep anaesthesia (BIS values < 20) were independently predictive for postoperative delirium (p = 0,006; odds ratio 1,027).

**Conclusions:** Intraoperative neuromonitoring is associated with a lower incidence of delirium, possibly by reducing extreme low BIS values. Therefore, in high-risk surgical patients, this may give the anaesthesiologist a possibility to influence one precipitating factor in the complex genesis of delirium.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ADL</b>	Activity of Daily Living
<b>AMG</b>	Arzneimittelgesetz
<b>APA</b>	American Psychiatric Association
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>AUDIT</b>	Alcohol Use Identification Test
<b>AWR</b>	Aufwachraum
<b>BIS</b>	Bispectral Index
<b>BMI</b>	Body-mass-index
<b>CAM</b>	Confusion Assessment Method
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>DDS</b>	Delirium Detection Score
<b>DRS</b>	Delirium Rating Scale
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EKG</b>	Elektrokardiografie
<b>EMG</b>	Elektromyografie
<b>EQ-5D</b>	EuroQol, Fragebogen zur Lebensqualität
<b>ETAC</b>	End-Tidal Anesthetic-Agent Concentration
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>ICD-10</b>	International Classification of Diseases, 10. Auflage
<b>ICU</b>	Intensive Care Unit
<b>MET</b>	Metabolisches Äquivalent
<b>MMST</b>	Mini Mental Status Test
<b>NRS</b>	Numeric Rating Scale
<b>Nu-DESC</b>	Nursing Delirium Screening Scale
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PONV</b>	Postoperative Nausea and Vomiting
<b>RASS</b>	Richmond Agitation Sedation Scale
<b>RK</b>	Regressionskoeffizient

## Abkürzungsverzeichnis

<b>SOP</b>	Standard Operating Procedure
<b>SR</b>	Suppression Ratio
<b>TIVA</b>	Total Intravenous Anesthesia
<b>WHO</b>	World Health Organization

# 1 Einleitung

## 1.1 *Das postoperative Delir*

### 1.1.1 Begrifflichkeit

Unter einem Delir (Syn. Delirium, delirantes Syndrom, organisches Psychosyndrom; lateinisch *delirium*, *delirare*, „Irresein, Verwirrtheitszustand“, „aus der Furche geraten“) versteht man ein rückbildungsfähiges, akutes Psychosyndrom<sup>1</sup>. Laut Lipowski ist ein Delir ein akutes, schweres, prinzipiell reversibles, organisch bedingtes Psychosyndrom mit Bewusstseinsstörung<sup>2</sup>. Die Charakteristika eines Delirs sind gekennzeichnet durch eine akute Störung und fluktuierenden Verlauf des Bewusstseins, des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit. Ferner können Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus hinzukommen. Weitere Symptome sind die Herabsetzung des abstrakten Denkvermögens und der Konzentration, ein eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis sowie Desorientierung<sup>3,4</sup>. Die Dauer und Schwere eines Delirs sind sehr variabel<sup>3</sup>. In zwei von drei Fällen entwickelt sich ein postoperatives Delir in den ersten zwei Tagen nach der Operation<sup>5,6</sup>. Annähernd die Hälfte der Episoden ist innerhalb von zwei Tagen nach dem Auftreten beendet, während nahezu ein Drittel bis zur Krankenhausentlassung fortbesteht<sup>5,7</sup>.

Anhand psychomotorischer Eigenschaften lässt sich das Delir in vier Kategorien einteilen<sup>8</sup>:

- hyperaktive
- hypoaktive
- gemischte Form (mit hyper- und hypoaktiven Phasen)
- Delir ohne psychomotorische Auffälligkeiten

Das hyperaktive Delir ist durch Symptome charakterisiert, welche von Ruhelosigkeit bis zu dauernder Bewegung und Agitation reichen. Die hypoaktive Form ist durch einen Bewegungsmangel, Spracharmut und Teilnahmslosigkeit gekennzeichnet. Beide werden ergänzt durch eine gemischte Form mit hyperaktiven und hypoaktiven Phasen im Wechsel. Meagher und Kollegen haben Kriterien veröffentlicht, die eine standardisierte Unterscheidung der einzelnen Subtypen zulassen<sup>9</sup>. Die bisher veröffentlichten Prävalenzen der drei Subtypen variieren beträchtlich. Es wird geschätzt,

dass 10-30 % aller Delire der hyperaktiven Form zuzuordnen sind, während etwa 50 % auf die gemischte und 20-40 % auf die hypoaktive Form entfallen<sup>10</sup>.

Das postoperative Delir ist vom Emergence Delir abzugrenzen. Der Begriff Emergence definiert den Übergang von Bewusstlosigkeit zum vollen Wachzustand<sup>11</sup>. Im Unterschied zum postoperativen Delir äußert sich das Emergence Delir unmittelbar nach einer Allgemeinanästhesie und ist für gewöhnlich auf Minuten oder Stunden begrenzt.

### 1.1.2 Epidemiologie und Bedeutung

In Abhängigkeit von der Studie, der Art des operativen Eingriffs und der angewendeten Diagnostik reicht die Inzidenz des Delirs nach operativen Eingriffen von 10 - 70%<sup>12,13</sup>. Bei Patienten, die zusätzlich auf der Intensivstation versorgt werden, liegt sie bei bis zu 80%<sup>14,15</sup>.

Die negativen Folgen eines Delirs sind für den Patienten vielfältig. Aus der Perspektive von Patienten und Angehörigen ist das Delir nach operativen Eingriffen eine unangenehme und beängstigende Komplikation, die sich auch über den Krankenhausaufenthalt hinaus auswirkt. So korreliert das Delir, in Dauer und Schwere, mit erhöhter Morbidität und Mortalität, verlängertem Krankenhausaufenthalt, erhöhten Behandlungskosten und einer persistierenden Verschlechterung kognitiver Funktionen<sup>14,16-20</sup>.

### 1.1.3 Pathophysiologie

Die Genese eines postoperativen Delirs ist ein multifaktorieller Prozess. Sowohl prädisponierende als auch präzipitierende Faktoren tragen zur Entstehung eines Delirs bei<sup>21</sup>.

Allerdings bleibt die zugrundeliegende Pathophysiologie des Delirs bisher wenig verstanden<sup>14,20,22,23</sup>. Inflammatorische Prozesse, cholinerge Dysfunktionen sowie ischämische Läsionen konnten in der Pathophysiologie des Delirs identifiziert werden<sup>24-26</sup>. So basiert eine Hypothese zur Pathogenese auf einem Ungleichgewicht des Neurotransmittersystems, insbesondere auf einer reduzierten Aktivität von Acetylcholin<sup>27</sup>. Diese stützt sich u. a. auf die Beobachtung, dass der Gebrauch anticholinergere Medikamente das Risiko eines Delirs erhöht<sup>28</sup>. Neben Acetylcholin

## Einleitung

werden Dopamin, Serotonin und Noradrenalin am häufigsten mit der Entstehung des Delirs in Verbindung gebracht<sup>29</sup>.

Neuropathologische Studien bei deliranten Patienten weisen auf eine Beteiligung zerebraler Läsionen in verschiedenen Regionen des Gehirns hin. Dies schließt die Basalganglien, den präfrontalen Kortex, den Thalamus und den Hippocampus ein<sup>29,30</sup>.

Inflammatorische Kaskaden werden ebenfalls mit der Entstehung eines Delirs in Verbindung gebracht. Auch für erhöhte Spiegel an Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin konnte eine Assoziation zum Delir gefunden werden<sup>31-33</sup>.

### 1.1.4 Risikofaktoren

Ein allgemein anerkanntes Konzept zur multifaktoriellen Ätiologie des Delirs unterscheidet zwischen prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren, welche die Entstehung eines Delirs beeinflussen<sup>21</sup>. Die prädisponierenden Faktoren sind dabei die vorbestehenden Risikofaktoren des Patienten. Davon unterscheiden sich die präzipitierenden Faktoren, die als zusätzliche Einflüsse, d. h. als neu auftretende perioperative Belastungen einwirken. Das Risiko ein Delir zu entwickeln ergibt sich aus der Kombination von prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren. Eine Auflistung dieser Faktoren, kürzlich in einem Review zusammengestellt, findet sich in Tabelle 1.1<sup>34</sup>. Die am häufigsten zitierten prädisponierenden Faktoren sind das Alter des Patienten, eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit, sensorische Beeinträchtigung, sowie Vorerkrankungen<sup>21,34</sup>.

Wichtige präzipitierende Risikofaktoren des postoperativen Delirs sind sowohl der operative Eingriff selbst, als auch die Allgemeinanästhesie.

## Einleitung

Tabelle 1.1: Risikofaktoren für das postoperative Delir, basierend auf Inouye<sup>21</sup> und Dasgupta und Dumbrell<sup>35</sup>

prädisponierende Faktoren	präzipitierende Faktoren
Alter	Operativer Eingriff
Demenz oder kognitive Beeinträchtigung	Aufnahme auf die Intensivstation
Depression	Medikamente: Hypnotika, Benzodiazepine, Opiode
Einnahme von Psychopharmaka	Postoperative Komplikationen: Infektionen, Fieber oder Hypothermie, Schock, Anämie, Hypoxie, Dehydrierung
Komorbidität	Neurologische Erkrankungen: Hirninfarkt, Meningitis, Enzephalitis
Seh- und Hörschwäche	Schmerz
ASA-Klassifikation*	Schlafmangel
Alkoholabusus*	Emotionaler Stress
Nikotinabusus*	

\* unzureichende Datenlage

### 1.1.5 Diagnose

Die Diagnose ist der erste und wichtigste Schritt im klinischen Management des Delirs. Das postoperative Delir bleibt jedoch ohne eine standardisierte Testung oft unerkannt<sup>36,37</sup>. Die Zahl der nicht erkannten Delire wird mit bis zu 66 % beschrieben<sup>38-40</sup>. Die Definition des Delirs erfolgt anhand zweier Klassifikationssysteme<sup>41</sup>:

- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage (DSM-IV), herausgegeben von der American Psychiatric Association (APA)<sup>42</sup>
- International Classification of Diseases, 10. Auflage (ICD-10), herausgegeben von der Weltgesundheitsorganisation (WHO)<sup>3</sup>

## Einleitung

Im DSM-IV der American Psychiatric Association sind folgende Kriterien für ein Delir definiert (alle vier Kriterien müssen erfüllt sein)<sup>42</sup>:

- Störung des Bewusstseins und insbesondere der Aufmerksamkeit
- Änderungen der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung)
- akuter Beginn und fluktuierender Verlauf
- Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors

Die Diagnostik des Delirs nach DSM-IV und ICD-10 ist jedoch zeitlich und inhaltlich sehr aufwändig und deshalb für den Routineeinsatz im postoperativen Setting im Aufwachraum, auf der Intensivstation oder auf einer chirurgischen Station wenig geeignet. Validierte, zur kontinuierlichen Erfassung eines Delirs geeignete Messinstrumente bieten hingegen eine praktikable Alternative. Mit der Confusion Assessment Method (CAM)<sup>4</sup>, der Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)<sup>43</sup> und dem Delirium Detection Score (DDS)<sup>44</sup> seien hier nur einige genannt.

Der Nutzen von systematischen Monitoring-Instrumenten ist weithin wissenschaftlich belegt und deren Einsatz in Leitlinien empfohlen<sup>41,45</sup>.

### 1.1.6 Prävention und Therapie

Präventive Maßnahmen sind der Schlüssel zu einem effektiven Delir-Management. Die zumeist nicht-medikamentösen Präventionsstrategien haben das Ziel, die präzipitierenden Risikofaktoren zu reduzieren. Mehrere Studien konnten aufzeigen, dass eine Verringerung dieser Faktoren zu einer Verminderung der Delirinzidenz führt<sup>46-55</sup>. Eine der ersten erfolgreichen Studien zur Prävention des Delirs bei älteren Patienten wurde von Inouye und Kollegen veröffentlicht<sup>54</sup>. Mittels frühzeitiger Mobilisation, minimiertem Gebrauch an Psychopharmaka, der Prävention von Schlafmangel, Volumenmangeltherapie sowie dem Einsatz von Seh- und Hörhilfen konnte die Delirinzidenz reduziert werden. Eine randomisierte klinische Studie an Patienten mit Hüftfrakturen bestätigt die Effektivität einer solchen Mehrkomponenten-Intervention<sup>55</sup>. In dieser Studie konnte mit Hilfe einer solchen Intervention ein Drittel der Delire verhindert und die Zahl an schweren Fällen um 50 % reduziert werden.

Um die Delirinzidenz zu senken, sollten schließlich prädisponierende Faktoren präoperativ erkannt und präzipitierende Faktoren überwacht bzw. optimiert werden<sup>12</sup>.

## Einleitung

Im Folgenden sind die Maßnahmen zur nicht-medikamentösen Delir-Prävention zusammengefasst:

- Reorientierung (Uhr/Kalender in Sichtweite)
- Kommunikation (Situation erklären, Brille/Hörgerät reichen)
- kognitive Stimulation (Radio/Hörbuch, Rätsel, Ansprache durch Verwandte)
- frühe Mobilisation und Physiotherapie, frühzeitige Ernährung
- Wiederherstellen der Autonomie (Blasen- und Darmfunktion, Essen/Trinken)
- Analgesie
- Oxygenierung (Atemtraining, ggf. O<sub>2</sub>-Zufuhr)
- Wasser-/Elektrolythaushalt und Blutzuckerentgleisungen ausgleichen
- Schlaf-Wach-Rhythmus aufrecht erhalten
- Vermeidung/Reduzierung psychotroper (anticholinerg) Medikamente
- kurze präoperative Nüchternheit
- Vermeidung zu tiefer Sedierung

Die Früherkennung und zeitnahe Therapie des Delirs ist neben der Prävention essentiell um Dauer, Schwere und die negativen Folgen des postoperativen Delirs zu reduzieren<sup>46,51,54</sup>. Naughton und Kollegen konnten zeigen, dass die Einführung eines Früherkennungs- und Managementprotokolls die Prävalenz des Delirs und die Krankenhausverweildauer verringern konnte<sup>47</sup>.

Die möglichst frühzeitige Therapie des Delirs umfasst zum einen das Management der Ursachen, wie Antibiotikatherapie und Flüssigkeitssubstitution, zum anderen eine symptomorientierte Behandlung. In der symptomorientierten Therapie wird der Einsatz von Antipsychotika von verschiedenen internationalen Leitlinien befürwortet<sup>41,45,56-62</sup>. Laut aktueller S3-Leitlinie werden zur symptomorientierten Therapie des Delirs die folgenden Substanzen empfohlen<sup>41,63</sup>:

- Agitation: Benzodiazepine
- Produktiv-psychotische Symptome: Haloperidol, Risperidon, Olanzapin

Obwohl verschiedene Leitlinien den Einsatz von Antipsychotika empfehlen, ist dieser jedoch aufgrund fehlender Evidenz noch immer umstritten<sup>22</sup>.

### **1.2 Monitoring der Narkosetiefe**

Ein entscheidender Faktor für eine adäquate Allgemeinanästhesie ist die noch immer limitierte Beurteilung des Bewusstseinsniveaus<sup>64</sup>. Gegenwärtig wird die Narkosetiefe primär anhand klinischer Parameter eingeschätzt. Bekannte Anzeichen für eine inadäquate Allgemeinanästhesie, welche sich entwickeln als Antwort auf Stress und Schmerz, sind Bewegung, gesteigerte Atmung, eine gesteigerte Herzfrequenz und ein erhöhter Blutdruck<sup>65</sup>. Rundshagen und Kollegen weisen darauf hin, dass die Narkoseführung mit einem Neuromonitoring zu einer geringeren Abweichungen vom definierten Ziel führen als allein die klinische Beurteilung<sup>66</sup>. Monitore zur Anzeige der Narkosetiefe, basierend auf Daten der Elektroenzephalografie, sind mit dem Ziel das Outcome der Patienten zu verbessern entwickelt worden. Weit verbreitet ist hier neben SEDLine (Masimo, Irvine/Kalifornien) und Narcotrend (MonitorTechnik, Bad Bramstedt) der BIS-Monitor von Covidien (Mansfield/Massachusetts).

#### **1.2.1 Bispektraler Index**

Der Bispektrale Index (BIS) basiert auf dem Elektroenzephalogramm (EEG) und gibt die Narkosetiefe in einem einzelnen Wert wieder. 1992 wurde der Bispektrale Index erstmals vorgestellt und 1996 als EEG-basiertes Monitoring-Verfahren von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Überwachung der Narkosetiefe zugelassen<sup>67</sup>. Als einer der ersten EEG-Indices wurde BIS zu einem der meist verwendeten Instrumente für die EEG-Analyse<sup>68</sup>. BIS-Werte reichen von 0 (isoelektrisches EEG) bis 100 (wacher Patient) und korrelieren mit der Sedierung und Hypnose. Werte im Bereich von 40-60 werden als adäquat für einen chirurgischen Eingriff erachtet<sup>69</sup>. Der Bispektrale Index kann helfen, eine Narkose weder zu tief noch zu flach auszurichten<sup>69,70</sup>.

Einige größere Studien haben den Zusammenhang zwischen niedrigen BIS-Werten und der Mortalität nach nicht-kardiologischen Eingriffen untersucht. Monk und Kollegen konnten mit 1.046 untersuchten Patienten, eine tiefe Narkose, definiert mit kumulativen BIS-Werten unter 45, als einen unabhängigen Prädiktor der Ein-Jahres-Mortalität benennen<sup>71</sup>. Umfangreiche Daten, von Kertai und Kollegen, konnten ebenfalls eine Verbindung zwischen der Kumulation von BIS-Werten unter 45 mit der postoperativen Mortalität belegen<sup>72,73</sup>. Lindholm und Kollegen berichten ihrerseits von einem Zusammenhang zwischen niedrigen BIS-Werten und der Ein-Jahres-Mortalität bei

## Einleitung

4.087 Patienten<sup>74</sup>. Die Ergebnisse einer Studie an 2.463 Patienten deuten darauf hin, dass ein BIS-Monitoring und die Vermeidung von BIS-Werten unter 40 für mehr als fünf Minuten assoziiert sind mit einem verbesserten Outcome und verringerter Morbidität<sup>75</sup>.

Der Anästhetikabedarf variiert stark von Person zu Person. Dabei ist es die Aufgabe der Anästhesiologen einzuschätzen, was eine adäquate Anästhesie für jeden individuellen Patienten ausmacht. Gerade mit Berücksichtigung des Alters, des Gewichtes und der eingenommenen Medikamente, ist es nicht möglich den Anästhetikabedarf jedes einzelnen Patienten genau zu prognostizieren<sup>76</sup>. Zudem kann sich die richtige Dosierung oder Konzentration für einen Patienten in einer Situation als überhöht, für denselben Patienten in einer anderen Situation jedoch als angemessen erweisen<sup>77-80</sup>. Aus diesen Umständen heraus erscheint ein Parameter zur Unterstützung der Narkoseführung hilfreich und durchaus sinnvoll. Es eröffnet sich hierbei die Möglichkeit die Wirkung der Medikamente zusätzlich zu gängigen Vitalparametern zu beobachten. Laut Glass und Kollegen besteht ein Zusammenhang zwischen EEG-Werten und der Konzentration von inhalativen Anästhetika und Propofol<sup>81</sup>. So weisen mehrere Studien darauf hin, dass ein Titrieren der Anästhetika anhand von EEG-Werten, wie dem Bispektralen Index, helfen kann den Medikamentenverbrauch zu reduzieren<sup>82-85</sup>. Gemäß Fedorow und Grocott können durch die Anwendung von BIS zur Titrierung der Anästhetika unnötige Anhebungen der Narkosetiefe und mögliche neurotoxische Effekte insbesondere bei vulnerablen Patienten vermieden werden<sup>86</sup>.

Die intraoperative Wachheit (engl.: awareness), definiert als das Erleben und das ausdrückliche Erinnern an Sinneseindrücke während einer Operation<sup>87</sup>, tritt bei bis zu einem Prozent der Hoch-Risiko-Patienten auf<sup>88-90</sup>. In einer großen, prospektiven Multicenter-Studie wurden zuletzt Patienten mit einem hohen Risiko für diese Komplikation untersucht<sup>91</sup>. Hinsichtlich der Prävention intraoperativer Wachheit wurde die Bestimmung der endexpiratorischen Konzentration des Narkotikums (ETAC) mit der Anwendung des Bispektralen Index verglichen. Im Ergebnis konnte die hypothetisch angenommene Überlegenheit des BIS-Monitorings jedoch nicht belegt werden.

Mit Blick auf die Mortalität und Anästhetikadosierung, erwies sich das Monitoring der Narkosetiefe anhand des BIS-Systems bereits mehrfach als hilfreich. Es konnte vielfach ein Zusammenhang zwischen intraoperativ niedrigen BIS-Werten, erhöhter Mortalität und schlechtem Langzeit-Outcome belegt werden<sup>71-75,92</sup>. Weiterhin liegen bereits Studienergebnisse für den Nutzen des BIS-Monitorings bei der Durchführung einer Sedierung vor. Bei einer leichten Propofol-Sedierung konnte, im Vergleich zu einer

tiefen, die Prävalenz des Delirs um 50 Prozent gesenkt werden<sup>93</sup>. Die Ergebnisse von Plaschke und Kollegen konnten eine Korrelation niedriger BIS-Werte mit einem gehäuftem Auftreten des Delirs bestätigen<sup>94</sup>.

Mit dem Wissen um den Einfluss der Tiefe einer Sedierung auf die Delirinzidenz und der Annahme der Sedierung als möglichen präzipitierenden Faktor in der Entstehung des Delirs, eröffnet sich die Möglichkeit die Tiefe einer Sedierung, mittels prozessierten Elektroenzephalogramms, wie dem Bispektralen Index, überwachen und steuern zu können.

### **1.3 Fragestellung**

Als eine der häufigsten Komplikationen nach einem operativen Eingriff kann das Delir als ein Zusammenspiel aus prädisponierenden und präzipitierenden Einflussfaktoren verstanden werden<sup>21,95</sup>. Um mithilfe präventiver Maßnahmen die Delirinzidenz und damit deren negative Folgen zu reduzieren, gilt es, die benannten präzipitierenden Faktoren zu minimieren<sup>46-55</sup>. Zentrale präzipitierende Risikofaktoren des postoperativen Delirs sind sowohl der operative Eingriff als auch die Allgemeinanästhesie. Unter Betrachtung der Sedierung bzw. der Tiefe der Sedierung als möglichen präzipitierenden Faktor in der Entstehung des Delirs<sup>93,94</sup>, könnte sich die Möglichkeit eröffnen, mittels eines prozessierten Elektroenzephalogramms, wie dem Bispektralen Index, die Tiefe einer Sedierung kontrollieren sowie regulieren zu können und damit möglicherweise Einfluss auf die Delirinzidenz zu nehmen.

Daher soll diese prospektive randomisierte klinische Studie aufzeigen, ob ein Monitoring der Narkosetiefe mit dem Bispektralen Index (BIS), im Vergleich zu einer konventionellen Narkoseführung, die Inzidenz des postoperativen Delirs bei älteren Patienten verringert.

## **2 Patienten und Methodik**

### **2.1 Studienkonzept**

Dieser prospektiven, randomisierten, klinischen Studie lag das Ziel zugrunde, die intraoperative Narkosetiefe und ihren Einfluss auf die Inzidenz postoperativer Delire zu erfassen. Die Studie wurde an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, auf dem Campus Virchow Klinikum (CVK) und dem Campus Mitte (CCM) zwischen März 2009 und Mai 2010 durchgeführt. Das Follow-up erfolgte bis August 2010. Genehmigt wurde die Studie durch die unabhängige Ethikkommission der Charité.

### **2.2 Studienpopulation**

Die Patienten wurden in die Studie aufgenommen, sofern alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung, charakterisiert durch einen Punktwert unter 24 im Mini-Mental-Status-Test (MMST), wurden ausgeschlossen. Das operative Prozedere umfasste Eingriffe der Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Mund-Kiefer-Gesichts- und Gefäßchirurgie, sowie aus der Orthopädie, Gynäkologie und Urologie.

Es wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Elektive Operation mit einer voraussichtlichen Dauer von mindestens 60 Minuten
- Alter gleich bzw. über 60 Jahre
- Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss der Patienten:

- Dementielle Erkrankung bzw. kognitive Beeinträchtigung
- Alleinige Durchführung einer Regionalanästhesie
- Teilnahme an einer anderen Studie innerhalb eines Monats vor Einschluss oder die geplante Teilnahme innerhalb einer Woche nach der Operation
- Mangelnde deutsche Sprachkenntnisse

- Notwendigkeit eines unverblindeten BIS-Monitorings (z. B. bei intraoperativer Awareness in der Anamnese)
- Vollnarkose innerhalb des letzten Monats
- Unterbringung in einer Einrichtung auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Mitarbeiter der Charité

### **2.3 Präoperatives Vorgehen**

Im Rahmen der Rekrutierung erhielt jeder Patient ein Pseudonym. Die weitere Patientendokumentation und Speicherung von Patientendaten wurde ausschließlich pseudonymisiert durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte elektronisch, basierend auf der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA I/II vs. III/IV) und der Eingriffslokalisierung (intrathorakal/intraabdominell vs. andere) in zwei Gruppen: die BIS-offene und die BIS-verblindete Gruppe (Kontrollgruppe). In der einen Gruppe wurde die Anästhesie mit einem verblindeten BIS-Monitoring durchgeführt, während es in der anderen Gruppe dem jeweiligen Anästhesisten möglich war, die BIS-Daten einzusehen. Die Anästhesisten, welche die Patienten der BIS-offenen Gruppe versorgten, erhielten im Vorfeld Instruktionen zum Umgang mit dem Bispektralen Index. Diese Anästhesisten blieben für die Dauer der Studie in der BIS-offenen Gruppe. Demnach arbeitete die eine Gruppe der Anästhesisten stets mit dem BIS-Monitoring, während die andere Gruppe das Monitoring zu keinem Zeitpunkt verwendete. Damit sollten systematische Fehler durch Lerneinflüsse vermieden werden<sup>96,97</sup>. Demnach erfolgte nach der Randomisierung der Patienten die Sichtung des OP-Planes hinsichtlich der geplanten Anästhesisten. In dem Fall, dass der bereits geplante Anästhesist der jeweiligen Gruppe zugehörig war, änderte sich nichts. War dies nicht der Fall, dann wurde der OP-Plan durch den OP-Koordinator angepasst. Dieser prüfte die Anästhesisten der jeweiligen benachbarten OP-Säle, bis ein geeigneter Tauschpartner gefunden war. Unmittelbar vor der Operation wurden die Patienten nach ihrer letzten Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, sowie nach ihrem Durst- und Hungerempfinden anhand der Numeric Rating Scale (NRS) befragt.

## **2.4 Anästhesie**

Das prä-, peri- und postoperative Management erfolgte für alle Patienten nach den Standard Operating Procedures (SOPs) der Charité - Universitätsmedizin Berlin<sup>98</sup>. Die Prämedikation wurde, wie von Radtke und Kollegen beschrieben, gemäß den SOPs verordnet<sup>99</sup>. Zur Einleitung der jeweiligen Anästhesie kamen Thiopental, Propofol oder Etomidate (in Abhängigkeit von der Indikation) in Kombination mit Fentanyl oder Remifentanyl zum Einsatz. Es folgte ein neuromuskulärer Block zur Erleichterung der anschließenden Intubation. Die Narkosen wurden anhand einer totalintravenösen oder volatilen Anästhesie (Desfluran, Sevofluran, Isoflurane) aufrechterhalten. Die Patienten erhielten Distickstoffmonoxid (N<sub>2</sub>O) nach Ermessen des jeweiligen Anästhesisten. Die Anästhesisten entschieden zudem frei über eine intraoperative Verwendung von Opioiden und Muskelrelaxanzien. In Hinblick auf das postoperative Schmerzmanagement wurden in der Regel, bei einer Allgemeinanästhesie ohne Regionalanästhesie, intraoperativ Nicht-Opiode (wie Paracetamol 1g/100ml und/oder Metamizol 1-2g/100ml) 30 Minuten vor Operationsende verabreicht. Bei großen Eingriffen wie z. B. einer Gastrektomie, einer Leberteilresektion oder einer Thorakotomie, wurden 30 Minuten vor Operationsende Opiode (Piritramid oder Morphin 0,05-0,1 mg/kg) in Kombination mit Nicht-Opioiden gegeben. Im Aufwachraum (AWR) wurde bei NRS über vier eine Schmerzmedikation in Form von Opioiden und Nicht-Opioiden durch die Pflege verabreicht.

## **2.5 BIS-Monitoring**

Im Rahmen der Studie lag neben der Delir-Testung ein Schwerpunkt auf dem intraoperativen Monitoring des Bispektralen Index (BIS). Neben der standardisierten Therapie der Klinik wurde daher bei allen Patienten eine BIS-Messung vorgenommen. Die Messung und Aufzeichnung der BIS-Werte wurde mit Hilfe des BIS-Monitors der Firma Aspect Medical Systems (jetzt Covidien, Mansfield/Massachusetts) durchgeführt.

Der Bispektrale Index ist ein komplexer Parameter, der sich aus einer Kombination mehrerer Subparameter u. a. der Zeitdomäne und der Frequenzdomäne zusammensetzt. So umfasst der Bispektrale Index Daten der bispektralen und der konventionellen Frequenz/Power-Analyse des EEGs. Nach einer initialen Digitalisierung

des abgeleiteten, verstärkten und anschließend analog gefilterten EEG-Signals wird der Bispektrale Index mit Hilfe mehrerer Analyseschritte berechnet (Abbildung 2.1). Zuerst werden durch einen EEG-Vorprozessor das EEG-Signal in 2-Sekundenabschnitte unterteilt und Segmente markiert, die Artefakte oder einen supprimierten Wellenablauf enthalten. Diese Segmente werden von der Weiterverarbeitung ausgeschlossen. Speziell werden vom System EKG-, Schrittmacher- und Augenbewegungsartefakte eliminiert. Danach erfolgt die Fast-Fourier-Transformation und Berechnung der spektralen und bispektralen Subparameter. Die Fourier-Transformation (FT) ermöglicht die Zerlegung eines gegebenen komplexen Signals in seine Einzelkomponenten, die Fourier-Serien. Die FT dient der Umwandlung der Roh-EEG-Daten in das so genannte Energie- oder Powerspektrum des EEGs. Im Powerspektrum sind die Amplituden in Abhängigkeit von der Frequenz dargestellt. Bei den Subparametern handelt es sich um die Relative Beta-Ratio (einem Parameter aus dem Powerspektrum, Frequenzdomäne), die SyncFastSlow (aus der Bispektralen Analyse hergeleitet) und die Suppression Ratio (Zeitdomäne)<sup>68</sup>. Die Relative Beta-Ratio quantifiziert hochfrequente Komponenten und errechnet sich als logarithmisches Verhältnis aus der Leistung der Spektren von 40-47 Hz und 11-20 Hz. Die SyncFastSlow quantifiziert den Grad der Phasenkopplung. Und die Suppression Ratio beschreibt den Anteil an Suppression während einer Phase Burst Suppression. Das Muster der Burst Suppression ist gekennzeichnet durch kurzzeitige Aktivitäten des Kortex, die von Phasen weitgehender bis totaler Suppression der Hirnrindentätigkeit unterbrochen werden. Die genaue Zusammensetzung des Algorithmus und die Gewichtung, mit der die Ergebnisse der einzelnen Komponenten in den endgültigen BIS-Wert hineinfließen, sind geheim und urheberrechtlich geschützt (Eigentum der Firma Covidien). Letztendlich wird ein numerischer Wert zwischen 0 und 100 prozessiert, dem klinische Korrelate (Tabelle 2.1) zugeordnet sind.

## Patienten und Methodik

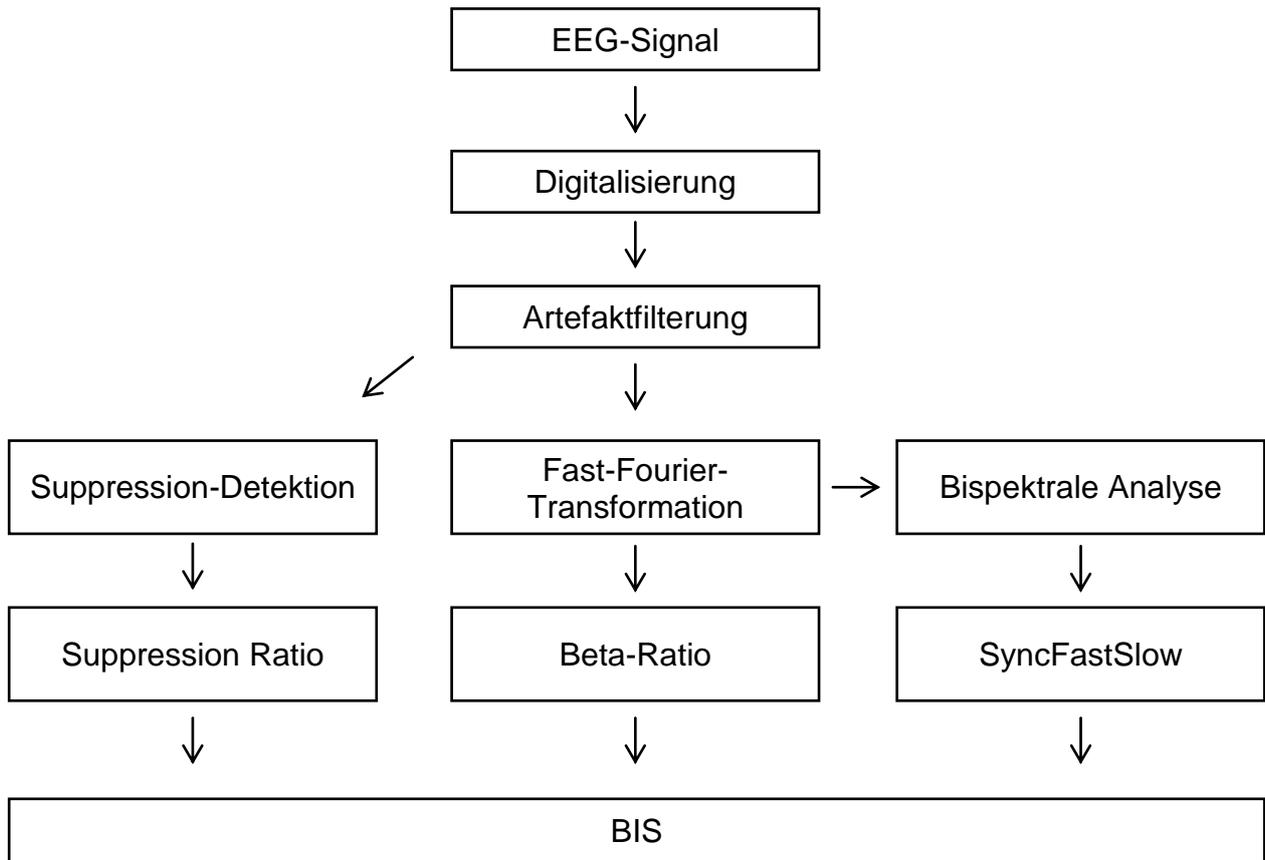


Abbildung 2.1: Flow-Chart zur Ermittlung des Bispektralen Index<sup>100</sup>

Tabelle 2.1: BIS-Werte und zugehöriger Hypnosegrad

Anästhetikadosis/ Narkosetiefe	Vigilanz/Hypnosegrad	BIS-Wert
	Wachheit	100-90
	Müdigkeit/Sedierung	89-70
	Sedierung/oberflächliche Anästhesie	69-61
	Allgemeinanästhesie	60-40
	tiefe Allgemeinanästhesie	<40
	Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie	0

Im Zuge der Anästhesievorbereitung erfolgte die Anbringung von bilateralen BIS-Elektroden, wie vom Hersteller empfohlen, auf die Stirn des Patienten. Die Ableitung der BIS-Werte erfolgte von Anästhesiebeginn bis -ende. Aufgezeichnet wurden während der Anästhesie die Mittelwerte innerhalb einer Minute. In der Auswertung wurden anschließend die Mittelwerte mit Standardabweichung sowohl in absoluten Zahlen als auch in Prozent verwendet. Die aufgezeichneten Daten wurden direkt vom BIS-Monitor auf die PC-Software Rugloop übertragen und abgespeichert. Manuelle Aufzeichnungen bezüglich der Narkose und Daten des internen Speichers des BIS-Monitors wurden alternativ herangezogen, wenn die Computerdaten Unvollständigkeiten aufwiesen.

In der BIS-verblindeten Gruppe wurden die Monitore während der gesamten Aufzeichnung abgedeckt, so dass sie für die Anästhesisten nicht einsehbar waren. Den Anästhesisten der BIS-offenen Gruppe war es, im Unterschied zur BIS-verblindeten Gruppe, möglich, die BIS-Daten in das Anästhesiemanagement einzubeziehen. Eine Eröffnung des verblindeten Monitors war erlaubt, wenn es im Rahmen der Patientensicherheit aus Sicht des jeweiligen Anästhesisten als notwendig empfunden wurde.

Die verwendeten Materialien, die bilateralen BIS-Elektroden und die BIS-Monitore wurden von Aspect Medical Systems zur Verfügung gestellt.

### **2.6 Perioperative Daten**

Neben dem intraoperativen BIS-Monitoring wurden perioperativ zusätzliche Daten aus dem Anästhesie- und dem Aufwachraum-Protokoll übernommen. Die Protokolle wurden von den jeweils verantwortlichen Anästhesisten ausgefüllt. Zu den übernommenen Daten gehören:

- O<sub>2</sub>-Sättigung und Blutdruck präoperativ
- PONV-Score (Postoperative Nausea and Vomiting)
- ASA-Status
- Aktuelle Medikation
- Dringlichkeit des Eingriffs

- Dauer der Narkose
- Dauer des operativen Eingriffs
- Intraoperative Volumengabe
- Verabreichte Medikamente intra- und postoperativ
- Durchgeführte Regionalverfahren
- O<sub>2</sub>-Sättigung intraoperativ
- Körpertemperatur intraoperativ
- Inspiratorische O<sub>2</sub>- und endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration
- Arterielle Hämoglobin- und Glucosekonzentration
- Vorhandensein eines Blasenkatheters
- Vorhandener Zentralvenöser und/oder Arterieller Zugang

### **2.7 Delir-Testung**

Das Delir wurde definiert nach der vierten Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) der American Psychiatric Association. Neben den DSM-IV-Kriterien kamen weitere validierte Screening-Verfahren, wie der Nu-DESC und der CAM bzw. der CAM-ICU, zum Einsatz. Die Delir-Testung wurde durchgeführt von geschultem, medizinischem Personal, welches von psychiatrischen und psychologischen Fachkräften sowie erfahrenen Anästhesiologen angeleitet wurde. Die Gruppe der Mitarbeiter, welche innerhalb der Operationssäle für das BIS-Monitoring zuständig war, arbeitete unabhängig von der Gruppe, welche postoperativ die Betreuung der Patienten übernahm. Um systematische Fehler (Bias) durch fehlerhafte Untersuchungsmethoden zu vermeiden, rotierten die Mitwirkenden zwischen den beiden Gruppen. Die Testungen erfolgten im Aufwachraum 10 und 60 Minuten nach Anästhesie-Ende und im Anschluss je zweimal täglich vom ersten bis zum siebten postoperativen Tag auf Intensiv- bzw. Normalstation.

Zur postoperativen Visite zählte zu dem die täglich zweimalige Dokumentation (morgens und abends) von:

- Komplikationen respiratorischer oder infektiöser Art
- Schmerzintensität nach NRS

- Vorhandensein von Blasenkatheter und Magensonde
- PONV bis einschließlich dem ersten postoperativen Tag
- Erste Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme
- Verweildauer in intensivmedizinischer Behandlung sowie im Krankenhaus
- Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) im AWR

Die Mortalität wurde bis drei Monate postoperativ erfasst.

### **2.8 Statistische Methoden**

Stichprobenberechnung

Die erwartete Delir-Inzidenz wurde mit 15 % angenommen. Zudem wurde bei Anwendung eines BIS-Monitorings von einer Reduzierung des frühen Delirs um 10 % ausgegangen und als klinisch relevant betrachtet. Daraus folgt für die Fallzahl mit dem Fischer-Test und zwei Gruppen gleichen Anteils (Odds Ratio = 1, zweiseitiger Test mit einer Teststärke von 80 %, Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ):

Gruppe 1 Proportion, $\pi_1$	0,150
Gruppe 2 Proportion, $\pi_2$	0,100

Anzahl pro Gruppe: 725

Bei einer Ausfallrate von 5 % ergeben sich 1.522 Patienten (761 pro Gruppe).

Für alle untersuchten Parameter wurden deskriptive statistische Werte berechnet. Kategoriale Variablen werden in Anzahl und Prozent aufgeführt, während kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben werden. Die p-Werte nehmen Bezug zum Chi-Quadrat- oder zum T-Test für unabhängige Variablen. Nach Prüfung der Normalverteilung wurden die Differenzen der klinischen Parameter zwischen den betrachteten Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests untersucht. Die Häufigkeiten wurden getestet mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, des McNemar-Tests oder des Fisher-Tests in der Kontingenztafel. Zudem wurden Power-Analysen vorgenommen, um die Reproduzierbarkeit der gewonnenen Ergebnisse zu bestätigen. Nach Sichtung der univariaten Unterschiede zwischen den betreffenden Patientengruppen wurden verschiedene logistische Regressionsanalysen mit dem

postoperativen Delir vorgenommen. Ziel war es, die bisherigen Ergebnisse multivariat zu bestätigen und die Bedeutung weiterer Einflussfaktoren zu untersuchen. Eine mehrfache logistische Regressionsanalyse zwischen bekannten Risikofaktoren (BIS-offen versus -verblindet, Alter, MMST-Werte, Operationsdauer, ASA-Klassifikation und BIS-Werten unter 20 in Prozent) und der Mortalität wurde durchgeführt. Odds Ratios (OR) und Regressionskoeffizienten (RK) mit einem Konfidenzintervall (KI) von 95% wurden in logistischen Regressionsanalysen ermittelt. Die Regressionsanalysen wurden ergänzt durch das Verfahren der Rückwärtselimination. Dabei wurde der zweiseitigen p-Wert mit  $p \leq 0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit IBM® SPSS® Statistics Standard Version 19 durchgeführt. Die Forest plots wurden mit Microsoft Excel XP erstellt.

## **3 Ergebnisse**

### ***3.1 Studienpopulation***

Im Rahmen der Studie wurden 1.277 Patienten rekrutiert. Etwa 13.605 Patienten, davon 7.200 auf dem Campus Charité Mitte und 6.405 auf dem Campus Virchow Klinikum, durchliefen zuvor ein Screening hinsichtlich der Einschlusskriterien. Die 1.277 Patienten nahmen über einen Zeitraum von 15 Monaten, von März 2009 bis Mai 2010, an der Studie teil. Die Studie wurde aufgrund begrenzter Finanzierung früher als geplant beendet. Die finale Analyse beinhaltet 1.155 Patienten (n = 575 offen, n = 580 verblindet). Das folgende Flowchart gibt den Studienverlauf, sowie die entsprechenden Patientenzahlen wieder (Abbildung 2).

# Ergebnisse

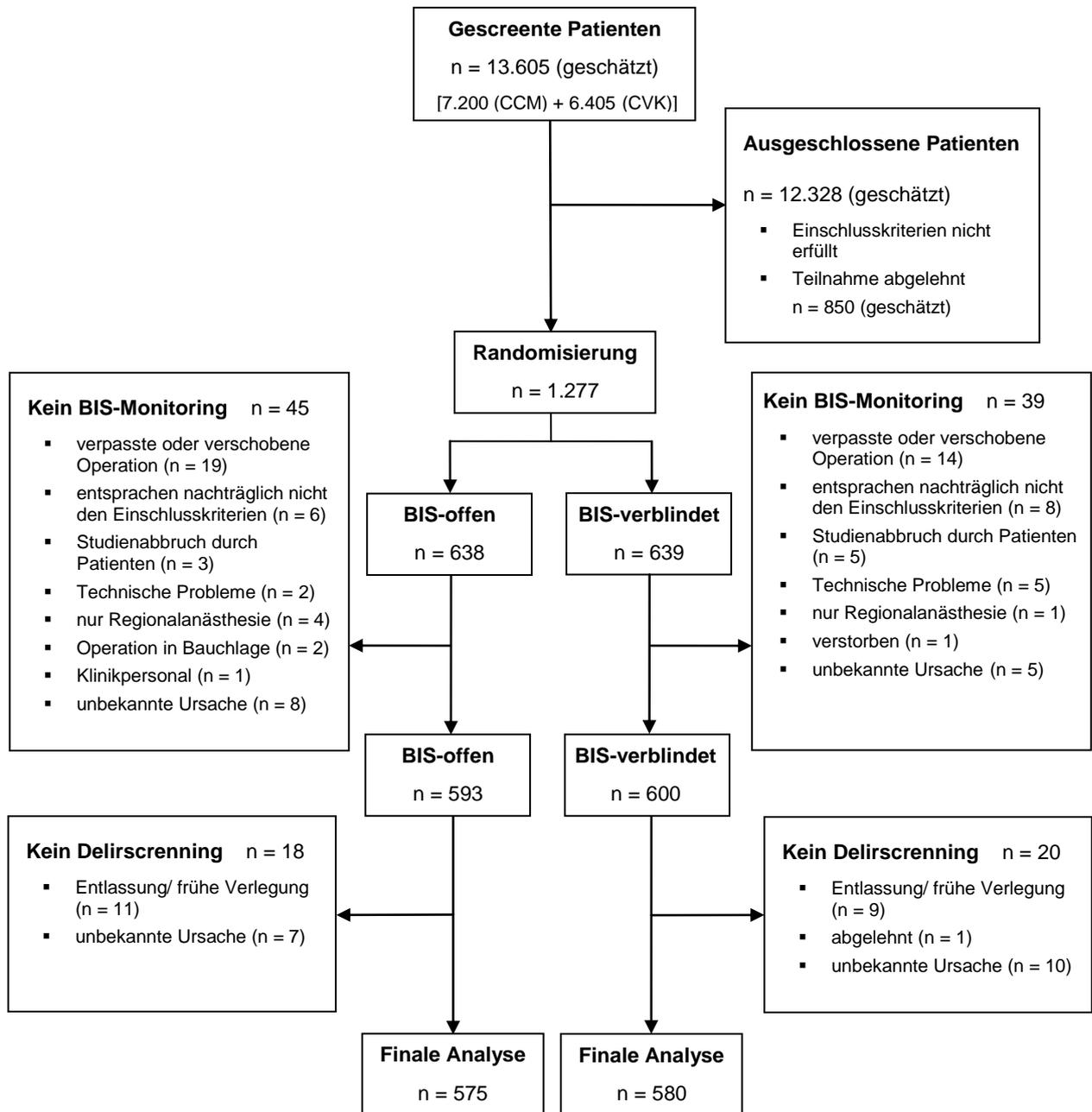


Abbildung 3.1: Flow-Chart, Studienablauf gemäß STARD<sup>101</sup>

## 3.2 BIS-Monitoring

### 3.2.1 Patientencharakteristik

Die folgende Tabelle zeigt die Patientencharakteristika beider Gruppen (BIS-offen und -verblindet) auf. Die beiden Studiengruppen weisen hinsichtlich Alter, Geschlecht, MMST und ASA-Status gleichwertige Patienten auf. Einzig bei den Fachrichtungen finden sich signifikante Abweichungen. Orthopädische Patienten erhielten vergleichsweise häufiger ein offenes Monitoring, indes überwiegt bei Patienten der Urologie das verblindete Monitoring.

Tabelle 3.1: Patientencharakteristika des BIS-offenen und des BIS-verblindeten Monitorings. Die Daten werden aufgeführt als Mittelwerte mit Standardabweichung. Ausgenommen sind kategoriale Variablen, welche in Anzahl und Prozent aufgeführt werden.

	<b>BIS-offen</b> (n = 575)	<b>BIS-verblindet</b> (n = 580)	<b>p-Wert</b>
Alter (in Jahren)	69,7 ( $\pm$ 6,2)	70,1 ( $\pm$ 6,5)	0,301
Geschlecht			
Männlich	318 (55,3 %)	304 (52,4 %)	0,324
Weiblich	257 (44,7 %)	276 (47,6 %)	0,324
Alkoholabusus	35 (11,0 %)	26 (7,9 %)	0,185
MMST	28,8 ( $\pm$ 1,5)	28,9 ( $\pm$ 1,5)	0,578
ASA-PS			
I & II	305 (53,0 %)	300 (51,7 %)	0,654
III & IV	270 (47,0 %)	280 (48,3 %)	0,654
Operative Fachrichtungen			
Allgemeinchirurgie	275 (47,8 %)	284 (49,0 %)	0,698
Orthopädie	182 (31,7 %)	153 (26,4 %)	0,048
Urologie	40 (7,0 %)	63 (10,9 %)	0,020
Gynäkologie	64 (11,1 %)	61 (10,5 %)	0,737
Andere	14 (2,4 %)	19 (3,3 %)	0,391

## Ergebnisse

### 3.2.2 Charakteristik der Anästhesie

Tabelle 3.2: Vergleich der BIS-offenen und der BIS-verblindeten Anästhesie. Die Daten werden aufgeführt als Mittelwerte mit Standardabweichung. Ausgenommen sind kategoriale Variablen, welche in Anzahl und Prozent aufgeführt werden. N AvgBIS, Durchschnitt der BIS-Werte gemessen innerhalb einer Minute in absoluten Zahlen. % AvgBIS, Durchschnitt der BIS-Werte gemessen innerhalb einer Minute in Prozent. SR, Suppression Ratio.

	<b>BIS-offen</b> (n = 575)	<b>BIS-verblindet</b> (n = 580)	<b>p-Wert</b>
Anästhesie			
Propofol (TIVA)	178 (31,0 %)	149 (25,7 %)	0,047
Volatile Anästhesie	397 (69,0 %)	431 (74,3 %)	0,047
Fentanyl	409 (71,1 %)	391 (67,4 %)	0,171
Remifentanyl	166 (28,9 %)	189 (32,6 %)	0,171
N BIS-Werte	163,2 ( $\pm 99,2$ )	169,7 ( $\pm 104,9$ )	0,307
Mean AvgBIS	39,0 ( $\pm 7,2$ )	38,7 ( $\pm 7,4$ )	0,472
N AvgBIS > 60	4,9 ( $\pm 12,0$ )	4,6 ( $\pm 11,3$ )	0,601
N AvgBIS < 40	81,5 ( $\pm 74,5$ )	85,2 ( $\pm 82,3$ )	0,431
N AvgBIS < 30	24,7 ( $\pm 41,0$ )	27,5 ( $\pm 47,8$ )	0,295
N AvgBIS < 20	3,7 ( $\pm 10,8$ )	5,6 ( $\pm 19,5$ )	0,040
Mean AvgSR	7,1 ( $\pm 12,9$ )	8,8 ( $\pm 16,3$ )	0,059
% AvgBIS > 60	2,3 ( $\pm 5,4$ )	2,4 ( $\pm 7,5$ )	0,963
% AvgBIS < 40	50,4 ( $\pm 34,2$ )	49,6 ( $\pm 34,9$ )	0,709
% AvgBIS < 30	16,4 ( $\pm 23,9$ )	17,2 ( $\pm 26,6$ )	0,596
% AvgBIS < 20	2,4 ( $\pm 6,7$ )	3,4 ( $\pm 9,9$ )	0,065
% AvgSR	5,1 ( $\pm 9,3$ )	7,5 ( $\pm 14,5$ )	0,003
Operationsdauer (in Min)	163 ( $\pm 98$ )	175 ( $\pm 105$ )	0,055
Postoperative Liegedauer (in Tagen)	15,7 ( $\pm 16,9$ )	15,9 ( $\pm 14,6$ )	0,818
Mortalität	31 (5,4 %, 95%-KI: 3,82 % - 7,55 %)	31 (5,4 %, 95%-KI: 3,79 % - 7,49 %)	0,994

Sowohl die Anzahl der gemessenen und aufgezeichneten BIS-Werte, als auch die mittleren BIS-Werte sind in beiden Gruppen vergleichbar. In beiden Studiengruppen

## Ergebnisse

sind etwa 50 % der Werte unter 40. Die Kontrollgruppe weist signifikant häufiger BIS-Werte unter 20 in absoluten Zahlen und eine signifikant höhere Rate der Suppression Ratio (%AvgSR) auf.

Ebenso zu benennen sind signifikante Unterschiede bei den verwendeten Hypnotika.

### 3.3 Postoperatives Delir

#### 3.3.1 Patientencharakteristik

Tabelle 3.3 listet die Charakteristika der deliranten im Vergleich zu den nicht-deliranten Patienten auf. Das Delir ist signifikant assoziiert mit einem höheren Lebensalter, einem höheren ASA-Status und einem geringeren Testwert im MMST.

Tabelle 3.3: Basischarakteristika der deliranten und nicht-deliranten Patienten. Die Daten werden aufgeführt als Mittelwerte mit Standardabweichung. Ausgenommen sind kategoriale Variablen, welche in Anzahl und Prozent aufgeführt werden.

	<b>Delir (n = 219)</b>	<b>Kein Delir (n = 936)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (in Jahren)	72,3 ( $\pm 6,6$ )	69,3 ( $\pm 6,2$ )	< 0,001
Geschlecht			
Männlich	120 (54,8 %)	502 (53,6 %)	0,756
Weiblich	99 (45,2 %)	434 (46,4 %)	0,756
ASA-PS			
I & II	89 (40,6 %)	516 (55,1 %)	< 0,001
III & IV	130 (59,4 %)	420 (44,9 %)	< 0,001
MMST	28,5 ( $\pm 1,8$ )	29,0 ( $\pm 1,4$ )	< 0,001

## Ergebnisse

### 3.3.2 Anästhesie

Tabelle 3.4: Charakteristika der deliranten gegenüber den nicht-deliranten Patienten bezogen auf Anästhesie und Operation. Die Daten werden aufgeführt als Mittelwerte mit Standardabweichung. Ausgenommen sind kategoriale Variablen, welche in Anzahl und Prozent aufgeführt werden.

	<b>Delir (n = 219)</b>	<b>Kein Delir (n = 936)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Operative Fachrichtungen</b>			
Allgemeinchirurgie	131 (59,8 %)	428 (45,7 %)	< 0,001
Orthopädie	50 (22,8 %)	285 (30,4 %)	0,025
Urologie	20 (9,1 %)	83 (8,9%)	0,901
Gynäkologie	13 (5,9 %)	112 (12,0 %)	0,010
Andere	5 (2,3 %)	28 (3,0 %)	0,571
<b>Anästhesie</b>			
Propofol (TIVA)	44 (20,1 %)	283 (30,2 %)	0,003
Volatile Anästhesie	175 (79,9 %)	653 (69,8 %)	0,003
Fentanyl	146 (66,7 %)	654 (69,9 %)	0,355
Remifentanyl	73 (33,3 %)	282 (30,1 %)	0,355
Operationsdauer (in Min)	233 ( $\pm$ 118)	154 ( $\pm$ 92)	< 0,001
NRS Durst	2,5 ( $\pm$ 3,0)	2,1 ( $\pm$ 2,7)	0,087
NRS Hunger	1,3 ( $\pm$ 2,2)	1,2 ( $\pm$ 2,3)	0,592
Mortalität	24 (11,2 %)	38 (4,1 %)	< 0,001
Postoperative Liegedauer (in Tagen)	25,9 ( $\pm$ 21,0)	13,4 ( $\pm$ 13,1)	< 0,001

Weiterhin korreliert das postoperative Delir signifikant mit einer längeren Operationsdauer. Ein signifikanter Zusammenhang ist zwischen deliranten Patienten, einer erhöhten Mortalität und einem längeren Aufenthalt im Krankenhaus, insbesondere auf der Intensivstation zu benennen.

Auch hier kennzeichnen signifikante Unterschiede bei den Hypnotika die Anästhesie.

### 3.4 BIS und postoperatives Delir

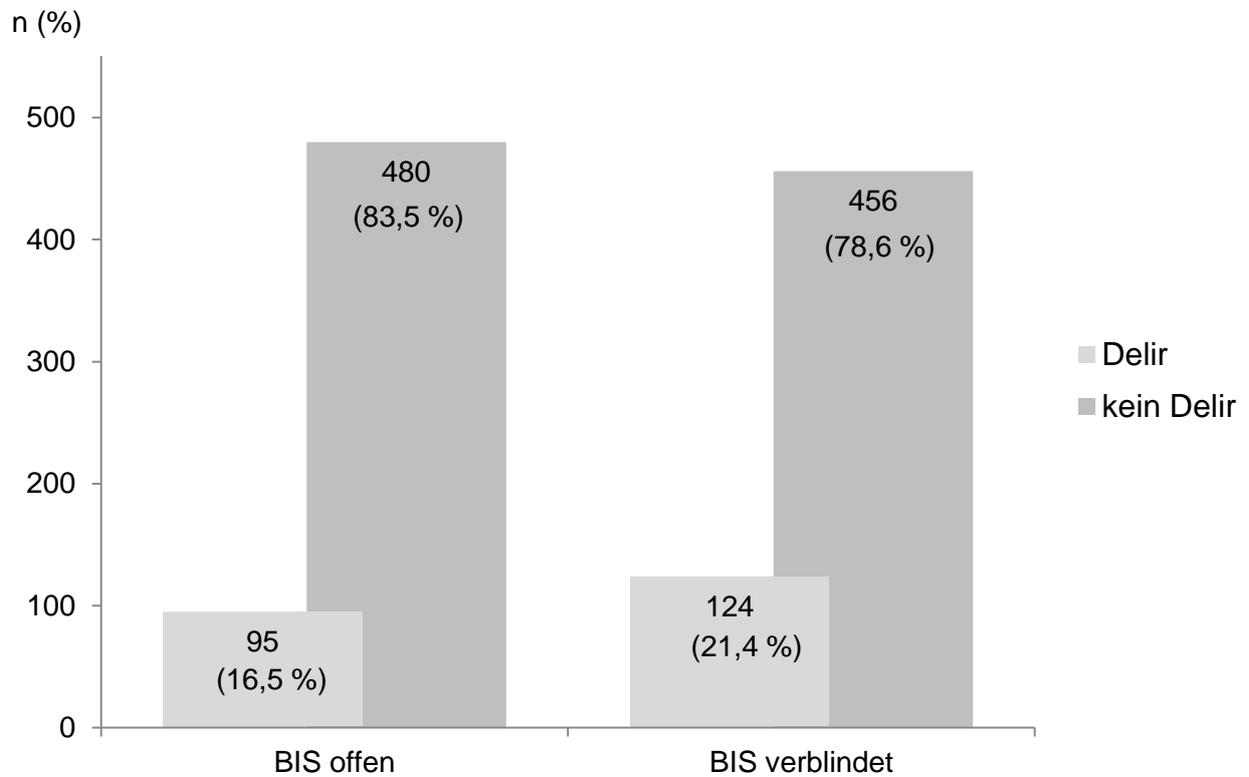


Abbildung 3.2: Inzidenz an postoperativen Delirien bei BIS-offenen und -verblindetem Monitoring.

Die BIS-geführte Anästhesie (BIS-offen) weist statistisch signifikant eine geringere Inzidenz an postoperativen Delirien auf ( $p = 0,035$ ).

## Ergebnisse

Nachfolgende Tabelle listet die intraoperativen BIS-Daten bei den deliranten im Vergleich zu den nicht-deliranten Patienten auf.

Tabelle 3.5: Die gemessenen BIS-Daten bei den deliranten im Vergleich zu den nicht-deliranten Patienten. Die Daten werden aufgeführt als Mittelwerte mit Standardabweichung. Ausgenommen sind kategoriale Variablen, welche in Anzahl und Prozent aufgeführt werden. N AvgBIS, Durchschnitt der BIS-Werte gemessen innerhalb einer Minute in absoluten Zahlen. % AvgBIS, Durchschnitt der BIS-Werte gemessen innerhalb einer Minute in Prozent. SR, Suppression Ratio.

	<b>Delir (n = 219)</b>	<b>Kein Delir (n = 936)</b>	<b>p-Wert</b>
N BIS-Werte	227,2 ( $\pm$ 117,5)	152,6 ( $\pm$ 92,8)	< 0,001
Mean AvgBIS	39,5 ( $\pm$ 8,0)	38,7 ( $\pm$ 7,1)	0,167
N AvgBIS > 60	9,2 ( $\pm$ 20,1)	3,7 ( $\pm$ 8,3)	< 0,001
N AvgBIS < 40	108,9 ( $\pm$ 100,6)	77,4 ( $\pm$ 71,0)	< 0,001
N AvgBIS < 30	34,7 ( $\pm$ 58,8)	24,0 ( $\pm$ 40,2)	0,002
N AvgBIS < 20	7,8 ( $\pm$ 24,8)	3,9 ( $\pm$ 12,6)	0,001
Mean AvgSR	8,7 ( $\pm$ 13,8)	7,7 ( $\pm$ 14,9)	0,404
% AvgBIS > 60	3,1 ( $\pm$ 7,9)	2,2 ( $\pm$ 6,1)	0,053
% AvgBIS < 40	49,0 ( $\pm$ 34,6)	50,2 ( $\pm$ 34,5)	0,646
% AvgBIS < 30	17,2 ( $\pm$ 25,7)	16,6 ( $\pm$ 25,2)	0,757
% AvgBIS < 20	4,3 ( $\pm$ 13,0)	2,6 ( $\pm$ 7,0)	0,007
% AvgSR	6,5 ( $\pm$ 11,9)	6,1 ( $\pm$ 11,9)	0,694
BIS offen	95 (43,4 %)	480 (51,3 %)	0,035

Zusammenfassend wurde in 219 (19,0 %) Fällen positiv auf ein postoperatives Delir getestet. Davon waren 95 Patienten (16,5 %, 95%-KI: 13,9 % - 20,0 %) Teil der offenen Gruppe, während 124 Patienten (21,4 %, 95%-KI: 18,3 % - 24,9 %) der verblindeten Gruppe angehörten ( $p = 0,035$ ). Bei einer geringeren Inzidenz postoperativer Delire in der BIS-offenen Gruppe und signifikant häufigeren BIS-Werte unter 20 in der verblindeten Gruppe, zeigen nun auch Patienten mit einem postoperativen Delir signifikant häufiger BIS-Werte unter 20, sowohl in absoluten Zahlen als auch in Relation zur Operationsdauer. Dieses Ergebnis wurde durch die multivariate Analyse bestätigt

## Ergebnisse

(Abbildung 3.3). Darüber hinaus ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen deliranten und nicht-deliranten Patienten im Alter, der Operationsdauer und dem MMST sowohl in der univariaten (Tabelle 3.3 und 3.4) als auch in der multivariaten Analyse (Abbildung 3.3).

In der multivariaten Analyse zeigen sich weiterhin Episoden tiefer Narkosen (BIS-Werte unter 20 in Prozent) neben der Operationsdauer, dem MMST und dem Alter als unabhängige Einflussfaktoren für das postoperative Delir (Abbildung 3.3).

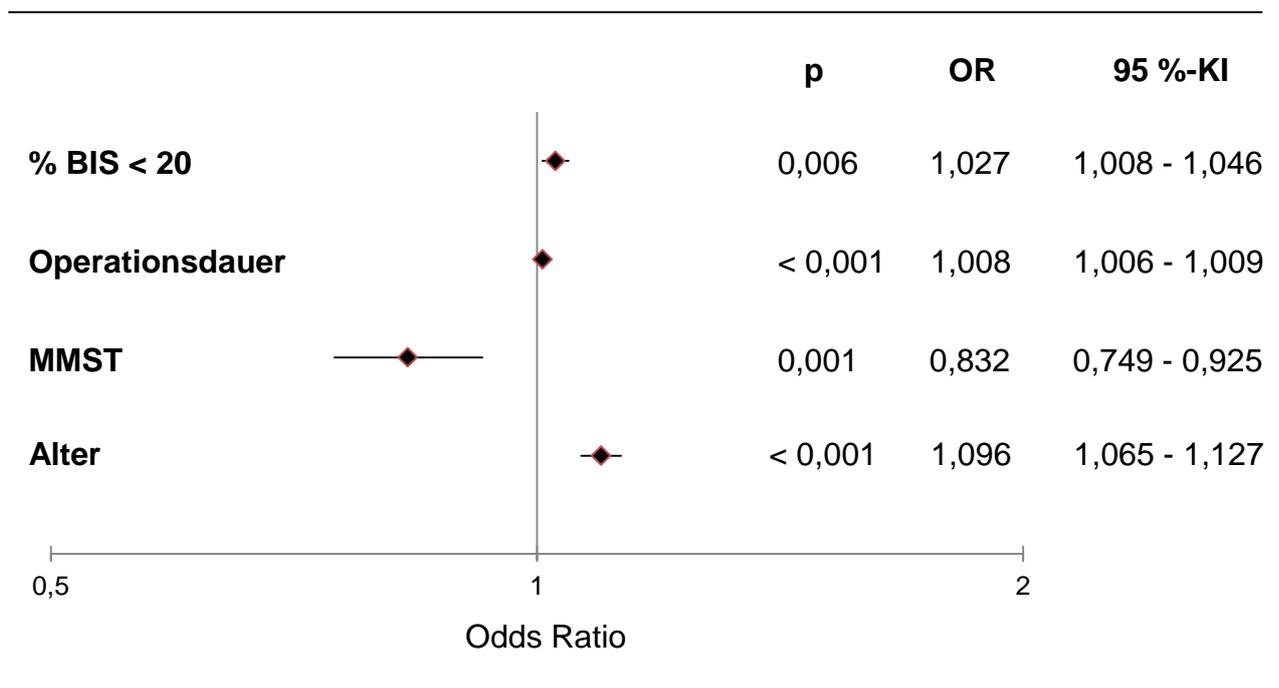


Abbildung 3.3: Einflussfaktoren des Postoperativen Delirs. Forest plot der Odds Ratios mit Konfidenzintervallen von 95 %.

## Ergebnisse

Dem Ergebnis einer weiteren multivariaten Analyse zufolge sind die Operationsdauer, der ASA-Status und das Delir unabhängige Einflussfaktoren für die Mortalität (Abbildung 3.4).

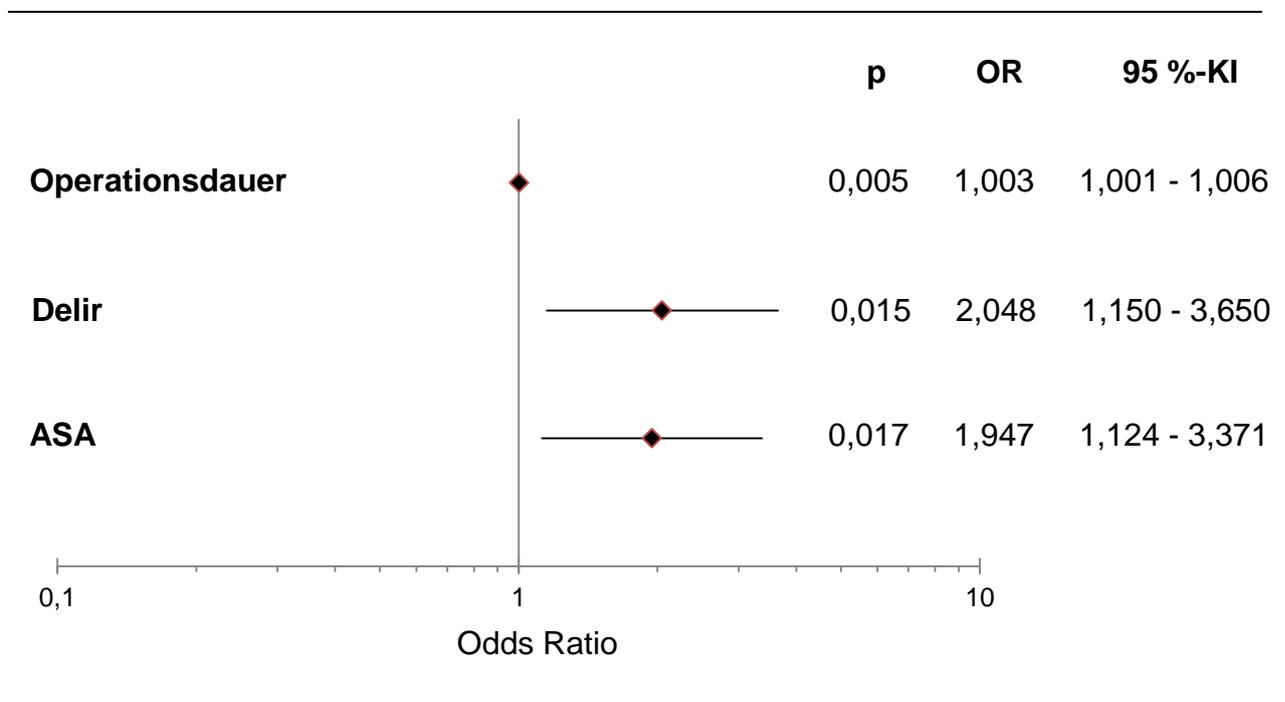


Abbildung 3.4: Einflussfaktoren der Mortalität nach drei Monaten. Forest plot der Odds Ratios mit Konfidenzintervallen von 95 %.

## 4 Diskussion

### 4.1 *BIS-Monitoring und postoperatives Delir*

Im Hauptergebnis dieser Studie verringert eine BIS-geführte Anästhesie, im Vergleich zu einer konventionellen Narkoseführung, die Inzidenz des postoperativen Delirs bei älteren Patienten (Abbildung 3.2). BIS-Werte unter 20 korrelieren dabei signifikant mit einer erhöhten Inzidenz des postoperativen Delirs (Tabelle 3.5).

Zunächst seien nur die BIS-Werte bei dem BIS-offenen, im Vergleich zu dem BIS-verblindeten (Kontrollgruppe), Monitoring betrachtet (Tabelle 3.2). Bei einer annähernd gleichen Anzahl an BIS-Werten in beiden Gruppen sind auch die mittleren BIS-Werte nahezu identisch. Diese sind mit 39,0 (BIS-offen) und 38,7 (BIS-verblindet) etwas unterhalb des empfohlenen Bereiches von 40-60. Ebenfalls zu großen Teilen vergleichbar ist die Narkosetiefe bei Betrachtung der einzelnen BIS-Werte (BIS > 60, BIS < 40 und BIS < 30). Deutliche Abweichungen finden sich allerdings bei den tiefen Episoden mit BIS-Werten unter 20. In der Kontrollgruppe sind die absoluten BIS-Werte unter 20 signifikant häufiger, wobei die prozentualen Werte unter 20 annähernd signifikant sind. Ähnlich verhält es sich mit der Suppression Ratio. Die mittlere Suppression Ratio ist annähernd signifikant mit erhöhten Werten auf Seiten der Kontrollgruppe. Die prozentuale Suppression Ratio ist in der Kontrollgruppe sogar signifikant erhöht. Zusätzlich sind in beiden Gruppen etwa 50 % der BIS-Werte unter 40 und damit außerhalb des empfohlenen Bereiches. Das heißt bei konventioneller Narkoseführung (BIS-verblindet) finden sich bei annähernd gleichen mittleren BIS-Werten signifikant häufiger Episoden tiefer Narkosen und eine signifikant höhere Suppression Ratio. Gemäß Bruhns und Kollegen korrelieren BIS-Werte unter 30 linear mit der Burst Suppression Ratio<sup>68</sup>. Zusammengefasst deutet dies daraufhin, dass das BIS-Monitoring helfen kann, sehr tiefe BIS-Werte inklusive Burst Suppression zu vermeiden.

Nun lagen in keiner der beiden Gruppen (BIS-offen vs. BIS-verblindet) die BIS-Mittelwerte im empfohlenen Bereich von 40-60. Dies deutet daraufhin, dass die Anästhesisten entweder, trotz mehrfacher Schulung, nicht aktiv das Ziel verfolgten, den empfohlenen Bereich einzuhalten, oder dass ihnen dies im klinischen Setting nicht möglich war. Insbesondere wurde von den Anästhesisten der Hinweis, sehr niedrige

## Diskussion

BIS-Werte zu meiden, nicht ausreichend umgesetzt. So fand sich für die BIS-Werte < 20 lediglich ein numerischer Gruppenunterschied im Sinne eines statistischen Trends.

Bei Betrachtung der BIS-Werte von den deliranten und nicht-deliranten Patienten wird zunächst deutlich, dass bei den deliranten Patienten signifikant mehr BIS-Werte aufgezeichnet wurden (Tabelle 3.5). Da es sich um absolute Zahlen handelt, lässt sich dies mit großer Wahrscheinlichkeit über längere Operationszeiten erklären. Nun finden sich bei den absoluten BIS-Werten, sowohl bei BIS über 60, BIS unter 40, BIS unter 30, als auch bei BIS unter 20 deutliche Unterschiede zwischen den deliranten und den nicht-deliranten Patienten. Diese Zahlen können allerdings nur sehr eingeschränkt betrachtet werden, da per se mehr BIS-Werte bei den deliranten Patienten aufgezeichnet wurden. Anders verhält es sich jedoch mit den prozentualen Zahlen. Ein Teil der Werte (BIS < 40 und BIS < 30) ist zwischen den deliranten und nicht-deliranten Patienten vergleichbar. Die Werte über 60 und unter 20 sind hingegen bei den deliranten Patienten häufiger. Die Suppression Ratio zeigt im Vergleich der deliranten zu den nicht-deliranten Patienten keine gravierenden Unterschiede. Vergleichbar sind auch hier die mittleren BIS-Werte. Entscheidend ist also der Zusammenhang zwischen Episoden tiefer Narkosen (BIS unter 20) und dem postoperativen Delir.

Diese Ergebnisse werden zudem durch die multivariate Analyse bestätigt (Abbildung 3.3). Episoden tiefer Narkosen (% BIS unter 20) sind statistisch signifikante Prädiktoren für das postoperative Delir. Unter der Annahme, dass vor allem Episoden tiefer Narkosen mithilfe des BIS-Monitorings vermieden werden können, stellt sich die Frage, inwieweit ein BIS-Monitoring hilfreich sein kann, die Delirinzidenz zu senken.

Nun konnte das BIS-Monitoring bereits in zahlreichen Studien seine Vorteile darlegen<sup>86,102</sup>. Nachgewiesen werden konnte ein Nutzen für die Durchführung einer Sedierung<sup>93,94</sup>, die Anästhetikadosierung<sup>82-86</sup> und für die Senkung der Mortalität<sup>71-75</sup>. An dieser Stelle kann nun auch ein Zusammenhang zwischen Narkosetiefe, gemessen mittels BIS, und dem postoperativem Delir angeführt werden. Eine aktuell veröffentlichte Arbeit bestätigt diese Ergebnisse. In dieser konnte aufgezeigt werden, dass eine BIS-geführte Anästhesie die Belastung durch die Narkose reduziert. Bei 1.000 untersuchten Patienten, bei welchen die Narkosetiefe anhand dem BIS-Monitoring im Bereich von 40-60 titriert wurde, konnte in 83 Fällen ein postoperatives Delir verhindert werden<sup>103</sup>.

Das BIS-Monitoring erweist sich damit nun als mögliches Instrument, die Inzidenz des postoperativen Delirs und damit auch deren schlechtes Outcome zu verringern.

### **4.2 Postoperatives Delir**

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie können zahlreiche vorangegangene Studien zu Risikofaktoren und Outcome des Delirs bestätigt werden. Allen voran ist das Modell von Inouye und Kollegen zu benennen<sup>21</sup>. Zum einen können das Alter, Komorbiditäten (ASA-Status) und dementielle Erkrankungen bzw. kognitive Beeinträchtigungen (MMST) als prädisponierende Risikofaktoren für das postoperative Delir aufgeführt und damit bekräftigt werden. Dies ist der Auflistung der Patientencharakteristika in Tabelle 3.3 zu entnehmen. Zum anderen verhält es sich ähnlich mit dem operativen Eingriff als präzipitierenden Faktor. Eine längere Operationsdauer ist, so das Ergebnis der vorliegenden Studie, signifikant häufiger mit einem postoperativen Delir assoziiert (Tabelle 3.4). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die multivariate Analyse (Abbildung 3.3). Neben BIS-Werten unter 20, ergeben sich das Alter, der MMST und die Operationsdauer als statistisch signifikante Prädiktoren für das postoperative Delir. Ebenso nehmen die verschiedenen operativen Fachbereiche Einfluss auf die Delirinzidenz (Tabelle 3.4). Es kann vermutet werden, dass diese Ergebnisse in der Schwere und Dauer eines Eingriffs begründet liegen. Denn hinter längeren Operationszeiten verbergen sich zumeist große, schwerwiegende und damit womöglich auch komplikationsreiche Eingriffe. Es lässt sich annehmen, dass mit zunehmender Schwere und Dauer eines Eingriffs die Belastung für den Patienten steigt. Speziell allgemeinchirurgische Patienten weisen bei den vorliegenden Ergebnissen eine signifikant höhere Delirinzidenz auf (Tabelle 3.4). Allgemeinchirurgische Eingriffe beinhalten einen großen Anteil an invasiven und langwierigen Operationen. So sei zum Beispiel an neoplastische Erkrankungen gedacht, welche nicht selten, neben den Auswirkungen neoplastischer Erkrankungen an sich, mit genannten großen Eingriffen (abdominelle, thorakale oder gar Zwei-Höhlen-Eingriffe) assoziiert sind. Da im Rahmen der Studie Patienten mit einer geplanten Operationszeit von über bzw. gleich 60 Minuten eingeschlossen worden sind, wurden demnach auch gezielt Karzinom-Patienten eingeschlossen. Im Gegensatz zu den allgemeinchirurgischen Patienten weisen die orthopädischen und gynäkologischen signifikant weniger Delire auf (Tabelle 3.4). Eine Abhängigkeit der Delirinzidenz von der

Art des operativen Eingriffs konnte bereits belegt werden<sup>104</sup>. Zahlreich untersucht wurde dies vor allem für kardiologische Eingriffe<sup>105</sup>.

Zusätzlich ist die Operationsdauer selbst, neben der Delirinzidenz, mit der Mortalität assoziiert, so die Ergebnisse der multivariaten Analyse. Eine längere Operationsdauer korreliert mit erhöhter Mortalität (Abbildung 3.4). Dies ist vermutlich ebenso in dem Zusammenhang von längeren Operationszeiten zu großen, schwerwiegenden und komplikationsreichen Eingriffen begründet.

An dieser Stelle kann zusammenfassend die multifaktorielle Ätiologie des Delirs bestärkt werden. Sowohl prädisponierende als auch präzipitierende Faktoren beeinflussen die Entstehung eines Delirs. Damit ist das Delir einerseits durch vorbestehende und andererseits durch neu auftretende Faktoren bedingt. Sowohl die prädisponierenden, soweit möglich, als auch die präzipitierenden Faktoren gilt es in der Prävention und Therapie des Delirs aufzugreifen, um damit wiederum die negativen Folgen zu minimieren. Denn mit den vorliegenden Ergebnissen ist auch ein schlechtes Outcome des postoperativen Delirs, mit verlängertem stationären Aufenthalt und erhöhter Mortalität, zu belegen (Tabelle 3.4). Auch dies bestätigt vorangegangene Forschungsergebnisse<sup>14,18,20</sup>.

### **4.3 Grenzen des Bispektralen Index**

Seit 1997 ist der Bispektrale Index im klinischen Einsatz. Über die letzten 16 Jahre hat sich eine Vielzahl von Studien mit dem Gebrauch des Bispektralen Index, zur Überwachung der Narkosetiefe während Sedierung und Allgemeinanästhesie, beschäftigt. Die FDA hat dieses Hilfsmittel zur Regulierung der Narkosetiefe und Reduzierung der Inzidenz an intraoperativer Wachheit 1996 zugelassen<sup>67</sup>. Der Index wurde anfänglich anhand eines Algorithmus erarbeitet, welcher auf der Analyse einer großen Anzahl an EEGs basiert. Diese EEGs wurden an Patienten in Sedierung und Allgemeinanästhesie, unter Verwendung verschiedener Anästhetika, aufgezeichnet<sup>100</sup>. Obwohl der BIS-Algorithmus über die letzten Jahre mehrmals modifiziert wurde, um seine Leistungsfähigkeit zu verbessern und den Einfluss von Artefakten zu verringern, können die BIS-Werte auch künftig von verschiedenen klinischen Situationen und Anästhetika beeinflusst werden<sup>106</sup>. Schon das Roh-EEG, als Grundlage des Bispektralen Index, unterscheidet sich interindividuell und kann durch viele Faktoren beeinflusst werden: Hypo-/Hyperkapnie, Hypoxie, Hypoglykämie, Hypothermie,

Hypotension, Alter, Artefakte und zentral wirksame Substanzen einschließlich Narkotika. Einige Artefakte können durch Vorverstärkung, Filterung, Impedanzprüfung und Artefakteliminationsprogramme gemindert oder sogar eliminiert werden (Lidschlag-, EKG-, Puls-, Muskel-, Bewegungsartefakte und Elektrodendefekte), andere sind nur schwer auszuschalten (Elektrokauter, Wechselstromüberlagerung, elektrostatische Felder).

### 4.3.1 Anästhetika

In der Literatur sind verschiedene Situationen beschrieben worden, in denen die gemessenen BIS-Werte vom klinischen Status der Narkosetiefe abweichen bzw. nicht mit der erwarteten narkotisierenden Wirkung übereinstimmen. Nachfolgend sind Ketamin, Lachgas und Opioide aufgeführt.

Ketamin weist eine nicht-kompetitiv antagonistische Wirkung am ionotropen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor auf, einem Subtypen des Glutamatrezeptors<sup>107,108</sup>. Als meist intravenös verabreichtes Anästhetikum erzeugt Ketamin eine „dissoziative Anästhesie“ mit primär analgetischen Eigenschaften. Einem Cochrane Review zufolge reduziert Ketamin den postoperativen Opioidbedarf in den ersten 24 Stunden<sup>109</sup>. Obwohl eine Analgesie allein durch Ketamin nicht mit einer Opioid-induzierten Analgesie gleichzusetzen ist<sup>110-113</sup>, kann Ketamin die Entwicklung einer Opioidtoleranz über den NMDA-Rezeptor verhindern<sup>114-117</sup>. Bei Patienten mit hohem Opioid-Bedarf, erweist sich Ketamin demnach als nützliche Ergänzung im Schmerzmanagement<sup>118-120</sup>. In zahlreichen Studien wurde der Effekt von Ketamin auf das BIS-Monitoring untersucht. Die Ergebnisse sind zumeist dosisabhängig. Der perioperative und intravenöse Gebrauch von Ketamin bei postoperativen Schmerzen umfasst, mit Dosierungen von 0,15-1 mg/kg Körpergewicht (KG), einen weiten Bereich<sup>109,121,122</sup>. Wiederholt wurden niedrige Dosierungen von 0,2 mg/kg KG mit hohen Dosen von 0,5 mg/kg KG verglichen. Bei einem Bolus von 0,5 mg/kg KG während einer Allgemeinanästhesie berichten verschiedene Studien, trotz einer vertieften Hypnose, über eine Erhöhung der BIS-Werte<sup>123-125</sup>. Hirota und Kollegen können auch für einen Bolus von 0,4 mg/kg KG während einer Propofol/Fentanyl-Anästhesie einen signifikanten Anstieg der BIS-Werte bestätigen<sup>126</sup>. Bei einem langsam applizierten Bolus von nur 0,2 mg/kg KG zeigten die BIS-Werte wiederum keine Erhöhung<sup>125,127,128</sup>. Damit verhält sich Ketamin, sowohl in höherer als auch niedriger Dosis, atypisch zu anderen gängigen Hypnotika. Letztlich ist

## Diskussion

Ketamin eine gewinnbringende Ergänzung im perioperativen Schmerzmanagement. Allerdings ist intraoperativ bei der Verabreichung von Ketamin in höherer Dosis (0,5 mg/kg KG) mit einer paradoxen Wirkung auf die BIS-Werte zu rechnen. Unter diesen Bedingungen ist das Verhältnis zwischen BIS und der Narkosetiefe modifiziert. Daher sollten speziell für Ketamin in höherer Dosis die BIS-Werte unter Vorbehalt betrachtet werden, da unter anderem das Risiko einer Überdosierung von Anästhetika besteht.

Lachgas (Distickstoffmonoxid, N<sub>2</sub>O) wurde erstmals 1844 von dem Zahnarzt Horace Wells eingesetzt, der die schmerzstillende Wirkung auf einem Jahrmarkt kennenlernte. Lange Zeit war es eines der am häufigsten verwendeten Narkosemittel, auch weil es sicherer und besser verträglich war als Äther oder Chloroform. In den letzten Jahren allerdings hat sich die Wertschätzung Einzelner gegenüber der Sicherheit von Lachgas in einen Reigen der Kritik gewandelt. Zunehmend mehr junge Anästhesisten betrachten Lachgas als Anachronismus; ein Relikt aus vergangenen Zeiten der Anästhesie. Die klassischen Nebenwirkungen von Lachgas, wie Diffusionshypoxie, Expansion in luftgefüllte Hohlräume und postoperative Übelkeit mit Erbrechen, werden oft als Gründe aufgeführt, dieses Medikament zu meiden. Neben Ketamin zeigt auch Lachgas die Grenzen des BIS-Monitorings auf. So wird die Wirkung von Lachgas mit Hilfe des BIS-Algorithmus nicht erfasst<sup>129</sup>. Demnach bewirkt Lachgas allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten keine Veränderung der BIS-Werte<sup>126,130</sup>. Eine Inhalation von 50 % Lachgas verursacht weder eine Veränderung im Bewusstsein, noch eine Veränderung der BIS-Werte<sup>130</sup>. Bei einer Konzentration von 70 % Lachgas, ist die Reaktion auf Ansprache erloschen, die BIS-Werte allerdings sind unverändert<sup>131</sup>. Zudem konnten bisweilen auch paradoxe Veränderungen der BIS-Werte unter der Inhalation von Lachgas beobachtet werden<sup>132</sup>. Demzufolge ist das BIS-Monitoring unter Anwendung von Lachgas nicht ausreichend sensitiv für eine adäquate Messung der Narkosetiefe. In diesen Fällen, ist eine Überwachung der Narkosetiefe anhand gängiger Parameter die beste Option<sup>129</sup>.

Die Auswirkungen von Opioiden auf das BIS-Monitoring sollten ebenfalls Beachtung finden. Im Vergleich zu inhalativen und anderen intravenösen Anästhetika, verursachen Opiode nur minimale elektrophysiologische Effekte im zerebralen Kortex. Subkortikale Strukturen, welche in die Wirkmechanismen von Opioiden involviert sind, werden nicht im EEG abgebildet. Kombiniert mit einer konstanten Konzentration an Propofol, bewirkt

eine schrittweise Erhöhung oder Reduzierung der Remifentanil-Dosis keine Veränderung der BIS-Werte<sup>133</sup>. Andererseits, bewirkt eine Zugabe von Fentanyl, Sufentanil, Remifentanil oder Alfentanil zu einer kontinuierlichen Infusion an Propofol einen Verlust des Bewusstseins bereits bei geringeren Propofol-Konzentrationen, die wiederum assoziiert sind mit höheren BIS-Werten<sup>134,135</sup>. Diese Ergebnisse demonstrieren, dass die gesteigerte Wirkung von Propofol durch Opioide, welche mit Hilfe des BIS-Monitoring nicht korrekt erfasst wird, das Risiko für Überdosierungen erhöht. Dennoch und trotz notwendiger Vorsicht ist das BIS-Monitoring während einer Narkose mit Propofol und Opioiden sehr nützlich. Denn bei Anwendung dieser Kombination können die angezeigten BIS-Werte als eine Baseline betrachtet werden. Wobei positive Abweichungen von der Baseline, als Reaktion auf operative Stimuli, ein Erwachen aufgrund eines analgetischen Defizites anzeigen können.

### **4.3.2 Equipment bedingte Defizite**

Alle BIS-Monitore, welche derzeit verfügbar sind, benötigen unterschiedliche Zeiten zur Berechnung und Aktualisierung des Index als Reaktion auf Veränderungen der Narkosetiefe. Die Zeit bis zur Aktualisierung der Anzeige kann von 14 bis 155 Sekunden variieren<sup>136</sup>. Diese Latenzzeit des Bispektralen Index stellt eine Schwäche in der Effizienz dieses Monitorings dar, zum einen bei der Prävention von intraoperativer Wachheit und zum anderen bei der Wiedergabe des Übergangs von Wachheit zum Bewusstseinsverlust.

Falsch hohe BIS-Werte können wiederum auftreten, wenn die Impedanz, aufgrund fehlerhafter Platzierung oder schlechter Anhaftung der Elektroden, erhöht ist<sup>137</sup>. Die Ableitung des Bispektralen Index erfordert spezielle Elektroden, welche in der Anschaffung teuer sind. Daher konnte der Gebrauch von EKG-Elektroden als Kostenalternative aufgezeigt werden<sup>138</sup>. Allerdings, obwohl deren Einsatz grundsätzlich möglich ist, ist dies mit Weiterentwicklung der Monitormodelle problematisch geworden<sup>138</sup>. Zum einen kann, auch nach einer adäquaten Vorbereitung der Haut, die Impedanz des EEG-Signals hoch und sehr variabel sein<sup>137</sup>, zum anderen, in Abhängigkeit vom Monitormodel, kann es unmöglich sein die Elektroden mit dem Monitor zu verbinden.

Der Bispektrale Index ist, wie bereits beschrieben, anfällig für Artefakte. Verschiedene elektrische Geräte, wie das elektrische Skalpell, können das BIS-Monitoring daher

beeinflussen. Während kardialer Eingriffe und dem Gebrauch von Schrittmachern konnte ein Anstieg der BIS-Werte auf 90 beobachtet werden<sup>139</sup>. Dieser verringerte sich wieder, wenn der Schrittmacher abgeschaltet wurde. Die Qualität des EEG-Signals war, während des sich in Betrieb befindlichen Schrittmachers, gering. Für diese Artefakte ist die elektrische Interferenz verantwortlich.

### **4.3.3 Muskelaktivität und Muskelrelaxation**

Die elektromyografische Aktivität (EMG) und die neuromuskuläre Blockade können das BIS-Monitoring signifikant beeinflussen. Eine hohe EMG-Aktivität erhöht die BIS-Werte, während die Verabreichung von Muskelrelaxanzien diese reduziert<sup>140</sup>. Die elektromyografische Aktivität bildet Artefakte ab, welche die Frequenz des zur BIS-Bestimmung verwendeten EEG-Signals überlagert. Weil sich die Frequenzbereiche des EMG (30-300 Hz) und des EEG (0,5-30 Hz) sehr nahe liegen, können niedrige Frequenzen des EMG-Signals fälschlicherweise als hohe Frequenzen des EEG-Signals interpretiert werden, was zu falsch hohen BIS-Werten führt<sup>141</sup>. Von dem Moment an, ab dem BIS fälschlicherweise EMG-Signale interpretiert, erscheinen Patienten in tiefer Narkose wacher als sie es tatsächlich sind. In dieser Situation bewirkt die Gabe von Muskelrelaxanzien niedrigere BIS-Werte über die Reduzierung von Artefakten und damit die Aufdeckung der tatsächlichen Werte.

### **4.3.4 Neurologische Erkrankungen**

Ebenfalls aufgekommen ist die Frage nach der Anwendbarkeit von BIS bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen. Laut Deogaonkar und Kollegen korreliert BIS bei schwerkranken, hirngeschädigten Patienten mit gebräuchlichen Sedierungsskalen<sup>142</sup>. Demnach könnte BIS als begleitendes Hilfsmittel in der objektiven Beurteilung des Bewusstseinsniveaus bei hirngeschädigten Patienten fungieren. Auch wurde das BIS-Monitoring als prognostisches Instrument hinsichtlich der Wiedererlangung des Bewusstseins bei schweren Hirnverletzungen benannt<sup>143,144</sup>.

Demenzerkrankungen wiederum beeinflussen die BIS-Werte<sup>145</sup>. Patienten mit Alzheimer oder vaskulärer Demenz können im wachen Zustand im EEG vermehrt langsame Wellen aufweisen. Eine signifikante Anzahl an Patienten mit Demenz, weist im wachen Zustand einen niedrigeren BIS-Wert auf als normal, so die Ergebnisse einer

prospektiven, kontrollierten Studie<sup>145</sup>. Eine mögliche Ursache liegt im BIS-Algorithmus begründet. Dieser wurde an Patienten mit normalem EEG und ohne neurologische Erkrankungen entwickelt.

### **4.3.5 Besondere klinische Bedingungen**

Einige Patienten weisen ein abweichendes, genetisch-determiniertes EEG auf, welches durch eine niedrige Spannung gekennzeichnet ist<sup>146</sup>. Dies beschreibt eine Normvariante bei 5-10 % der Bevölkerung und ist nicht mit zerebralen Dysfunktionen verbunden. Da der BIS-Algorithmus an Freiwilligen mit einem normalen EEG entwickelt wurde, werden abweichende EEG-Muster vom Monitor nicht korrekt eingeordnet. Aus diesem Grund ist es wichtig, das BIS-Monitoring bei allen Patienten vor der Narkoseeinleitung anzubringen.

Klinische Situationen, welche zu einer Verminderung des Herzzeitvolumen führen, ziehen folglich eine verminderte Hirnperfusion und damit eine Verringerung des BIS nach sich. Dies konnte bei einem Patienten mit Asystolie, welcher erfolgreich reanimiert wurde, beobachtet werden<sup>147</sup>.

Hypothermie ist ein weiterer Faktor, welcher während des BIS-Monitoring beachtet werden sollte. Operationen mit kardiopulmonalem Bypass und Hypothermie führen in Abhängigkeit von der Körpertemperatur ebenfalls zu verringerten BIS-Werten<sup>148</sup>. Dies ist, wie auch für den reduzierten Bedarf an Anästhetika, begründet in einer verringerten zerebralen Aktivität.

### **4.3.6 Konsequenzen**

Bei Anwendung des BIS-Monitorings ist sowohl das Wissen um die Grenzen des BIS-Monitorings, als auch der richtige Umgang damit entscheidend. Dazu zählen unter anderem die Verwendung spezieller Elektroden, eine korrekte Platzierung dieser mit adäquater Vorbereitung der Haut und ein Anbringen der Elektroden vor der Narkoseeinleitung. Letztendlich sollte die Messung des Bispektralen Index als Erweiterung des jetzigen Monitorings betrachtet werden. Bisherige gängige Indikatoren, wie die Vitalparameter, sollten unter einem BIS-Monitoring nicht weniger Beachtung erfahren. Vielmehr sollte die Reihe an Möglichkeiten zur Überwachung der Narkosetiefe als Ganzes und in Addition Verwendung finden. Bei den möglichen, beschriebenen

Unsicherheiten und Einschränkungen im Umgang mit dem Bispektralen Index, empfiehlt es sich, vermehrt auf gängige Parameter zurück zugreifen. Die anwendenden Anästhesisten sollten also um die Schwächen und Grenzen des Bispektralen Index wissen, um Fehler in der Narkoseführung zu vermeiden.

### **4.4 Methodenkritik**

#### **4.4.1 BIS-Monitoring**

Eingangs wurden 1.277 Patienten in zwei Gruppen randomisiert: BIS-offen und -verblindet. In der BIS-verblindeten Gruppe wurden während der laufenden Anästhesie 141 Patienten entblindet. Einige dieser Patienten blieben für den Rest der Narkose geöffnet, während andere lediglich für eine oder mehrere Phasen entblindet waren. Vor dem Hintergrund, dass die Mehrheit dieser Patienten überwiegend ein verblindetes Monitoring erhielt, wurden diese Patienten entsprechend der initialen Randomisierung analysiert. Die Delirinzidenz bei den 141 Patienten liegt mit 19,9 % (28/141) zwischen den beiden Studiengruppen (16,7 % und 21,4 %).

In dem vorliegenden klinischen Setting waren, wie oben erwähnt, etwa 50 Prozent der BIS-Werte, in beiden Gruppen etwa gleich verteilt, unter 40 und damit außerhalb des vorgesehenen Bereiches (Tabelle 3.2). Daher wird klar, dass neben einer korrekten technischen Anwendung auch die letztendliche Einbeziehung der gemessenen BIS-Werte in die Narkoseführung bedeutsam ist. In diesem Zusammenhang lässt sich nur für eine korrekte Anwendung des BIS-Monitorings plädieren, wobei geschultes Personal eine grundlegende Voraussetzung darstellt.

#### **4.4.2 Delirtestung**

Die Patienten wurden bis zum siebten postoperativen Tag auf ein Delir getestet. Die Dauer eines Delirs ist jedoch sehr variabel beschrieben. Meist entwickelt sich ein Delir 24-72 Stunden postoperativ<sup>6</sup>. Laut Fricchione und Kollegen sogar innerhalb des zweiten und siebten postoperativen Tages<sup>149</sup>. In etwa einem Drittel der Fälle bestehen die Symptome bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus<sup>5,7</sup>. Zudem ist das postoperative Delir per definitionem durch tageszeitliche Fluktuation charakterisiert<sup>150</sup>. Vor diesem Hintergrund wurde zweimal täglich eine Messung vorgenommen. Fehlende Daten innerhalb dieser sieben Tage sind durch frühe Entlassung, postoperative Sedierung,

Ablehnung seitens des Patienten und Mortalität begründet. Diese, in ihren Ursachen wenig beeinflussbaren, Datenlücken sind in vergleichbaren Datenerhebungen in ähnlicher Ausprägung zu erwarten.

Bei einem Testzeitraum von sieben Tagen stellt sich weiterhin die Frage, inwieweit ein intraoperatives Management ein neu aufgetretenes Delir bis zu sieben Tage nach der Operation bedingen kann. Der Einfluss von weiteren Faktoren, neben der Narkose, ist vielfach beschrieben worden. Steiner fasste die prädisponierenden Faktoren kürzlich zusammen<sup>34</sup>. Interkurrente Erkrankungen, Aufnahme auf die Intensivstation, Schmerzen und emotionale Belastung seien nur einige genannte Einflussfaktoren. Zusammenfassend lässt sich nicht sagen, wie groß bei einem postoperativen Delir jeweils der Einfluss seitens der Narkose und genannter Risikofaktoren ist.

Es wäre denkbar, zukünftige Testzeiträume kürzer zu wählen. Dennoch lässt sich auch damit nicht allein die Narkose als ursächlich heraus kristallisieren, denn die Entstehung des postoperativen Delirs ist multifaktoriell<sup>21</sup>.

### **4.4.3 Anästhesie**

Auf die intraoperative Narkoseführung wurde im Rahmen der Studie kein Einfluss genommen. So war es den Anästhesisten freigestellt, unabhängig vom BIS-Monitoring, über die jeweilige Narkoseführung zu entscheiden. Dieses Vorgehen diene dem Ziel, das gesamte Spektrum innerhalb der Anästhesie in die Studie einfließen zu lassen. Somit kamen z. B. volatile als auch totalintravenöse Anästhesien zum Einsatz. Laut aktueller Studienlage nimmt die Narkoseform keinen signifikanten Einfluss auf das Delir<sup>5,99</sup>. Anders ist dies bei der intraoperativen Analgesie mit Opioiden. Ein intraoperativ hoher Gebrauch von Fentanyl im Vergleich zu Remifentanyl ist assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz des Delirs<sup>151,152</sup>. Dieser Aspekt lässt sich mit den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie nicht bestätigen (Tabelle 3.4). Zudem sind Studien, welche den Effekt von intraoperativen Opioiden auf das Delir untersuchen, durch Störfaktoren wie die Operationsdauer, der Art des operativen Eingriffs und individuellen genetischen Faktoren beeinflusst.

#### **4.5 Klinische Relevanz**

Das Delir, als eine häufige und schwerwiegende postoperative Komplikation, ist assoziiert mit erhöhten Kosten und einem schlechten Outcome<sup>153-156</sup>. Mehrere Hundert Millionen Menschen erhalten jährlich eine Allgemeinanästhesie für einen größeren chirurgischen Eingriff<sup>157</sup>. Für das Delir werden dabei Inzidenzen von 10-51 % berichtet<sup>104</sup>. Somit ist das postoperative Delir und seine Prävention ein Thema mit hoher klinischer Relevanz. Ein besonderes Interesse besteht sowohl von Seiten der medizinischen Fachwelt als auch von Seiten der Patienten.

Im Ergebnis dieser Studie steht nun die Anwendung des BIS-Monitorings im signifikanten Zusammenhang mit einer verringerten Inzidenz des postoperativen Delirs. Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchungen sowohl von Sieber und Kollegen als auch von Chan und Kollegen<sup>93,103</sup>. Demnach können mit dem Einsatz eines intraoperativen BIS-Monitorings, als eine scheinbar sichere, einfache und kosteneffektive Intervention, eine nennenswerte Zahl von Patienten vor einem Delir bewahrt werden. Des Weiteren folgt aus einer verringerten Delirinzidenz auch eine Verminderung der delir-assoziierten Morbidität und Mortalität.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Reuter P. Springer Lexikon Medizin. 1. Auflage ed: Springer Berlin; 2004.
2. Lipowski ZJ. Organic mental disorders and DSM-IV. *The American journal of psychiatry* 1990;147:947.
3. World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. 1990.
4. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
5. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1994;271:134-9.
6. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007;106:622-8.
7. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48:618-24.
8. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 1992;161:843-5.
9. Meagher D, Moran M, Raju B, et al. A new data-based motor subtype schema for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:185-93.
10. Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliative & supportive care* 2004;2:171-9.
11. Burns SM. Delirium during emergence from anesthesia: a case study. *Critical care nurse* 2003;23:66-9.
12. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:670-5.
13. Mackensen GB, Gelb AW. Postoperative cognitive deficits: more questions than answers. *European journal of anaesthesiology* 2004;21:85-8.
14. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;291:1753-62.

## Literaturverzeichnis

15. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003;51:591-8.
16. Leslie DL, Inouye SK. The importance of delirium: economic and societal costs. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011;59 Suppl 2:S241-3.
17. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 2006;53:669-77.
18. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive care medicine* 2007;33:66-73.
19. Weed HG, Lutman CV, Young DC, Schuller DE. Preoperative identification of patients at risk for delirium after major head and neck cancer surgery. *Laryngoscope* 1995;105:1066-8.
20. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, 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;180:1092-7.
21. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1996;275:852-7.
22. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2013;41:263-306.
23. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, et al. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Critical care medicine* 2010;38:2311-8.
24. Cunningham C, Campion S, Lunnon K, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biological psychiatry* 2009;65:304-12.
25. Murray C, Sanderson DJ, Barkus C, et al. Systemic inflammation induces acute working memory deficits in the primed brain: relevance for delirium. *Neurobiology of aging* 2012;33:603-16 e3.
26. Pytel P, Alexander JJ. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Current opinion in neurology* 2009;22:283-7.
27. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2008;63:764-72.

## Literaturverzeichnis

28. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Archives of internal medicine* 2001;161:1099-105.
29. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:132-48.
30. Janz DR, Abel TW, Jackson JC, Gunther ML, Heckers S, Ely EW. Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: a pilot study. *Journal of critical care* 2010;25:538 e7-12.
31. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Critical care* 2011;15:R297.
32. McGrane S, Girard TD, Thompson JL, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels at admission as predictors of duration of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Critical care* 2011;15:R78.
33. de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *Journal of psychosomatic research* 2007;62:521-5.
34. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *European journal of anaesthesiology* 2011;28:628-36.
35. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006;54:1578-89.
36. Guenther U, Popp J, Koecher L, et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *Journal of critical care* 2010;25:144-51.
37. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, Roodbol G, van Achterberg T, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Critical care* 2009;13:R131.
38. Brown TM, Boyle MF. Delirium. *BMJ* 2002;325:644-7.
39. Rockwood K, Cosway S, Stolee P, et al. Increasing the recognition of delirium in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 1994;42:252-6.
40. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive care medicine* 2007;33:929-40.
41. S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2002.

## Literaturverzeichnis

42. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, D. C. 1994.
43. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *Journal of pain and symptom management* 2005;29:368-75.
44. Otter H, Martin J, Basell K, et al. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care* 2005;2:150-8.
45. Martin J, Heymann A, Basell K, et al. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc02.
46. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:622-8.
47. Naughton BJ, Saltzman S, Ramadan F, Chadha N, Priore R, Mylotte JM. A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:18-23.
48. Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Annals of medicine* 2000;32:257-63.
49. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Williams CS, Leo-Summers L, Agostini JV. The role of adherence on the effectiveness of nonpharmacologic interventions: evidence from the delirium prevention trial. *Archives of internal medicine* 2003;163:958-64.
50. Lundstrom M, Edlund A, Lundstrom G, Gustafson Y. Reorganization of nursing and medical care to reduce the incidence of postoperative delirium and improve rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. *Scandinavian journal of caring sciences* 1999;13:193-200.
51. Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, et al. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2001;49:523-32.
52. Tabet N, Hudson S, Sweeney V, et al. An educational intervention can prevent delirium on acute medical wards. *Age and ageing* 2005;34:152-6.
53. Young LJ, George J. Do guidelines improve the process and outcomes of care in delirium? *Age and ageing* 2003;32:525-8.
54. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England journal of medicine* 1999;340:669-76.

## Literaturverzeichnis

55. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2001;49:516-22.
56. Michaud L, Bula C, Berney A, et al. Delirium: guidelines for general hospitals. *Journal of psychosomatic research* 2007;62:371-83.
57. Silva JA, Romera MA, Chamorro C, Martin-Vivas A, Blanco JJ. Sedo-analgesia in neurologically ill patients: guidelines revisited. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:e67; auhtor reply e8.
58. Tropea J, Slee JA, Brand CA, Gray L, Snell T. Clinical practice guidelines for the management of delirium in older people in Australia. *Australasian journal on ageing* 2008;27:150-6.
59. Kessler P, Martin J. [Optimisation of sedation practice in ICU by implementing of S2e Guidelines]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2008;43:38-43.
60. Playfor S, Jenkins I, Boyles C, et al. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive care medicine* 2006;32:1125-36.
61. Potter J, George J, Guideline Development G. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clinical medicine* 2006;6:303-8.
62. O'Mahony R, Murthy L, Akunne A, Young J. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline for prevention of delirium. *Ann Intern Med* 2011;154:746-51.
63. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane database of systematic reviews* 2007:CD005594.
64. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008;322:876-80.
65. Myles PS. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2007;21:345-55.
66. Rundshagen I, Hardt T, Cortina K, Pragst F, Fritzsche T, Spies C. Narcotrend-assisted propofol/remifentanil anaesthesia vs clinical practice: does it make a difference? *British journal of anaesthesia* 2007;99:686-93.
67. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2006;20:81-99.
68. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput* 2000;16:593-6.

## Literaturverzeichnis

69. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane database of systematic reviews* 2007:CD003843.
70. Klopman MA, Sebel PS. Cost-effectiveness of bispectral index monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:177-81.
71. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 2005;100:4-10.
72. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2010;112:1116-27.
73. Kertai MD, Palanca BJ, Pal N, et al. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2011;114:545-56.
74. Lindholm ML, Traff S, Granath F, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesthesia and analgesia* 2009;108:508-12.
75. Leslie K, Short TG. Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesthesia and analgesia* 2011;113:660-3.
76. Eger EI, 2nd. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesthesia and analgesia* 2001;93:947-53.
77. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994;81:820-8; discussion 26A.
78. McEwan AI, Smith C, Dyar O, Goodman D, Smith LR, Glass PS. Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl. *Anesthesiology* 1993;78:864-9.
79. Katoh T, Ikeda K. The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1998;88:18-24.
80. Eger EI, 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 1965;26:756-63.
81. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:836-47.

## Literaturverzeichnis

82. Bruhn J, Kreuer S, Bischoff P, et al. Bispectral index and A-line AAI index as guidance for desflurane-remifentanil anaesthesia compared with a standard practice group: a multicentre study. *British journal of anaesthesia* 2005;94:63-9.
83. Gruenewald M, Zhou J, Schloemerkemper N, et al. M-Entropy guidance vs standard practice during propofol-remifentanil anaesthesia: a randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2007;62:1224-9.
84. Recart A, Gasanova I, White PF, et al. The effect of cerebral monitoring on recovery after general anesthesia: a comparison of the auditory evoked potential and bispectral index devices with standard clinical practice. *Anesthesia and analgesia* 2003;97:1667-74.
85. Kalkman CJ, Drummond JC. Monitors of depth of anesthesia, quo vadis? *Anesthesiology* 2002;96:784-7.
86. Fedorow C, Grocott HP. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:89-94.
87. The Joint Commission. Sentinel event alert: preventing, and managing the impact of, anesthesia awareness. 2004.
88. Phillips AA, McLean RF, Devitt JH, Harrington EM. Recall of intraoperative events after general anaesthesia and cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1993;40:922-6.
89. Ranta S, Jussila J, Hynynen M. Recall of awareness during cardiac anaesthesia: influence of feedback information to the anaesthesiologist. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1996;40:554-60.
90. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
91. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *The New England journal of medicine* 2011;365:591-600.
92. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesthesia and analgesia* 2010;110:816-22.
93. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc* 2010;85:18-26.
94. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive care medicine* 2010;36:2081-9.

## Literaturverzeichnis

95. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:448-56.
96. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997;87:808-15.
97. Roizen MF, Toledano A. Technology assessment and the "learning contamination" bias. *Anesthesia and analgesia* 1994;79:410-2.
98. Kox WJ SC. Check-up Anästhesiologie: Standards Anästhesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Notfallmedizin. 2., erweiterte und aktualisierte Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005.
99. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:394-403.
100. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:980-1002.
101. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326:41-4.
102. Guarracino F. Cerebral monitoring during cardiovascular surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:50-4.
103. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T, Group CT. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2013;25:33-42.
104. Wise MG HD, Cerda GM, Trzepacz PT. *Psychiatry in the Medically III*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2002.
105. van der Mast RC, Roest FH. Delirium after cardiac surgery: a critical review. *Journal of psychosomatic research* 1996;41:13-30.
106. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesthesia and analgesia* 2005;101:765-73.
107. Visser E, Schug SA. The role of ketamine in pain management. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* 2006;60:341-8.
108. De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2007;21:85-98.

## Literaturverzeichnis

109. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2005;49:1405-28.
110. Owen H, Reekie RM, Clements JA, Watson R, Nimmo WS. Analgesia from morphine and ketamine. A comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1987;42:1051-6.
111. Mankowitz E, Downing JW, Brock-Utne JG, Maharaj RJ, Morrell DF. Total intravenous anaesthesia using low-dose ketamine infusion for caesarean section. A comparison with a standard inhalation anaesthetic technique. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1984;65:246-50.
112. Kawana Y, Sato H, Shimada H, et al. Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: a double-blind study and comparison with epidural morphine. *Anesthesia and analgesia* 1987;66:735-8.
113. Peat SJ, Bras P, Hanna MH. A double-blind comparison of epidural ketamine and diamorphine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989;44:555-8.
114. Kissin I, Bright CA, Bradley EL, Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesthesia and analgesia* 2000;91:1483-8.
115. Celerier E, Rivat C, Jun Y, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92:465-72.
116. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesthesia and analgesia* 2002;94:1263-9, table of contents.
117. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Celerier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002;96:381-91.
118. Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane database of systematic reviews* 2003:CD003351.
119. McQueen AL, Baroletti SA. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *The Annals of pharmacotherapy* 2002;36:1614-9.
120. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *Journal of pain and symptom management* 2002;23:60-5.
121. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesthesia and analgesia* 2004;99:482-95, table of contents.

## Literaturverzeichnis

122. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61-70.
123. Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2005;94:336-40.
124. Vereecke HE, Struys MM, Mortier EP. A comparison of bispectral index and ARX-derived auditory evoked potential index in measuring the clinical interaction between ketamine and propofol anaesthesia. *Anaesthesia* 2003;58:957-61.
125. Sengupta S, Ghosh S, Rudra A, Kumar P, Maitra G, Das T. Effect of ketamine on bispectral index during propofol--fentanyl anesthesia: a randomized controlled study. *Middle East journal of anesthesiology* 2011;21:391-5.
126. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during propofol-fentanyl anaesthesia. *European journal of anaesthesiology* 1999;16:779-83.
127. Faraoni D, Salengros JC, Engelman E, Ickx B, Barvais L. Ketamine has no effect on bispectral index during stable propofol-remifentanil anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2009;102:336-9.
128. Nonaka A, Makino K, Suzuki S, et al. [Low doses of ketamine have no effect on bispectral index during stable propofol-remifentanil anesthesia]. *Masui The Japanese journal of anesthesiology* 2012;61:364-7.
129. Park KS, Hur EJ, Han KW, Kil HY, Han TH. Bispectral index does not correlate with observer assessment of alertness and sedation scores during 0.5% bupivacaine epidural anesthesia with nitrous oxide sedation. *Anesthesia and analgesia* 2006;103:385-9, table of contents.
130. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998;89:671-7.
131. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 1999;82:827-30.
132. Puri GD. Paradoxical changes in bispectral index during nitrous oxide administration. *British journal of anaesthesia* 2001;86:141-2.
133. Koitabashi T, Johansen JW, Sebel PS. Remifentanil dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 2002;94:1530-3, table of contents.

## Literaturverzeichnis

134. Struys MM, Vereecke H, Moerman A, et al. Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input-derived auditory evoked potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness during anesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003;99:802-12.
135. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British journal of anaesthesia* 2001;86:523-7.
136. Pilge S, Zanner R, Schneider G, Blum J, Kreuzer M, Kochs EF. Time delay of index calculation: analysis of cerebral state, bispectral, and narcotrend indices. *Anesthesiology* 2006;104:488-94.
137. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93:1336-44.
138. Hemmerling TM, Harvey P. Electrocardiographic electrodes provide the same results as expensive special sensors in the routine monitoring of anesthetic depth. *Anesthesia and analgesia* 2002;94:369-71, table of contents.
139. Matthews R. Isoproterenol-induced elevated bispectral indexes while undergoing radiofrequency ablation: a case report. *AANA journal* 2006;74:193-5.
140. Vivien B, Di Maria S, Ouattara A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Overestimation of Bispectral Index in sedated intensive care unit patients revealed by administration of muscle relaxant. *Anesthesiology* 2003;99:9-17.
141. Baldesi O, Bruder N, Velly L, Gouin F. Spurious bispectral index values due to electromyographic activity. *European journal of anaesthesiology* 2004;21:324-5.
142. Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, et al. Bispectral Index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. *Critical care medicine* 2004;32:2403-6.
143. Haug E, Miner J, Dannehy M, Seigel T, Biros M. Bispectral electroencephalographic analysis of head-injured patients in the emergency department. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2004;11:349-52.
144. Fabregas N, Gambus PL, Valero R, et al. Can bispectral index monitoring predict recovery of consciousness in patients with severe brain injury? *Anesthesiology* 2004;101:43-51.
145. Renna M, Handy J, Shah A. Low baseline Bispectral Index of the electroencephalogram in patients with dementia. *Anesthesia and analgesia* 2003;96:1380-5, table of contents.

## Literaturverzeichnis

146. Schnider TW, Lugnbuhl M, Petersen-Felix S, Mathis J. Unreasonably low bispectral index values in a volunteer with genetically determined low-voltage electroencephalographic signal. *Anesthesiology* 1998;89:1607-8.
147. Azim N, Wang CY. The use of bispectral index during a cardiopulmonary arrest: a potential predictor of cerebral perfusion. *Anaesthesia* 2004;59:610-2.
148. Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, White WD, Reves JG. Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: the effect of hypothermia on the hypnotic state. *Journal of clinical anesthesia* 2001;13:301-5.
149. Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, et al. Postoperative delirium. *The American journal of psychiatry* 2008;165:803-12.
150. WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorder. Diagnostic criteria for research. 1990.
151. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *European journal of anaesthesiology* 2010;27:411-6.
152. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, et al. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:555-9.
153. Bickel H, Gradingner R, Kochs E, Forstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008;26:26-31.
154. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics* 2001;42:68-73.
155. Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, et al. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008;26:1-8.
156. Koster S, Hensens AG, van der Palen J. The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1469-74.
157. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139-44.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Flow-Chart zur Ermittlung des Bispektralen Index.....	14
Abbildung 3.1: Flow-Chart, Studienablauf gemäß STARD .....	20
Abbildung 3.2: Inzidenz an postoperativen Delirien bei BIS-offenen und -verblindetem Monitoring.....	25
Abbildung 3.3: Einflussfaktoren des Postoperativen Delirs.....	27
Abbildung 3.4: Einflussfaktoren der Mortalität nach drei Monaten.....	28

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Risikofaktoren für das postoperative Delir .....	4
Tabelle 2.1: BIS-Werte und zugehöriger Hypnosegrad .....	14
Tabelle 3.1: Patientencharakteristika des BIS-offenen und des BIS-verblindeten Monitorings .....	21
Tabelle 3.2: Vergleich der BIS-offenen und der BIS-verblindeten Anästhesie.....	22
Tabelle 3.3: Basischarakteristika der deliranten und nicht-deliranten Patienten.....	23
Tabelle 3.4: Die Charakteristika der deliranten gegenüber den nicht-deliranten Patienten bezogen auf Anästhesie und Operation .....	24
Tabelle 3.5: Die gemessenen BIS-Daten bei den deliranten im Vergleich zu den nicht-deliranten Patienten.....	26

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sabrina Krüger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Einfluss der Überwachung der Narkosetiefe mit dem Bispektralen Index auf die postoperative Delirinzidenz* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

## **9 Lebenslauf**

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

## **10 Publikation im Rahmen der Dissertation**

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. British journal of anaesthesia 2013.

## 11 Danksagung

Mein Dank gilt:

Frau Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, für die Überlassung des Themas und die Förderung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank PD Dr. med. Georg Winterer, Oberarzt in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité, für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank geht an PD Dr. med. Finn M. Radtke, Oberarzt in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité, für seine fortwährende Betreuung, konstruktive Kritik sowie Hilfestellung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Dr. med. Martin Franck, Facharzt für Anästhesie in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, St. Hedwig, Berlin, für die Unterstützung der praktischen Durchführung sowie der Betreuung der Arbeit.

Für die professionelle Unterstützung in statistischen Fragen bedanke ich mich bei Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, emerit. Professor für Biometrie und Statistik, ehem. Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Humboldt Universität.

Dr. med. Anja Harbeck-Seu, Wissenschaftliche Ärztliche Mitarbeiterin in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikum Charité, für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung auf dem Campus Charité Mitte.

Dipl.-Psych. Dr. rer. medic. Edith Weiss-Gerlach, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikum Charité, für die Unterstützung bei psychologischen Tätigkeitsfeldern.

## Danksagung

Den Mitarbeitern der Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, insbesondere meinen studentischen Kollegen die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren und mich bei der Erhebung und Auswertung der Daten unterstützt haben.

Meiner Familie und meinem Freund Peer-Martin Runge für die fortwährende Motivation und Unterstützung während der Fertigstellung meiner Arbeit.

Den bereitwilligen Gegenlesern, die meiner Arbeit den letzten Schliff gaben.

Und nicht zuletzt den Patienten, die durch ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, diese Arbeit erst möglich gemacht haben.