

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

DISSERTATION

**Dexmedetomidin schützt trotz erniedrigter
Narkosetiefe-Indices effektiv vor einem postoperativen Delir
bei älteren Patienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Juliane Thomas
aus Cottbus

Datum der Promotion: 26.06.2022

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht bei:

Scientific Reports; 30.08.2021; Juliane Thomas*, Susanne Koch*, Claudia D Spies, Leonie Liederwald, Anne Pohrt, Anika Müller; Dexmedetomidine induces low Patient State Indices while preventing development of postoperative delirium in older Patients undergoing General Anesthesia - a Secondary Analysis of a randomised controlled trial (NEUPRODEX)

*geteilte Erstautorenschaft

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	9
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
ABSTRACT – DEUTSCH	12
ABSTRACT – ENGLISH	14
1. EINLEITUNG	17
1.1 ÄTIOLOGIE DES POSTOPERATIVEN DELIRS.....	17
1.2 PATHOPHYSIOLOGIE DES DELIRS.....	18
1.3 NARKOSETIEFE UND INTRAOPERATIVES NEUROMONITORING	19
1.4 EINFLUSS TIEFER NARKOSE AUF OUTCOME-PARAMETER	21
1.5 NEUROPROTEKTION DURCH DEXMEDETOMIDIN.....	24
1.6 FRAGESTELLUNG.....	26
2. METHODEN	29
2.1 STUDIENDESIGN	29
2.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	29
2.3 BESCHREIBUNG DER PRÜFMEDIKATION	30
2.4 BEHANDLUNGSSCHEMA.....	31
2.5 EEG-BASIERTES NEUROMONITORING UND NARKOSETIEFEINDEX	34
2.6 STATISTISCHE ANALYSE.....	35
3. ERGEBNISSE	37
3.1 CONSORT-FLUSSDIAGRAMM.....	37
3.2 SOZIODEMOGRAFISCHE UND KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION.....	39
3.4 NARKOSETIEFE/ PATIENT STATE INDEX.....	41
3.4.1 MITTELWERTE DES PATIENT STATE INDEX ÜBER DEN OPERATIONSVERLAUF	41
3.4.2 PSI < 25 ZU OP-ZEITPUNKTEN	42
3.5 INTRAOPERATIVER OPIOID- UND ANÄSTHETIKABEDARF	43
3.5.1 INTRAOPERATIVER OPIOIDBEDARF.....	43
3.5.2 FENTANYL UND SUFENTANIL; KUMULATIVE MENGE INTRAOPERATIV	43
3.5.3 INTRAOPERATIVER OPIOID- UND ANÄSTHETIKABEDARF	44
4. DISKUSSION	47
4.1 EINORDNUNG DER STUDIENERGEBNISSE.....	47
4.2 EINFLUSS VON DEXMEDETOMIDIN AUF DAS EEG	48
4.3 OPIOID- UND ANÄSTHETIKASPARENDE EFFEKTE DURCH DEXMEDETOMIDIN	51
4.4 TIEFE NARKOSE ALS PRÄDIKTOR FÜR POD.....	52
4.5 VULNERABILITÄT DES GEHIRNS AUF ANÄSTHETIKA.....	52
4.6 SCHWÄCHEN DER NARKOSETIEFE-INDIZES.....	54
4.7 BEDINGUNGEN FÜR DEN ZIELGERICHTETEN EINSATZ DES NEUROMONITORINGS.....	55
4.8 LIMITATIONEN DER DELIRDIAGNOSTIK	56
4.9 LIMITATIONEN DER EIGENEN ARBEIT	57
4.10 WEITERFÜHRENDE WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNGEN	57
LITERATURVERZEICHNIS	61
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	69
LEBENSLAUF	70
DANKSAGUNG	73

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 - Dosierung der Prüfmedikation nach adjustiertem Körpergewicht	32
Abbildung 2 - Schematische Darstellung des perioperativen Behandlungsablaufes	33
Abbildung 3 - CONSORT Flussdiagramm	38
Abbildung 4 - Mittelwerte des Patient State Index im OP-Verlauf.....	41
Abbildung 5 - Auftreten von PSi < 25 zu Zeitpunkten der Operation	42
Abbildung 6 - Kumulative Menge Fentanyl intraoperativ in Milligramm	43
Abbildung 7 - Kumulative Menge Sufentanil intraoperativ in Microgramm.....	44
Tabelle 1 - Soziodemografische und Klinische Charakteristika der Studienpopulation	40
Tabelle 2 - Intraoperativer Opioid- und Anästhetikabedarf der Studienpopulation	45

Abkürzungsverzeichnis

ABW –	Adjustiertes Idealgewicht
ADS –	Anticholinergic Drug Scale
AMG –	Arzneimittelgesetz
ANOVA –	Varianzanalyse
APACHE –	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASA –	American Society of Anesthesiologists Risk Classification
AV-Block –	Atrioventrikuläre Blockierung
BIS –	Bispectral Index
Bzw. –	beziehungsweise
β-HCG –	Humanes-Choriongonadotropin Beta
cAMP –	Cyklisches Adenosinmonophosphat
CABG –	Koronararterienbypass-Operation
CCM –	Campus Charité Mitte
CONSORT –	Consolidated Standards of Reporting Trials
CVK –	Campus Virchow Klinikum
DMN –	Default Mode Network
DSM-IV –	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG –	Elektroenzephalografie
EUDRA-CT-No. –	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Number
etVol% –	Endtidale Gaskonzentration
GABA –	Gamma-Aminobuttersäure
HLM –	Herz-Lungen-Maschine
IBW –	Idealgewicht nach Broca
ICU –	Intensive Care Unit
IQR –	Interquartilsabstand
LPS –	Lipopolysaccharid
LOC –	Loss of Consciousness
MAC –	Minimale alveoläre Konzentration
MAP –	Mittlerer arterieller Blutdruck
MELD –	Model of End Stage Liver Disease
MMSE –	Mini Mental State Examination
NREM-Schlaf –	Non-Rapid-Eye-Movement Schlaf
NYHA –	New York Heart Association Classification
PSi™ –	Patient State Index
POD –	Postoperatives Delir
POCD –	Postoperative Kognitive Dysfunktion
PPPD –	Pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie
RASS –	Richmond Agitation Sedation Scale
RCT –	Randomised Controlled Trial

SAA –	Anticholinerge Aktivität im Serum
SD –	Standardabweichung
SE –	State Entropy
SOFA –	Sequential Organ Failure Assessment
SAPS –	Simplified Acute Pathology Score II
TIVA –	Total Intravenöse Anästhesie
TNF-alpha –	Tumor Nekrose Faktor alpha
Vgl. –	Vergleiche
ZNS –	Zentrales Nervensystem
Z.B. –	Zum Beispiel

Abstract – Deutsch

Hintergrund: Die Ätiologie postoperativer kognitiver Störungen ist multifaktoriell. Das postoperative Delir (POD) als Akutphase kognitiver Störungen ist mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes und einem schlechteren Patientenoutcome verbunden. Die Anästhesietiefe wurde als möglicher Einflussfaktor der Delirentstehung beschrieben. Es gibt Hinweise darauf, dass eine EEG-gesteuerte Allgemeinnarkose die POD-Inzidenz senken kann. Zudem konnte die kumulative Dauer tiefer Narkose als Prädiktor einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität nach chirurgischen Eingriffen identifiziert werden. Mit der Elektroenzephalografie kann die Narkosetiefe sowie selektive Effekte der Anästhetika direkt am Gehirn gemessen werden, anstatt diese einzig anhand unspezifischer Parameter der Hämodynamik oder Anästhetikakonzentrationen zu beurteilen. Zahlreiche Studien konnten positive Effekte von Dexmedetomidin auf die Delirinzidenz und damit verbundene Outcome-Parameter im chirurgischen Patientenkollektiv zeigen. Der Einfluss einer perioperativen Co-administration von Dexmedetomidin zur Delirprävention auf die Anästhesietiefe ist bislang hingegen nicht untersucht.

Methode: NEUPRODEX ist eine randomisierte, kontrollierte Studie nach deutschem Arzneimittelgesetz. In der vorliegenden Sekundäranalyse wurden 58 Patienten > 60 Jahre ausgewertet, die sich elektiven abdominal- oder kardiochirurgischen Hochrisiko-Operationen (hauptsächlich PPPD oder CABG) unterzogen. Das Verum [Dexmedetomidin] oder Placebo [isotonische Kochsalzlösung] wurde doppelblind verabreicht. Die Anästhesietiefe wurde mittels EEG-basiertem Neuromonitoring (SedLine®) gemessen und intraoperativ viertelstündlich als Patient State Index (PSi™) dokumentiert.

Ergebnisse: 70,7% aller Patienten wiesen mindestens einmalig einen PSi-Wert kleiner 25 auf. Die Inzidenz betrug 85,2% in der Verum-Gruppe (n = 23) und 58,1% in der Placebo-Gruppe (n = 18); (p = 0,024). Nach 75, 90 und 105 Minuten der Operation gab es in der Dexmedetomidin-Gruppe signifikant mehr Patienten mit PSi<25 als in der Placebo-Gruppe. Der mittlere PSi-Wert in der Dexmedetomidin-Gruppe (SD) betrug 28,17 (10,35) und 33,55 (11,31) in der Placebo-Gruppe nach ANOVA-Analyse mit gemischtem Modell. Weiterhin fanden sich keine Unterschiede im intraoperativen Opioid- u. Anästhetikabedarf.

Schlussfolgerung: Die perioperative Gabe von Dexmedetomidin reduziert die Inzidenz des POD bei älteren Risikopatienten, obwohl Patient State Indizes auf eine tiefere Narkose

hinweisen, welche allgemein hin als prodelirogen angesehen werden. Das EEG-Neuromonitoring kann unter Dexmedetomidin jedoch irreführend sein, da der eingebaute Algorithmus des Neuromonitors nicht etabliert ist, die durch Alpha-2-Adrenergika-induzierte Bewusstlosigkeit angemessen zu überwachen. Dexmedetomidin induziert eine NREM-Schlaf-ähnliche neuronale Aktivität und kann so möglicherweise POD verhindern, da NREM-Schlaf bekanntermaßen für die Gedächtniskonsolidierung und die exekutive Funktion vorteilhaft ist. Da sich für die Beurteilung der Anästhesietiefe mittels EEG also gewisse Herausforderungen in Bezug auf die Erkennung selektiver Effekte einzelner Medikamente ergeben, sollte neben der Beurteilung von Narkosetiefe-Indizes stets die Auswertung des Roh-EEGs erfolgen.

Abstract – English

Background. The etiology of postoperative cognitive disorders is multifactorial. Postoperative delirium (POD), as acute phase of cognitive impairment, is associated with an increased risk of complications during hospitalization and poorer patient outcome. Depth of anesthesia has been described as a possible influencing factor for the development of delirium. There is evidence that EEG-guided anesthesia can reduce the incidence of POD. Additionally, the cumulative duration of deep anesthesia could be identified as a predictor of increased mortality. With electroencephalography, anesthetic depth and selective drug effects can be measured directly on the brain, instead of assessing them solely on the basis of unspecific parameters of hemodynamics or anesthetic concentrations. Numerous studies have shown a positive effect of dexmedetomidine on the POD incidence and associated outcome parameters. However, the influence of a perioperative coadministration on the depth of anesthesia has not been investigated.

Methods. This secondary analysis evaluated 58 patients older than 60 years, who underwent elective abdominal or cardiac surgery (mainly PPPD or CABG). Verum [dexmedetomidine] or placebo [isotonic saline solution] was administered double-blind. Anesthetic depth was measured using SedLine® neuromonitoring and documented as Patient State Index (PSi™) every 15 minutes intraoperatively.

Results. 70.7% of all patients had a PSi<25 at least once during the procedure. The incidence was 85.2% in the verum group (n = 23) and 58.1% in the placebo group (n = 18); (p = 0.024). After 75, 90 and 105 minutes of the operation there were significantly more patients with PSi<25 in the dexmedetomidine group. The mean PSi value in the dexmedetomidine group (SD) was 28.17 (10.35) and 33.55 (11.31) in the placebo group using an ANOVA analysis. There were no differences in the intraoperative need for opioids and anesthetics.

Conclusion. Coadministration of dexmedetomidine prevents POD in elderly patients, although patient state indices indicate deeper anesthesia. This seems controversial as deep anesthesia is associated with an increased risk of developing POD. Neuromonitoring can be misleading and these nonreliable EEG-based indices are most likely related to the built-in algorithm not being established to adequately monitor alpha-2 adrenergic-induced unconsciousness. Since dexmedetomidine establishes NREM sleep-like neuronal activity, this may be the reason for its advantageous effect in older patients to prevent POD, where

NREM sleep is known to be beneficial for memory consolidation and executive function. Because the evaluation of indices poses certain challenges in relation to selective drug effects, the raw EEG should always be evaluated in addition to index values.

1. Einleitung

1.1 Ätiologie des postoperativen Delirs

Postoperative kognitive Störungen sind häufige Komplikationen, insbesondere nach chirurgischen Eingriffen (1). Das postoperative Delir ist gekennzeichnet durch den akuten Verlust und fluktuierenden Verlauf des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit sowie eine Störung des Gedächtnisses (DSM-IV). Es ist assoziiert mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer, der Entwicklung von Demenz sowie einer erhöhten Mortalität (2). In einer Metaanalyse einer gemischten chirurgischen Patientenpopulation (n=1.698), unter Ausschluss von Patienten mit präoperativ bestehenden kognitiven Störungen, fand sich eine Inzidenz des postoperativen Delirs von 29,2 % (2). Zudem konnten in bestimmten Kohorten höhere Delirraten nachgewiesen werden. So ergab die Auswertung von Saczynski und Kollegen für ein kardiochirurgisches Patientenkollektiv nach koronarer Bypass-OP (CABG) oder Klappenersatz eine Delirinzidenz von 46% (3). Dem postoperativen Delir liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde, welche im klinischen Alltag zu sehr verschiedenen Ausprägungen des Delirs führt. In der Vergangenheit konnten verschiedene prädisponierende Risikofaktoren identifiziert werden. Erhöhtes Lebensalter, chronische Erkrankungen, aber auch eine im Vorfeld bestehende Demenz begünstigen demnach die Entstehung des postoperativen Delirs (4). Neben individuellen und zumeist nicht modifizierbaren Risikofaktoren des Patienten gibt es sogenannte präzipitierende Faktoren, d.h. auslösende Faktoren, wie z.B. Eingriffsdauer und Eingriffslokalisation (5). Auch für die Art der Allgemeinanästhesie konnten in den vergangenen Jahren relevante Einflüsse gezeigt werden (6). So liegt aus anästhesiologischer Sicht ein Augenmerk auf diesen zum Teil veränderbaren Faktoren im Rahmen der Narkoseführung. Beispielsweise konnten Radtke und Kollegen die Wahl des Opioids als einen unabhängigen Risikofaktor für ein postoperatives Delir nach Allgemeinanästhesie identifizieren. Im Vergleich zu Remifentanyl zeigten Patienten, die intraoperativ Fentanyl erhielten, eine signifikant höhere Delirinzidenz im Aufwachraum (12,2% versus 7,7%) und am ersten postoperativen Tag (5,8% versus 1,9%) (7). Darüber hinaus gibt es zunehmende Evidenz, dass auch die Wahl des Hypnotikums während der Allgemeinanästhesie einen Einfluss auf die Entstehung des postoperativen Delirs und die Inzidenz von postoperativen kognitiven Defiziten hat. Royse *et al.* konnten im Jahr 2011 beispielsweise eine Assoziation zwischen Propofol und der

Wahrscheinlichkeit eines frühen postoperativen kognitiven Defizits nach koronararterieller Bypass-Chirurgie im Vergleich zum Inhalationsanästhetikum Desfluran belegen (8). Hinsichtlich dieser Ergebnisse und unter Berücksichtigung der zahlreichen negativen Konsequenzen eines Delirs liegen wesentliche Präventionsbemühungen auf der Modifikation der perioperativen Phase und hierbei insbesondere der Allgemeinanästhesie.

1.2 Pathophysiologie des Delirs

Auf der Grundlage experimenteller präklinischer Studien kommt dem cholinerg anti-inflammatorischen System eine entscheidende Rolle zu. Man geht heute davon aus, dass eine systemische Inflammation, induziert durch die Gewebsverletzung während einer chirurgischen Intervention, entscheidend zur Entstehung eines postoperatives Delirs beiträgt (9). Periphere proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 1 β werden ins Gehirn fortgeleitet und lösen im zentralen Nervensystem eine lokale Entzündungsreaktion aus (10). Wird im Rahmen einer lokalen Entzündungsreaktion TNF-alpha ausgeschüttet, so bleibt es nur für sehr kurze Zeit in peripheren Geweben nachweisbar. Korrespondierend zu dieser Freisetzung kommt es zu einem nachweisbaren Anstieg der TNF-alpha Konzentration in umschriebenen Bereichen des ZNS. Dieser korrespondierende Anstieg bleibt im Gegensatz zur lokalen Freisetzung für Monate nachweisbar (11). Infolge erhöhter TNF α -Spiegel im Gehirn kommt es zu einer Aktivierung von Mikroglia, welche als inflammatorische Zellen des ZNS die Entzündungsreaktion unterhalten (9,10). Durch weitere Ausschüttung zytotoxischer Mediatoren und dem zusätzlichen Verlust der Astrozytenintegrität durch Schädigung der Tight Junctions entsteht ein Circulus vitiosus mit folgender Degeneration cholinerg Neurone (9). Normalerweise ist die mikrogliale Antwort durch die Anwesenheit des Neurotransmitters Acetylcholin streng reguliert (12). Bei Versagen dieser cholinergen Inhibition, entweder durch Medikamente mit anticholinergen Effekten oder bei bereits bestehender Neurodegeneration, kann es demnach zum postoperativen Delirium oder zu chronischen kognitiven Störungen kommen. Ergebnisse experimenteller Daten weisen darauf hin, dass die Gabe von Lipopolysaccharid (LPS), einem Endotoxin der Zellwand gram-negativer Bakterien, eine erhebliche Neuroinflammation und eine Reduktion der kortikalen Cholin-Acetyltransferase als Marker der cholinergen Integrität zur Folge hat (13).

Qin *et al.* konnten am Mausmodell zeigen, dass eine periphere Injektion von LPS selbst nach Abklingen der peripheren Inflammation mit einer fortbestehenden Mikrogliaaktivierung nach 10 Monaten und einem Neuronenverlust von bis zu 40 % einhergeht (11). Zusätzlich haben klinische Beobachtungen den Einfluss von Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung auf die Entstehung kognitiver Störungen vermuten lassen. Neben unerwünschten Wirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipationen und Tachykardien kann es unter der Einnahme sogenannter Anticholinergika auch zu zentralnervösen Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, Gedächtnisminderung und Verwirrheitszuständen kommen (14). Carnahan und Kollegen haben mit Hilfe der Anticholinergic Drug Scale (ADS) anticholinerge Medikamente identifiziert und deren anticholinerge Effekte erstmals quantifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte Werte in der ADS mit einer signifikant erhöhten Serum-Anticholinergischer-Aktivität (SAA) einhergehen (15). Die anticholinerge Aktivität im Serum spiegelt die zentrale anticholinerge Aktivität adäquat wider und könnte damit als Prädiktor des postoperativen Delirs genutzt werden (15). Dennoch ist die Messung bislang nur wenigen Forschungslaboren möglich. Zudem eignet sich die Bestimmung der SAA allein nicht, um ein Delir sicher vorherzusagen.

1.3 Narkosetiefe und intraoperatives Neuromonitoring

Das Konzept der Narkosetiefe ist komplex und eng mit der historischen Entwicklung der Allgemeinanästhesie verknüpft. So finden sich erste Definitionen von „Narkosetiefe“ bereits kurz nach Einführung der Ether-Narkose, welche 1842 erstmals durch den US-amerikanischen Chirurg und praktizierenden Allgemeinarzt Crawford Long durchgeführt wurde. Seit der Einführung der Kombinationsanästhesie, die von unterschiedlichen Komponenten der Allgemeinanästhesie ausgeht, besteht die Möglichkeit, bestimmte Komponenten der Allgemeinnarkose und damit Symptome der Narkosetiefe selektiv zu beeinflussen. In der Anästhesiologie gibt es bisher keine allgemein anerkannte Definition des Zustandes der Allgemeinanästhesie. Adams *et al.* definieren eine Allgemeinanästhesie als eine iatrogen induzierte, reversible Unempfindlichkeit des gesamten Organismus mit dem Ziel, eine Intervention zu ermöglichen (16). Um diesen Zustand zu erreichen, entsprechen die einzelnen Komponenten weitgehend der pharmakologischen Gruppen von Anästhetika und Adjuvantien (17). Diese umfassen die analgetische Komponente (Opioid-

Analgetika), die amnestische Komponente (Benzodiazepine, volatile und intravenöse Anästhetika), die Unterdrückung der motorischen Antwort (Muskelrelaxanzien) sowie die hämodynamische Stabilität (Katecholamine). Shafer und Stanski beispielsweise fassen Anästhesietiefe als die Wahrscheinlichkeit einer Nichtreaktion auf Stimulation, kalibriert gegen die Stärke des Stimulus, die Schwierigkeit die Reaktion zu unterdrücken, und die arzneimittelinduzierte Wahrscheinlichkeit einer Nichtreaktion bei definierten Konzentrationen am Wirkort zusammen. Hierfür postulieren sie die Notwendigkeit der zwei Komponenten Hypnose und Analgesie, welche nur in Kombination hämodynamische Reaktionen auf schädliche Reize unterdrückt und zudem Bewusstlosigkeit garantiert (18).

Aus dem intraoperativen neurologischen Monitoring, welches seit den 1990er Jahren zunehmend klinische Anwendung findet, ergibt sich die Möglichkeit einer differenzierten Betrachtung der Wirkung von Anästhetika an ihrem Zielorgan, dem Gehirn. Gemessen werden die Auswirkungen von Anästhesie und Sedierung durch Überwachung der elektrischen zerebralen Aktivität, um eine individuellere Titration der Narkotika sowie Opioide zu ermöglichen und somit die Behandlung von Patienten unter Narkose bzw. die Sedierungstiefe zu präzisieren. Dies beinhaltet eine quantitative EEG-Messung der Gehirnaktivität als Reaktion auf Anästhesie bzw. Sedierung, welche einem vorhersagbaren Muster folgt. Während der Narkoseinduktion nimmt die EEG-Aktivität gemäß einem invarianten Muster ab. Der Aktivitätsabfall beginnt dabei in den Frontallappen und bewegt sich in Richtung Okzipitallappen. Beim Erwachen nimmt die EEG-Aktivität im Gehirn in umgekehrter Reihenfolge wieder zu. Grundlage dieser Erkenntnis ist eine Arbeit von John *et al.* aus dem Jahr 2000, welche diese Änderungen in der Deltawellenaktivität (d.h. 3 bis 5 Hz) anhand der sogenannten Variable Resolution Electromagnetic Tomography (VARETA) zeigt (19). Zudem konnten Studien zeigen, dass beim Verlust des Bewusstseins (Loss of Consciousness/ LOC) die Frontallappen die am meisten anästhesierten Bereiche des Gehirns sind. Diese Aktivitätsmuster konnten in der genannten Arbeit bei einer Vielzahl von Patienten und sedativen Wirkstoffen, unter anderem Propofol sowie den Inhalationsanästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran, beobachtet werden.

In den darauffolgenden Jahren wurde das neuronale Korrelat für den anästhetika-induzierten LOC auch mittels neuronaler Bildgebung identifiziert. So konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie nachgewiesen werden, dass ein durch Anästhetika verursachter Bewusstseinsverlust zu einer Abnahme der kortiko-kortikalen und thalamo-kortikalen funktionellen Konnektivität führt (20, 21).

Beim intraoperativen Neuromonitoring handelt es sich um eine Form der EEG-basierten Analyse, welche zudem durch Prozessierung des Roh-EEGs Narkosetiefe-Indizes generiert, deren Werte invers mit dem Grad der Hypnose korrelieren. Die Berechnung dieser Indizes beruht auf der Veränderung der elektrischen Aktivität des Gehirns bei Änderung des Bewusstseinszustandes im Rahmen der Narkose und zudem auf der Detektion spezifischer EEG-Muster, wie z.B. dem Burst-Suppression-Muster, welche eine ausgeprägte Unterdrückung der EEG-Aktivität als Folge zu tiefer Narkose anzeigen (22).

1.4 Einfluss tiefer Narkose auf Outcome-Parameter

Während die Elektroenzephalografie in der Anästhesie ursprünglich darauf abzielte, Awareness, d.h. intraoperative Wachheit und explizite Erinnerung zu erkennen, sind in den vergangenen Jahren die Tiefe der Anästhesie und ihre möglichen Folgen zunehmend in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Im Jahr 2005 konnten Monk und Kollegen erstmals in einer prospektiven Auswertung von 1064 Patienten zeigen, dass die kumulative Dauer zu tiefer Narkose, definiert als Bispectral-Index < 45 , die Einjahresmortalität signifikant erhöht (23). In Folge dieser Studie, die als eine der ersten herausstellte, dass der Grad der Anästhesietiefe ein Prädiktor für ein verringertes klinisches Outcome sein könnte, folgten zahlreiche, jedoch meist retrospektive Analysen aus vorhergehenden Awareness-Studien, die darauf hinweisen, dass eine zu tiefe Narkose mit einem schlechteren Outcome, insbesondere einer erhöhten Mortalität korreliert ist (24, 25). So konnten beispielsweise Lindholm *et al.* in einer retrospektiven Auswertung von 4087 nicht-kardiochirurgischen Patienten einen Zusammenhang zwischen der postoperativen Ein- und Zweijahresmortalität und der kumulativen Dauer tiefer Narkose (BIS < 45) zeigen (24). Nach zusätzlicher Kovarianzanalyse für den Faktor „Tumorerkrankungen“ verschwand dieser Zusammenhang jedoch, was darauf schließen lässt, dass Patienten mit einer Tumorerkrankung sensibler auf Anästhetika reagieren können (26). Die Autoren der B-Aware-Studie konnten 2010 in einer Nachanalyse von 2463 herzchirurgischen Patienten zeigen, dass das Auftreten von niedrigen Narkosetiefe-Indizes mit dem gehäuften Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkten und Schlaganfällen einherging (25). Ob es sich hierbei um einen kausalen Zusammenhang oder ein Epiphänomen handelt, kann anhand der genannten Studien jedoch nicht abschließend geklärt werden, da es sich hier

um rein hypothesengenerierende Endpunkte retrospektiver Analysen handelt (27). Weitere Studien mit prospektivem und interventionellem Ansatz folgten in den letzten zehn Jahren. In der BALANCED-Studie wurde beispielsweise die Narkosetiefe, gemessen an 2 verschiedenen Narkosetiefegraden mit entsprechender Randomisierung in 2 Gruppen mit jeweils hohen (BIS/SE-Ziel 50) und niedrigen (BIS/SE-Ziel 35) Narkosetiefe-Indizes, auf den Einfluss auf das perioperative Ergebnis hin untersucht (28). In der 2014 initiierten Pilotstudie mit 125 Patienten ergaben sich keine Unterschiede in Bezug auf die kurzfristige Genesung und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, jedoch zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Wundinfektionen nach 30 Tagen sowie eine erhöhte Rate an Komplikationen wie Pneumonie, Myokardinfarkt und Lungenarterienembolien innerhalb eines Jahres in der Studiengruppe mit niedrigen Narkosetiefe-Indizes. In der daraufhin international angelegten Folgestudie mit insgesamt 6644 untersuchten Patienten konnte die Autorengruppe keinen Unterschied in der Einjahresmortalität zwischen der BIS/SE-50 und BIS/SE-35 Gruppe finden (29). Ebenfalls mit gezieltem BIS-Monitoring (BIS-Ziel 50 vs. BIS-Ziel 35) untersuchten Ziegler *et al.* 44 Patienten im unmittelbaren operativen Setting in Bezug auf den kognitiven Outcome (30). Die Autoren unterzogen ihre Patienten einer neurokognitiven Testung zu 3 verschiedenen Messzeitpunkten (präoperativ, 15min und 3h postoperativ). Die Patienten der BIS 50-Gruppe zeigten zu den postoperativen Messzeitpunkten signifikant bessere kognitive Leistungen als die Patienten mit niedrigeren BIS-Werten. Das langfristige Outcome wurde in dieser Studie jedoch nicht erhoben, sodass einschränkend erwähnt werden muss, dass eine erhöhte Anästhetikadosierung, einhergehend mit tieferer Narkose, mit einem verlängerten Abbau dieser verbunden sein kann (26).

Pathophysiologischen Überlegungen folgend, entwickelten Sessler *et al.* bereits 2012 einen interessanten Interventionsansatz und bezogen den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) als möglichen Prädiktor für ein schlechteres klinisches Ergebnis mit ein. Sie konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Kombination aus niedrigem MAP, niedrigen Narkosetiefe-Indizes und einer tiefen minimalalveolären Anästhetikakonzentration mit einem schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert war. Eine isolierte Index-Erniedrigung hingegen war nicht relevant für ein reduziertes Outcome (31). Dies könnte laut den Autoren der Studie auf eine erhöhte Sensitivität des Gehirns auf Anästhetika zurückzuführen sein. Nicht nur das Auftreten von 2 oder 3 der genannten Merkmale, sondern auch die kumulative Dauer dieser Zustände verlängerte statistisch den Klinikaufenthalt der Patienten und erhöhte deren 30-Tage-Mortalität. Nachanalysen bereits durchgeführter Studien konnten diese Ergebnisse

ebenfalls bestätigen. So ergab die multizentrische Auswertung von Willingham et al. im Jahre 2015 an 13.198 Patienten aus 3 klinischen Studien eine erhöhte 30- und 90-Tage-Mortalität beim Auftreten der oben genannten „Triple low“-Zustände (32). In einer weiteren Re-Analyse von Kertai *et al.* war nicht nur die kumulative Dauer zu tiefer Narkose mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert, sondern auch mit dem Auftreten von intraoperativen Zwischenfällen wie Blutdruckabfällen (MAP<55), Hypothermie (32-34°) und einem höheren Transfusionsbedarf verbunden (33). In einer weiteren Subgruppenanalyse von nicht-kardiochirurgischen Eingriffen ließ sich dieser Zusammenhang allerdings nicht finden (34). Auch wenn Studien immer wieder ambivalente Ergebnisse in Bezug auf eine Outcomeverbesserung durch intraoperatives Neuromonitoring liefern, gibt es Belege, dass durch die Vermeidung zu tiefer Anästhesie durch dieses Verfahren die Inzidenz des postoperativen Delirs signifikant senken konnten (35, 36). Im Jahr 2013 veröffentlichten Radtke *et al.* sowie Chan *et al.* Studienergebnisse in Bezug auf die Inzidenz des postoperativen Delirs nach BIS-gesteuerter Allgemeinanästhesie. Radtke und Kollegen konnten an 1277 Patienten über 60 Jahren zeigen, dass in der BIS-überwachten Gruppe die Häufigkeit von zu tiefen BIS-Werten niedriger ausfiel als in der BIS-verblindeten Gruppe. Zudem war die Inzidenz des postoperativen Delirs bei Patienten, welche mittels des BIS-Monitorings überwacht wurden, signifikant reduziert (16,7% vs. 21,4%, p=0,036) (36). Chan *et al.* konnten diese Ergebnisse in ähnlichem Studiensetting an 1657 Patienten bestätigen. Auch in dieser Studie war die Häufigkeit des postoperativen Delirs in der BIS-überwachten Gruppe reduziert (15,6% vs. 24,1%, p=0,01) (35). Während bei Radtke *et al.* keine Unterschiede beider Gruppen in Bezug auf postoperative kognitive Dysfunktionen (POCD) nach 3 Monaten nachweisbar waren, zeigte sich in dieser Studie eine verminderte Häufigkeit von postoperativen kognitiven Dysfunktionen (POCD) in der BIS-überwachten Studiengruppe (10,2% vs. 14,7%, p= 0,025) (35). Wildes und Kollegen veröffentlichten mit dem ENGAGES Trail eine weitere prospektive, randomisierte Studie an über 1200 Patienten über 60 Jahren, die sich großen chirurgischen Eingriffen unterzogen, und konnten durch eine mit dem BIS-Monitoring gesteuerte Anästhesie keine Reduktion der Delirinzidenz finden (37). Die Autoren folgerten entsprechend, dass eine EEG-gesteuerte Anästhetikadosierung in diesem Patientenkollektiv keine Delirprävention bewirken kann. An dieser im Jahr 2019 publizierte Studie ergeben sich nach Koch *et al.* jedoch Limitationen, welche zum einen die adäquate Durchführung des Delirscreenings, aber auch die konkrete Steuerung der Narkose mittels Neuromonitoring betreffen (38). Inwiefern der Grad der

Anästhesietiefe ein Prädiktor für ein reduziertes klinisches Ergebnis sein kann, ist mit der derzeitigen Studiensituation nicht hinreichend zu beurteilen und bleibt weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

1.5 Neuroprotektion durch Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist das wirksame Isomer von Medetomidin, einer chemischen Verbindung aus der Gruppe der Imidazole, die in der Human- und Tiermedizin als Sedativum und Analgetikum eingesetzt wird. Die Substanz ist chemisch dem Clonidin verwandt und seit September 2011 in Europa zugelassen (39). Dexmedetomidin ist ein hochspezifischer und selektiver Alpha-2-Adrenorezeptoragonist und zeigt konzentrationsabhängig sedierende, analgetische als auch anxiolytische Effekte (40). Klinisch ermöglicht Dexmedetomidin bei intensivmedizinisch behandelten, beatmeten Patienten eine Sedierungstiefe, die das Erwachen durch verbale oder taktile Stimuli zulässt. Im Erreichen dieses Sedierungsziels ist Dexmedetomidin dem Propofol und dem Midazolam gleichwertig (41). Es bewirkt jedoch keine Atemdepression, was speziell im intensivmedizinischen Setting von Vorteil sein kann. Riker *et al.* konnten bereits 2009 beim direkten Vergleich mit einem Sedierungsregime durch Benzodiazepine eine deutliche Reduktion der Prävalenz und Dauer des Delirs unter Dexmedetomidin zeigen (42). Außerdem konnten dexmedetomidinsedierte Patienten schneller extubiert werden (42, 43). Die Substanz eignet sich hingegen, anders als Propofol und Midazolam, nicht als Hypnotikum. Im Wesentlichen werden die charakteristischen Effekte der Substanzklasse durch eine Reduktion der Freisetzung von Noradrenalin aus den synaptischen Nervenendigungen mit der Folge der Sympathikolyse erzielt. Das Medikament reduziert dabei Erregungszustände vorrangig über die Bindung an prä-synaptische α_2 -Adrenorezeptoren, welche zum Locus coeruleus projizieren (22). Mechanistisch werden durch die Bindung von Dexmedetomidin Locus-Coeruleus-Neuronen hyperpolarisiert, wodurch die Norepinephrin-Freisetzung verringert wird (44-46). Die Hyperpolarisierung dieser Neuronen führt in Folge zum Verlust inhibitorischer Signale in den präoptischen Bereich des Hypothalamus. Dieser sendet anschließend GABAerge und galanerge inhibitorische Projektionen an die Haupt-Erregungszentren im Mittelhirn, Pons und Hypothalamus (47-49). Es wird postuliert, dass die Aktivierung hemmender Signale aus dem

präoptischen Bereich eine wesentliche Komponente der Einleitung des Non-rapid-eye-movement (NREM)-Schlafes ist (50, 51). Vergleichbare Mechanismen mit Blockierung der präsynaptischen Freisetzung von Noradrenalin und anschließendem Verlust von exzitatorischen Signalen vom Locus Coeruleus ausgehend, konnten auch für weitere Nervenbahnen, beispielsweise zum basalen Vorderhirn, zum intralaminaren Kern des Thalamus und zum Cortex, mit dem Verlust der Konnektivität der thalamo-kortikalen Netzwerke gezeigt werden. (52, 53).

Im klinischen Kontext konnte in bisherigen Interventionsstudien bereits belegt werden, dass die perioperative Gabe von Dexmedetomidin den Bedarf an Anästhetika sowie Opioiden signifikant senkt (54-57). Zudem konnte ein positiver Effekt auf die postoperative Schmerzwahrnehmung und den Bedarf an Opioiden in der postoperativen Phase gezeigt werden (56, 58, 59). In einer retrospektiven Kohortenstudie von über 1100 kardiochirurgischen Patienten ergab sich durch die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin eine signifikant geringere Delirinzidenz und eine verringerte Mortalität (60). Da einige Opiode und Sedativa nachweislich prodelirogene Effekte ausüben, kann Dexmedetomidin durch einen opioidsparenden Effekt mutmaßlich die Inzidenz des postoperativen Delirs reduzieren (6). In einer Studie zur Sedierung postoperativ beatmeter Patienten zeigten Patienten in der Dexmedetomidin-Gruppe eine verbesserte hämodynamische Stabilität und einen reduzierten Bedarf an Propofol und Morphin bei BIS-gesteuerter Sedierung (58, 61). In randomisierten kontrollierten Studien kardiochirurgischer Patienten konnte mittels Dexmedetomidin verglichen zu Propofol, Midazolam und Morphin die Delirinzidenz ebenfalls signifikant gesenkt werden (62, 63). Su *et al.* konnten in einer gemischt-chirurgischen Studienpopulation von 700 Patienten im Alter über 65 Jahren ebenso zeigen, dass die perioperative Verabreichung von Dexmedetomidin das Auftreten des postoperativen Delirs in den ersten 7 Tagen nach Operation, ohne häufigeres Auftreten von Hypotonie oder Bradykardie, signifikant reduzierte (64).

Zusätzlich existieren neben der Evidenz aus klinischen Untersuchungen experimentelle in vivo und in vitro Studien, die direkte neuroprotektive Eigenschaften von Dexmedetomidin erkennen lassen. Die Pathophysiologie des Delirs ist bislang nicht vollständig geklärt, aber es gibt die unter 1.2 erläuterten anerkannten Modelle, die insbesondere auf inflammatorische Prozesse fokussieren. Studien zur Administration von Alpha-2-Adreno-Rezeptoragonisten, zu denen neben Dexmedetomidin auch Clonidin gehört, konnten eine

antiphlogistische Wirkung dieser Substanzklasse detektieren. Das autonome Nervensystem (sympathisch und parasympathisch) vermittelt dabei einen synergistischen antiinflammatorischen Effekt (65). Im Falle des Sympathikus wird über die Stimulation von Alpha-1 und Beta-1 Rezeptoren eine erhöhte cAMP Konzentration vermittelt, wodurch weniger pro-inflammatorische Zytokine (z.B. TNF-alpha und Interleukin-1 β) und vermehrt anti-inflammatorische Zytokine (z.B. Interleukin-10) exprimiert werden (66, 67). Bei direkter Stimulation von Alpha-2-Rezeptoren in vitro sowie in hohen, supraklinischen Dosen war eine pro-inflammatorische Antwort mit entsprechend hohen TNF-alpha Konzentrationen nachweisbar (68), im Tiermodell zeigte sich jedoch die anti-inflammatorische Aktivität des Alpha-2-Agonisten Dexmedetomidin der pro-inflammatorischen Aktivität deutlich überlegen (69, 70). Als Erklärungsansatz verwiesen die Autoren auf den sympathikolytischen Effekt von Dexmedetomidin, welcher insbesondere im ZNS ein relatives Übergewicht des Parasympathikotonus erzeugt und folglich in einer verminderten inflammatorischen Antwort resultiert. Dementsprechend konnten Peng und Kollegen in einem experimentellen in vitro Ansatz zeigen, dass Dexmedetomidin eine LPS-induzierte Immunantwort in aktivierten Mikroglia vermindern kann (71).

1.6 Fragestellung

Nach heutigen Erkenntnissen ist die Assoziation des postoperativen Delirs mit einem reduzierten Behandlungserfolg, insbesondere im chirurgischen Patientenkollektiv, unumstritten. Wie jedoch die zuvor genannten Faktoren zur Entstehung des postoperativen Delirs beitragen und in welchem Ausmaß die bisher diskutierten pathophysiologischen Mechanismen die Ausprägung des Delirs beeinflussen, ist weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschungsbestrebungen. Neben der Modifikation der klassischen Säulen einer Allgemeinanästhesie (Hypnose, Analgesie, Muskelrelaxierung, hämodynamische Stabilität) ist in den vergangenen Jahren die perioperative Stressprävention zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen und klinischen Interesses gerückt. In diesem Zusammenhang ist eine wesentliche Maßnahme, die durch den operativen Eingriff ausgelöste sympathikoadrenerge Reaktion abzuschwächen und bisher identifizierte Medikamente, die einen kognitiven Schaden verursachen können, zu vermeiden. Dexmedetomidin konnte in verschiedenen klinischen und experimentellen Studien sowohl den Bedarf an potentiell

prodelirogenen Medikamenten in der perioperativen Phase senken als auch direkte neuroprotektive Effekte über eine selektive Stimulation von Alpha-2-Rezeptoren im Gehirn bewirken. Durch die enge Verzahnung von Immunsystem und autonomem Nervensystem wirkt sich Dexmedetomidin zudem positiv auf das Gleichgewicht von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren aus. Der wissenschaftliche Hintergrund legt die Hypothese nahe, dass Dexmedetomidin die intra- als auch postoperative Stressreaktion abmildern kann und zudem das kognitive Kurz- und Langzeitergebnis nachhaltig verbessert. Der Einfluss einer zusätzlichen perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf die Narkosetiefe ist bisher nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit soll überprüft werden, welchen Einfluss die Co-Administration von Dexmedetomidin auf die Narkosetiefe, gemessen als Patient State Index (PSi™ Sedline®, Masimo) mittels EEG-basiertem intraoperativem Neuromonitoring, hat.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Neuprodex (Neuroprotektion durch Dexmedetomidin) ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, zweiarmige, klinische Studie der Phase IV nach deutschem Arzneimittelgesetz. Eingeschlossen wurden männliche und weibliche Patienten ab einem Alter von 60 Jahren, die sich entweder großen elektiven abdominalchirurgischen Eingriffen oder elektiven kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen haben. Die Studie wurde in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Charité Campus Mitte und am Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt. Die klinische Prüfung wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und von der Ethik-Kommission des Landes Berlin des Landesamts für Gesundheit und Soziales (13/0491-EK 11) genehmigt. Die Registrierung der Studie erfolgte im Europäischen Register für klinische Studien (Eudra-CT 2013-000823-15) und im WHO-Register unter Clinical Trails.gov (NCT02096068). Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum zwischen Juli 2013 und Juli 2018 unter Einhaltung der örtlichen Datenschutzbestimmungen. Alle Patienten erhielten ein ärztliches Aufklärungsgespräch vor Studieneinschluss und gaben ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie.

Das CONSORT-Flussdiagramm gibt einen Überblick über den Studienablauf, die Anzahl der gescreenten sowie der eingeschlossenen Patienten mit entsprechender Randomisierung und der Dropouts (vgl. Abbildung 3).

Die anhand dieses Studiendesigns entstandene Kohorte wurde in der hier vorliegenden Arbeit retrospektiv analysiert, es handelt sich somit um eine sekundäre Untersuchung.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten ab einem Alter von 60 Jahren männlichen sowie weiblichen Geschlechts zur elektiven kardiochirurgischen oder großen abdominalen Operation in einer der Fachdisziplinen Kardiovaskuläre Chirurgie, Campus Charité Mitte, oder Allgemein- und Viszeralchirurgie, Campus Virchow Klinikum der Charité –

Universitätsmedizin Berlin. Der Einschluss erfolgte nach erfolgter Patientenaufklärung und schriftlicher Einwilligung gemäß AMG § 40 (1) 3b.

Ausschlusskriterien waren eine bekannte Unverträglichkeit oder Allergie gegen Dexmedetomidin oder einen der Inhaltsstoffe, manifeste kognitive Beeinträchtigung definiert als "Minimal mental status examination (MMSE)" < 24, Schädelhirntrauma in der aktuellen Anamnese, intrakranielle Blutungen innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss, psychiatrische Erkrankung, Abhängigkeitsanamnese (Alkohol- oder Drogenabusus), akute Intoxikation, bekannte Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (Nachweis von β -HCG im Urin, nur bei anurischen Patientinnen Bestimmung von β -HCG im Serum), sowie Stillzeit, hämodynamische Insuffizienz zum Zeitpunkt der Randomisierung (schwere Hypotonie mit mittlerem arteriellen Blutdruck < 55 mmHg trotz Vasopressoren und optimierter Vorlast, AV-Blockierung II oder III Grades (ohne Schrittmacher), schwere Bradykardie (Herzfrequenz < 50/min präoperativ, dauerhaft), Rückenmarksverletzung mit autonomer Dysregulation, präoperatives akutes zerebrovaskuläres Ereignis mit neurologischen Residuen, Leberinsuffizienz (Child C Zirrhose, MELD Score > 17), keine ausreichenden Kenntnisse der deutschen Sprache, schwere Hör- oder Sehbehinderung, Analphabetismus, die fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung, Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4), Patienten ohne festen Wohnsitz oder Umstände, die eine telefonische oder postalische Erreichbarkeit für die dreimonatige Nachuntersuchung gefährden, Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung nach dem deutschen Arzneimittelgesetz zum Zeitpunkt des Einschlusses und während der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung und Mitarbeitende der Charité Universitätsmedizin CVK/CCM.

2.3 Beschreibung der Prüfmedikation

Im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgte die Applikation eines der beiden Prüfpräparate in Abhängigkeit von der Randomisierung in einen der beiden Studienarme. So wurde dem Patienten entweder das Verum [Dexmedetomidin] oder das Placebo [Isotonische

Kochsalzlösung] verblindet verabreicht. Die Kennzeichnung des Prüfpräparates sowie die Zubereitung der Prüfmedikation erfolgte ausschließlich durch die Apotheke der Charité.

Die Dosierung des Dexmedetomidin bzw. Placebo erfolgt nach dem adjustierten Idealgewicht (ABW) des Studienpatienten. Das adjustierte Idealgewicht (ABW) wird aus dem Idealgewicht nach Broca (IBW = Normalgewicht – 10%) und dem aktuellen Körpergewicht mit folgender Formel wie folgt berechnet:

$$\text{ABW} = \text{IBW} + 0,4 \times (\text{aktuelles Gewicht} - \text{IBW})$$
$$\text{mit IBW in kg} = (\text{Körpergröße} - 100\text{cm}) - 10\%$$

2.4 Behandlungsschema

Die Applikation des Prüfpräparats wurde nach Einleitung der Allgemeinanästhesie mit einer Rate von 175 µl/kgABW/h begonnen und für die Dauer der Operation beibehalten. Beim Auftreten von Nebenwirkungen wie z.B. Hypotension oder einer therapiebedürftigen Bradykardie, die unter Umständen auf die Applikation der Prüfmedikation zurückzuführen war und nicht auf die Vorlastoptimierung in Form eines Volumenbolus oder die Gabe von Atropin reagierte, erfolgte eine Reduktion auf 100 µl/kgABW/h und wenn notwendig 50 µl/kgABW/h. Bei erfolgter intraoperativer Reduktion der Laufrate wurde die letzte applizierte Rate postoperativ beibehalten. Dexmedetomidin wurde in einer Endkonzentration von 4 µg/mL in einer 50mL Perfusorspritze verblindet durch die Apotheke bereitgestellt. Anschließend erfolgte eine Dosiskalkulation nach adjustiertem Körpergewicht, wie folgend dargestellt.

Infusionsrate	Korrespondierende Dexmedetomidin-Dosis
50 µl/kgABW/h	0,2 µg/kgABW/h
100 µl/kgABW/h	0,4 µg/kgABW/h
150 µl/kgABW/h	0,6 µg/kgABW/h
200 µl/kgABW/h	0,8 µg/kgABW/h
250 µl/kgABW/h	1,0 µg/kgABW/h
300 µl/kgABW/h	1,2 µg/kgABW/h
350 µl/kgABW/h	1,4 µg/kgABW/h

Abbildung 1 - Dosierung der Prüfmedikation nach adjustiertem Körpergewicht; ABW – adjusted body weight; Abbildung modifiziert aus dem Prüfplan

Je nachdem, ob eine Extubation angestrebt wurde, ergaben sich zwei mögliche Behandlungsschemata nach der Operation und für die weitere postoperative Phase. Der erste Behandlungsablauf wurde gewählt, wenn der Patient unmittelbar postoperativ extubiert werden konnte. Zum Ende der Hautnaht wurde die Laufrate des Prüfpräparates auf max. 100 µl/kgABW/h reduziert. Wurde intraoperativ eine niedrigere Laufrate gewählt, so wurde diese beibehalten. Zeigte der Patient Zeichen einer Übersedierung oder ergab sich der begründete Verdacht auf einen Narkoseüberhang, so wurde das Prüfpräparat gegebenenfalls für maximal 30 Minuten pausiert. Wurde direkt postoperativ keine Extubation des Patienten angestrebt, erfolgte ein alternativer Behandlungsablauf. Am Ende der Hautnaht wurde die Laufrate des Prüfpräparates auf 100 µl/kgABW/h reduziert und anschließend mit dieser Laufrate fortgeführt und im Verlauf gegebenenfalls nach Ziel-RASS (0/-1) angepasst. Zeigte der Patient zum gewählten Zeitpunkt Zeichen einer Übersedierung oder ergab sich der begründete Verdacht auf einen Narkoseüberhang von Medikamenten mit sedierendem Wirkprofil, so wurde das Prüfpräparat pausiert.

Nach der Extubation erfolgte das Management der Sedierung nach Vorgaben der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (72). Es galt dabei grundsätzlich, einen wachen, kooperativen Patienten anzustreben (Ziel-RASS 0/-1). War aufgrund einer speziellen Indikation eine messbare Sedierung notwendig (RASS < -1),

so wurde unabhängig vom Prüfpräparat ein zusätzliches Sedativum appliziert. Zeigte der Patient Zeichen der Übersedierung (RASS < -1 bei Ziel-RASS 0/-1), so wurde bei minimaler Dosierung (50 µl/kgABW/h) die Applikation des Prüfpräparates gestoppt. Die maximale Applikationsdauer wurde auf 48h begrenzt.

Die stufenweise Reduktion der Infusionslaufrate des Prüfpräparates erfolgte nach Extubation unter Einhaltung des Ziel-RASS. Die Infusionslaufrate wurde in Zeitintervallen von je 20 Minuten um jeweils 50% der zuletzt applizierten Dosis reduziert und wurde mindestens drei Stunden vor geplanter Verlegung gestoppt. Das intensivmedizinische Monitoring wurde stets bis zum Zeitpunkt der Verlegung fortgeführt.



Abbildung 2 - Schematische Darstellung des perioperativen Behandlungsablaufes; Medikation und Laufratenanpassung des Prüfpräparates; Abbildung modifiziert aus dem Prüfplan

2.5 EEG-basiertes Neuromonitoring und Narkosetiefeindex

Beim SedLine® Monitoring handelt es sich um ein EEG-basiertes Verfahren zur Behandlung von Patienten unter Narkose oder Analgosedierung. Hierbei wird ein proprietärer Algorithmus verwendet, um die EEG-Daten des Patienten aus 4 Kanälen und einer zusätzlichen Erdungselektrode zu ermitteln und daraus den Patient State Index (PSi™) als Maß für die Anästhesietiefe zu bestimmen (73). Der Algorithmus basiert auf umfangreichen EEG-Aufzeichnungen einer 20.000 Patienten-Datensätzen umfassenden Datenbank, die vom Brain Research Laboratory der New York University School of Medicine entwickelt wurde. Während der intraoperativen Messung erfolgt ein schrittweiser Vergleich mit den hinterlegten Datensätzen mit Abgleich von Informationen zu Leistung, Frequenz und Phase aus anterior-posterioren Beziehungen des Gehirns sowie zur Kohärenz zwischen bilateralen Hirnregionen (73).

Der Patient State Index, als Narkosetiefeindex, entspricht dem aktuellen Grad der Sedierung/Anästhesie eines Patienten auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 100 einen vollständig wachen Patienten angibt (74), und damit Bewusstseinsverlust, Erregung und Aufwachen sowie Reaktionen auf schädliche Reize widerspiegelt. Die numerischen PSi-Werte werden auf dem Display angegeben und die Echtzeit-EEG-Daten aus 4 Kanälen als Wellenformen und als Density Spectral Array (DSA) dargestellt. Die Elektroden wurden während der Einleitungsvorbereitungen oder kurz nach Narkoseinduktion fixiert und der erste Wert wurde 10 Minuten nach Einleitung der Anästhesie aufgezeichnet. Im weiteren Verlauf der Operation wurden die PSi-Werte alle 15 Minuten bis zur Narkoseausleitung dokumentiert. Patient State Indizes kleiner 25 wurden als tiefer Anästhesiezustand außerhalb des optimalen Bereichs gewertet. Um eine perioperative Übersedierung zu verhindern, wurden die Anästhesisten angewiesen, den Patient State Index (PSi™) über 25 zu halten, um eine zu tiefe Narkose bzw. Burst-Suppression zu vermeiden.

2.6 Statistische Analyse

Für die Berechnung der Stichprobengröße für die klinische Studienplanung wurde eine Inzidenz des postoperativen Delirs von 45% angenommen. Es wurde vorausgesagt, dass die Intervention die Inzidenz des postoperativen Delirs auf 10% reduzieren kann. Eine Teststärke von 80% und eine Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit von 0,05 ergeben eine Gruppengröße von 58 Patienten. Bei einer angenommenen zusätzlichen Abbrecherquote von 5% wurden entsprechend insgesamt 62 Patienten (31 pro Gruppe) benötigt.

Die im Folgenden beschriebenen statistischen Vorgehensweisen sind Teil sekundärer Analysen, da die Datensatzauswertung der Neuprodex-Hauptstudie als primäre Analyse angesehen wird. Alle p-Werte sind somit lediglich im Rahmen der sekundären Untersuchung zu interpretieren, ohne dass Rückschlüsse auf die Ergebnisse der primären Analyse gezogen werden sollten.

Alle Endpunkte dieser Arbeit wurden zunächst explorativ untersucht und deskriptiv ausgewertet. Insbesondere wurden statistische Maße wie Mittelwert und Standardabweichung (metrisch skalierte und normalverteilte Merkmale), Median- und Interquartildifferenz (kategoriale und nicht normalverteilte metrische Merkmale) sowie Häufigkeiten und Anteile (qualitative Merkmale) bestimmt. Im Rahmen der explorativen Analyse wurden auch die Strukturmerkmale (Homogenität) der Behandlungsgruppen überprüft. Statistische Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics® Version 25 für Macintosh durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde in allen Fällen auf $\alpha = 5\%$ (zweiseitig) definiert.

Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit $PSi < 25$ wurde zum Zeitpunkt 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 120 Minuten des Eingriffs sowie „Gesamt“ ermittelt. Es wurde zwischen Gruppen unter Verwendung des Chi²-Tests verglichen. Um die Wirkung von Dexmedetomidin gegenüber Placebo auf die Anästhesietiefe zu untersuchen, wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit gemischtem Modell berechnet. Dieses Verfahren berücksichtigt bei der Modellierung der gemessenen PSi -Werte die Korrelation zwischen den Patienten. Zudem wurden die Haupteffekte von Dexmedetomidin und Zeit sowie die Wechselwirkung der Zeit mit Dexmedetomidin bewertet.

Die kumulative intraoperative Menge der Opiate (Fentanyl, Sufentanil und Piritramid) wurde unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests zwischen den Gruppen verglichen. Außerdem wurde der Interquartilbereich (IQR) angegeben. Des Weiteren erfolgte eine Auswertung der intraoperativ verabreichten Anästhetika (Propofol, volatile Anästhetika – Sevofluran, Desfluran) nach Gruppen. Hierbei wurden die intraoperativ verwendeten Opiode und Anästhetika, zum einen für die Narkoseinduktion und zum anderen für die Phase der Narkoseaufrechterhaltung, separat ausgewertet. Hierfür wurde analog zur oben genannten Analyse der Mann-Whitney-U-Tests verwendet. Die volatilen Anästhetika Sevofluran und Desfluran wurden anhand der prozentualen endtidalen Gaskonzentration zum Zeitpunkt 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 120 Minuten des Eingriffs verglichen. Für die intraoperativ verwendeten Opiode wurde neben der Einleitungs-dosis die intraoperative kumulative Dosis angegeben.

In beratender Funktion überprüfte Frau Anne Pohrt aus dem Biometrischen Institut der Charité Universitätsmedizin Berlin die statistischen Berechnungen für die vorliegende Arbeit.

Bei allen Arbeitsschritten, die zur Erstellung dieser Dissertation notwendig waren, wurden die Grundsätze der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis eingehalten.

3. Ergebnisse

3.1 CONSORT-Flussdiagramm

Im Rahmen der NEURODEX-Studie wurden insgesamt 63 Patienten zwischen Juli 2014 und Juli 2018 an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, rekrutiert. Im Zuge des Screening-Prozesses wurden insgesamt 484 Patienten gescreent, wobei 421 Patienten von der Studie ausgeschlossen wurden. Es wurden entsprechend 63 Patienten in die Neurodex Studie eingeschlossen und entweder in die Verum- oder die Placebo-Gruppe randomisiert. Für die Primäranalyse gingen schließlich 60 Patienten in die Datenanalyse ein. Aufgrund von 3 Dropouts wurden 28 Patienten in der Dexmedetomidin-Gruppe und 32 Patienten in der Placebo-Gruppe analysiert (vgl. Abbildung 3) (75).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Auswertung der Narkosetiefe anhand des Patient State Index. In dieser sekundären Analyse konnten aufgrund jeweils einer fehlenden Messreihe in jeder Gruppe 58 Patienten, davon 27 in der Dexmedetomidin-Gruppe und 31 in der Placebo-Gruppe, ausgewertet werden (vgl. Abbildung 3). Abbildung 3 zeigt alle Phasen der Studienabschnitte und dokumentiert zudem die Stichprobenmerkmale der jeweiligen Studiengruppen sowie die Drop-outs.

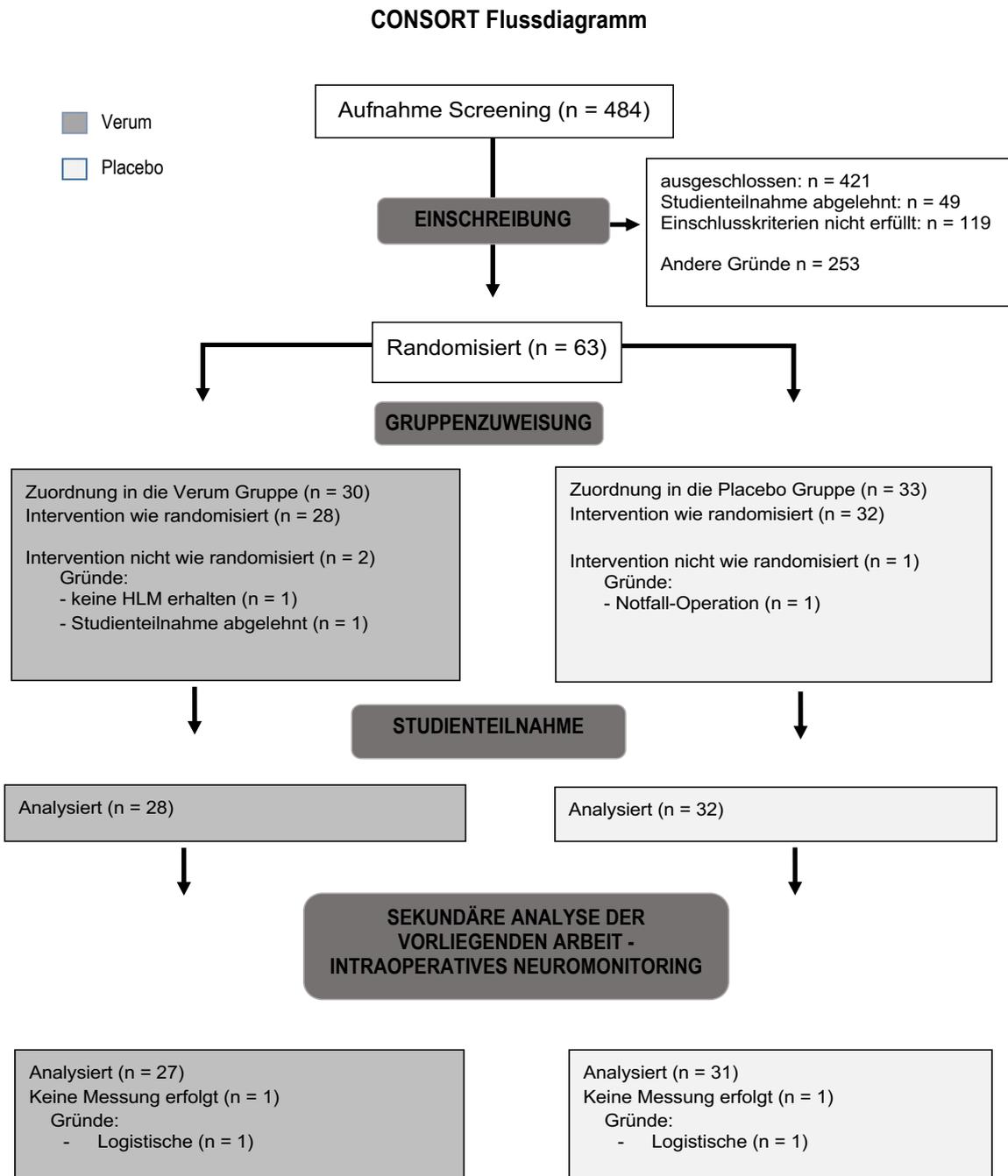


Abbildung 3 - CONSORT Flussdiagramm der vorliegenden Sekundäranalyse – Intraoperatives Neuromonitoring Sedline®

3.2 Soziodemografische und klinische Charakteristika der Studienpopulation

Die Analyse des Gesamtkollektivs (n=58) erfolgte im Vergleich zweier Gruppen, der Verum-Gruppe mit perioperativer Co-Administration von Dexmedetomidin und der Placebo-Gruppe. Soziodemografische Merkmale der Studienpopulation zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Dexmedetomidin-Gruppe und der Placebo-Gruppe (vgl. Tabelle 1). Das männliche Geschlecht war mit einem Anteil von über 70% in beiden Gruppen deutlich stärker repräsentiert als das weibliche. Das Alter der Patienten lag in beiden Gruppen im Durchschnitt bei 70 Jahren.

Klinische Ausgangscharakteristika wie der körperliche Zustand, gemessen an der ASA-Klassifikation bzw. NYHA-Stadien, die bestehende Vormedikation (Betablocker-Einnahme, Polypharmazie) sowie vorbestehende neurokognitive Defizite anhand des Mini-Mental-State Examination (MMSE), zeigten sich in beiden Gruppen gleich verteilt. Neben hauptsächlich kardio- und abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriffen unterzogen sich die Patienten in beiden Gruppen zu gleichen Teilen auch anderen abdominalen Operationen. Es erfolgte zudem eine Auswertung der erhaltenen Prämedikation mit Midazolam in verschiedenen Dosierungen. Auch hier ergaben sich keine Unterschiede beider Studiengruppen. Der intraoperative Katecholaminbedarf zumeist in Form einer Noradrenalin-Therapie unterschied sich ebenfalls nicht. Zudem erfolgte die Auswertung von relevanten Scores (SOFA, SAPS, APACHE), die im intensivmedizinischen Setting eine Aussage über das Outcome von Patienten zulassen. Hier ergaben sich keine Unterschiede beider Interventionsgruppen.

Das Auftreten des postoperativen Delirs nach CAM/ CAM-ICU zeigte sich in dieser Subgruppenanalyse deutlich reduziert mit 18,5% (n=5) in der Dexmedetomidin Gruppe vs. 41,9% (n=13) in der Placebo Gruppe, wenngleich dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (p=0.055).

In Bezug auf das intraoperative Neuromonitoring ergaben sich signifikante Unterschiede beider Studiengruppen. Tabelle 1 zeigt zudem den Anteil der Patienten, die während des Eingriffes mindestens einmalig einen P_{Si}-Wert kleiner 25, also im kritischen Bereich zu tiefer Narkose, hatten. Eine detaillierte Auswertung des Patient State Index erfolgt im Ergebnisteil (3.4).

Tabelle 1 - Soziodemografische und Klinische Charakteristika der Studienpopulation

GESAMT-N = 58	Dexmedetomidin n=27	Placebo n=31	p-Wert (2- seitig)
Alter , Jahre; Mittelwert (SD)	70.81 (6.97)	70.58 (6.31)	0.981 ^{b)}
Geschlecht , weiblich; (%)	8 (29.6)	9 (29.0)	0.960 ^{a)}
Body Mass Index , kg/m ² ; Mittelwert (SD)	26.86 (4.98)	27.79 (4.54)	0.538 ^{b)}
ASA-Klassifikation ; n (%)			0.986 ^{a)}
1+2	14 (51.9)	16 (51.6)	
3+4	13 (48.1)	15 (48.4)	
OP-Gebiet ; n (%)			0.926 ^{a)}
PPPD/Pankreas Chirurgie	13 (48.1)	15 (48.4)	
Andere intraabdominelle Eingriffe	6 (22.2)	8 (25.8)	
Herzchirurgie	8 (29.6)	8 (25.8)	
Beta-blocker Einnahme täglich ; n (%)	15 (55.6)	17 (54.8)	0.956 ^{a)}
Polypharmazie (5 oder mehr) täglich; n (%)	14 (51.9)	16 (51.6)	0.986 ^{a)}
NYHA präoperativ ; n (%)			0.246 ^{a)}
0	18 (66.7)	16 (51.6)	
1-3	9 (33.3)	15 (48.4)	
MMSE präoperativ ; n (%)	*)		0.498 ^{a)}
25-27	7 (25.9)	6 (19.4)	
28-30	19 (70.4)	25 (80.6)	
Hämoglobin präoperativ , g/dl; Median (IQR)	12.2 (11.3; 13.2)	13.1 (11.7; 13.8)	0.252 ^{b)}
Herzfrequenz präoperativ , bpm; Mittelwert (SD)	72.78 (13.54)	72.58 (12.16)	0.907 ^{b)}
Prämedikation ; n (%)			0.967 ^{a)}
None	21 (78,6)	24 (75,0)	
Midazolam 3,75mg	3 (10,7)	4 (15,6)	
Midazolam 7,5mg	3 (10,7)	3 (9,4)	
Anästhesiedauer Minuten ; Mittelwert (SD)	446.4 (192)	416.9 (137.6)	0.478 ^{b)}
Noradrenalin max , µg/kg/min; Median (IQR)	0.09 (0.04; 0.12)	0.10 (0.07; 0.15)	0.054 ^{b)}
Schwere der Erkrankung ; Median (IQR)			
SOFA, max.	7 (5; 9.0)	6.5 (4; 9)	0.435 ^{b)}
SAPS II, max.	49 (40; 60)	40 (32; 51)	0.118 ^{b)}
APACHE, max.	19.5 (15; 25)	20 (13; 25)	0.913 ^{b)}
ICU Aufenthaltsdauer ; Stunden; Mittelwert (SD)	119.8 (178.2)	106.7 (162.4)	0.773 ^{b)}
Krankenhausverweildauer Tage; Mittelwert (SD)	23.9 (20.7)	19.7(14.0)	0.640 ^{b)}
Re-Operation ; n (%)	8 (29,6)	6 (19.3)	0.362 ^{a)}
Postoperatives Delir ; n (%)	5 (18.5)	13 (41.9)	0.055 ^{a)}
Patient State Index < 25 GESAMT ; n (%)	23 (85.2)	18 (58.1)	0.024 ^{a)}

Tabelle 1 - Soziodemografische und Klinische Charakteristika der Studienpopulation; Daten als Mittelwert ± Standardabweichung und Median + Interquartile Range (IQR) außer für kategorische Daten wie Prozente; Statistische Testverfahren: a) Chi2-Test nach Pearson b) Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (asymptotisch); Als signifikant wurden p-Werte < 0,05 betrachtet. *) 1 Patient lehnte den MMSE in der Verum-Gruppe ab

3.4 Narkosetiefe/ Patient State Index

Insgesamt hatten 70,7% der Patienten während der Anästhesie mindestens einmal einen PSi-Wert kleiner als 25. Die Inzidenz betrug 85,2% in der Verum-Gruppe (n = 23) und 58,1% in der Placebo-Gruppe (n = 18) (p = 0,024) (vgl. Tabelle 1).

3.4.1 Mittelwerte des Patient State Index über den Operationsverlauf

Zusätzlich wurden die Mittelwerte des PSi unter Verwendung einer ANOVA-Analyse mit gemischtem Modell über den gesamten OP-Verlauf ausgewertet (Abbildung 4). Der mittlere PSi-Wert in der Dexmedetomidin-Gruppe (SD) betrug 28,17 (10,35) und 33,55 (11,31) in der Placebo-Gruppe. Es gab statistisch signifikante Haupteffekte sowohl für die Zeit (p < 0,001) als auch für die Gruppe (p < 0,001). Darüber hinaus gab es keine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit und Gruppe. (p = 0,125).

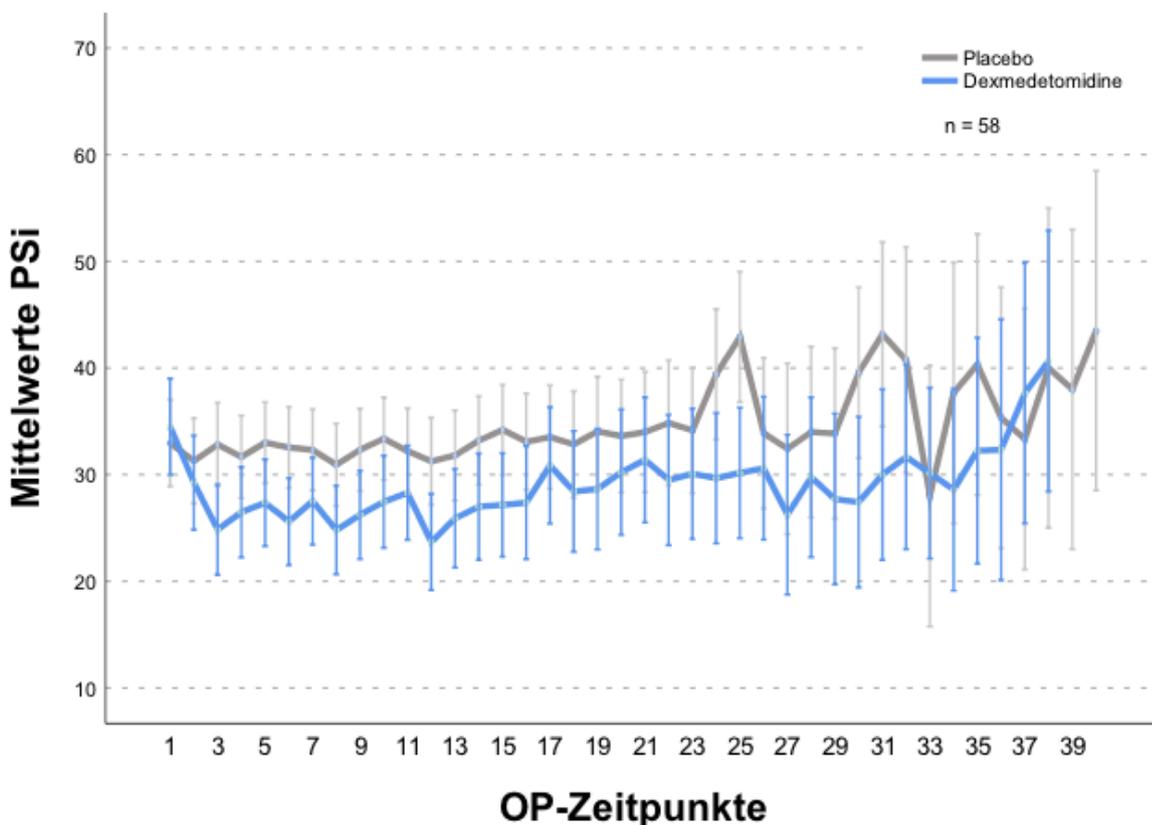


Abbildung 4 - Mittelwerte des Patient State Index im OP-Verlauf nach Gruppen; Mittlerer PSi-Wert in der Dexmedetomidin-Gruppe (SD) 28,17 (10,35) und 33,55 (11,31) in der Placebo-Gruppe. Statistisch signifikante Haupteffekte für Zeit (p < 0,001) sowie für Gruppe (p < 0,001). Mixed ANOVA Analyse.

3.4.2 PSI < 25 zu OP-Zeitpunkten

Weiterhin wurden die PSI-Werte zu bestimmten Zeitpunkten während der Operation untersucht - bei 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 120 Minuten des Eingriffs. Nach 75, 90 und 105 Minuten des Eingriffs sowie „Gesamt“ hatten signifikant mehr Patienten PSI-Werte kleiner als 25 in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Abbildung 5).

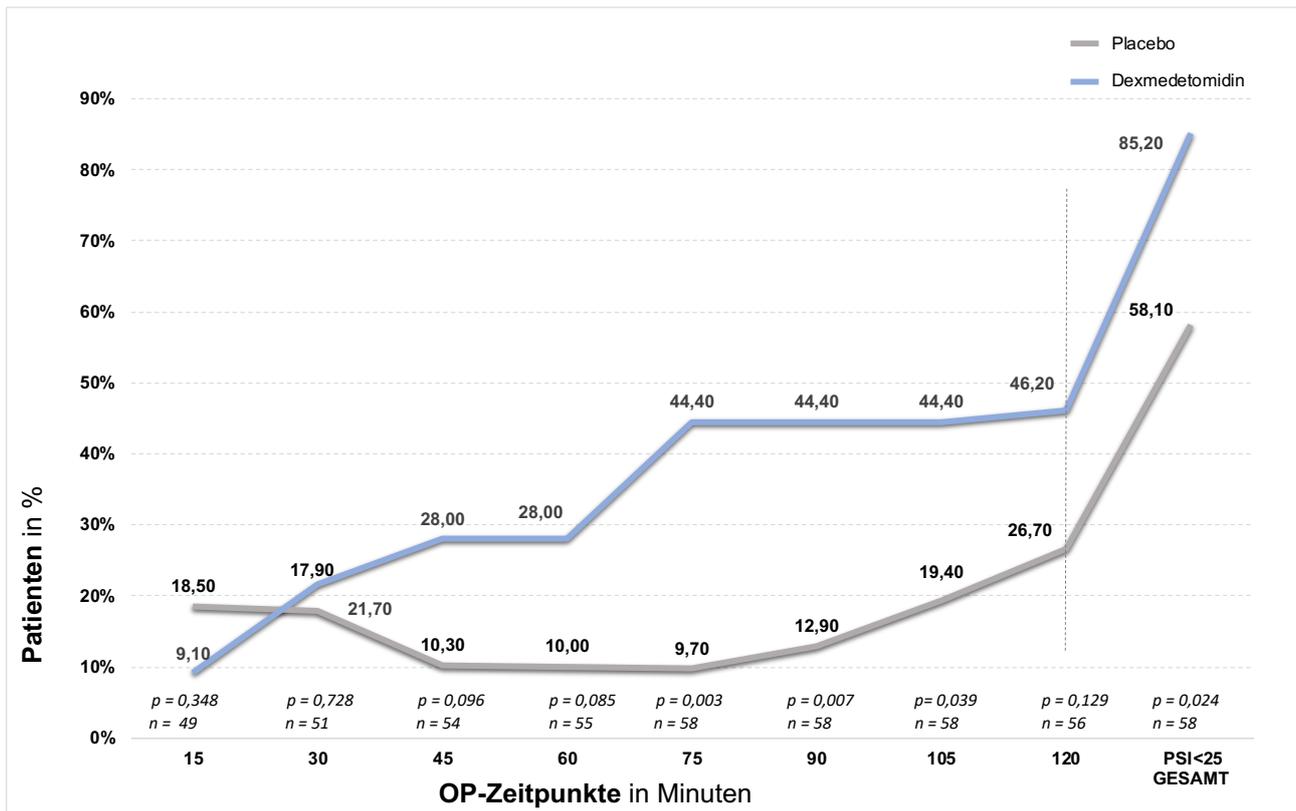


Abbildung 5 - Auftreten von PSI < 25 zu Zeitpunkten der Operation; Prozentualer Anteil der Patienten je Studiengruppe mit PSI < 25 zu OP-Zeitpunkten; PSI < 25 GESAMT = Menge der Patienten in %, die während der OP mindestens einmal einen PSI < 25 aufwiesen; signifikant bei 75, 90 und 105 Minuten + Gesamt; Chi2-Test nach Pearson

3.5 Intraoperativer Opioid- und Anästhetikabedarf

3.5.1 Intraoperativer Opioidbedarf

Die Opiate Fentanyl und Sufentanil wurden intraoperativ zur Aufrechterhaltung der Anästhesie eingesetzt (Tabelle 2). Zudem erfolgte in einigen Fällen gegen Ende der OP ein Opioidwechsel auf Piritramid zur weiteren postoperativen Schmerztherapie. Der intraoperative Opioidbedarf unterschied sich in den beiden Studiengruppen nicht. Der kumulative intraoperative Median von Fentanyl (IQR) betrug 0,45 mg (0,40; 0,75) in der Verum-Gruppe und 0,50 mg in der Placebo-Gruppe (0,35; 1,0), ($p = 0,579$) (Abbildung 7). Die kumulative intraoperative Menge von Sufentanil im Median (IQR) betrug 201,7 μg (100,0; 235,0) in der Verum-Gruppe und 150,30 μg (91,35; 261,65) in der Placebo-Gruppe, ($p = 0,728$) (Abbildung 8). Der kumulative intraoperative Piritramid-Median (IQR) betrug 5,0 mg (4,0; 6,0) in der Verum-Gruppe und 7,5 mg (6,0; 9,0) in der Placebo-Gruppe ($p = 0,139$).

3.5.2 Fentanyl und Sufentanil; kumulative Menge intraoperativ

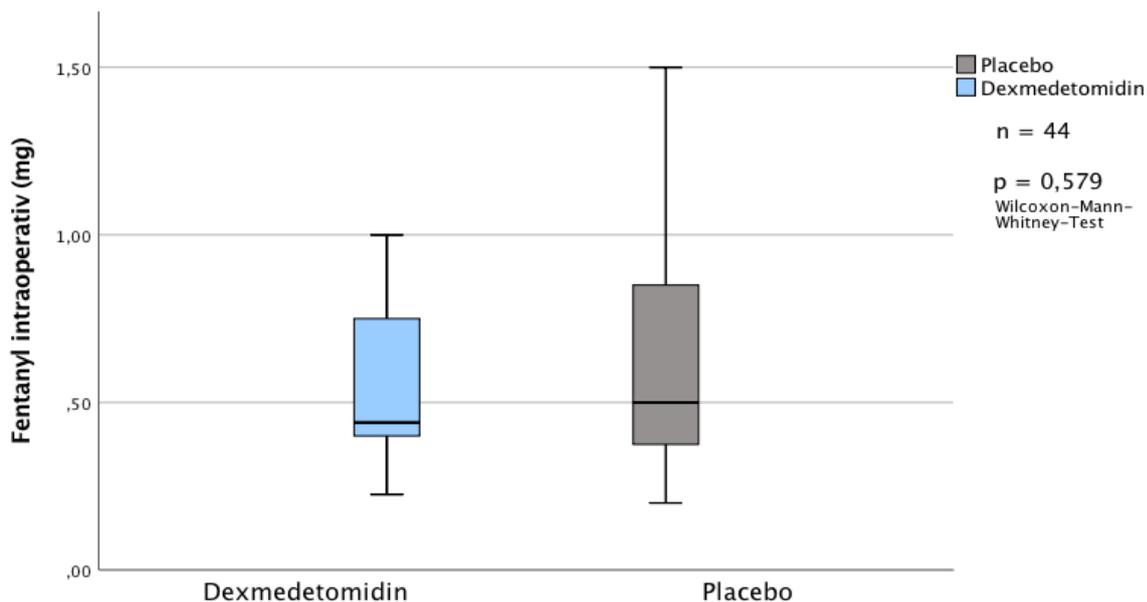


Abbildung 6 - Kumulative Menge Fentanyl intraoperativ in Milligramm; Kumulativer intraoperativer Bedarf von Fentanyl im Median (IQR): 0,45 mg (0,40; 0,75) in der Verum-Gruppe und 0,50 mg (0,35; 1,0 in der Placebo-Gruppe), ($p = 0,579$); $n = 44$; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (asymptotisch).

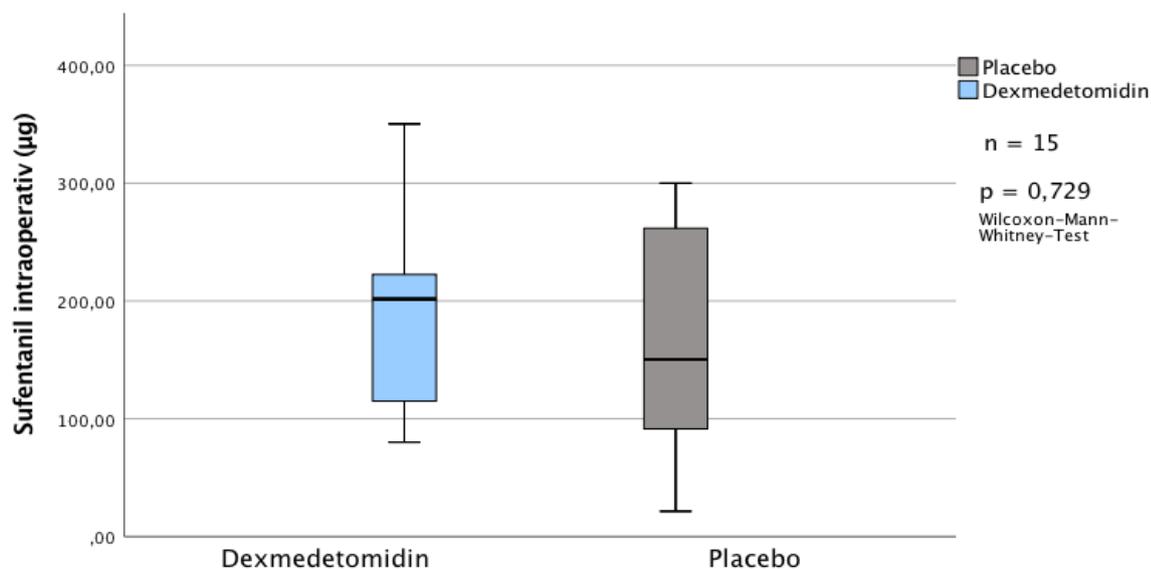


Abbildung 7 - Kumulative Menge Sufentanil intraoperativ in Microgramm; Kumulativer intraoperativer Bedarf von Sufentanil im Median (IQR): 201,7 µg (100,0; 235,0) in der Verum-Gruppe und 150,30 µg (91,35; 261,65) in der Placebo-Gruppe, ($p = 0,729$); $n=15$; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (asymptotisch).

3.5.3 Intraoperativer Opioid- und Anästhetikabedarf

Neben dem intraoperativen Opiatbedarf erfolgte zusätzlich eine Auswertung aller intraoperativ verwendeten Anästhetika (siehe Tabelle 2). Hierbei gab es in beiden Interventionsgruppen keine Unterschiede in den Häufigkeiten der verwendeten Medikamente nach Studiengruppen. Neben der balancierten Allgemeinanästhesie kam zudem die Totale intravenöse Anästhesie zum Einsatz. Ebenfalls ergaben sich keine Unterschiede im intraoperativen Bedarf der Anästhetika beider Interventionsgruppen. Des Weiteren wurde bei den verwendeten Anästhetika zwischen Narkoseeinleitung und der Phase der Narkoseaufrechterhaltung unterschieden. Die Auswertung der volatilen Anästhetika erfolgte analog der Auswertung des Patient State Index zu bestimmten OP-Zeitpunkten – bei 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 sowie 120 Minuten der Operation. Es ergaben sich keine Unterschiede der prozentualen endtidalen Gaskonzentrationen beider intraoperativ verwendeten Narkosegase, Sevofluran und Desfluran (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 - Intraoperativer Opioid- und Anästhetikabedarf der Studienpopulation

GESAMT-N = 58	Dexmedetomidin n=27	Placebo n=31	p-Wert
ANZAHL (n) =			
Propofol Einleitung; (%)	26 (96%)	30 (97%)	0.921 ^{a)}
Fentanyl Einleitung; (%)	20 (74%)	21 (68%)	0.597 ^{a)}
Sufentanil Einleitung; (%)	6 (22%)	8 (26%)	0.750 ^{a)}
Sevoflurane Einleitung; (%)	11 (41%)	10 (32%)	0.503 ^{a)}
Desflurane Einleitung; (%)	4 (15%)	3 (10%)	0.549 ^{a)}
Propofol Aufrechterhaltung; TIVA, (%)	5 (19%)	12 (39%)	0.092 ^{a)}
Fentanyl Aufrechterhaltung; (%)	21 (78%)	23 (74%)	0.750 ^{a)}
Sufentanil Aufrechterhaltung; (%)	7 (26%)	8 (26%)	0.992 ^{a)}
Sevoflurane Aufrechterhaltung; (%)	18 (67%)	21 (67%)	0.931 ^{a)}
Desflurane Aufrechterhaltung; (%)	8 (30%)	9 (29%)	0.960 ^{a)}
DOSIERUNGEN			
Einleitung der Narkose			
Propofol; Bolus; mg; Median (IQR)	190 (150; 200)	165 (140; 200)	0.393 ^{b)}
Fentanyl; Bolus; mg; Median (IQR)	0.2 (0.20; 0.30)	0.2 (0.20; 0.25)	0.129 ^{b)}
Sufentanil; Bolus; µg; Median (IQR)	40 (32,50; 50)	40 (32.50; 50)	0.946 ^{b)}
Aufrechterhaltung der Narkose			
Propofol; TIVA; mg/kg/h; Median (IQR)	5.68 (5.25;5.94)	3.64 (3.21;5.17)	0.195 ^{b)}
Volatile Anästhetika zu Zeitpunkten			
Sevofluran; etVol%; Median (IQR)			
15min	1.5 (1.3; 1.7)	1.5 (1.3; 2.0)	0.258 ^{b)}
30min	1.5 (1.4; 1.6)	1.7 (1.4; 2.0)	0.159 ^{b)}
45min	1.5 (1.4; 1.6)	1.8 (1.5; 2.4)	0.072 ^{b)}
60min	1.6 (1.4; 1.7)	1.7 (1.6; 2.2)	0.105 ^{b)}
75min	1.6 (1.4; 1.7)	1.8 (1.5; 2.2)	0.063 ^{b)}
90min	1.5 (1.2; 1.6)	1.6 (1.2; 1.8)	0.537 ^{b)}
105min	1.2 (0.4; 1.5)	1.6 (1.2; 1.9)	0.097 ^{b)}
120min	1.3 (0.1; 1.6)	1.5 (0.8; 1.8)	0.503 ^{b)}
Desfluran; etVol%; Median (IQR)			
15min	4.6 (3.8; 5,0)	4.9 (4,4; 5.4)	0.038 ^{b)}
30min	4.6 (3.7; 4,7)	4.9 (4.5; 5,1)	0.195 ^{b)}
45min	4.1 (3.7; 4,7)	4.8 (4.5; 5.4)	0.798 ^{b)}
60min	3.8 (3.5; 4,8)	4.7 (4.5; 4.8)	0.328 ^{b)}
75min	3.9 (3.3; 4,8)	4.7 (4.2; 4.9)	0.161 ^{b)}
90min	4.3 (3.3; 4,7)	4.7 (4.3; 5.5)	0.093 ^{b)}
105min	4.5 (4.1; 5,2)	4.6 (4.4; 4.8)	0.139 ^{b)}
120min	3.8 (3.1; 5,0)	4.8 (4.6; 5.4)	0.321 ^{b)}
Kumulative Menge_Bolus			
Propofol; mg; (IQR)	190 (150; 200)	170 (140; 200)	0.531 ^{b)}
Fentanyl; mg; (IQR)	0.45 (0.40; 0.75)	0.50 (0.35; 1,0)	0.579 ^{b)}
Sufentanil; µg; (IQR)	201.7(100.0; 235.0)	150.3(91.35;261.65)	0.728 ^{b)}

Tabelle 2 - Intraoperativer Opioid- und Anästhetikabedarf der Studienpopulation; Absolute Häufigkeiten und prozentuale Anteile; Daten der Dosierungen als Median + Interquartile Range (IQR); Statistische Testverfahren: a) Chi2-Test nach Pearson b) Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (asymptotisch); Als signifikant wurden p-Werte < 0,05 betrachtet (p-Werte 2-seitig).

4. Diskussion

4.1 Einordnung der Studienergebnisse

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Hauptstudie ergab eine signifikante Verringerung der Inzidenz des postoperativen Delirs durch die perioperative Verabreichung von Dexmedetomidin in einem Kollektiv älterer Patienten ($n=60$), die sich entweder einem elektiven abdominalen oder kardialen Hochrisikoeingriff unterzogen (75). In der vorliegenden Sekundäranalyse wurde nun der Einfluss der zusätzlichen perioperativen Verabreichung von Dexmedetomidin auf die Anästhesietiefe, gemessen als Patient State Index, untersucht. Die Patienten in der Interventionsgruppe wiesen hierbei signifikant niedrigere PSi-Werte auf als die Patienten der Placebo-Gruppe. Hinsichtlich der Intervention untermauern die Daten bisherige Studienergebnisse mit guter Wirksamkeit von Dexmedetomidin zur Delirprävention im chirurgischen Patientenkollektiv (64, 76-81). In Bezug auf den Zusammenhang von Narkosetiefe und dem kognitiven Outcome von Patienten ergibt sich aus den Ergebnissen jedoch ein Widerspruch. Trotz tieferer Narkosetiefe-Indizes wurde in der Interventionsgruppe eine reduzierte Delirinzidenz beobachtet, was eine Diskrepanz zu zuvor veröffentlichten RCTs ist, die zeigen konnten, dass Phasen zu tiefer Narkose während der Allgemeinanästhesie mit einem höheren Risiko, ein postoperatives Delir zu entwickeln, verbunden sind (35, 36). Bei der Bewertung der Ergebnisse gilt es entsprechend 2 Sachverhalte besonders zu beleuchten – Dexmedetomidin und dessen Einfluss auf das EEG sowie die Evidenz des Zusammenhanges einer zu tiefen Narkose auf die Entstehung des postoperativen Delirs.

Neuroprotektive Effekte von Dexmedetomidin im Zusammenhang mit der Delirprävention und verwandten Outcome-Parametern wurden bereits in früheren Studien nachgewiesen (64, 78). Dennoch unterscheidet sich die genaue Verabreichung in einigen der durchgeführten Studien sowie die untersuchte Patientenpopulation erheblich. Frühere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die Patientenpopulation sowie die Dosierung des Medikamentes, aber auch der Zeitpunkt der Verabreichung von Dexmedetomidin die präventive Wirkung beeinflusst (79-81). Nicht nur für die Manifestation von POD, sondern auch für das Auftreten von Burst-Suppression Mustern im EEG scheint das Alter ein relevanter Risikofaktor zu sein (82, 83). Unsere Kohorte fokussierte auf ein älteres (≥ 60

Jahre), chirurgisches Patientenkollektiv, sowohl abdomineller als auch kardiochirurgischer Patienten, welches sich hauptsächlich Hochrisikoeingriffen unterzog (CABG- und PPPD). Demzufolge wurde eine hohe Inzidenz von POD und POCD erwartet, da bekannt ist, dass diese Patientenpopulation am anfälligsten für die Entwicklung kognitiver Dysfunktionen nach großen Operationen ist (2, 4). Dementsprechend ergab die Arbeit von Saczynski und Kollegen für eine kardiochirurgische Patientengruppe nach Koronarer Bypass-Operation (CABG) oder einem Klappenersatz eine Delir-Inzidenz von 46% (3), was der Delir-Inzidenz unserer Placebo-Gruppe entspricht.

4.2 Einfluss von Dexmedetomidin auf das EEG

Dexmedetomidin, als ein Alpha-2-Adrenozeptor-Agonist, hat sedierende, anxiolytische, sympatholytische, analgetika-sparende Wirkungen mit minimaler Depression der Atemfunktion (40, 84). Daher wird es häufig als Sedativum oder Anästhetikum verwendet und bietet insbesondere im intensivmedizinischen Setting Vorteile. Neben einer signifikanten Verringerung des POD in der zugrundeliegenden Studie möchte diese Arbeit weitere Effekte der perioperativen Verabreichung von Dexmedetomidin hervorheben, da diese einen Einfluss auf die Anästhesietiefe und den Patient State Index zu haben scheinen. In der vorliegenden Studienpopulation waren, dem Patient State Index zufolge, über 70% der untersuchten Patienten während der Allgemeinanästhesie von zu tiefer Narkose betroffen. Die Inzidenz betrug 85,2% in der Dexmedetomidin-Gruppe und 58,1% in der Placebo-Gruppe. In der Studie traten reduzierte PSi-Werte zudem trotz einer signifikanten POD-Reduktion in der Dexmedetomidin-Gruppe auf. Dieser kontroverse Befund kann auf zwei Arten interpretiert werden:

- (1) Entweder kann der Algorithmus im SedLine-Monitor die Sedierungstiefe unter Verabreichung von Alpha-2-Adrenorezeptor Agonisten nicht zuverlässig anzeigen oder
- (2) Dexmedetomidin selbst hat eine neuronale Wirkung, die POD verhindern kann, aber eine tiefere Sedierung erzeugt.

Anästhetika, die Bewusstlosigkeit induzieren, wirken auf verschiedene molekulare Zielstrukturen. So handelt es sich beispielsweise um Gamma-Amino-Buttersäure-Typ-A (GABA-A)-Agonisten, Opioidrezeptor-Agonisten, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA)-Antagonisten oder, im Falle von Dexmedetomidin, um Alpha2-Adrenorezeptor Agonisten.

Der Einfluss der Co-Administration von Dexmedetomidin auf Narkosetiefe-Indizes bzw. das Roh-EEG ist bisher nicht untersucht. Spezifische EEG-Veränderungen unter Mono-Sedierung von Dexmedetomidin wurden hingegen bereits analysiert (22). Dexmedetomidin ist zudem ein hochselektiver alpha2-adrenerger Agonist, der während der Sedierung im EEG eine Erhöhung der Delta-Wellen-Aktivität und kohärente Spindel-Oszillationen im frontalen Cortex induziert (85). Dies steht im Gegensatz zu den am häufigsten verwendeten Anästhetika wie beispielsweise Propofol oder Sevofluran, welche neben einer Erhöhung der Delta-Wellen-Aktivität eine hochkohärente frontale Alpha-Wellen-Aktivität während der Bewusstlosigkeit induzieren (86, 87). In 2014 führten Akeju und Kollegen eine genaue EEG-Charakterisierung an gesunden Probanden unter Sedierung mit Propofol oder Dexmedetomidin durch und konnten vergleichend zeigen, dass die EEG-Signaturen beider Medikamente einander ähneln, sich jedoch bei näherer Analyse unterscheiden. Dexmedetomidin-induzierte Bewusstlosigkeit ist durch intermittierende „Dex-Spindeln“ gekennzeichnet, ähnlich wie Schlafspindeln, die während des NREM-Schlafes beobachtet werden können und sich im Leistungsspektrum und der Kohärenz im Vergleich zu Propofol-induzierter Bewusstlosigkeit während der Vollnarkose signifikant unterscheiden (84). Die durch beide Substanzen induzierte Bewusstlosigkeit ist durch langsame Delta-Oszillationen gekennzeichnet, aber die Amplitude der Oszillationen unter Dexmedetomidin waren signifikant geringer und könnten damit, bei gleicher Sedierungstiefe, niedrigere Indizes verursachen (84). Da aus Roh-EEG-Daten prozessierte Narkosetiefe-Indizes von multivariaten Algorithmen abhängen, die auf einer schnellen Fourier-Transformation und einer Spektraldatenanalyse von sich verschiebenden EEG-Epochen basieren, haben die Algorithmen einen großen Einfluss auf den während der Anästhesie präsentierten prozessierten Index (88). Im Detail wird der Patient State Index aus Änderungen des Leistungsspektrums in verschiedenen EEG-Frequenzbändern, der frontalen Hemisphärensymmetrie und dessen Synchronisation abgeleitet (73). Da sich die präsentierten Roh-EEG-Daten während der Sedierung mit GABA-ergen Substanzen, wie beispielsweise bei Propofol oder Sevofluran, signifikant von Alpha2-Adreno-Agonisten induziertem Bewusstseinsverlust unterscheiden, ist folglich davon auszugehen, dass der Patient State Index während der Dexmedetomidin-Anwendung den korrekten Sedierungsgrad bei diesen Patienten nicht zuverlässig anzeigt. Folglich erfahren Patienten in der Dexmedetomidin Gruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe keine tieferen Sedierungsniveaus, obwohl dies durch den PSi angezeigt wird.

Es gibt zwei weitere Studien in diesem Zusammenhang, die Roh-EEG und zusätzlich Narkosetiefe-Indizes verglichen haben. Dexmedetomidin kann demnach langsame Oszillationen mit folglich niedrigen Indexwerten erzeugen (89, 90). Xi et al. verglichen EEG-Daten für verschiedene Stadien der Sedierung unter Propofol und Dexmedetomidin und erhoben Narkosetiefe-Indizes unter Verwendung des BIS-Monitorings. Die BIS-Werte in der Dexmedetomidin-Gruppe bei mäßiger und tiefer Sedierung waren signifikant niedriger als die durch Propofol verursachten (90). Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass bei der Überwachung der Sedierung mittels EEG-Analyse die Auswirkung von Arzneimitteltypen auf die EEG-Dynamik stets berücksichtigt werden sollten.

Dexmedetomidin wirkt zerebral selektiv auf die alpha2-adrenergen Rezeptoren des Locus coeruleus, die in den preoptischen Bereich des Hypothalamus hineinragen, wodurch die funktionelle Konnektivität zwischen Thalamokortikalis gestört wird, während die kortiko-kortikal-funktionelle Konnektivität innerhalb des DMN-Netzwerks, einer Gruppe von Gehirnregionen, die speziell während bestimmter Ruhe-Zustände aktiv werden, erhalten bleibt (53). Während des NREM-Schlafzustands I und II beim Menschen treten die gleichen neuronalen funktionellen Veränderungen auf, die kortiko-kortikale funktionelle Konnektivität im DMN bleibt erhalten, während die funktionelle Konnektivität von Thalamus und Cortex gestört ist (91, 92). Auch klinisch ähnelt die Sedierung mit Dexmedetomidin einem schlafähnlichen Zustand, aus dem die Patienten auf verbale oder taktile Stimuli erweckbar sind. In vielen neueren Studien wurde zudem der positive Effekt des Schlafes auf die Gedächtniskonsolidierung gezeigt (93, 94). Zudem gibt es Studien die Hinweise darauf geben, dass eine Komponente der Delirientstehung auf der Intensivstation durch Störungen des Tagesrhythmus und Schlafentzug ausgelöst werden können (95). Daher liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die Anwendung von Dexmedetomidin im perioperativen Setting neuronale Oszillationen wie im physiologischen Schlaf auslöst und somit die postoperativen kognitiven Funktionen bei diesen Patienten verbessert und dadurch die Entwicklung von POD verhindern kann.

4.3 Opioid- und Anästhetikasparende Effekte durch Dexmedetomidin

Durch die beschriebenen neuroprotektiven Effekte der Substanzklasse wird Dexmedetomidin zunehmend im Operationssaal eingesetzt. Im perioperativen Umfeld haben mehrere klinische Studien zeigen können, dass Dexmedetomidin den Bedarf an Hypnotika und Opioiden signifikant senken kann (54, 57, 58). Da einige Opiode und Sedativa prodelirogene Wirkungen zugeschrieben werden, kann Dexmedetomidin die Inzidenz des postoperativen Delirs, mutmaßlich durch opioidsparende Effekte, reduzieren (6). In diesem Zusammenhang konnten Radtke *et al.* zudem belegen, dass die intraoperative Gabe von Remifentanyl beispielweise mit einer geringeren Delirrate assoziiert war als Fentanyl (7).

In unserer Studie gab es keine Unterschiede im Opiat- und Hypnotikabedarf der Patienten beider Gruppen. Um diese durch eine zusätzliche Gabe von Dexmedetomidin angemessen zu adressieren, hätte die Narkosetiefe beider Gruppen idealerweise jedoch identisch sein müssen. Da die Anästhesie nicht primär PSi-gesteuert durchgeführt wurde, ist die Anästhesietiefe in beiden Gruppen nicht vergleichbar. Im Gegenteil, unsere Studienergebnisse zeigen niedrigere PSi-Werte in der Dexmedetomidin Gruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe. Um mögliche Dexmedetomidin-induzierte hypnotika- und opioidsparende Effekte nutzen zu können, ist die Überwachung der Narkosetiefe unerlässlich. Bei der untersuchten Studienpopulation handelte es sich zudem um ein gemischt-chirurgisches Patientenkollektiv aus abdominal- sowie kardiochirurgischen Eingriffen. Demnach ist der Opioidbedarf der Patienten im Allgemeinen möglicherweise nicht vergleichbar, weder zwischen beiden Studiengruppen noch innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Dennoch lässt dieser Befund die Schlussfolgerung zu, dass die Unterschiede der Narkosetiefe entsprechend auf die Dexmedetomidin-Wirkung zurückzuführen sind und nicht auf Unterschieden in der Opiat- bzw. Anästhetikadosierung beider Gruppen basieren.

4.4 Tiefe Narkose als Prädiktor für POD

Der Einfluss zu tiefer Narkose auf den klinischen Outcome von Patienten ist noch nicht vollständig geklärt und zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Aus pathophysiologischen Überlegungen scheint es dennoch sinnvoll, Narkosetiefe mittels Elektroenzephalografie zu überwachen, um Burst-Suppression und übermäßige Anästhetikawirkungen und die damit assoziierten Komplikationen zu vermeiden. Studien konnten zeigen, dass insbesondere das kognitive Outcome durch kontrollierte Zufuhr der Narkotika und gezielte intraoperative EEG-Überwachung verbessert werden kann (30, 35, 36). Die Bewertung, ob die bisher analysierten Outcome-Parameter im Kausalzusammenhang mit der zuvor verabreichten Narkosetiefe stehen oder es sich um ein Epiphänomen handelt, ist bislang nicht abschließend möglich. Im Rahmen der 6. Konsensus Konferenz der „Perioperative Quality Initiative“ (POQI), einer internationalen, multidisziplinären non-profit Organisation, entstand im Jahr 2020 ein umfangreiches Konsensus-Papier über die Rolle des intraoperativen Neuromonitorings für das perioperative Outcome von Patienten (96). Auf der Basis von Metaanalysen aus insgesamt 15 RCTs wurde der Einfluss der EEG-gesteuerten Anästhesie auf das Vorkommen von intraoperativer Wachheit, des postoperativen Delirs, neurokognitiven Störungen und der Langzeitmortalität hin untersucht. Die Schlussfolgerungen der Konferenz untermauern die Ergebnisse dieser Arbeit. So konkludieren die Autoren, trotz zum Teil uneindeutiger Studienergebnisse, dass das intraoperative Neuromonitoring durchaus von Nutzen für das anästhesiologische Management und die Vermeidung inadäquater Narkosetiefe sein kann. Während für die intraoperative Wachheit klare Evidenz für den Nutzen des EEGs besteht, ist die Evidenzlage des Neuromonitoring in Bezug auf das postoperative Delir, neurokognitive Störungen sowie die Mortalität zum jetzigen Zeitpunkt jedoch unzureichend.

4.5 Vulnerabilität des Gehirns auf Anästhetika

Anästhetika modulieren auf zellulärer Ebene selektiv Ionenkanäle und induzieren Bewusstlosigkeit. Hierbei haben sie teilweise verschiedenste molekulare Angriffspunkte in unterschiedlichen anatomischen Strukturen des zentralen Nervensystems. Vulnerabilität ist

dabei ein pathologisch-anatomischer Begriff, abgeleitet aus der Erkenntnis, dass für ein und dieselbe Noxe nicht alle Organe und innerhalb eines Organs nicht alle Teile gleichermaßen empfindlich sind (97). Das Themenfeld der anästhetika-induzierten Neurotoxizität befasst sich indessen mit den Auswirkungen einer Narkose auf das Gehirn vulnerabler Patientengruppen, wie beispielsweise dem Einfluss der Anästhesie auf die Gehirnentwicklung im frühen Kindesalter. Auch das geriatrische Patientenkollektiv steht in diesem Zusammenhang im Fokus, da bei diesen Patienten mögliche Folgen von Anästhetika-Überdosierungen, insbesondere neurokognitive Störungen, gehäuft auftreten (4).

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Neuprodex-Studie wurden die Anästhesisten angewiesen, den Patient State Index (PSi™) stets über 25 zu halten, um eine zu tiefe Narkose bzw. Burst-Suppression zu vermeiden. In der Auswertung fällt jedoch auf, dass die Mittelwerte des PSi mit 28 in der Dexmedetomidin-Gruppe und 34 in der Placebo-Gruppe recht tief waren und ein Großteil der gesamten Studienpopulation (70,7%) mindestens einmalig einen PSi kleiner 25, also außerhalb des empfohlenen optimalen Bereichs aufwies. Dies kann zum einen an der Art bzw. dem Umfang der operativen Eingriffe liegen. So handelt es sich hauptsächlich um große abdominal- bzw. kardiochirurgische Eingriffe mit vergleichsweise langer OP-Dauer, großem chirurgischem Gewebetrauma und entsprechend notwendiger Anästhesietiefe. Zum anderen ist die untersuchte Studienpopulation mit einem Lebensalter über 60 Jahren und entsprechenden Grunderkrankungen möglicherweise vulnerabler für eine Überdosierung von Narkosemitteln. Sessler und Kollegen identifizierten in ihrer Studie outcome-relevante Faktoren im perioperativen Setting und adressierten dabei die Vulnerabilität des Gehirns für Anästhetika (31). In ihrer retrospektiven Analyse mit insgesamt 24120 Patienten fanden die Autoren heraus, dass sich nicht die isolierte Narkosetiefe-Index-Erniedrigung negativ auf das klinische Outcome der Patienten auswirkte, sondern insbesondere eine Kombination aus intraoperativer Hypotension (niedriger mittlerer arterieller Blutdruck; MAP) mit niedriger minimal-alveolärer Konzentration (MAC) und erniedrigten Index-Werten mit erhöhter Morbidität und Mortalität nach chirurgischen Eingriffen assoziiert war. Während eine Index-Erniedrigung bei gleichzeitig hohem MAC eine normale Reaktion darstellt und entsprechend bei gesunden, hämodynamisch stabilen Patienten nicht relevant für das Outcome war, folgerten die Autoren aus der Konstellation von erniedrigtem MAC, MAP und niedrigen BIS-Indizes eine erhöhte Vulnerabilität des Gehirns für volatile Anästhetika, potentiell vor dem

Hintergrund bestehender Begleiterkrankung. Als weitere mögliche Ursache für einen niedrigen BIS führten Sessler *et al.* eine unzureichende zerebrale Perfusion an, die zu einer ischämischen Unterdrückung des Hirnstoffwechsels führt. Entsprechend kann, den Autoren zufolge, eine Minderperfusion des Gehirns insbesondere bei Patienten auftreten, die einen niedrigen BIS-Wert in Kombination mit einem niedrigen MAP aufweisen. Der individuelle autoregulatorische MAP-Schwellenwert für eine kritisch reduzierte Hirndurchblutung ist nicht bekannt, variiert aber sicherlich stark zwischen Patienten und so ist anzunehmen, dass Werte, die von Gesunden im Allgemeinen gut vertragen werden, bei älteren und multimorbiden Patienten völlig unzureichend sein können. Damit ist die zerebrale Minderperfusion als mögliche Ursache für einen niedrigen Narkosetiefe-Index jedoch besonders hervorzuheben, da sie potenziell durch hämodynamische Interventionen therapierbar ist, wie beispielsweise durch die Gabe von Vasopressoren oder Flüssigkeiten zur Verbesserung des MAP und der Gehirndurchblutung.

4.6 Schwächen der Narkosetiefe-Indizes

Die Elektroenzephalografie in Rahmen einer Narkose galt lange Zeit als zu komplex und störanfällig und damit wenig praktikabel im intraoperativen Setting. Um eine Vereinfachung der Beurteilung der umfangreichen Roh-EEG Daten für den Anästhesisten zu ermöglichen, wurden über eine Echtzeitverarbeitung und algorithmus-basierte Prozessierung dieser Roh-Daten Narkosetiefe-Indizes als Grad der Hypnose entwickelt. Grundsätzlich sind EEG-Aufzeichnungen Signale mit kleiner Amplitude und können von hochfrequenten Störungen, beispielsweise durch Elektrokardiogramm oder Elektrokauter, überlagert sein. Aktuelle EEG-Monitore sind im Allgemeinen mit Software ausgestattet, um Artefakte zu filtern und zu minimieren. Wenn jedoch Artefakte aus den eingehenden Signalen entfernt werden, wird der Umfang der EEG-Aufzeichnung, der für die Verarbeitung pro Zeiteinheit verfügbar ist, zum Teil erheblich verringert. Folglich kann sich die Signalverarbeitung über einen längeren Zeitraum erstrecken und ein aktualisierter Wert mit entsprechendem zeitlichem Versatz generiert werden. Der vorherrschende Indexwert repräsentiert dann möglicherweise nicht den aktuellen Bewusstseinszustand, sondern eher den Zustand des Gehirns in der jüngeren Vergangenheit. Untersuchungen unter dem Einfluss solcher Störfaktoren gibt es bisher jedoch nur zum BIS-Monitoring (98). Auch wenn die Anwendung der EEG-Monitore im

intraoperativen Setting mittlerweile generell als einfach gilt, gibt es gewisse Zweifel an der Zuverlässigkeit der generierten Index-Werte, da sie die verschiedenen Anästhetika mit unterschiedlichsten Wirkmechanismen, aber auch das Alter der Patienten und andere Faktoren wie beispielsweise metabolische Störungen, die EEG-Signale beeinflussen können, nicht berücksichtigen (83).

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere EEG-Monitore. Die meisten Studien wurden bisher mit dem BIS-Monitoring durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien, insbesondere im Zusammenhang mit dem Outcome von Patienten, sind entsprechend auch ausschließlich auf die BIS-Überwachung zu bewerten und nicht automatisch mit anderen Monitoring-Systemen, wie beispielsweise dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten SedLine-System, vergleichbar.

4.7 Bedingungen für den zielgerichteten Einsatz des Neuromonitorings

Mangels bisheriger klarer Evidenz für den Zusammenhang zu tiefer Narkose und einem reduzierten Outcome für Patienten wird das intraoperative Neuromonitoring bisher nicht flächendeckend im OP durchgeführt. Während es gute Belege dafür gibt, dass sich durch die konsequente Verwendung dieses Verfahrens toxische Effekte einer Narkose, beispielsweise durch hypnotika- und opioidsparende Effekte, minimieren lassen, gilt es im Kontrast dazu, intraoperative Awareness unbedingt zu vermeiden. Demnach könnten Anästhesisten entscheiden, das Anästhesieniveau nicht abzuflachen, wenn eine kritische Dosis von Narkosemedikamenten unterschritten wird, auch wenn nach Neuromonitoring niedrige Index-Werte angezeigt werden. In der bereits zitierten Arbeit von Radtke *et al.* beispielsweise konnten durch das BIS-Monitoring extrem niedrige Indizes vermieden werden, d.h. BIS-Indizes kleiner 20 traten in der BIS-überwachten Subgruppe deutlich seltener auf als in der BIS-verblindeten Gruppe. Was jedoch auffiel, war, dass in beiden Studiengruppen die durchschnittlichen Indices unter dem empfohlenen Bereich von 40 – 60 lagen (39,0 in der BIS-überwachten Gruppe vs. 38,7 in der BIS-verblindeten Gruppe; $p = 0,472$) (36). Die Autoren folgerten analog, dass die Anästhesisten trotz wiederholten Trainings entweder nicht bestrebt waren, den empfohlenen BIS-Bereich einzuhalten oder möglicherweise nicht in der Lage waren, den vorgeschlagenen Bereich mit der gängigen klinischen Routine und empfohlenen Medikamentendosierungen zu erreichen. Stattdessen

haben sie die zusätzlichen Informationen des Neuromonitorings hauptsächlich aufgenommen, um extrem niedrige Werte zu vermeiden (36).

Ein weiterer Grund für die unzureichende Nutzung des Neuromonitorings zur zielgerichteten Steuerung oder Anpassung der Narkosetiefe könnte ein unzureichendes Wissen zur Elektroenzephalografie unter Narkose oder zum Algorithmus zur Generierung der Narkosetiefe-Indizes selbst und damit verbundene Zweifel an der Glaubwürdigkeit dieser sein. Im Rahmen der 6. Konsensus Konferenz der „Perioperative Quality Initiative (POQI)“ zur Rolle des Neuromonitorings auf Outcome-Parameter kamen die Autoren zu dem Schluss, Basiskenntnisse zum Roh-EEG, zum Spektrogramm sowie zu prozessierten Indizes seien unerlässlich um die Methode effektiv anwenden zu können (96). Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, empfiehlt die Expertengruppe, Roh-EEG-Spuren auf dem Monitor stets mit zu beurteilen. Demnach sollten Anästhesisten darin geschult werden EEG-Frequenzbänder und Graphoelemente zu lesen. Während die Expertenanalyse des EEG umfangreiches Fachwissen erfordere, gibt es bestimmte Elemente in der Rohwellenform, wie z.B. die Änderung der spektralen Frequenzen und Burst-Suppression-Muster, die leicht identifiziert werden können und somit als zuverlässige Grundlage für klinische Schlussfolgerungen dienen. So konnten Barnard *et al.* in einer Studie mit 40 Anästhesisten zeigen, dass die Mehrheit der Teilnehmer nach einer 15-minütigen Schulung anästhesiebedingte EEG-Veränderungen erkennen und bewerten konnten (99). In einer weiteren Auswertung gelang es Anästhesisten zudem nach 45-minütigem Training, das Roh-EEG zu bewerten und daraus einen BIS-Index abzuleiten, der dem BIS-generierten Wert ähnlich war (100).

4.8 Limitationen der Delirdiagnostik

Entsprechend der gültigen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ stehen für die klinische Routine mehrere valide und reliable Delirscreening-Instrumente zur Verfügung (72). Primärer Endpunkt der zugrundeliegenden Studie war die Delirinzidenz nach der sogenannten „Confusion Assessment Method“ (CAM) bzw. „Confusion Assessment Method for the ICU“ (CAM-ICU). Während alle in der Leitlinie empfohlenen Delir-Scores eine hohe Spezifität aufweisen, gibt es Studien, die eine

verringerte Sensitivität des CAM/CAM-ICU gegenüber dem Goldstandard der Delirdiagnostik, der DMS-IV Kriterien (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), zeigen (101), insbesondere in Bezug auf das hypoaktive Delir. Da diese Form des Delirs zudem die häufigste Manifestation des postoperativen Delirs im älteren Patientenkollektiv ist (102), könnte es bei der untersuchten Kohorte älterer Patienten sein, dass diese trotz Vorliegen eines Delirs durch den verwendeten Score möglicherweise nicht detektiert wurden.

4.9 Limitationen der eigenen Arbeit

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Sekundäranalyse einer randomisiert kontrollierten Studie handelt, ist die Fallzahlab-schätzung für die Auswertung der PSI-Werte möglicherweise zu klein, was einer der Hauptlimitationen der Arbeit entspricht. Außerdem wurde der Patient State Index ohne Berücksichtigung der EEG-Rohdaten ausgewertet. Daher wurde keine direkte Visualisierung der EEG-Spur berücksichtigt, obwohl es Studien gibt, die darauf hinweisen, dass SedLine® -generierte Indizes die Minuten von Burst Suppression möglicherweise unterschätzen (103). Der Zusammenhang zwischen PSI und dem Mittleren Arteriellen Blutdruck blieb in der vorliegenden Auswertung ebenfalls unberücksichtigt. Dementsprechend könnten niedrigere PSI-Werte auch das Ergebnis eines zu niedrigen Blutdrucks mit konsekutiver zerebraler Minderperfusion sein (31). Des Weiteren wurden Patienten mit relevanten neurokognitiven Risikofaktoren, definiert als „Minimal Mental State Examination (MMSE)“ <24, oder Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen im Allgemeinen von der Studie ausgeschlossen. Dies schränkt jedoch die Informationen über eine weitere mögliche Risikogruppe ein.

4.10 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die zusätzliche Gabe von Dexmedetomidin während der Allgemeinnarkose kann das postoperative Delir signifikant reduzieren und beeinflusst Narkosetiefe-Indizes. Aus dem intraoperativen Neuromonitoring ergibt sich eine zusätzliche Möglichkeit der

Narkosesteuerung zur Vermeidung zu tiefer Narkose. Dexmedetomidin zeigte in klinischen Studien relevante opioid- und anästhetikasparende Effekte, welche mit zusätzlicher EEG-Überwachung zur Beurteilung der Narkosetiefe ausgenutzt werden können, um das Outcome der Patienten zu verbessern. Inwiefern der Grad der Anästhesietiefe ein Prädiktor für ein reduziertes klinisches Ergebnis sein kann, ist mit der derzeitigen Studiensituation nicht hinreichend zu beurteilen und bleibt weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Bestrebungen.

Im Rahmen der Entwicklung der Anästhesie, von der anfänglichen Monoanästhesie hin zur balancierten Anästhesie mit dem Ziel der selektiven Beeinflussung der verschiedenen Komponenten der Allgemeinnarkose, ergeben sich für die Beurteilung der Anästhesietiefe mittels EEG gewisse Herausforderung in Bezug auf die Erkennung selektiver Effekte einzelner Medikamente. Um dem Einfluss der verschiedenen Narkotika, Opioiden und Adjuvantien auf das EEG gerecht zu werden, gilt es, diese weiter systematisch zu untersuchen. Um einen Kausalzusammenhang zwischen Narkosetiefe und verschiedenen Outcome-Parametern zu beweisen, müssen weitere prospektive klinische Studien mit diesem primären Endpunkt durchgeführt werden. Hierbei gilt es zudem, weitere Neuromonitoring-Systeme zu evaluieren, da die bisherige Studienlage zu einem großen Anteil auf dem BIS-Monitoring basiert und Studienergebnisse nicht automatisch auf andere EEG-Monitore übertragbar sind.

Literaturverzeichnis

1. Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, Milberg WP, King EG, Lipsitz LA, Levkoff SE, Marcantonio ER. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):937-41.
2. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama.* 2010;304(4):443-51.
3. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012;367(1):30-9.
4. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med.* 1998;13(3):204-12.
5. Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJ, Dautzenberg PL, Bosscha K. Delirium after abdominal surgery at a surgical ward with a high standard of delirium care: incidence, risk factors and outcomes. *Dig Surg.* 2009;26(1):63-8.
6. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(5):411-6.
7. Radtke FM, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke KD, Spies CD. Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1225-32.
8. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, Royse AG. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia.* 2011;66(6):455-64.
9. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet.* 2010;375(9716):773-5.
10. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun.* 2004;18(5):407-13.
11. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, Knapp DJ, Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007;55(5):453-62.
12. De Simone R, Ajmone-Cat MA, Carnevale D, Minghetti L. Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures. *J Neuroinflammation.* 2005;2(1):4.
13. Willard LB, Hauss-Wegrzyniak B, Wenk GL. Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. *Neuroscience.* 1999;88(1):193-200.
14. Peters NL. Snipping the thread of life. Antimuscarinic side effects of medications in the elderly. *Arch Intern Med.* 1989;149(11):2414-20.
15. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(12):1481-6.
16. Adams HA, Kochs E, Krier C. [Current anesthesia techniques--an attempt at classification]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2001;36(5):262-7.
17. G. S. „Narkosetiefe“ - Grenzen und Möglichkeiten Refresher Course Nr 41 Aktuelles Wissen für Anästhesisten. 2015.
18. Shafer SL, Stanski DR. Defining depth of anesthesia. *Handb Exp Pharmacol.* 2008(182):409-23.

19. John ER, Prichep LS, Kox W, Valdes-Sosa P, Bosch-Bayard J, Aubert E, Tom M, di Michele F, Gugino LD. Invariant reversible QEEG effects of anesthetics. *Conscious Cogn.* 2001;10(2):165-83.
20. Jordan D, Ilg R, Riedl V, Schorer A, Grimberg S, Neufang S, Omerovic A, Berger S, Untergehrer G, Preibisch C, Schulz E, Schuster T, Schroter M, Spoomaker V, Zimmer C, Hemmer B, Wohlschlager A, Kochs EF, Schneider G. Simultaneous electroencephalographic and functional magnetic resonance imaging indicate impaired cortical top-down processing in association with anesthetic-induced unconsciousness. *Anesthesiology.* 2013;119(5):1031-42.
21. Boveroux P, Vanhauzenhuysse A, Bruno MA, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, Degueudre C, Plenevaux A, Schnakers C, Phillips C, Brichant JF, Bonhomme V, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology.* 2010;113(5):1038-53.
22. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015;123(4):937-60.
23. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005;100(1):4-10.
24. Lindholm ML, Traff S, Granath F, Greenwald SD, Ekblom A, Lennmarken C, Sandin RH. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg.* 2009;108(2):508-12.
25. Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MT. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg.* 2010;110(3):816-22.
26. Drexler B, Grasshoff, C. Ist tiefe Narkose gefährlich? *Anaesthesist* 2012 14. Juli 2012.
27. Georgii MT, Schneider G. „Tiefe Narkose – schlechte Narkose?“. *Der Anaesthesist.* 2019;68(9):583-93.
28. Short TG, Leslie K, Campbell D, Chan MT, Corcoran T, O'Loughlin E, Frampton C, Myles P. A pilot study for a prospective, randomized, double-blind trial of the influence of anesthetic depth on long-term outcome. *Anesth Analg.* 2014;118(5):981-6.
29. Short TG, Campbell D, Frampton C, Chan MTV, Myles PS, Corcoran TB, Sessler DI, Mills GH, Cata JP, Painter T, Byrne K, Han R, Chu MHM, McAllister DJ, Leslie K. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1907-14.
30. Ziegeler S, Buchinger H, Bialas P, Grundmann U, Diehl M, Soltesz S, Kreuer S. Impact of depth of hypnosis on immediate postoperative cognitive function: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(10):641-2.
31. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1195-203.
32. Willingham M, Ben Abdallah A, Gradwohl S, Helsten D, Lin N, Villafranca A, Jacobsohn E, Avidan M, Kaiser H. Association between intraoperative electroencephalographic suppression and postoperative mortality. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):1001-8.
33. Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, Lin N, Searleman SA, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Avidan MS. 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(5):1116-27.

34. Kertai MD, Palanca BJ, Pal N, Burnside BA, Zhang L, Sadiq F, Finkel KJ, Avidan MS. 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(3):545-56.
35. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(1):33-42.
36. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*. 2013;110 Suppl 1:i98-105.
37. Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, Kronzer A, McKinnon SL, Park D, Torres BA, Graetz TJ, Emmert DA, Palanca BJ, Goswami S, Jordan K, Lin N, Fritz BA, Stevens TW, Jacobsohn E, Schmitt EM, Inouye SK, Stark S, Lenze EJ, Avidan MS. Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(5):473-83.
38. Koch S, Radtke F, Spies C. A call for a more rigorous screening of postoperative delirium. *Annals of Translational Medicine*. 2019:19.
39. Fachinformation Dexdor 100 Mikrogramm/ml [Internet]. 2018.
40. Weerink MAS, Struys M, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893-913.
41. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama*. 2012;307(11):1151-60.
42. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama*. 2009;301(5):489-99.
43. Nguyen J, Nacpil N. Effectiveness of dexmedetomidine versus propofol on extubation times, length of stay and mortality rates in adult cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(5):1220-39.
44. Jorm CM, Stamford JA. Actions of the hypnotic anaesthetic, dexmedetomidine, on noradrenaline release and cell firing in rat locus coeruleus slices. *Br J Anaesth*. 1993;71(3):447-9.
45. Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, Maze M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology*. 1994;81(6):1527-34.
46. Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci*. 2002;5(10):979-84.
47. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:601-28.
48. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2638-50.
49. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-63.
50. Sherin JE, Elmquist JK, Torrealba F, Saper CB. Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *J Neurosci*. 1998;18(12):4705-21.

51. Morairty S, Rainnie D, McCarley R, Greene R. Disinhibition of ventrolateral preoptic area sleep-active neurons by adenosine: a new mechanism for sleep promotion. *Neuroscience*. 2004;123(2):451-7.
52. Espana RA, Berridge CW. Organization of noradrenergic efferents to arousal-related basal forebrain structures. *J Comp Neurol*. 2006;496(5):668-83.
53. Akeju O, Loggia ML, Catana C, Pavone KJ, Vazquez R, Rhee J, Contreras Ramirez V, Chonde DB, Izquierdo-Garcia D, Arabasz G, Hsu S, Habeeb K, Hooker JM, Napadow V, Brown EN, Purdon PL. Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness. *Elife*. 2014;3:e04499.
54. Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, Omar AM. Prospective, randomized study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anaesthesia. *Middle East J Anaesthesiol*. 2011;21(3):325-34.
55. Gurbet A, Basagan-Mogol E, Turker G, Ugun F, Kaya FN, Ozcan B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*. 2006;53(7):646-52.
56. Ngwenyama NE, Anderson J, Hoernschemeyer DG, Tobias JD. Effects of dexmedetomidine on propofol and remifentanyl infusion rates during total intravenous anesthesia for spine surgery in adolescents. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(12):1190-5.
57. Sayed E, Yassen KA. Intraoperative effect of dexmedetomidine infusion during living donor liver transplantation: A randomized control trial. *Saudi J Anaesth*. 2016;10(3):288-94.
58. Ohtani N, Yasui Y, Watanabe D, Kitamura M, Shoji K, Masaki E. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: a randomized control trial. *J Anesth*. 2011;25(6):872-8.
59. Jain G, Bansal P, Ahmad B, Singh DK, Yadav G. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(1):45-51.
60. Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, Liu H. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery. *Circulation*. 2013;127(15):1576-84.
61. Trilitzsch AE, Welte M, von Homeyer P, Grosse J, Genahr A, Moshirzadeh M, Sidiropoulos A, Konertz W, Kox WJ, Spies CD. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*. 2002;30(5):1007-14.
62. Yahya Shehabi FJFICM, *Peter Grant, F.R.A.C.S.,†Hugh Wolfenden, F.R.A.C.S.,†Naomi Hammond, M.N.,Frances Bass, B.N.,Michelle Campbell, B.N.,Jack Chen, Ph.D. Prevalence of Delirium with Dexmedetomidine Compared with Morphine Based Therapy after Cardiac Surgery. A Randomized Controlled Trial (DEXmedetomidine COmpared toMorphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*. 2009.
63. Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJ, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*. 2009;50(3):206-17.
64. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, Zhu X, Zhu SN, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10054):1893-902.
65. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
66. Connor TJ, Brewer C, Kelly JP, Harkin A. Acute stress suppresses pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-1 beta independent of a catecholamine-driven increase in IL-10 production. *J Neuroimmunol*. 2005;159(1-2):119-28.

67. Deng J, Muthu K, Gamelli R, Shankar R, Jones SB. Adrenergic modulation of splenic macrophage cytokine release in polymicrobial sepsis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004;287(3):C730-6.
68. Spengler RN, Allen RM, Remick DG, Strieter RM, Kunkel SL. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor. *J Immunol.* 1990;145(5):1430-4.
69. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med.* 2004;32(6):1322-6.
70. Taniguchi T, Kurita A, Kobayashi K, Yamamoto K, Inaba H. Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J Anesth.* 2008;22(3):221-8.
71. Peng M, Wang YL, Wang CY, Chen C. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in primary microglia. *J Surg Res.* 2013;179(1):e219-25.
72. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci.* 2015;13:Doc19.
73. Drover D, Ortega HR. Patient state index. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(1):121-8.
74. Prichep LS, Gugino LD, John ER, Chabot RJ, Howard B, Merkin H, Tom ML, Wolter S, Rausch L, Kox WJ. The Patient State Index as an indicator of the level of hypnosis under general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2004;92(3):393-9.
75. van Norden J, Spies CD, Borchers F, Mertens M, Kurth J, Heidgen J, Pohrt A, Müller A. The effect of peri-operative dexmedetomidine on postoperative delirium incidence in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised double-blinded, placebocontrolled trial. *Anaesthesia, ANAE202001224_R2* (under revision). 2021.
76. Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe JV, Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth.* 2018;121(2):384-97.
77. Wu M, Liang Y, Dai Z, Wang S. Perioperative dexmedetomidine reduces delirium after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2018;50:33-42.
78. Mei B, Meng G, Xu G, Cheng X, Chen S, Zhang Y, Zhang M, Liu X, Gu E. Intraoperative Sedation With Dexmedetomidine is Superior to Propofol for Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Study. *Clin J Pain.* 2018;34(9):811-7.
79. Kim JA, Ahn HJ, Yang M, Lee SH, Jeong H, Seong BG. Intraoperative use of dexmedetomidine for the prevention of emergence agitation and postoperative delirium in thoracic surgery: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth.* 2019;66(4):371-9.

80. Lee C, Lee CH, Lee G, Lee M, Hwang J. The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: A double blind randomized controlled study. *J Clin Anesth.* 2018;47:27-32.
81. Yang X, Li Z, Gao C, Liu R. Effect of dexmedetomidine on preventing agitation and delirium after microvascular free flap surgery: a randomized, double-blind, control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(6):1065-72.
82. Purdon PL, Pavone KJ, Akeju O, Smith AC, Sampson AL, Lee J, Zhou DW, Solt K, Brown EN. The Ageing Brain: Age-dependent changes in the electroencephalogram during propofol and sevoflurane general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015;115 Suppl 1(Suppl 1):i46-i57.
83. Koch S, Spies C. Neuromonitoring in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(1):101-7.
84. Akeju O, Pavone KJ, Westover MB, Vazquez R, Prerau MJ, Harrell PG, Hartnack KE, Rhee J, Sampson AL, Habeeb K, Gao L, Pierce ET, Walsh JL, Brown EN, Purdon PL. A comparison of propofol- and dexmedetomidine-induced electroencephalogram dynamics using spectral and coherence analysis. *Anesthesiology.* 2014;121(5):978-89.
85. Akeju O, Kim SE, Vazquez R, Rhee J, Pavone KJ, Hobbs LE, Purdon PL, Brown EN. Spatiotemporal Dynamics of Dexmedetomidine-Induced Electroencephalogram Oscillations. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163431.
86. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, Sampson AL, Hartnack KE, Brown EN, Purdon PL. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology.* 2014;121(5):990-8.
87. Purdon PL, Pierce ET, Mukamel EA, Prerau MJ, Walsh JL, Wong KF, Salazar-Gomez AF, Harrell PG, Sampson AL, Cimenser A, Ching S, Kopell NJ, Tavares-Stoeckel C, Habeeb K, Merhar R, Brown EN. Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(12):E1142-51.
88. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJC, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology | EJA.* 2017;34(4):192-214.
89. Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, Mascha EJ, Sessler DI, Turan A. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesth Analg.* 2009;109(6):1811-5.
90. Xi C, Sun S, Pan C, Ji F, Cui X, Li T. Different effects of propofol and dexmedetomidine sedation on electroencephalogram patterns: Wakefulness, moderate sedation, deep sedation and recovery. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199120.
91. Horovitz SG, Fukunaga M, de Zwart JA, van Gelderen P, Fulton SC, Balkin TJ, Duyn JH. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: a simultaneous EEG-fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2008;29(6):671-82.
92. Picchioni D, Pixa ML, Fukunaga M, Carr WS, Horovitz SG, Braun AR, Duyn JH. Decreased connectivity between the thalamus and the neocortex during human nonrapid eye movement sleep. *Sleep.* 2014;37(2):387-97.
93. Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature.* 2006;444(7119):610-3.
94. Moyano MD, Diekelmann S, Pedreira ME, Forcato C. Sleep accelerates re-stabilization of human declarative memories. *Neurobiol Learn Mem.* 2019;162:1-8.

95. Daou M, Telias I, Younes M, Brochard L, Wilcox ME. Abnormal Sleep, Circadian Rhythm Disruption, and Delirium in the ICU: Are They Related? *Front Neurol.* 2020;11:549908.
96. Chan MTV, Hedrick TL, Egan TD, García PS, Koch S, Purdon PL, Ramsay MA, Miller TE, McEvoy MD, Gan TJ. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on the Role of Neuromonitoring in Perioperative Outcomes: Electroencephalography. *Anesth Analg.* 2020;130(5):1278-91.
97. Gänshirt H. Die Vulnerabilität des Gehirns. Die Sauerstoffversorgung des Gehirns und ihre Störung bei der Liquordrucksteigerung und beim Hirnödem. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1957. p. 19-26.
98. Chan MTV, Ho SS, Gin T. Performance of the Bispectral Index During Electrocautery. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* 2012;24(1):9-13.
99. Barnard JP, Bennett C, Voss LJ, Sleight JW. Can anaesthetists be taught to interpret the effects of general anaesthesia on the electroencephalogram? Comparison of performance with the BIS and spectral entropy. *Br J Anaesth.* 2007;99(4):532-7.
100. Bottros MM, Palanca BJ, Mashour GA, Patel A, Butler C, Taylor A, Lin N, Avidan MS. Estimation of the bispectral index by anesthesiologists: an inverse turing test. *Anesthesiology.* 2011;114(5):1093-101.
101. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth.* 2008;101(3):338-43.
102. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg.* 2011;146(3):295-300.
103. Muhlhofer WG, Zak R, Kamal T, Rizvi B, Sands LP, Yuan M, Zhang X, Leung JM. Burst-suppression ratio underestimates absolute duration of electroencephalogram suppression compared with visual analysis of intraoperative electroencephalogram. *Br J Anaesth.* 2017;118(5):755-61.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Thomas, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Dexmedetomidin schützt trotz erniedrigter Narkosetiefe-Indices effektiv vor einem postoperativen Delir bei älteren Patienten“, „Despite lower anesthetic depth indices dexmedetomidine effectively prevents postoperative delirium in elderly patients“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

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

29.10.2021

Datum _____

Unterschrift _____

Lebenslauf

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

Danksagung

Im Rahmen meiner pflegerischen Tätigkeit auf einer Intensivstation habe ich das Krankheitsbild des postoperativen Delirs früh in meiner beruflichen Laufbahn kennengelernt. Ohne damals über Langzeitfolgen zu wissen, habe ich erkennen können, mit welchen Beeinträchtigungen Patienten und deren Angehörige nach operativen Eingriffen, unabhängig vom OP-Gebiet, zu kämpfen haben. Durch diesen praktischen Bezug zur Thematik habe ich mich früh in meinem Medizinstudium dafür entschieden, an diesem relevanten Thema wissenschaftlich zu arbeiten.

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich während meines Medizinstudiums und insbesondere bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei Frau Professor Claudia Spies und Frau Dr. med. Anika Müller für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Außerdem möchte ich mich bei der Doktorandengruppe der NEUPRODEX-Studie für den großen Zusammenhalt in all den Jahren und insbesondere in der Zeit der umfangreichen und zeitintensiven Datenerhebung bedanken. Mein Dank gilt ebenso Frau Anne Pohrt für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Fragestellung sowie ihre konstruktive Beratung zu Abbildungen und Tabellen im Rahmen der Publikation. Mein großer Dank gilt außerdem Frau PD Dr. med. Susanne Koch, die mir im Rahmen der Veröffentlichung der Auswertungen und vor allem bei der klinischen Einordnung der Studienergebnisse und dem Publikationsprozess eine sehr große Hilfe war.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinem Mann, George Ihm, bedanken, der mich auf meinem Weg mit Rat und unermüdlichem Zuspruch, Anregungen und liebevollen Worten begleitet und stets ermutigt hat.

Meiner Mutter und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld, immerwährende Bekräftigungen während des gesamten Medizinstudiums und der Arbeit an dieser Doktorarbeit.

