

**Einfluss der intraoperativen zielgerichteten EEG-prozessierten  
Hypnosetiefenmessung auf den intraoperativen  
Katecholaminbedarf in Patienten mit kardiochirurgischen  
Eingriffen- ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen  
Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität  
Jena

von **Laura König**

geboren am 01.02.1994 in Pöbneck

## **Gutachter**

- 1. PD Dr. med. Christoph Sponholz, KAI, Universitätsklinikum Jena**
- 2. PD Dr. med. Mahmoud Diab, HTC, Universitätsklinikum Jena**
- 3. Prof. Dr. med. Sascha Treskatsch, KAI, Charité-Universitätsmedizin Berlin**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.09.2023**

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	6
1. Zusammenfassung .....	8
2. Einleitung .....	10
2.1 Elektroencephalogramm (EEG) und Narkose .....	11
2.1.1 Veränderung des EEGs unter der Narkose .....	11
2.1.2 EEG-basierte Messung der Narkosetiefe mittels Narcotrendmonitor .....	13
2.3 Kardiochirurgie.....	13
2.3.1 Kardiale Bypassoperationen .....	14
2.3.1.1 OPCAB.....	14
2.4 Besonderheiten herzchirurgischer Patienten .....	17
2.4.1 Kardiale Risikoabschätzung.....	17
2.4.1.1 EuroSCORE .....	18
2.5 Kardioanästhesie.....	19
2.6 Katecholamintherapie .....	21
2.6.1 Katecholamine .....	22
2.6.1.1 Noradrenalin – ein natürliches Katecholamin.....	23
2.6.2 Folgen der Katecholamintherapie .....	24
2.7 Intraoperatives Volumenmanagement.....	25
2.8 Postoperative Nachbeatmungszeit.....	27
2.9 Postoperatives Delir.....	29
2.9.1 Formen .....	30
2.9.2 Risikofaktoren.....	30
2.9.3 Diagnostik.....	31
2.9.4 Outcome.....	31
2.10 Intraoperative Awareness .....	32
2.10.1 Risikofaktoren.....	33
2.10.2 Detektion.....	34
2.10.3 Folgen .....	35
2.10.4 Prävention .....	35
3. Ziele der Arbeit .....	37
4. Methodik .....	39
4.1 Studiendesign.....	39
4.2 Auswahl der Patienten .....	39
4.3 Intervention.....	40
4.4 Zuweisung zum Studienarm .....	40

4.5 Anästhesiologisches Management.....	40
4.6 Chirurgisches Vorgehen .....	42
4.7 Studienablauf während der Intervention.....	43
4.8 Intraoperative Visite .....	44
4.9 Postoperative Visite .....	44
5. Fallzahlkalkulation .....	45
6. Statistische Analyse.....	46
6.1 Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs.....	46
6.2 Primärer Studienendpunkt .....	47
6.3 Sekundäre Endpunkte .....	47
7. Ergebnisse .....	49
7.1 Patientenrekrutierung.....	49
7.2 Dosierungsschema Narkoseführung nach Randomisierung .....	51
7.3 Teil 1: Ergebnisse der gesamten Studie.....	52
7.3.1 Patientencharakteristik .....	52
7.3.2 Primärer Studienendpunkt – kumulativ verabreichte Noradrenalindosis .....	54
7.3.3 Kumulativ verabreichte Dosen weiterer Katecholamine .....	57
7.3.4 Sekundäre Endpunkte .....	58
7.3.4.1 Intraoperatives Volumenmanagement.....	59
7.3.4.2 Postoperative Nachbeatmungszeit.....	59
7.3.4.3 Postoperatives Delir .....	60
7.3.4.4 Unerwünschte Ereignisse – intraoperative Awareness .....	62
7.4 Teil 2: Art des kardiochirurgischen Eingriffs: OPCAB .....	64
7.4.1 Patientencharakteristik.....	64
7.4.2 Primärer Endpunkt – kumulativ verabreichte Noradrenalindosis.....	65
7.4.3 Kumulativ verabreichte Dosen weiterer Katecholamine .....	69
7.4.4 Sekundäre Endpunkte .....	70
7.4.4.1 Intraoperatives Volumenmanagement.....	70
7.4.4.2 Postoperative Nachbeatmungszeit.....	70
7.4.4.3 Postoperatives Delir .....	71
7.4.4.4 Unerwünschte Ereignisse – intraoperative Awareness .....	72
8. Diskussion .....	74
8.1 Primärer Studienendpunkt – kumulativer Noradrenalinbedarf .....	74
8.2 Sekundäre Endpunkte .....	78
8.2.1 Intraoperatives Volumenmanagement .....	78
8.2.2 Postoperative Nachbeatmungszeit .....	79

8.2.3 Postoperatives Delir .....	81
8.2.4 Unerwünschte Ereignisse - intraoperative Awareness.....	83
8.2.4.1 Intraoperative Awareness .....	85
8.3 Limitationen der Studie.....	87
9. Schlussfolgerungen .....	88
10. Literaturverzeichnis.....	90
11. Anhang .....	107
11.1 Abbildungsverzeichnis .....	107
11.2 Tabellenverzeichnis .....	107
11.3 Brice- Fragebogen .....	108
11.4 Einverständniserklärung .....	109
11.5 Intraoperative Visite .....	110
11.6 Postoperative Visite .....	111
11.7 SOP .....	112

## Abkürzungsverzeichnis

ACB.....	<i>aortocoronare Bypass-Operation</i>
ACT.....	<i>Activated Clotting Time</i>
ASA.....	<i>American Society of Anaesthesiologists</i>
AZV.....	<i>Atemzugvolumen</i>
BIS.....	<i>Bispectralindex</i>
BMI.....	<i>Body Mass Index</i>
CABG.....	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CAM-ICU.....	<i>Confusion Assessment Method for the ICU</i>
CO <sub>2</sub> .....	<i>Kohlenstoffdioxid</i>
COPD.....	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CPB.....	<i>Cardiopulmonary Bypass</i>
CPR.....	<i>Cardiopulmonary Resuscitation</i>
CRF.....	<i>Case Report Form</i>
DAS.....	<i>Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement</i>
DGAI.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin</i>
DGP.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin</i>
DGTHG.....	<i>Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie</i>
EEG.....	<i>Elektroencephalogramm</i>
EK.....	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>
ESA.....	<i>European Society of Anaesthesiology</i>
EuroSCORE.....	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score</i>
FiO <sub>2</sub> .....	<i>inspiratorische Sauerstofffraktion</i>
GDFT.....	<i>Goal Directed Fluid Therapy</i>
HLM.....	<i>Herz-Lungen-Maschine</i>
HZV.....	<i>Herzeitvolumen</i>
ICDSC.....	<i>Intensive Care Delirium Screening Checklist</i>
IMC.....	<i>Intermediate Care</i>
ITS.....	<i>Intensivstation</i>
ITT.....	<i>Intention-To-Treat</i>
KG.....	<i>Körpergewicht</i>
LIMA.....	<i>linke Arteria mammaria</i>
LV EF.....	<i>linksventrikuläre Ejektionsfraktion</i>

MAC.....	<i>Minimum Alveolar Concentration</i>
MAP .....	<i>Mean Arterial Pressure</i>
MIDCAB.....	<i>minimal-invasive direkte coronararterielle Bypassoperation</i>
NI.....	<i>Narcotrendindex</i>
NT.....	<i>Narcotrendmonitoring</i>
Nu-Desc-Score .....	<i>Nursing Delirium Screening Scale</i>
O <sub>2</sub> .....	<i>Sauerstoff</i>
OP .....	<i>Operation</i>
OPCAB.....	<i>Off-Pump Coronary Artery Bypass</i>
paCO <sub>2</sub> .....	<i>arterieller Kohlendioxidpartialdruck</i>
PAD.....	<i>Society of Critical Care Medicine Pain, Agitation and Delirium</i>
paO <sub>2</sub> .....	<i>arterieller Sauerstoffpartialdruck</i>
pEEG .....	<i>prozessiertes Elektroencephalogramm</i>
PTBS .....	<i>posttraumatische Belastungsstörungen</i>
RFT.....	<i>Restrictive Fluid Therapy</i>
RIVA .....	<i>Ramus interventricularis anterior</i>
RR.....	<i>Riva-Rocci/ arterieller Blutdruck</i>
SD.....	<i>Standardabweichung</i>
SGAR .....	<i>Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation</i>
SOP.....	<i>Standard Operating Procedure</i>
SPSS .....	<i>Statistiksoftwareprogramm</i>
TEE.....	<i>transösophageale Echokardiographie</i>
TIVA .....	<i>total-intravenöse-Anästhesie</i>
UKJ.....	<i>Universitätsklinikum Jena</i>
VAP.....	<i>ventilator-assoziierte Pneumonie</i>
VSD.....	<i>Ventrikelseptumdefekt</i>
ZVK.....	<i>zentraler Venenkatheter</i>

## 1. Zusammenfassung

Kardiochirurgische Eingriffe werden üblicherweise in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die optimale individuelle Schlafentiefe spielt dabei eine wichtige Rolle, um intraoperative Wachheit oder Kreislaufdepression zu verhindern. Das steigende Alter kardiochirurgischer Patienten, zunehmende Komorbiditäten und komplexe operative Abläufe sind für die geeignete Narkosentiefe erschwerende Faktoren. Darüber hinaus ist die Notwendigkeit einer intraoperativen Applikation von Katecholaminen, wie Noradrenalin bei Kreislaufdepression mit negativen Effekten, wie Organdysfunktionen und verschlechtertem Outcome assoziiert.

Als zusätzliches Gerät zur Erweiterung des bisherigen Narkosemonitorings kann ein prozessierter EEG (pEEG)-Monitor verwendet werden. Eine durch das pEEG ausgeglichene Narkosentiefe mit entsprechend geringerer Kreislaufdepression könnte zu einem reduzierten Noradrenalinverbrauch führen. Gegebenenfalls hat die individualisiertere Narkoseführung mittels EEG-prozessiertem Neuromonitoring weitere positive Auswirkungen, vor allem im Hinblick auf intraoperativ appliziertes Volumen, postoperative Nachbeatmungszeit, Delirrisiko und Auftreten einer Awareness.

In einer prospektiven, randomisierten, monozentrischen, klinischen Studie (NarcoHeart) wurden daher am Universitätsklinikum Jena von Oktober 2015 bis Juni 2016 insgesamt 252 Patienten  $\geq 18$  Jahre, welche einen kardiopulmonalen Bypass unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) oder eine off-pump-koronararterielle-Bypassoperation (OPCAB) erhielten, mittels prozessiertem EEG zur Schlafentiefenmessung untersucht. Nach Randomisierung der Patienten in die Behandlungsgruppen wurde eine Anästhesie mit sichtbarem oder verblindetem pEEG unter Verwendung von Monitoren der Firma Narcotrend® durchgeführt. In der Kontrollgruppe mit verblindetem pEEG wurde die Anästhesietiefe aus klinischen Zeichen, der hämodynamischen Reaktion und der Anästhetikakonzentration extrapoliert (klassische Narkoseführung). In der Gruppe mit sichtbarem pEEG wurden ergänzend hierzu die Zielindices des Narcotrendmonitors zwischen 37 und 64 beachtet.

Der kumulative intraoperative Noradrenalinverbrauch in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  stellte den primären Endpunkt der vorliegenden Studie dar. Darüber hinaus wurden die intraoperative Volumensubstitution, postoperative Nachbeatmungszeit, das Auftreten eines Delirs sowie unerwünschter Ereignisse bis hin zur Awareness ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl die Daten aller in der Studie eingeschlossenen Patienten (Gesamtkohorte:  $n=245$ ) ausgewertet, als auch eine Subgruppenanalyse



ausschließlich für die Patienten mit kardialen Bypassoperationen ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB: n=113) durchgeführt.

Die Studienprobanden (Kontrollgruppe: n=122, Interventionsgruppe: n=123) wiesen ähnliche Patientenmerkmale auf (Konstitution, Vorerkrankungen etc.).

Die kumulativ intraoperativ verabreichte Noradrenalinosis in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  war in der Interventionsgruppe der Gesamtkohorte (n=120) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=119) reduziert (mittlere Differenz: -2,65 (95% Konfidenzintervall: -4,40, -0,90; p=0,003)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). In der Subgruppenanalyse wurde diese Wechselwirkung in den Rohdaten ebenfalls beobachtet, jedoch konnten bei näherer Untersuchung dieser Beobachtung keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden (mittlere Differenz: -2,17 (95%-Konfidenzintervall: -5,10,0,77; p=0,147)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Das intraoperativ kumulativ verabreichte Volumen in Form von kristalloiden Infusionen war in beiden Behandlungsgruppen sowohl der Gesamtkohorte als auch der OPCAB-Patienten ähnlich. Die Patienten der Interventionsgruppe der Gesamtkohorte und der Subgruppenanalyse wurden nicht kürzer beatmet, als Patienten der jeweiligen Kontrollgruppe. Das postoperative Delirrisiko betrug in der Gesamtkohorte 15,9% und in der OPCAB-Gruppe 10,6%, dabei ergaben sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Unerwünschte Ereignisse, wie plötzliche Bewegung, Husten, Mitatmen oder Schwitzen traten häufiger sowohl in der Betrachtung der Gesamtkohorte als auch in der Subgruppenanalyse bei sichtbarem Narcotrendmonitor auf, während bei einem Patientenfall in der Kontrollgruppe der Gesamtkohorte Hinweise auf intraoperative Awareness zu finden waren.

Das pEEG stellt neben den bisher gebräuchlichen Parametern zur Einschätzung der Schlaftiefe einen zusätzlichen Informationsbaustein zur Optimierung der Narkosetiefe des Patienten dar. Die Titration der Anästhesietiefe bei Patienten mit elektiven kardiochirurgischen Operationen unter Verwendung des pEEGs ermöglicht es, den Verbrauch von Noradrenalin zu reduzieren.

## 2. Einleitung

In Deutschland finden jährlich bis zu 100 000 kardiochirurgische Operationen statt (Beckmann et al. 2022). Der Anästhesist ist hierbei für die Durchführung einer konstanten Narkose mit adäquater Schlaftiefe verantwortlich (Eckle 2017). Derzeit ist die direkte Messung der perioperativen Narkosetiefe eines Patienten noch nicht möglich. Die Steuerung der intraoperativen Narkosetiefe erfolgt aktuell über das Zusammenspiel verschiedener Medikamentengruppen (Hypnotika, Opiate, Muskelrelaxanzien), deren Dosierungen je nach Herstellerangaben, sowie dem klinischen Zustand des Patienten variiert werden. Zur Ermittlung des klinischen Erscheinungsbildes des Patienten werden Parameter, wie der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, Abwehrbewegungen, die Pupillenweite, Schwitzen uvm. herangezogen. Aus dieser, derzeit gebräuchlichen Methode der Narkoseführung, ergeben sich jedoch einige Risiken für den Patienten. Im Falle einer Unterdosierung der Anästhetika kann es beispielweise zu einer nicht ausreichenden Schlaftiefe und damit einhergehend zu einer sogenannten Awareness kommen. Dies beschreibt eine Situation der Wachheit des Patienten während der Operation. Eine gefürchtete Folge der Überdosierung der zur Steuerung der Narkose verwendeten Medikamente ist die Kreislaufdepression. Dies äußert sich in der Weitstellung der peripheren Gefäße und somit einer Abnahme des arteriellen Blutdrucks. Daraus können Mikrozirkulationsstörungen, sowie Dysfunktionen von lebenswichtigen Organen resultieren. Auf Grund des absinkenden arteriellen Drucks steigt der Bedarf an Volumenersatzmitteln, sowie Katecholaminen, um den mittleren arteriellen Perfusionsdruck (>65 mmHg) aufrecht zu erhalten. Diese Substanzen sind jedoch mit zahlreichen negativen Effekten vergesellschaftet (De Backer und Foulon 2019, von der Forst et al. 2021).

Seit einigen Jahren etablieren sich Neuromonitoringverfahren zur Ermittlung der intraoperativen Narkosetiefe auf dem Markt. Der wissenschaftliche Arbeitskreis Kardioanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivtherapie (DGAI) empfiehlt den Einsatz dieser Verfahren während kardiochirurgischer Operationen. (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014). Im Jahr 2014 beleuchtete daraufhin eine Hamburger Arbeitsgruppe die Effekte der zielgesteuerten intraoperativen Messung der Schlaftiefe mittels Bispectralindex(BIS)-Monitor auf kardiochirurgische Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Es stellte sich heraus, dass neben der Sevofluran-Plasmakonzentration (primärer Endpunkt) auch eine signifikante Reduktion der perioperativ nötigen

Katecholamindosen (sekundärer Endpunkt) erreicht werden konnte (Nitzschke et al. 2014). Mit der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie wurden nun die Effekte der intraoperativen EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung unter Verwendung des Narcotrend-Monitors besonders auf den Noradrenalinverbrauch während elektiver Bypass-Operationen mit und ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine untersucht.

## 2.1 Elektroencephalogramm (EEG) und Narkose

Das Elektroencephalogramm, kurz EEG, stellt eine Methode zur nicht-invasiven Messung der menschlichen Hirnaktivität dar. Mit Hilfe von Hautelektroden, die über dem Schädel in einem definierten Muster angebracht werden, können die verschiedenen elektrischen Potentiale, die während der Aktivität der menschlichen Nervenzellen (v.a. der neocorticalen Pyramidenzellen) im Hirn entstehen, abgeleitet werden. Der große Vorteil dieser Methode gegenüber bildgebenden Verfahren besteht in der schnellen zeitlichen Auflösung (Millisekunden-Bereich), welche für die zerebrale Diagnostik enorm wichtig ist. Anhand der schnellen Potentialschwankungen, die so detektiert werden können, lässt sich die Dynamik der Verarbeitungsprozesse im menschlichen Gehirn genauer darstellen. Einen hohen Einfluss auf solche Änderungen der abgeleiteten Potentiale hat der Wachheitsgrad des Menschen. Demzufolge lässt sich der Wachheitszustand des Menschen mit Hilfe des EEG detektieren. Die dabei registrierten Hirnströme stellen eine Art Wellenform dar und werden hinsichtlich ihrer Frequenz, Ort der Registrierung, sowie Amplitude ausgewertet. Mit Hilfe dieser lassen sich verschiedene Stadien der Wachheit unterscheiden. Je nachdem, ob der Mensch wach ist, schläft, träumt oder keine neuronale Aktivität aufweist, kommt es zu verschieden hohen Impulszuflüssen zur Großhirnrinde und damit zur Änderung dieser auszuwertenden Parameter (Huppelsberg und Walter 2013).

### 2.1.1 Veränderung des EEGs unter der Narkose

Während der Narkose verändert sich die Spontanaktivität des menschlichen Hirns im EEG allmählich mit steigender Narkosetiefe (Purdon et al. 2015). Während sich bei einem wachen Patienten typischerweise hochfrequente Beta- und Gamma-Wellen zeigen, verschwinden diese langsam unter Sedierung und hinterlassen schließlich Beta- und Alpha-Wellen, welche sich im

Roh-EEG detektieren lassen. Auch Blinzel- und Blickartefakte sind nun verschwunden (Eckle 2017). Je tiefer die Narkose wird, desto deutlicher verschwinden die Aktivitäten des Alpha-Frequenzbandes, im 8-12 Hz-Bereich. Als nächstes nehmen die Aktivitäten des Delta- und Theta-Bandes zu. Dies beschreibt den Zustand des tiefen Schlafes des Patienten. Ein charakteristisches EEG, abgeleitet während einer chirurgischen Allgemeinanästhesie, zeigt typischerweise langsame Delta-Oszillationen mit Alpha- und Theta-Wellen über deren Spitzen (Abbildung 1 (Wildes et al. 2016)). Eine tiefe Narkose ist hingegen durch ein typisches Burst-Suppression- Muster gekennzeichnet. Dies bedeutet, dass auf Aktivitätssalven, sogenannten Bursts, Phasen eines Null-Linien-EEGs, welche als „Suppressions“ bezeichnet werden, folgen. Bei einer maximal tiefen Narkose würde sich schlussendlich ein isoelektrisches, sogenanntes Nulllinien-EEG zeigen. Dies deutet auf die Reduzierung der Aktivität der Hirnzellen bis lediglich auf den Grundstoffwechsel hin (Wildes et al. 2016).

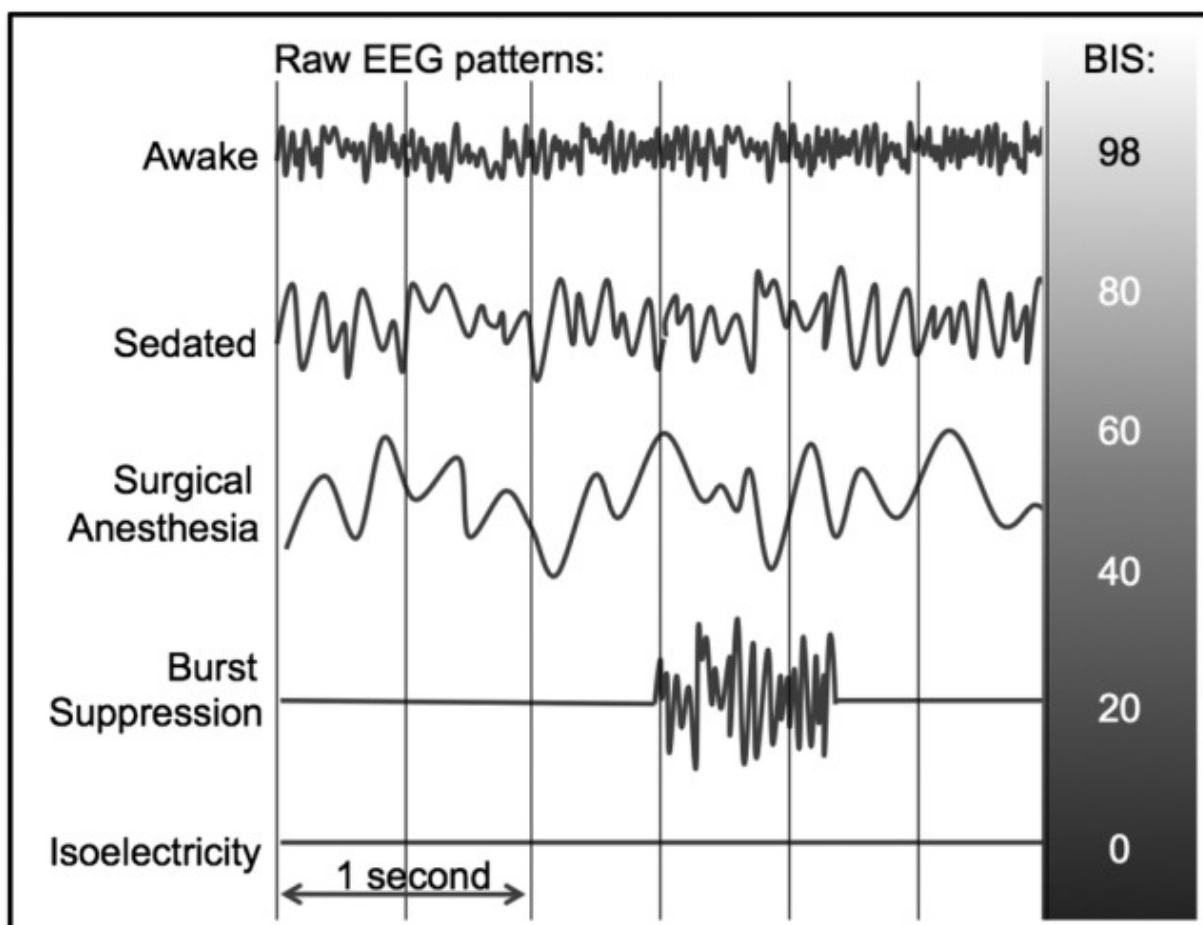


Abbildung 1: Änderung stilisierter EEG-Muster der frontalen EEG-Elektrode mit zunehmender Anästhesietiefe.(Wildes et al. 2016) Abkürzungen: BIS-Bispectral-Index

### 2.1.2 EEG-basierte Messung der Narkosetiefe mittels Narcotrendmonitor

Das Prinzip des Elektroencephalogramms macht man sich im Bereich der modernen Anästhesiologie im Rahmen des perioperativen Neuromonitorings zur Bestimmung der Narkosetiefe zu Nutze. Seit einigen Jahren entwickeln verschiedene Firmen spezielle Apparate zur intraoperativen, EEG-basierten Narkosetiefenbestimmung. Beispiele hierfür stellen das Entropy-Modul der Firma GE Healthcare, der BIS Vista-Monitor der Firma Covidien, sowie der Narcotrend® Compact M der Firma MonitorTechnik dar (Eckle 2017). Die neuronalen Potentialschwankungen werden hierbei über frontal auf der Schädeloberfläche angebrachte Hautelektroden abgeleitet. Somit besteht die Möglichkeit, das intraoperative Roh-EEG zu beurteilen (Wildes et al. 2016). Um jedoch die Interpretation des komplizierten Roh-EEGs zu vereinfachen, wird es durch die entwickelten Monitore prozessiert. Sie wandeln das Roh-EEG mittels firmeneigener Algorithmen in eine Zahl zwischen null und einhundert um (Soehle et al. 2015). Hiermit lässt sich der hypnotische Anteil der durchgeführten Anästhesie und somit die Schlaftiefe quantifizieren. Ein Wert von einhundert entspricht einem wachen Patienten und Werte von null einem Nulllinien-EEG und damit einer maximal tiefen Narkose. Allgemein gilt als Referenzbereich für eine optimale Narkosetiefe bei chirurgischen Eingriffen ein Wert zwischen vierzig und sechzig. Diese Orientierungswerte sind geräteunabhängig und beschreiben die für den Patienten bestmögliche Schlaftiefe. Daraus folgt, dass mittels dieser Monitore einerseits zu flache und andererseits zu tiefe Narkosen erkannt bzw. vermieden werden könnten (Eckle 2017).

## 2.3 Kardiochirurgie

Die Kardiochirurgie stellt ein eigenständiges Fachgebiet der Chirurgie dar und befasst sich mit Operationen bei angeborenen und erworbenen Erkrankungen des Herzens sowie herznaher Gefäße (Pschyrembel et al. 1994). Sie ist ein vergleichsweise junges Fachgebiet (Rieß et al. 2011). Die Anfänge der Herzchirurgie werden auf das Jahr 1896 zurückgeführt, in dem es dem Arzt Ludwig Rehn in Frankfurt gelang, eine Herzstichverletzung operativ zu versorgen (Rieß et al. 2011). Daraufhin wurden vor allem Operationen am schlagenden Herzen durchgeführt, bis schließlich im Jahre 1953 die Herz-Lungen-Maschine (HLM) erstmalig in Gebrauch genommen wurde (Berchtold et al. 2008). Dies kennzeichnete einen Meilenstein in der Herzchirurgie, welcher Operationen am stillgelegten, blutleeren Herzen und somit auch

kardiale Bypass- oder Herzklappenchirurgie erst ermöglichte (Rieß et al. 2011). Seither entwickelten sich die Operationstechniken und -möglichkeiten, über die Versorgung von Aortenaneurysmen und angeborenen Herzfehlern bis zur Herztransplantation rasant weiter (Rieß et al. 2011).

### 2.3.1 Kardiale Bypassoperationen

Die kardiale Bypassoperation gilt als operative Möglichkeit zur Revaskularisierung eines stenosierte koronaren Gefäßes bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (Müller 2018).

Als Bypass wird ein Gefäßersatz bezeichnet, welcher als Überbrückung des stenosierte koronaren Gefäßes dienen soll. Dieses, zur Operation verwendete Bypassmaterial, kann sowohl arterieller, als auch venöser Herkunft sein. Hierfür dienen patienteneigene Gefäße, wie die Arteria mammaria interna, die Vena saphena magna oder auch die Arteria radialis (Berchtold et al. 2008).

Im Hinblick auf die Bypass-Operationen am Herzen werden prinzipiell zwei verschiedene Operationsverfahren unterschieden.

Hierzu zählen einerseits die konventionelle aortokoronare Bypass-Operation (ACB) mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine und andererseits Techniken ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (sog. OPCAB-Verfahren) (Müller 2018).

Bei den kardialen Bypassoperationen ohne Herz-Lungen-Maschine werden wiederum weitere Modifikationen über laterale Thorakotomie, wie z.B. die minimal-invasive direkte coronararterielle Bypassoperation (MIDCAB) oder Verfahren über die klassische Sternotomie unterschieden (Doenst et al. 2017).

#### 2.3.1.1 OPCAB

Mit der OPCAB-Operation wird das Ziel verfolgt, Risiken und Belastungen für den Patienten, welche mit der Anwendung der HLM einhergehen, möglichst zu vermeiden und dadurch die Komplikationsraten zu senken (Albert und Ennker 2008), denn vor allem Hochrisikopatienten mit Organläsionen zeigen nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit HLM vermehrt Komplikationen (Hake et al. 2007). Bei Verwendung der Herz-Lungen-Maschine führt der unvermeidliche Blutkontakt mit Fremdoberflächen zu einer systemischen Inflammationsreaktion (Hake et al. 2007). Die daraus resultierenden Organdysfunktionen

können erheblich zur Letalität und Morbidität bei kardiochirurgischen Eingriffen beitragen (Hake et al. 2007). Vor allem ältere und vorerkrankte Patienten, wie Diabetiker, Menschen mit eingeschränkter Herz- und Nierenfunktion oder solche mit zerebralen Vorerkrankungen sind besonders gefährdet (Apostolakis et al. 2017). In den letzten Jahren ist dieser Teil der herzchirurgischen Risikopatienten deutlich angestiegen und wird voraussichtlich auch weiter zunehmen (Matt et al. 2005). Daher wurden die Konzepte zur Revaskularisation am schlagenden Herzen weiterentwickelt (Hake et al. 2007). Seit den 1980er Jahren wird die Koronarrevaskularisation auch ohne Verwendung der HLM durchgeführt (Hake et al. 2007) und in Leitlinien vor allem für die beschriebenen Hochrisikopatienten empfohlen (Hillis et al. 2011, Apostolakis et al. 2017, Neumann et al. 2019).

#### Chirurgische Vorgehensweise:

Um alle Koronargebiete erreichen zu können, erfolgt der Zugang der OPCAB-Operation über eine mediane Sternotomie (Hake et al. 2007). Nach Eröffnung des Herzbeutels werden die linke, gegebenenfalls auch die rechte Brustwandarterie sowie Segmente peripherer Arterien oder Venen entnommen (Hake et al. 2007). Vor Anlage der Koronaranastomosen erhält der Patient unfraktioniertes Heparin zur Gerinnungshemmung (Albert und Ennker 2008).

Die Revaskularisation beginnt in der Regel mit der Anastomosierung der Arteria thoracica interna an den Ramus interventricularis anterior, dessen Exposition durch Zug an Haltenähten im Perikard gelingt (Hake et al. 2007).

Um bessere Operationsbedingungen zu schaffen, erfolgt die lokale Ruhigstellung mit einem Stabilisator, der entweder über einen Stempel Druck ausübt oder über Saugnäpfe die Anastomosenregion fixiert, während das übrige Herz ungestört weiterschlagen kann (Hake et al. 2007).

Eine operative Anastomosierung von Ästen der Hinterwand des Herzens erfordert die Verlagerung des schlagenden Herzens, auch E nukleation genannt (Albert und Ennker 2008). Bei schrittweisem Vorgehen lässt sich auch bei vergrößertem Herzen die Seitenhinterwand ohne Kreislaufbeeinträchtigung gut exponieren (Hake et al. 2007).

Nach Komplettierung der distalen Anastomosen zwischen Bypassgefäß und Koronararterie erfolgt die Anlage der proximalen Gefäßanastomosen an der partiell ausgeklemmten Aorta ascendens. Bei ausschließlicher Verwendung arterieller Gefäße entfallen zumeist die aortalen Anastomosen, sofern arterioarterielle Y- oder T-förmig ausgebildete Anastomosen zwischen den arteriellen Bypassgefäßen angelegt werden (Albert und Ennker 2008). Am Operationsende

wird das unfraktionierte Heparin durch Protamin antagonisiert und der Thorax wieder verschlossen (Hake et al. 2007).

Als Modifikationen der Verfahren zur offenen kardialen Bypassoperation ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine gibt es minimal-invasive Operationstechniken.

Ein Beispiel hierfür ist die sogenannte MIDCAB, minimal-invasive direkte coronararterielle Bypassoperation. Im Gegensatz zur OPCAB-Revaskularisation bei koronarer Mehrgefäßerkrankung versteht man unter der MIDCAB-Operation im engeren Sinne die Revaskularisation des kräftigen Vorderwandgefäßes RIVA (Cremer et al. 2005). Bei dieser wird, um den Operationssitus zu eröffnen, eine anterolaterale Minithorakotomie durchgeführt (Puskas et al. 2004). Von diesem Zugang aus können die Operateure die linke Arterie mammaria (LIMA) präparieren und an den stenosierten RIVA (Ramus interventricularis anterior) aufnähen (Cremer et al. 2005).

Diese Verfahren sind im Hinblick auf den Verzicht sowohl der Herz-Lungen-Maschine als auch der Sternotomie und die damit verbundenen geringeren Infektionszahlen attraktive Alternativen zur klassischen OPCAB-Operation (Cremer et al. 2005).

Um die Chancen der off-pump-Operation nutzen zu können, müssen chirurgische und anästhesiologische Schwierigkeiten beherrscht werden (Albert und Ennker 2008). Allem voran sind die schonende Exposition und Stabilisierung des Herzens, sowie die Naht der Anastomosen in engen Räumen und ungewohnten Winkeln entscheidend für das Gelingen dieser Operation (Albert und Ennker 2008). Die anästhesiologischen Herausforderungen einer OPCAB-Operation bestehen in der Optimierung von Sympathikotonus, Sauerstoffangebot und myokardialer Kontraktion (Albert und Ennker 2008), also in der Aufrechterhaltung und Normalisierung der Hämodynamik mittels Lagerungsmaßnahmen, Volumensteuerungen, sowie Medikamentengabe, bevor eine Manipulation am Koronargefäß erfolgt (Hake et al. 2007). Problematisch ist die erhebliche Verminderung der Herzauswurfleistung, welche eine rasche Konversion der Operation zur Verwendung der HLM mit sich führen kann (Hake et al. 2007). Für diese Art der Operation (OPCAB) muss ein reger Austausch zwischen Anästhesie und Herzchirurgie erfolgen, um über den genauen Stand des Operationsverlaufes und den Zustand des Patienten ein aktuelles Bild zu erhalten. Der Chirurg muss dem Anästhesisten jede relevante Aktion (Berührungen und Veränderungen der Lage des Herzens, Unterbrechungen des Koronarflusses, Shunteinlage, Freigabe des Bypassflusses etc.) mitteilen (Albert und Ennker 2008). Der Erfolg einer OPCAB-Operation ist daher abhängig von der richtigen Indikationsstellung, eines speziell ausgerichteten anästhesiologischen Konzepts und der korrekten sequenziellen Umsetzung der chirurgischen Strategie.



## 2.4 Besonderheiten herzchirurgischer Patienten

Herzchirurgische Eingriffe gehören zu den häufigsten (Beckmann et al. 2013) und gefährlichsten (Larsen 2016) Operationen weltweit. Die Anzahl der Eingriffe ist kontinuierlich gestiegen (Beckmann et al. 2013). Sie sind häufig durch rasch wechselnde Phasen extremer kardiovaskulärer Instabilität gekennzeichnet (Larsen 2016).

Trotz ständiger Fortschritte sowohl der operativen Techniken als auch der perioperativen Patientenbetreuung ist die Letalität bei Erwachsenen in einem Bereich von etwa 3–5% seit Jahren konstant (Beckmann et al. 2013). Mitverantwortlich für diese Stagnation ist die Tatsache, dass zunehmend ältere Patienten mit mehr Begleiterkrankungen operiert werden (Okita 1999). Der Herzpatient der Gegenwart und auch Zukunft ist also vor allem durch ein höheres Alter und Multimorbidität geprägt (Scandroglio et al. 2015).

### 2.4.1 Kardiale Risikoabschätzung

Als Folge des wissenschaftlichen Fortschritts in der Medizin werden immer mehr Patienten mit Vorerkrankungen, mit hohem Lebensalter, mit eingeschränkter kardialer Pumpfunktion, nach vorangegangenen Herzoperationen sowie unter Notfallbedingungen operiert. Dies erfordert eine Risikostratifizierung, mit der sich das Operationsrisiko in „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ einteilen lässt. Auf der Grundlage dieser Vorhersage lässt sich durch individuell maßgeschneidertes, prä-, intra- und postoperatives, multiprofessionell und interdisziplinär organisiertes Management der perioperative Verlauf optimieren (Tjan et al. 1999).

Es gilt der Grundsatz, den bestmöglichen präoperativen Zustand des Patienten zu erreichen, um die perioperative Morbidität und Mortalität zu minimieren (Heinzelmann 2016). Mit Scoring-Systemen ist es möglich, hierüber Aussagen zu treffen (Heinzelmann 2016). Zur möglichst objektiven Einschätzung des individuellen operativen Risikos erfolgte die Entwicklung verschiedener Risikostratifizierungssysteme in Form von Risikoscores (EuroScore, Parsonnet-, Cleveland Clinic-, French-, Pons-, Ontario Province Risk- und Society of Thoracic Surgeons-Score) in der Herzchirurgie (Timmerkamp 2014).

### 2.4.1.1 EuroSCORE

Das in europäischen Ländern mit am weitesten verbreitete Risikostratifizierungssystem in der Herzchirurgie ist der sogenannte European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score (EuroSCORE). Dieser wurde ursprünglich als benutzerfreundliches Modell erstellt, um im Rahmen von risikoangeglichenem Qualitätsmanagement zur Mortalitätsvorhersage eingesetzt zu werden (Roques 2003).

Der additive EuroSCORE wurde das erste Mal 1999 publiziert (Roques et al. 1999). Der Score umfasst 17 Risikofaktoren, welche einen signifikanten Einfluss auf die postoperative Letalität zeigen. Diese wurden zur Veranschaulichung in Tabellen 1 aufgeführt (Tabelle 1) (Ennker und Zerkowski 2006).

Tabelle 1: Risikofaktoren laut EuroSCORE (Ennker and Zerkowski 2006, Salih 2016). Abkürzungen: COPD- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease); LVEF- linksventrikuläre Ejektionsfraktion (engl.: left ventricular ejection fraction); VSD- Ventrikelseptumdefekt

Parameter	Gewichtung
Alter pro angefangener 5- Jahres-Spanne > 60 Jahre	1
Geschlecht weiblich	1
COPD	1
Extrakardiale Artheriopathie	2
Neurologische Dysfunktion	2
Frühere Herzoperation	3
Serumkreatinin > 200µmol/l, dialysepflichtig	2
aktive Endokarditis	3
Kritischer präoperativer Zustand (*ventrikuläre Tachykardie oder Flimmern, präoperative Herzdruckmassage oder Beatmung, Katecholamine, intraaortale Ballonpumpe oder präoperativ akutes Nierenversagen mit Oligurie<10ml/h oder Anurie)	3
Instabile Angina pectoris	2
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF 30-50%)	1
LV EF < 30%	3
Früherer Myokardinfarkt	2
Pulmonal-arterielle Hypertonie	2
Notfalloperation	2
Eingriffe außer isolierte Bypass-OP	2
Thorakale Herzchirurgie	3
Infarkt-VSD	4

Wie in Tabelle 1 dargestellt, umfasst das Risikoprofil patientenbezogene, kardiologische und operationsbedingte Parameter. Die Summe der erfassten Punktzahlen versteht sich als geschätzte Prozentangabe des Risikos, innerhalb der ersten 30 Tage nach dem herzchirurgischen Eingriff zu versterben (Ennker und Zerkowski 2006).

Die Patienten können im Folgenden je nach erreichter EuroSCORE-Gesamtpunktzahl in Risikogruppen unterteilt werden. Diese beinhalten: niedriges Risiko bei einer Punktzahl von 0-2 Punkten, mittleres Risiko bei 3-5 Punkten, sowie hohes Risiko bei Punktzahlen  $\geq 6$  (Nashef et al. 1999).

Aufgrund von Mortalitätsüberschätzungen wurde dieser Score durch Modifikationen, wie z.B. dem logistischen EuroSCORE (ES log) und EuroSCORE II (Nishida et al. 2014) erweitert.

Durch die Veränderungen der operativen Techniken und Standards in den kommenden Jahren, wird vermutlich zusätzlich eine weitere Anpassung des Scores nötig sein (Nishida et al. 2014).

Die Systeme zur Risikostratifizierung können daher nie alleinige Entscheidungsgrundlage sein, sondern liefern nur einen Teilaspekt für die Risikoabschätzung (Baumgartner et al. 2018).

## 2.5 Kardioanästhesie

Die Versorgung herzchirurgischer Patienten stellt ein außerordentlich komplexes Arbeitsfeld dar. Sowohl im prä- als auch perioperativen Management ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich (Koch und Geldner 2016).

Auch im Hinblick auf Anforderungen an den Wissensstand und Ausbildungsgrad des Anästhesisten, sowie die technische und personelle Ausstattung des Arbeitsplatzes existieren einige Empfehlungen. So sollte laut Deutscher Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) ein Anästhesist mit besonderen Kenntnissen, Fertigkeiten und Erfahrungen in einem herzchirurgischen Operationssaal eingesetzt werden (Koch und Geldner 2016).

Sowohl spezielle apparative als auch andere arbeitsplatzbezogene Faktoren, wie zusätzlich zur Standarddiagnostik eingesetzte Sonden (z.B. TEE) und Messverfahren (z.B. Point of Care Analytik Gerinnung, Systeme zur kontinuierlichen hämodynamischen Überwachung, Defibrillatoren zur externen und internen Defibrillation sowie Optionen zur Schrittmachertherapie) finden hier Anwendung.

Ein zusätzliches Messinstrument stellen auch Monitore zur intraoperativen Narkosetiefenmessung dar. Insbesondere für die Kardioanästhesie wird die Verwendung von

Systemen zur Überwachung der Narkosetiefe empfohlen (Koch und Geldner 2016). Gründe für den Einsatz der EEG-basierten Messung der Hypnosetiefe bei kardiochirurgischen Operationen sind vielfältig.

Ein Grund ist, dass herzchirurgische Operationen im Allgemeinen gerade wegen ihres hohen invasiven Aufwandes sowie ihres starken Eingriffs in die Homöostase des Organismus nicht selten mit neurologischen Komplikationen vergesellschaftet sind (Söhle, 2014).

Ein wichtiger Aspekt ergibt sich aus der Multimorbidität herzchirurgischer Patienten (Koch und Geldner 2016). In diesem Patientenkollektiv ist oftmals die zerebrale Autoregulation gestört (Ono et al. 2012). Eine gestörte Autoregulation bedingt einen physiologisch höheren Blutdruck für die Versorgung des Hirns, um eine konstante und ausreichende Durchblutung zu gewährleisten und prädisponiert Patienten daher für zerebrale Hypoperfusionen während kardiopulmonaler Bypassoperationen (Ono et al. 2012) sowie den daraus resultierenden postoperativen kognitiven Dysfunktionen (Croughwell et al. 1994).

Patienten kardiochirurgischer Operationen weisen meist eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit des Herzens auf. Somit müssen intravenöse und auch volatile Anästhetika aufgrund ihrer zusätzlich kardiodepressiven Wirkung vorsichtiger dosiert werden. Dies birgt das Risiko einer zu flachen Narkose. Der Funktionszustand des Gehirns als Zielorgan ist nur indirekt ermittelbar. Konventionelle Mittel, wie klinische Surrogatparameter unter Betrachtung des Zustandes des Patienten sind zumeist unzuverlässig. Hoher Blutdruck, hohe Herzfrequenz, Tränenfluss oder Bewegungen werden meist durch Medikation, wie Muskelrelaxanzien, Betablocker oder Calciumantagonisten maskiert (Ghoneim et al. 2009) (Chung 2014). Durch die intraoperative Katecholamintherapie ergibt sich außerdem das Risiko einer Überlagerung dieser Effekte (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014).

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) und die Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) empfehlen daher für die Herzchirurgie den Einsatz eines prozessierten EEGs bei totalintravenöser Anästhesie, bei tiefem hypothermen Kreislaufstillstand sowie bei Risikopatienten für Awareness.

Als Hauptargument für den Einsatz des Neuromonitorings in der Kardioanästhesie wird angeführt, dass sich ohne dieses Verfahren, d.h. ohne wertvolle Rückschlüsse auf Zustand und Funktion des Gehirns, perioperative neurologische Komplikationen weder frühzeitig erkennen noch behandeln lassen (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

(DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014).

## 2.6 Katecholamintherapie

Hämodynamische Zustände, welche mit einem reduzierten systemischen Gefäßwiderstand einhergehen, werden oft bei kardiochirurgischen Patienten beobachtet (Guarracino et al. 2021). Eine solche perioperative Hypotonie wird anhand absoluter systolischer oder mittlerer Blutdruckwerte (engl. mean arterial pressure (MAP)) sowie relativer Blutdruckabfälle in Bezug zum individuellen präoperativen Ausgangswert definiert (Welte et al. 2020).

Die niedrigsten intraoperativ tolerablen Blutdruckwerte sollten am präoperativen Blutdruck- und am Risikoprofil des Patienten ausgerichtet sowie hinsichtlich Grad und Dauer der Hypotonie individuell definiert werden. Vereinfachend werden empirisch häufig ein MAP-Wert  $<65$  mmHg oder ein MAP-Abfall  $>20-30$  % als Hypotoniedefinition herangezogen (Welte et al. 2020).

Prädisponierend für intraoperative Blutdruckabfälle sind höheres Alter, höhere Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA-Status), niedrige Blutdruckwerte vor der Narkoseeinleitung, die Vormedikation, das Narkoseverfahren und Notfalleingriffe (Welte et al. 2020).

Bei Unterschreiten kritischer Blutdruckgrenzwerte steigt mit zunehmender Dauer der Hypotonie das Risiko postoperativer Organschädigungen, von u.a. Myokard, Nieren und Zentralnervensystem, sowie der Sterblichkeit (Welte et al. 2020). Ältere Menschen und Hochrisikopatienten, welche vor allem herzchirurgische Patienten darstellen, tolerieren niedrige Blutdruckwerte schlechter und kürzer (Welte et al. 2020).

Falls sich durch Lagerungsmanöver, Volumensubstitution oder repetitive Bolusgaben einzelner, vasoaktiver Substanzen, wie z.B. Ephedrin, keine ausreichende Blutdruckstabilisierung erreichen lässt, werden zur Kreislauftherapie meist Katecholamine verabreicht (Wilhelm 2018). Die Therapie mit Vasopressoren kennzeichnet für die Behandlung intraoperativer Hypotonien eine entscheidende Säule (Guarracino et al. 2021).

In Studien wurde die Verwendung von Noradrenalin als Mittel zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung des systemischen Perfusionsdrucks während kardiochirurgischer Eingriffe empfohlen (Rhodes et al. 2017, Guarracino et al. 2021).

Durch die Aufrechterhaltung eines adäquaten intraoperativen Blutdrucks können also postoperative Organkomplikationen vermindert werden (Welte et al. 2020).

Es liegt in der Hand von Anästhesiologen, ausgeprägte und lang andauernde Blutdruckabfälle durch rechtzeitige Interventionen zu verhindern und damit das postoperative Outcome der Patienten zu verbessern (Welte et al. 2020).

### 2.6.1 Katecholamine

Katecholamine sind chemische Stoffe, welche als Neurotransmitter im zentralen- und vegetativen Nervensystem vorkommen. Die Gruppe der Katecholamine umfasst sowohl endogene (körpereigene) Hormone, wie das Noradrenalin, Dopamin und Adrenalin, als auch synthetisch hergestellte Substanzen, wie zum Beispiel Dobutamin, Isoprenalin und Dopexamin (Wilhelm 2018).

#### Wirkung:

Die Effekte der einzelnen Substanzen auf das Herz-Kreislaufsystem erklären sich durch die unterschiedliche Affinität zu verschiedenen adrenergen ( $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2-), dopaminergen (D1-, D2-) Rezeptoren, sowie die unterschiedliche Verteilung der Rezeptoren in den Zielorganen (Wilhelm 2018).

Katecholamine haben verschiedene Wirkungen auf zahlreiche Organsysteme. Durch Stimulation postsynaptischer kardialer  $\beta$ 1-Rezeptoren entstehen positiv inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkungen am Herzen (Wilhelm 2018).

An den Gefäßen bewirkt die Stimulation postsynaptischer  $\alpha$ 1- und  $\alpha$ 2-Rezeptoren eine Vasokonstriktion, die Aktivierung von postsynaptischen  $\beta$ 2-Rezeptoren führt jedoch zur Vasodilatation (Wilhelm 2018).

Die Noradrenalinfreisetzung wird gehemmt, in dem präsynaptische  $\alpha$ 2-Rezeptoren stimuliert werden, wohingegen eine Stimulation präsynaptischer  $\beta$ 2-Rezeptoren zu einer vermehrten Noradrenalinfreisetzung beiträgt (Wilhelm 2018).

Die postsynaptischen dopaminergen (D1)-Rezeptoren befinden sich vor allem am renalen und mesenterialen Stromgebiet. Deren Stimulierung führt zu einer Vasodilatation und Zunahme der Nieren- und Splanchnikusdurchblutung (Wilhelm 2018). Präsynaptische D2-Rezeptoren und deren Stimulation führen zu einer verminderten Noradrenalinfreisetzung und damit zur passiven Vasodilatation (Wilhelm 2018).

Alle Katecholamine weisen sich durch eine kurze Halbwertszeit aus. Daher sind sie einerseits gut steuerbar, müssen andererseits aber meist auch kontinuierlich verabreicht werden (Wilhelm 2018).

Falls ein Patient länger mit Katecholaminen behandelt wird, kann die chronische Rezeptorstimulation zu einer Down-Regulierung der  $\beta$ -Rezeptoren führen. Dadurch werden zur Aufrechterhaltung der gewünschten Wirkung stetig steigende Katecholamindosierungen erforderlich (Van Aken et al. 2014; Wilhelm 2018).

### **2.6.1.1 Noradrenalin – ein natürliches Katecholamin**

In der vorliegenden Arbeit wurde vor allem das endogene Katecholamin Noradrenalin untersucht, daher sollen sich folgende Ausführungen auf dieses beziehen.

Noradrenalin (engl.: norepinephrine), sowie Adrenalin (engl.: epinephrine) stellen Transmitter des postganglionären sympathischen Nervensystems dar und werden im Nebennierenmark gebildet (Karow and Lang-Roth 2010).

#### Wirkungen:

Noradrenalin ist durch folgende Effekte gekennzeichnet:

- Im Vergleich zu allen anderen Katecholaminen stärkste Stimulation der  $\alpha$ - Rezeptoren mit daraus resultierendem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes (Möllhoff 2000)
- Moderate Stimulation von  $\beta_1$ -Rezeptoren mit folglich positiver inotroper Wirkungsweise; positiv chronotrope Wirkungen und damit verbundene Herzfrequenzsteigerung werden durch barorezeptorvermittelte Reflexbradykardie abgeschwächt (Wilhelm 2018)
- Zunahme der  $\alpha$ -Rezeptor-vermittelten Vasokonstriktion bei steigender Noradrenalindosis (Wilhelm 2018)

Noradrenalin wird vor allem bei Krankheitsbildern, welche mit einem sehr stark erniedrigten Gefäßwiderstand einhergehen und eine Volumensubstitution allein keine ausreichende Blutdruckstabilisierung erreicht, eingesetzt (Wilhelm 2018).

## 2.6.2 Folgen der Katecholamintherapie

Die Gabe von Vasopressoren und inotropen Katecholaminen kann eine lebensrettende Intervention darstellen. Jedoch sind all diese Substanzen auch mit bedeutenden negativen Auswirkungen vergesellschaftet (De Backer und Foulon 2019).

Tachykardien, Arrhythmien, sowie metabolische, thermogene und immunologische Effekte sind die häufigsten, aber auch andere systemische Nebenwirkungen werden beobachtet (De Backer und Foulon 2019).

Bei herzchirurgischen Patienten führt eine instabile Hämodynamik per se zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzens (St. André und DelRossi 2005) und daraus resultierend zu einer eingeschränkten Sauerstoffversorgung der Organe. Es kommt als Konsequenz dessen in den Organen zu einer Störung der Mikrozirkulation und Organdysfunktion (Christakis 1996, Ryan et al. 1997). Die Gabe von Katecholaminen, bei kritisch kranken Patienten oder während kardiochirurgischer Eingriffe, führt ebenfalls zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzens und der Organe (Kastrup et al. 2007) und kann daher weiter zur Abnahme der Gewebepfusion beitragen (Möllhoff 2000).

Eine gefürchtete Komplikation des Noradrenalins stellt außerdem die Abnahme der Nierenfunktion durch regionale Vasokonstriktion dar (Morimatsu et al. 2003). Die Evidenz dieses Effektes wird in der Literatur jedoch noch kontrovers diskutiert (Morimatsu et al. 2003, De Backer und Foulon 2019).

Außerdem findet sich in der Literatur die Aussage, dass der Gebrauch von Katecholaminen (vor allem in höheren Dosen) mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einhergeht (Vail et al. 2017, De Backer und Foulon 2019). Daher stellt eine wichtige Aufgabe in der Versorgung kritisch kranker Patienten das Finden der Balance zwischen intraoperativem Gebrauch und nötiger Dosis von Volumensubstitution, Vasopressoren und inotropen Substanzen dar (De Backer und Foulon 2019).



## 2.7 Intraoperatives Volumenmanagement

Neben der Applikation von Sauerstoff gehört die Gabe von Volumenersatzmitteln zu den häufigsten Therapieformen in Anästhesie und Intensivmedizin. Diese stellen die einzigen Medikamente dar, welche bei fast jeder Narkoseform zum Einsatz kommen (Meier und Pauker 2019). Jeder klinisch tätige Anästhesist sieht sich regelmäßig mit der Frage nach dem optimalen Einsatz von unterschiedlichen Volumenersatzlösungen konfrontiert (Meier und Pauker 2019). Insbesondere bei herzchirurgischen Patienten stellt die vor allem durch Hypovolämie bedingte Reduzierung des Herzzeitvolumens bzw. der Vorlast und die daraus resultierende Verminderung der Organdurchblutung, welche über Störung der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung letztlich zum Multiorganversagen führt, ein alltägliches Problem dar (Christakis 1996, Ryan et al. 1997).

Fragen zu Art und Weise der intraoperativen Flüssigkeitstherapie sind immer wieder Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses (Meier and Pauker 2019).

Waren vor wenigen Jahren vor allem kolloidale Ersatzlösungen im täglichen perioperativen Einsatz, so zeichnet sich derzeit eine zunehmende Verwendung von kristalloiden Lösungen ab (Meier and Pauker 2019).

Insbesondere der „richtige“ Zeitpunkt und damit verbunden auch die „richtige“ Menge der Applikation zeigen sich als wichtiger Gegenstand aktueller kontroverser Diskussionen (Meier and Pauker 2019).

Hierfür lassen sich grundsätzlich zwei Regimes unterscheiden (Wrzosek et al. 2019). Schien es früher aufgrund von klinischen Studien eindeutig geklärt, dass die „goal directed fluid therapy“ (GDFT) mit eher liberalem Infusionsregime für Patienten vorteilhaft sein könnte, so hat sich dieses Bild in den letzten Jahren doch deutlich hin zu einem restriktiven Infusionsregime (RFT) verändert (Corcoran et al. 2012, Meier und Pauker 2019).

Sowohl Volumenüberladung als auch eine Hypovolämie haben negative Wirkungen auf verschiedene Faktoren. Hierzu zählen Funktionseinschränkungen einzelner Organsysteme, wie z.B. Niere (Kim et al. 2013, 2014), Herz, Lunge (Holte et al. 2007, Casado et al. 2010) oder das Operationsergebnis im Sinne von Anastomoseninsuffizienzen (Marjanovic et al. 2009, Boesen et al. 2013) und Wundheilungsstörungen (Jie 2014, Yuan et al. 2017, Myles et al. 2018).

Beides, sowohl Überhydratation als auch zu starke Flüssigkeitsrestriktion wirken sich im Hinblick auf 30-Tage- Mortalität, Krankenhausverweildauer und Aufenthaltskosten negativ auf die perioperative Morbidität und Outcome der Patienten aus (Bignami et al. 2017). Die Beziehung zwischen applizierter Flüssigkeitsmenge und den damit verbundenen

Komplikationen kann daher am ehesten mit einem U-förmigen Verlauf beschrieben werden. (Abbildung 2 (Bellamy 2006, Thacker et al. 2016)).

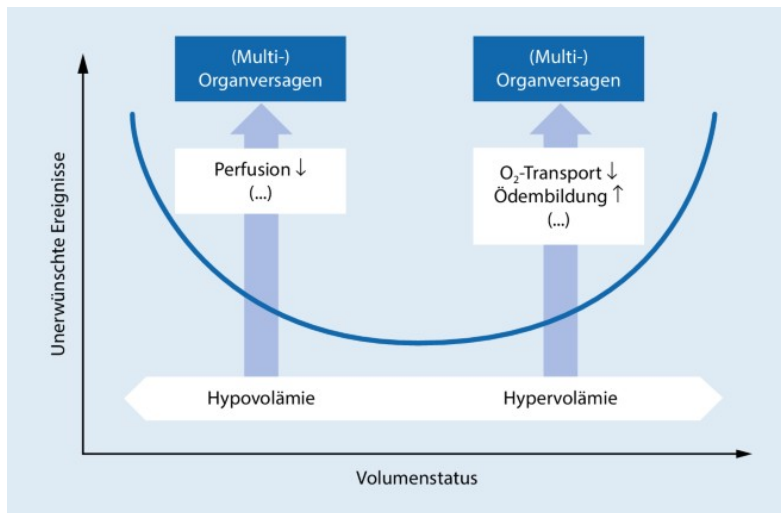


Abbildung 2: Beziehung zwischen applizierter Flüssigkeitsmenge und unerwünschten Ereignissen (Bellamy 2006, Thacker et al. 2016).

Ein adäquates perioperatives Flüssigkeitsmanagement kann durch Vermeidung von Hypo- und Hypervolämie dazu beitragen, das Risiko einer unzureichenden Gewebepfusion als Treiber postoperativer Morbidität und Letalität signifikant zu reduzieren (Sakr et al. 2017, von der Forst et al. 2020).

Entsprechend der Datenlage hält zunehmend die Erkenntnis Einzug, dass sich eine möglichst individualisierte Therapie am ehesten als zielführend erweist (Navarro et al. 2015). Ein optimales perioperatives Flüssigkeitsregime setzt dabei die Berücksichtigung sowohl individueller Faktoren, wie Alter und Ernährungszustand aber auch erkrankungsbedingter Flüssigkeitsverschiebungen bei Herz- bzw. Leberinsuffizienz, terminalem Nierenversagen oder schlecht eingestelltem Diabetes mellitus als auch der chirurgischen Intervention voraus (von der Forst et al. 2020). Im klinischen Alltag bietet sich in diesem Kontext wohl eine Unterteilung nach Patientenrisiko und der Art des Eingriffs an, um eine bestmögliche Kombination von Individualisierung und Standardisierung zu erreichen (Navarro et al. 2015, Myles et al. 2017). Der effektive Umgang mit intravasal zugeführten Flüssigkeiten setzt dabei die Kenntnis der Substanzen sowie Maßnahmen zur Therapiesteuerung voraus (von der Forst et al. 2020). Das Flüssigkeitsmanagement beginnt bereits präoperativ und sollte, unter Nutzung einer an die Bedürfnisse des Patienten angepassten und dem Eingriff entsprechenden hämodynamischen Überwachung, auch postoperativ im Aufwachraum und auf Station fortgesetzt werden (von der Forst et al. 2020). Entscheidend für den Erfolg ist letztendlich die lückenlose Re-Evaluation,

um das Infusionsregime zeitnah den aktuellen und individuellen Gegebenheiten anpassen zu können (Jacob and Chappell 2009). Der Kommunikation aller an der perioperativen Versorgung Beteiligten kommt im Sinne eines optimalen Flüssigkeitsmanagements daher eine entscheidende Bedeutung zu (von der Forst et al. 2020).

## 2.8 Postoperative Nachbeatmungszeit

Zum Thema Extubation nach kardiochirurgischen Operationen finden sich in der Literatur nur wenige Veröffentlichungen, Richtlinien oder Empfehlungen (Gottschlich 2017).

Allgemein gültige Extubationskriterien umfassen Voraussetzungen, wie z.B. weitgehende Kreislaufstabilität, annähernde Normothermie, vollständig vorhandene Schutzreflexe und suffiziente Spontanatmung und Oxygenierung (Gottschlich 2017).

Als klassische Prädiktoren zur Abschätzung dieser, werden regelmäßig Parameter, wie Atemzugvolumen (AZV), Vitalkapazität, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $paO_2$ ) bei einer inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $FiO_2$ )  $<0,4$ , arterieller Kohlendioxidpartialdruck ( $paCO_2$ ) unter Spontanatmung, pH-Wert,  $paO_2/FiO_2$ -Verhältnis u.v.m. herangezogen (Capdevila et al. 1998).

Generell wird postoperativ die schnellstmögliche Extubation des Patienten angestrebt (Gottschlich 2017), denn neben den positiven Auswirkungen der maschinellen Beatmung im Hinblick auf Verbesserung des Gasaustausches mit gesteigerter  $O_2$ -Transportkapazität und Reduzierung der Atemarbeit, finden sich zahlreiche Nebenwirkungen (Oczenski 2008).

Die unerwünschten Wirkungen der künstlichen Beatmung resultieren v.a. daraus, dass die Beatmungsluft mit einem Überdruck in die Lungen gepresst wird (Lang 2020). Dieser dauerhaft erhöhte Luftdruck in den Atemwegen und Lungen bewirkt einen hohen intrathorakalen Druck (Lang 2020). Dieser erhöhte intrathorakale Druck hat mechanische Effekte auf zahlreiche Organsysteme wie Herz, Niere, Gehirn, Gastrointestinaltrakt und auf die Lunge selbst (Suter 1993).

Weitere Risiken entstehen auch aus den verschiedenen Einstellungen der Beatmung (Lang 2020) mit möglichen beatmungsinduzierten Lungenschäden durch erhöhte Druck- und/oder Volumenbelastung (Oczenski 2008), welche als Baro- oder Volutrauma bezeichnet werden (Dembinski 2021).

Auch zu niedrige Beatmungsvolumina können durch vermehrte Scherkräfte, zyklischen Kollaps und Wiedereröffnung von atelektatischen Alveolarbereichen (Atelekttrauma)

Lungenschäden hervorrufen (Spieth et al. 2014). Diese physikalischen Schädigungsfaktoren können darüber hinaus zu einem inflammatorischen Geschehen, dem Biotrauma führen (Dembinski 2021).

Die unerwünschten kardiovaskulären Nebenwirkungen resultieren vor allem aus dem erhöhten intrathorakalen Druck, welcher eine Art Kompressions- oder Tamponadeneffekt auf das Mediastinum, die großen Gefäße und die Herzkammern ausübt (Suter 1993). Es resultieren ein vermindertes HZV und darüber die verminderte Perfusion weiterer lebenswichtiger Organe.

Die renalen Nebenwirkungen der Beatmung sind pathophysiologisch ebenfalls durch den erhöhten intrathorakalen Druck erklärbar, der die Nierenfunktion durch verminderten Perfusionsdruck beeinträchtigt. Nierenfunktionsstörungen und Wasserretention können die Prognose des Beatmungspatienten deutlich verschlechtern (Suter 1993).

Ikterus und Leberfunktionsstörungen treten beim Intensivpatienten relativ häufig auf. Die maschinelle Beatmung kann diese Störungen durch Erniedrigung der Leberdurchblutung, bedingt durch Drosselung des venösen Rückstroms und Verminderung des HZV, verursachen (Suter 1993).

Weiterhin berichtet die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), dass rund 40 Prozent aller Patienten, die künstlich beatmet werden müssen, anschließend Schwierigkeiten haben, ohne das Beatmungsgerät auszukommen (Hillienhof 2017). Denn je länger der Patient an das Beatmungsgerät gebunden ist, desto mehr Muskulatur baut er ab und desto schwerer fällt es ihm, wieder selbstständig zu atmen. Dies ist auch mit erheblichen ökonomischen Folgen verbunden (Hillienhof 2017). Ein weiteres Beispiel für negative Effekte auf den Organismus, steigende Kosten und Notwendigkeit einer längeren Beatmungszeit durch maschinelle Beatmung sind infektiöse Komplikationen, wie z.B. die ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP). Die beatmungsassoziierte Pneumonie ist mit einer Inzidenz von circa 15% aller beatmeten Patienten (Craven et al. 2013) eine häufige Komplikation der maschinellen Beatmung. Sie verlängert die Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus und erhöht die Letalität bei beatmeten Patienten um mehr als 10 % auf erschreckende 30-70% (Rathgeber 2010). Die Inzidenz der VAP steigt mit Dauer der endotrachealen Intubation und Beatmung jeden Tag um 3% an und gipfelt am 4.-8. Beatmungstag (Kohlenberg et al. 2010).

Diese Auflistung an Risiken ist nur ein kleiner Ausschnitt aus zahlreichen sich gegenseitig bedingenden Veränderungen des Körpers, welche auf eine maschinelle Beatmung erfolgen. Sie skizziert die maschinelle Beatmung als Risikofaktor (Spieth et al. 2014) für die Schädigung zahlreicher, wichtiger Organe, sowie der Lunge selbst und soll verdeutlichen, weshalb es

wichtig ist, den Patienten postoperativ schnellstmöglich extubieren zu können (Rathgeber 2010).

Wie verhält es sich speziell für das Fachgebiet der Herzchirurgie?

Die Studienlage ist hierfür rar. Dennoch konnte gezeigt werden, dass nach kardiochirurgischen Eingriffen, welche von einem hohen Anteil älterer, multimorbider Patienten geprägt sind, die frühe Extubation im Hinblick auf das postoperative Outcome einen positiven Effekt hat (Camp et al. 2009). Des Weiteren wurden Vorteile in Bezug auf die Verkürzung der Verweildauer auf Intensivstation sowie im Krankenhaus und die Minimierung der zur Langzeitbeatmung und verlängerten Therapie nötigen Kosten beschrieben (Tekindur et al. 2018). Kontroverse Diskussionen fanden und finden über „Fast-Track-Konzepte“ nach herzchirurgischen Operationen, in welchen eine frühe Extubation als mögliche Verbesserung der Therapie und vor allem Einsparung von Kosten beschrieben wird, statt (Silbert et al. 1998, Royse et al. 1999, Lazar et al. 2001, Flynn et al. 2004, Guller et al. 2004).

Da die maschinelle Beatmung mit nennenswerten Risiken und Nebenwirkungen behaftet ist, deren Häufigkeit mit der Beatmungsdauer zunimmt, sollte eine möglichst frühe Entwöhnung von der Beatmung angestrebt werden (Rathgeber 2010), (Dembinski 2021, Spieth et al. 2014).

## 2.9 Postoperatives Delir

Das Delir ist eine Organdysfunktion des zentralen Nervensystems (European Delirium Association und American Delirium Society 2014). Es stellt ein komplexes klinisches Syndrom dar, welches mit Störungen mehrerer Hirnfunktionen verbunden (Young et al. 2010) und durch akut fluktuierende Symptomatik charakterisiert ist (Garg et al. 2014).

Das Delir ist eine häufige postoperative Komplikation, welche in allen Altersstufen von Kindern bis hin zu älteren Patienten auftreten kann. Die Inzidenz schwankt je nach Altersgruppe und vor allem in Abhängigkeit von dem jeweiligen Vorhandensein von Risikofaktoren (European Delirium Association und American Delirium Society 2014, Aldecoa et al. 2017a). Mit Werten von 26-52% liegt die Inzidenz nach kardiochirurgischen Eingriffen beispielweise höher als im Vergleich zu allgemeinchirurgischen Operationen (Nishimura et al. 2016; Brown et al. 2016).

### 2.9.1 Formen

Das Delir kann in drei unterschiedliche Subgruppen eingeteilt werden. Diese beinhalten entsprechend der Reihenfolge der Häufigkeiten das hypoaktive Delir, das hyperaktive Delir, sowie eine Mischform (O'Neal und Shaw 2016).

Die hypoaktive Form äußert sich als Verminderung der Aufmerksamkeit und motorischen Aktivität, sowie Schläfrigkeit und Anhedonie. Patienten mit hyperaktivem Delir werden hingegen als agitiert, halluzinierend und kämpferisch beschrieben (Aldecoa et al. 2017).

Aufgrund der Vielfalt der Symptome und Subtypen des Delirs ist die Diagnosestellung erschwert (Boustani et al. 2010) und wird häufig fehldiagnostiziert, spät entdeckt oder sogar in über 50% der Fälle nicht diagnostiziert (Spronk et al. 2009; Ryan et al. 2013).

Der genaue zugrunde liegende Entstehungsmechanismus ist bis heute nicht komplett verstanden. Die Entstehung eines Delirs stellt vermutlich eine multifaktorielle Genese dar (O'Neal and Shaw 2016).

### 2.9.2 Risikofaktoren

Es gibt Anhaltspunkte für prädisponierende und präzipitierende (auslösende) Faktoren (Radtke et al. 2013), die das Risiko des Auftretens eines Delirs erhöhen (Slooter 2017).

Pädisponierende Risikofaktoren sind patientenbezogene, vorbestehende Faktoren (O'Neal und Shaw 2016). Sie umfassen neben Alter (Trabold and Metterlein 2014; Chung et al. 2015; Smith et al. 2017; Arshi et al. 2018) und männlichem Geschlecht (Brooks Carthon et al. 2013) auch Vorerkrankungen, wie z.B. vorbestehende kognitive Beeinträchtigung (Segal-Gidan 2017; Arshi et al. 2018), Morbus Parkinson, kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes mellitus und Anämie (Aldecoa et al. 2017; Galyfos et al. 2017). Auch eine präoperativ eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (ASA-Wert 3/4) (Mosk et al. 2017; Arshi et al. 2018) oder weitere Faktoren, wie Dehydratation (Ely et al. 2001), Elektrolytverschiebungen und Zeichen für Malnutrition (Inouye and Charpentier 1996; Trabold and Metterlein 2014) oder Vormedikation mit Antipsychotika (Tse et al. 2012) zählen hierunter.

Unter den präzipitierenden Risikofaktoren werden sowohl intraoperative als auch postoperative Faktoren zusammengefasst, welche im Zusammenhang mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines postoperativen Delirs diskutiert werden. Hierzu zählen z.B. die Allgemeinanästhesie per se, sowie auch die gebräuchlichen Anästhetika je nach Typ als auch

verwendeter Menge (Segal-Gidan 2017; Galyfos et al. 2017). Die Art der Eingriffe (kardiochirurgische, Thorax- und abdominelle Operationen) werden genauso wie intraoperative Komplikationen, in Form von längerer Dauer der jeweiligen Operation oder intraoperativer Hypotension als negative Prädiktoren erachtet (Aldecoa et al. 2017; Cereghetti et al. 2017). All diese Risikofaktoren werden jedoch aktuell noch kontrovers diskutiert (Aldecoa et al. 2017; Steiner 2017; Arshi et al. 2018). Inwiefern diese Hinweise sich tatsächlich auf die Delirentstehung projizieren lassen, muss in Zukunft noch geklärt werden (O’Neal und Shaw 2016).

### 2.9.3 Diagnostik

Viele Symptome des Delirs sind ohne gezielte Diagnostik nicht detektierbar und Patienten nicht per se auffällig. Diese Umstände implizieren ein konsequentes Monitoring mit validierten Scoring-Systemen (DAS-Taskforce 2015 et al. 2015).

Hierfür werden unter anderem am meisten die Confusion Assessment Method for the ICU, CAM-ICU (Ely et al. 2001) und die Intensive Care Delirium Screening Checklist, ICDSC (Bergeron et al. 2001) verwendet.

Beide Screeningverfahren wurden von der Society of Critical Care Medicine Pain, Agitation and Delirium, PAD mit hoher Evidenz bewertet (Barr et al. 2013).

### 2.9.4 Outcome

Das Delir wird generell als eine temporäre Schwächung der Hirnfunktionen beschrieben, welcher oft von einer vollständigen Remission folgt (Aldecoa et al. 2017).

Die Zeitspanne bis zur vollen Remission kann jedoch Tage bis einige Wochen betragen (Aldecoa et al. 2017).

Die Entwicklung eines Delirs ist mit einem bis zu zehnfach erhöhten Risiko für nosokomiale Komplikationen (O’Neal und Shaw 2016), wie prolongierter Beatmungszeit, längerer Verweildauer auf ITS, sowie im Krankenhaus (DAS-Taskforce 2015 et al. 2015; Nishimura et al. 2016; Segal-Gidan 2017) vergesellschaftet und ist daher für über 80% der betroffenen Patienten mit einem schlechteren Outcome verbunden (Radtke et al. 2013; Slooter 2017). Es verursacht langfristige kognitive Beeinträchtigung, kann posttraumatische

Belastungsstörungen (PTBS) hervorrufen und reduzierte Lebensqualität durch sinkenden funktionellen Status bedingen (DAS-Taskforce 2015 et al. 2015; Nishimura et al. 2016; Segal-Gidan 2017).

Beginnend bei bestmöglichen präoperativen Bedingungen, wie Angstfreiheit, Information des Patienten und Angehörigen, sowie Ausschaltung von Risikofaktoren über bestmögliche intraoperative Bedingungen, wie z.B. der Nutzung von Neuromonitoring und effektiver multimodaler Analgesieregime bis hin zu kontinuierlicher postoperativer Evaluation des Patienten im Hinblick auf die Entwicklung eines Delirs, umfasst die Prävention und Therapie eines Delirs mehrere Bereiche und benötigt multimodale Zusammenarbeit (Welch und Jackson 2018). Trotz dessen, dass dieses Syndrom schon seit Zeiten Hippokrates' bekannt ist, gilt es auch heute noch als Mysterium und auch die Forschung steckt derzeit noch in den Anfängen (Slooter 2017). In Zukunft sollte durch weitere Studien die Erkennung, Vermeidung und Behandlung eines Delirs verbessert werden (Welch und Jackson 2018).

## 2.10 Intraoperative Awareness

Der Gedanke an das plötzliche Aufwachen aus der Narkose ist eine viel geäußerte Angst von Patienten im anästhesiologischen Vorgespräch einer Operation (Samuelsson et al. 2007; Bischoff and Rundshagen 2011).

Seit Beginn der klinischen Anästhesie werden immer wieder intraoperative Phasen der Wachheit der Patienten und damit verbundenen postoperativen Erinnerungen beschrieben (Schneider 2003).

Der Begriff Awareness ist dabei eng definiert. Die Awareness beschreibt eine unerwünschte und unerwartete intraoperative Wachheit des Patienten mit postoperativ bewusster Erinnerung (Recall) an intraoperative Situationen (Bischoff and Rundshagen 2011; Ahmad et al. 2017). Dies beinhaltet nicht die Zeit vor der Narkoseeinleitung bis zum vollständigen Wirken der Narkosemittel, sowie nicht die Zeitspanne des Aufwachens, d.h. von dem jeweiligen Schlafstadium bis zum vollen Bewusstsein (American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness 2006).

Explizite Erinnerungen werden hierbei als Fähigkeit des Patienten bemessen, genaue Angaben über spezifische Situationen während des Eingriffs aktiv wieder zu geben, welche sich auch tatsächlich während der Narkose abgespielt haben können (Ghoneim et al. 2009).



Die Entstehung und genauen neurobiologischen Hintergründe dieser intraoperativen Wachheit sowie Mechanismen von Arousal, Wahrnehmung und Gedächtnis in der Allgemeinanästhesie sind bisher noch wenig verstanden (Pilge und Schneider 2013).

In der Literatur schwanken die Angaben bezüglich des Auftretens einer Awareness bei Allgemeinanästhesie zwischen 0,1%- 0,2% (Myles et al. 2004; Pollard et al. 2007; Bischoff and Rundshagen 2011; Bischoff et al. 2015). Die Inzidenz der intraoperativen Awareness unter kardiochirurgischen Eingriffen ist hingegen signifikant höher (Serfontein 2010; Ahmad et al. 2017). Diese Risikokollektive weisen eine zehnfach erhöhte Awareness- Wahrscheinlichkeit von bis zu 1% auf (Avidan et al. 2011; Chung 2014).

Es ist davon auszugehen, dass nicht alle Anästhesiepatienten hinsichtlich einer Awareness untersucht werden und so eine Dunkelziffer beschrieben werden kann (Bischoff und Rundshagen 2011).

### 2.10.1 Risikofaktoren

Die American Society of Anesthesiologists (ASA), sowie die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI) formulierten, sowohl auf Seite der Patienten, als auch je nach Art der Operation, Risikofaktoren für die Entstehung einer Awareness.

Als Hauptgrund wird in der Literatur eine unzureichende Ausschaltung des Bewusstseins, vermutlich durch zu geringe Wirkung der Anästhetika beschrieben (Pollard et al. 2007; Ghoneim et al. 2009; Nickalls and Mahajan 2010; Pilge and Schneider 2013).

Als weitere patientenbezogene Risikofaktoren gelten u.a. Substanzmissbrauch oder Drogenabhängigkeit, genetische Faktoren, wie Melanocortin-1-Rezeptor-Mutation, eingeschränkte hämodynamische Reserve (niedrige Ejektionsfraktion oder pulmonal arterieller Bluthochdruck), stattgehabte Awareness oder schwierige Intubation in der Anamnese, ASA $\geq$  3, erhöhtes Angstniveau (Ghoneim and Weiskopf 2000; Bischoff and Rundshagen 2011; Mashour et al. 2011; Pilge and Schneider 2013).

Außerdem werden als risikobehaftete operations- bzw. anästhesiebezogene Faktoren neben kardiochirurgischen Operationen, wie OPCAB-Operationen auch z.B. Sectio caesarea, akute Traumachirurgie, Notfalleingriffe, sowie Opioid-Lachgas-basierte Anästhesieverfahren als Gründe für ein erhöhtes Risiko des Auftretens einer unerwünschten intraoperativen Wachheit diskutiert (Bischoff and Rundshagen 2011; Mashour et al. 2011; Pilge and Schneider 2013).

Im Hinblick auf begünstigende Anästhesietechniken werden der Gebrauch von Muskelrelaxanzien (Sandin et al. 2000), sowie die total-intravenöse-Anästhesie (TIVA) als Risikofaktoren genannt (Errando et al. 2008b). Die technischen Möglichkeiten des Monitorings der intravenösen Anästhetikakonzentration sind denen der inhalativen Anästhetika unterlegen. Somit ist bei der TIVA keine Konzentrations- und Wirkmessung möglich (Mashour et al. 2011). Außerdem spielen wie in jeder Fehlerbetrachtung auch menschliche Fehlerquellen, z.B. in Zusammenhang mit Fehlapplikationen oder technisches Versagen, wie Unzulänglichkeiten im Bereich des Vapors, der intravenösen Zugänge oder diskonnektierte Schläuche während der Narkoseführung eine Rolle für die Risikoeinschätzung der Awareness (Ghoneim and Weiskopf 2000; Mashour et al. 2011).

### 2.10.2 Detektion

In der Literatur wird als meist anerkannte und angemessene Methode zur Detektion einer Awareness ein strukturiertes postoperatives Interview beschrieben (Ghoneim und Weiskopf 2000).

Aktueller Konsens über den Zeitpunkt beschreibt eine idealerweise 3- malige Befragung des Patienten, nach Erholung von der Narkose (Aufwachraum oder Normalstation), nach 1-3 Tagen, sowie nach 1-2 Wochen (Pilge and Schneider 2013).

(Brice et al. 1970) wandten im Jahre 1970 solch ein postoperatives Interview zur Detektion der Awareness an. Bis heute stellt er die meistverwendete diagnostische Methode dar.

Der Fragebogen umfasst fünf definierte Fragen, mit denen versucht wird eine explizite Erinnerung des Patienten zu detektieren. Folgende Fragen sind Gegenstand des postoperativen Interviews:

1. Was ist das Letzte, an das Sie sich erinnern, bevor Sie eingeschlafen sind?
2. Was ist das Erste, an das Sie sich erinnern, als Sie aufwachten?
3. Erinnern Sie sich an etwas zwischen diesen Zeitpunkten?
4. Hatten Sie Träume während Ihrer Operation?
5. Was war das Unangenehmste im Zusammenhang mit Ihrer Operation?

(Brice et al. 1970)

### 2.10.3 Folgen

Ist eine Awareness aufgetreten, berichtet durchschnittlich nur ein geringer Teil der Betroffenen direkt nach dem Erwachen aus der Narkose im Aufwachraum darüber. Der weitaus höhere Prozentsatz spricht erst nach mehreren Tagen über seine Erlebnisse (Sandin et al. 2000, Errando et al. 2008).

Betroffene Patienten berichten über Wahrnehmung einer Lähmung, von Konversationen und chirurgischen Manipulationen begleitet von Gefühlen der Hilflosigkeit, gelegentlich Schmerz und Panik bis hin zu Todesängsten (Bischoff und Rundshagen 2011).

Neben akuten Belastungsreaktionen lassen sich insbesondere, wenn die Bedrohung der körperlichen Integrität erlebt wird, auch posttraumatische Belastungsstörungen mit repetitiven Albträumen, Schlaf- und Angststörungen, sowie erhöhter Reizbarkeit als mögliche Folgen einer intraoperativen Awareness detektieren (Samuelsson et al. 2007).

Eine Awareness kann so zu einer deutlich verlängerten Rekonvaleszenz nach dem Eingriff beitragen (Bischoff und Rundshagen 2011).

### 2.10.4 Prävention

Das fehlende genaue Verständnis über die Entstehung von Awareness erschwert die Festlegung von Leitlinien zur Detektion, sowie Vermeidung von intraoperativer Wachheit (Mashour et al. 2011; Pilge and Schneider 2013). Es werden mehrere Möglichkeiten diskutiert, um die Inzidenz von Awarenesszuständen zu senken (Ghoneim et al. 2009).

Der Zusammenhang zwischen niedriger Narkosemittelkonzentration und Erinnerungen wird häufig beschrieben (Ghoneim und Weiskopf 2000). Als einer der Kernpunkte wird neben der Erweiterung der Kenntnisse über Pharmakokinetik, sowie -dynamik der zur Narkose verwendeten Medikamente, somit vor allem die individuelle Anpassung der Anästhetikadosen unter Beachtung einer nicht zu geringen Applikationsmenge beschrieben (Radovanovic und Radovanovic 2011).

Darüber hinaus besteht durch die Entwicklung EEG-basierter Monitore zur Hypnosetiefenmessung die Hoffnung, dass mittels der intraoperativen Anwendung dieser Monitore die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Awareness gesenkt werden kann (Radovanovic und Radovanovic 2011).

Der wissenschaftliche Arbeitskreis für Neuroanästhesie der DGAI und ASA empfiehlt den Einsatz dieser Neuromonitoringverfahren zur Messung der Narkosetiefe (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014).

### 3. Ziele der Arbeit

Die NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020) widmet sich der Untersuchung der Effekte eines EEG-prozessierten Neuromonitoringverfahrens zur Hypnosetiefenmessung auf Patienten während kardiochirurgischer Eingriffe. Hauptaugenmerk liegt in der vorliegenden Arbeit vor allem auf den elektiven kardialen Bypassoperationen ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM), den OPCAB-Prozeduren.

Die primäre Zielstellung war, den Einfluss der Narkosetiefenmessung mittels Narcotrendmonitor auf den kumulativen intraoperativen Noradrenalinverbrauch ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) zu untersuchen. Hintergrund bildete die Hypothese, dass unter Verwendung der EEG-basierten Schlaftiefenmessungen eine Reduktion der intraoperativ verabreichten Noradrenalinosis in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  erreicht werden kann.

Als sekundäre Endpunkte der Studie wurden weitere mögliche Einflüsse der EEG-prozessierten Neuromonitoringverfahrens untersucht:

Eine weitere Zielsetzung bestand in der Ermittlung eines möglichen Einflusses des Narcotrendmonitorings auf den intraoperativen Volumenverbrauch in Form von infundierten kristalloiden Infusionslösungen. Die These, dass durch die Reduktion des intraoperativen Noradrenalinverbrauches nicht gleichbedeutend mehr Volumensubstitution nötig ist, um einen ausreichenden mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) zu gewährleisten, soll gestützt werden. Weiterhin wird der Behauptung nachgegangen, dass durch eine konstantere Narkosetiefe der intraoperative Verbrauch kristalloider Infusionslösungen reduziert werden kann.

Unter der Annahme, durch den intraoperativen Gebrauch eines Neuromonitoringverfahrens über eine optimale Narkosetiefe des Patienten die Beatmungszeit reduzieren zu können, sollen die postoperative Nachbeatmungszeit der Patienten und der postulierte Einfluss des Narcotrendmonitors ermittelt werden.

Kardiochirurgische Patienten, welche vorwiegend ein fortgeschrittenes Alter aufweisen, haben ein erhöhtes Risiko ein postoperatives Delir auszubilden und würden von einer Risikoreduktion profitieren (Bartels 2017). Daher wird der Einfluss des pEEGs auf die Reduzierung des Vorkommens eines postoperativen Delirs analysiert.

Wachheitszustände des Patienten unter der Narkose geschehen häufiger, als man vermuten mag (Bischoff and Rundshagen 2011). Die These, dass mittels intraoperativer Schlaftiefenbestimmung unerwünschte intraoperative Ereignisse oder gar Awarenesszustände vermieden werden könnten, soll gestützt werden.

Ziel der Arbeit war es, vermutete Effekte des intraoperativen Neuromonitorings auf Basis eines prozessierten EEGs an kardiochirurgischen Patienten, sowie insbesondere bei OPCAB-Operationen zu untersuchen, darzustellen und kritisch zu bewerten, inwiefern diese Methode sich als sinnvolle Erweiterung der aktuellen Narkoseführung erweist.

## 4. Methodik

### 4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, offene, 1:1 randomisierte, kontrollierte, monozentrische Interventionsstudie, welche am Universitätsklinikum Jena durchgeführt wurde. Die Studie wurde im deutschen Register für klinische Studien ([www.drks.de](http://www.drks.de)) mit der Identifikationsnummer DRKS00009232 am 18. August 2015 aufgenommen. Für diese Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission (Vorlage-Nr. 4468-06/15) der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena vor. Im Vorfeld wurden alle Probanden über die vorliegende Untersuchung mittels EEG-prozessierter Narkosetiefenmessung und die Verwendung der erhobenen Daten umfassend aufgeklärt, sowie deren Einverständnis dokumentiert. Ein Muster der Einverständniserklärung befindet sich im Anhang.

### 4.2 Auswahl der Patienten

Einschlusskriterium für die Teilnahme an der vorliegenden Studie war eine elektive kardiale Operation mit und ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM).

Zur Teilnahme berechtigt waren alle Patienten, welche 18 Jahre oder älter und in keiner konkurrierenden Interventionsstudie eingeschlossen waren, sowie ihr Einverständnis zum Einschluss in die Untersuchung und Datenverwertung zusicherten.

Ausschlusskriterien stellten die Teilnahme an einer konkurrierenden Interventionsstudie, die Ablehnung der Studienteilnahme und eine Operation in Hypothermie oder Kreislaufstillstand, welches meist spezielle Operationen am Aortenbogen betrifft, dar. Zur Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des UKJ zugehöriges Personal oder deren Angehörige wurden nicht als Probanden zugelassen.

Weitere Ausschlusskriterien aus der finalen Analyse der Daten ergaben sich aus intraoperativen Komplikationen, wie zum Beispiel Massivtransfusionen nach intraoperativ erheblichen Blutverlusten, Verfahrenswechsel von OPCAB auf Verwendung der HLM oder intraoperative Reanimation. Auch eine zu lange Operationsdauer stellte einen Grund zum Studienausschluss dar.

In einer Subgruppenanalyse wurde Bezug auf die off-pump-Bypassoperationen (OPCAB) genommen. Die hierfür geltenden Ein- und Ausschlusskriterien waren mit denen des gesamten Patientenkollektivs identisch.

### 4.3 Intervention

Die Studie wurde in zwei parallele Arme unterteilt, welche später verglichen wurden. Im Kontrollarm wurden die Patienten intraoperativ der EEG-basierten, zielorientierten Schlaftiefenmessung zugeführt, welche hierbei jedoch für den Anästhesisten verblindet war. Im Interventionsarm wurden die Patienten während der Narkoseführung hingegen mit sichtbarem EEG-prozessierten Neuromonitoring behandelt. Anschließend erfolgte der Vergleich der Ergebnisse der Kontroll- und Interventionsgruppe.

### 4.4 Zuweisung zum Studienarm

Die Zuordnung der Patienten in die Studienarme erfolgte über eine Randomisierungsliste, welche computerbasiert über den nQuery Advisor 7.0 Algorithmus vom Biometriker erstellt wurde. Diese Listen führte eine unabhängige Instanz. Der Prüfarzt forderte nach Einschluss des Patienten in die Studie unter Angabe der Patienten-ID und der für diesen Patienten vorgesehenen Operation die Zuordnung zum Studienarm bei dieser Instanz an. Damit wurde gewährleistet, dass die Zuweisung für die Patienten, wie auch für den Prüfarzt geheim blieb.

### 4.5 Anästhesiologisches Management

Alle am Vortag in der Prämedikationsvisite ausgewählten Patienten, welche nach entsprechender Aufklärung, sowie Studieneinwilligung randomisiert wurden, bekamen im Vorfeld der geplanten kardiochirurgischen Intervention am UKJ eine orale Prämedikation in Form eines Benzodiazepins (3,75-7,5mg Midazolam). Von dieser Prämedikation ausgeschlossen wurden Patienten im Alter von >75 Jahren, bei Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms, sowie mit eingeschränkter kardiopulmonaler Reserve.



Während der Vorbereitung zur Operation wurde jedem Patienten das basale kardiopulmonale Monitoring, bestehend aus einem 5-Kanal-Elektrokardiogramm, sowie peripherer Sauerstoffsättigung implementiert. Weiterhin erhielten sowohl die Patienten der Kontrollgruppe als auch der Interventionsgruppe die drei Hautelektroden des EEG-prozessierten Neuromonitorings auf die Stirn. Alle Patienten erhielten präoperativ eine intravenöse kristalloide Infusion.

Je nach individuellem präoperativem Zustand des Patienten im Hinblick auf Konstitution, Alter, Vorerkrankungen, EuroSCORE, sowie in Zusammenschau der Befunde der präoperativen kardiopulmonalen Untersuchungen und in Abhängigkeit des geplanten Eingriffs bzw. chirurgischen Vorgehens, wurde die radiale, femorale oder axilläre Arterie zur invasiven Blutdruckmessung kanüliert.

Im Anschluss erfolgte die Narkoseeinleitung. Vor jeder Intubation des Patienten zur Atemwegssicherung und Gewährleistung einer suffizienten Oxygenierung wurde die Präoxygenierung mit einhundert Prozent Sauerstoff über drei bis fünf Minuten bzw. bis zum Erreichen eines endtidalen O<sub>2</sub>-Wertes von 85 Prozent vorgenommen. Danach wurden Sufentanil als Opioid, sowie Propofol als Vertreter der Hypnotika und zuletzt Pancuronium oder Rocuronium als Muskelrelaxanz nach einem standardisierten und in den Richtlinien des UKJ beschriebenen Algorithmus verabreicht (siehe Anhang). Diese SOP stellt eine standardisierte Richtlinie für das anästhesiologische Vorgehen bei allen kardiochirurgischen Operationen dar und ist für jeden Anästhesisten am Uniklinikum Jena bindend.

Nach der erfolgreichen Intubation und lagegerechter Platzierung des Tubus erhielten die Patienten zur Narkoseaufrechterhaltung während elektiver Bypass-Operation ohne Verwendung der HLM das volatile Anästhetikum Sevofluran, sowie Sufentanil als Opioid-Infusion.

Im weiteren Verlauf wurde die V.jugularis interna oder V.sublavia der Patienten für die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) zur Verabreichung von Medikamenten, Volumen, sowie Blutprodukten punktiert. Nach Versorgung des Patienten mit ein bis zwei weiteren großlumigen peripheren intravenösen Zugängen, sowie eines Harnblasenkatheters, erhielt das Team die Freigabe zum Beginn der Operation.

Intraoperativ sollte der mittlere arterielle Blutdruck, kurz MAP,  $\geq 65$  mmHg betragen, um eine ausreichende Perfusion des Gewebes und damit suffiziente Versorgung des gesamten Organismus mit Sauerstoff zu gewährleisten. Hierfür standen dem Anästhesisten als Therapieoptionen die Veränderung der Lagerung des Patienten, die Verabreichung von

Volumen, Vasokonstriktoren, wie zum Beispiel Noradrenalin oder Gabe von Inotropika, wie Ephedrin, Milrinon oder Epinephrin zur Verfügung.

Nach überstandener kardiochirurgischer Intervention wurden alle Patienten mit laufender Sedation über einen Propofol-Perfusor und mit suffizienter Ventilation, sowie je nach individuellen hämodynamischen Verhältnissen des Patienten mit Katecholamin- und/oder Inotropika-Perfusor auf die Intensivstation zur weiteren postoperativen Behandlung verlegt.

#### 4.6 Chirurgisches Vorgehen

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine elektive kardiale Operation. Diese erfolgte entweder unter Verwendung der HLM oder ohne Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine (OPCAB).

Nach Präparation der Bypassgefäße und vor Beginn der Bypassanastomosen erhielten alle Patienten eine sogenannte „loading-dose“ unfraktioniertes Heparin von 300 IU/kg KG, um eine ACT (activated clotting time) von  $\geq 300$  Sekunden zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Eine verzögerte Gerinnung, welche ACT  $\geq 300$  Sekunden beschreibt, ist während der untersuchten Bypass-Operationen essentiell, um die Bildung von Blutkoageln und somit auch Thromben, welche wiederum Embolien oder Gefäßverschlüsse verursachen können, zu vermeiden.

Nach erfolgreicher Intervention und somit Beendigung der Anastomosen durch den Kardiochirurgen, erfolgt die Gabe von Protamin, in einer 1:1 Konzentration zur vorherigen Heparin-gabe. Mit Hilfe dieses Antidots des Heparins sollen postoperative Nachblutungen vermieden werden.

Vor Schließung des Brustkorbs nach erfolgter Sternotomie, erhielten die Patienten als Antifibrinolytikum 1000 mg Tranexamsäure. Diese hemmt reversibel die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin und führt somit zu einer Unterdrückung der Fibrinolyse. Dadurch sinkt ebenfalls das Blutungsrisiko nach erfolgter Intervention.

## 4.7 Studienablauf während der Intervention

Alle Patienten der Kontroll- sowie Interventionsgruppe wurden einer Hypnosetiefenmessung mittels prozessiertem EEG-Monitoring der Firma Narcotrend™ unterzogen.

Die Anlage der Elektroden und somit auch die Messung der Hypnosetiefe begann in beiden Studienarmen bereits vor der Einleitung der Allgemeinanästhesie und endete entsprechend nach der Übergabe des Patienten auf Intensivstation.

Für die Probanden der Kontrollgruppe wurde zwar kontinuierlich die jeweilige aktuelle Hypnosetiefe aufgezeichnet, jedoch waren die abgeleiteten Werte des prozessierten EEGs zur Schlaftiefenmessung hier für den Anästhesisten während der kompletten Intervention verblindet. Es erfolgte die konventionelle Narkoseführung nach der festgelegten SOP des Universitätsklinikums Jena (siehe Anhang).

Für die Anästhesisten der Patienten der Interventionsgruppe hingegen waren die Narcotrendwerte während der gesamten Zeitspanne sichtbar. Für die Narkoseführung der Interventionsgruppe unter Gebrauch des intraoperativen Neuromonitorings ergab sich als Zielwert der Hypnosetiefe ein Narcotrendwert (NT-Wert) zwischen 37 und 64 (Stadien D2-D0). Dies entspricht nach Herstellerangaben dem optimalen Bereich der Schlaftiefe unter Allgemeinanästhesie. Diese Werte sollten intraoperativ vom behandelnden Anästhesisten angestrebt und eingehalten werden. Im Falle eines Narcotrendwertes  $>64$  sollte die verabreichte Anästhetikakonzentration erhöht und im Falle eines NT-Wertes  $<37$  herunterreguliert werden. Hierfür durfte jedoch eine festgelegte Mindestdosis an Narkotika nicht unterschritten werden, um Awarenesszuständen durch Unterdosierung vorzubeugen (siehe SOP). Des Weiteren sollte insbesondere auch auf Bolusgaben der Narkosemedikamente verzichtet werden, da diese mit einer raschen Änderung des EEG-Potentials und somit auch des Narcotrendwertes einhergehen würden.

Darüber hinaus wurden Zielwerte für den mittleren arteriellen Blutdruck festgelegt, sodass die Anästhesisten den MAP des Patienten bei 60-80 mmHg halten sollten. Im Falle eines zu niedrigen Blutdrucks ( $\text{MAP} < 60 \text{ mmHg}$ ) bei jedoch optimaler Narkosetiefe (NT-Wert von 37-64) konnte dieser unter anderem mit Katecholaminen, wie Noradrenalin erhöht werden. Stieg der mittlere arterielle Blutdruck auf Werte  $>80 \text{ mmHg}$  bei weiterhin adäquater Schlaftiefe des Patienten, so war der dieser durch Applikation von blutdrucksenkenden Medikamenten, wie zum Beispiel Urapidil oder Nitraten auf den optimalen MAP-Bereich zu senken.

Nach Beendigung der Operation, sowie Übergabe des Patienten an die weiterhin behandelnden Ärzte der Intensivstation wurden die individuellen Werte des Neuromonitorings des Patienten ausgelesen und ausgewertet.

#### 4.8 Intraoperative Visite

Im Rahmen der Studie wurden zum Vergleich der Kontroll- sowie Interventionsgruppe einerseits und der stattgefundenen Interventionen andererseits mehrere patientenbezogene Parameter an verschiedenen Zeitpunkten vor, während und nach der Operation dokumentiert. Noch vor Narkoseeinleitung wurden Narcotrendwert, sowie der Nu-Desc-Score, ein diagnostisches Instrument zur Erfassung eines Delirs, erhoben (Hargrave et al. 2017). Des Weiteren wurden unter anderem die endtidale Sevoflurankonzentration, die aktuelle Sufentanildosis und momentan abgeleitete Narcotrendwerte zur Bestimmung der Hypnosetiefe während der Operation dokumentiert. Am Ende der Intervention wurden zusätzlich die insgesamt während der Operation applizierte Menge der Volumengabe, sowie die kumulative Noradrenalinosis erfasst. Alle diese Parameter wurden bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten zur besseren Vergleichbarkeit an standardisierten Zeitpunkten erhoben.

Um einen immer gleichen und reliablen Ablauf der Datensammlung zu gewährleisten, wurde im Vorfeld der Datenerfassung ein standardisiertes Protokoll erarbeitet (siehe Anhang: intraoperative Visite).

#### 4.9 Postoperative Visite

Innerhalb von drei Tagen nach Extubation und noch vor Entlassung von der Intensivstation wurden alle Patienten mit standardisiertem Fragebogen nach Brice (Brice et al. 1970) nach möglich aufgetretener intraoperativer Awareness gescreent. Hierbei wurden jedem Patienten vier definierte Fragen gestellt und abschließend ein Score erhoben, der eine Awareness des Patienten als wahrscheinlich oder unwahrscheinlich beschrieb (Anhang: Brice-Fragebogen).

Weiterhin wurden alle Patientenakten bezüglich des Auftretens eines postoperativen Delirs anhand des CAM-ICU gescreent.

Es wurden zusätzlich Daten zur Liegedauer auf der Intensivstation, im Krankenhaus und Entlassungsstatus erhoben. Auch die genauen Zeiten der Extubation konnten aus der täglich

geführten Dokumentation der weiterbetreuenden Stationen abgeleitet werden (siehe Anhang: postoperative Visite).

Darüber hinaus erfolgte die Erfassung zuvor standardisiert festgelegter Behandlungsparameter jedes Patienten. So wurden nach Ankunft des Patienten auf Intensivstation, nach 6 Stunden Aufenthalt, sowie nach 12 Stunden Aufenthalt des Patienten auf der weiterbehandelnden Station die jeweilige noch applizierte Noradrenalinosis, die weiterhin dargereichte Menge an Volumengabe (EKs, Ringer-Laktat-Lösungen, Gerinnungspräparate), die Propofolgabe zur Sedierung, die Menge an Urinausscheidung, sowie der Hämoglobinwert notiert.

## 5. Fallzahlkalkulation

Für die Fallzahlkalkulation, welche für das gesamte Patientenkollektiv erfolgte, wurden Vordaten aus einem Patientenkollektiv von 23 Patienten mit elektiven kardiochirurgischen Eingriffen ohne Verwendung einer zielgerichteten EEG-prozessierten Hypnosetiefenmessung aus der klinischen Routine erhoben. Davon erhielten 13 Patienten eine kardiochirurgische Herzklappen-Operation unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine und 10 Patienten eine kardiale Bypass-Operation ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Die mittlere kumulative intraoperativ verabreichte Noradrenalinosis betrug hierbei 8,5 µg/kg Körpergewicht (Standardabweichung (SD) 6,6).

Als klinisch relevant wurde eine absolute Risikoreduktion um 2,55 µg/ kg Körpergewicht (30% Reduktion) erachtet. Mit einem Stichprobenumfang von 107 Patienten pro Gruppe kann demzufolge dieser Effekt mit einer Power von 80% zu einem Signifikanzniveau von 5% zweiseitig mittels t- Test für unabhängige Stichproben statistisch nachgewiesen werden.

Um eine vermutete Dropout-Rate von 15% kompensieren zu können, wurde auf Basis des t- Tests eine Patientenpopulation von 126 Patienten pro Gruppe (mit und ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine) festgelegt. Insgesamt wurden somit 252 Patienten benötigt.

## 6. Statistische Analyse

Die Ergebnisse der Arbeit entstammen einer klinischen Interventionsstudie. Alle Studiendaten wurden zunächst in einem papierbasierten Case Report Form (CRF) dokumentiert und anschließend in eine Microsoft Excel® Tabelle übertragen. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden diese mit der Statistiksoftware SPSS Version 27® (IBM® Corp., Armonk, New York, USA) für macOS statistisch ausgewertet.

Die Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde in zwei Teilgebiete unterteilt. Im ersten Teil wurden die Daten aller in die NarcoHeart-Studie eingeschlossenen Patienten (n=245) unter Berücksichtigung der jeweiligen Ausschlusskriterien analysiert. Im zweiten Teil erfolgte eine separate Subgruppenanalyse in den Patienten, welche eine kardiochirurgische Operation ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine erhielten (n=113). Die statistische Analyse in der Subgruppe erfolgte analog zu der Auswertung im Gesamtkollektiv. Die Auswertung wird in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

Für alle statistische Testungen wurde ein zweizeitiges Signifikanzniveau von 0,05 angewendet. Es wurde nicht für multiple Tests korrigiert.

Bei einem p-Wert ( $p \leq 0,05$ ) wurde die Nullhypothese ( $H_0$ ), dass keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen bestehen, zugunsten der Alternativen, dass es Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen gibt, abgelehnt. Im Falle, dass der p-Wert ( $p > 0,05$ ) war, konnte die Nullhypothese ( $H_0$ ) auf Grundlage der Daten nicht verworfen werden.

### 6.1 Deskriptive Beschreibung des Patientenkollektivs

Zu Beginn der statistischen Analyse erfolgte die Untersuchung der Patientencharakteristiken hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, EuroSCORE und Art des erfolgten kardiochirurgischen Eingriffs. Die Patientencharakteristiken, sowie die Charakteristika der Eingriffe wurden mit statistischen Maßen deskriptiv beschrieben. Die Beschreibung erfolgte für nominale Variablen mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Metrische oder ordinale Variablen wurden mittels Median und erstem, sowie drittem Quartil (Q1, Q3) beschrieben.

## 6.2 Primärer Studienendpunkt

Zunächst wurden die Verteilungen der kumulativen Noradrenalindosis (in  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; primärer Endpunkt) mit Hilfe eines BoxPlots visualisiert. Diese wurden um den prozentualen Unterschied der verabreichten medianen Noradrenalinmenge zwischen den Behandlungsgruppen erweitert. Die Schätzung der Mediandifferenzen erfolgte nach Hodges-Lehmann.

Im Anschluss wurden die Daten des primären Endpunktes (kumulative Noradrenalindosis, in  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) durch uni- und multivariable lineare Regressionsmodelle ausgewertet. Der primäre Endpunkt stellte die abhängige Variable dar. Im multivariablen Modell wurden neben der Behandlungsgruppe weitere Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, BMI und EuroSCORE eingeschlossen. Für jede dieser unabhängigen Variablen wurden zusätzlich die univariablen linearen Regressionsmodelle ausgewertet. In Bezug auf die Behandlungsgruppe wurde die Kontrollgruppe als Referenz festgelegt. Als Effektmaß wurde die mittlere, sowie die adjustierte mittlere Differenz mittels Regressionskoeffizienten mit 95%-Konfidenzintervall angegeben. Weiterhin wurde der dazugehörige p-Wert (p) aufgeführt.

Im Anschluss wurde mittels Cook-Distanzen geprüft, ob einzelne Beobachtungen im univariablen Regressionsmodell hinsichtlich der Behandlungsgruppe und im multivariablen Modell einen extremen Einfluss haben. Diese wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen und die univariable, sowie multivariable Modellierung auf dem reduzierten Datensatz wiederholt.

## 6.3 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte der Studie wurden analog zu den Patientencharakteristiken beschrieben.

Die Gruppenvergleiche zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe erfolgten mit Hilfe verschiedener statistischer Tests.

Für metrische oder ordinale Variablen erfolgte die statistische Betrachtung der Verteilung mittels Mann-Whitney-U-Test.

Handelte es sich bei den zu untersuchenden Faktoren um kategoriale Variablen, so wurde zum Test auf einen Unterschied dieser zwei Faktoren, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. bei kleinen Stichprobenumfängen der exakte Fisher-Test zur Auswertung verwendet.

Die Unterschiede der Beatmungsdauer bis zur Extubation der Patienten wurden mittels logrank-Test analysiert. Hier erfolgte die Visualisierung der Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven. Die Betrachtung erfolgte für den Zeitraum von Beginn bis 1000 Minuten nach der Intubation. Patienten, welche länger beatmet wurden, wurden bei 1000 Minuten zensiert.

Für die Untersuchung der unerwünschten Ereignisse bzw. des Auftretens einer intraoperativen Awareness erfolgte die Analyse deskriptiv und die statistische Auswertung der Unterschiede zwischen beiden randomisierten Gruppen aufgrund kleinerer Stichprobenumfänge mittels exakten Fisher-Tests.



## 7. Ergebnisse

### 7.1 Patientenrekrutierung

In die NarcoHeart-Studie wurden insgesamt 252 Patienten eingeschlossen. Es erfolgte die Randomisierung anhand einer vorgefertigten Randomisierungsliste in die Kontrollgruppe (ohne für den Anästhesisten intraoperativ sichtbares Neuromonitoring), sowie die Interventionsgruppe (mit sichtbarem Neuromonitoring). Es ergab sich eine Fallzahl von 127 Patienten in der Kontroll- und 125 Patienten in der Interventionsgruppe. Nach der Randomisierung mussten sieben Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden. Gründe hierfür waren sehr lange Operationszeiten bei vier Patienten, sowie zwei intraoperative Reanimationen. Des Weiteren wirkte ein Patient präoperativ bereits in einer konkurrierenden Studie mit, was sich jedoch erst nach Studienabschluss herausstellte. Der weiterführenden Analyse der erhobenen Daten wurden daraufhin insgesamt 245 Patienten (Kontrollgruppe: 123 Patienten, Interventionsgruppe: 122 Patienten) zugeführt. Weitere sechs Patienten mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden. Gründe für den Ausschluss der sechs Patienten sind fehlerhafte Daten der Studienprotokolle, sowie logistische Probleme im klinischen Alltag. Letztendlich konnten 239 Patientendaten für die endgültige Auswertung der primären und sekundären Endpunkte verwendet werden, welche sich gleichmäßig auf die Kontrollgruppe (119 Patienten) und die Interventionsgruppe (120 Patienten) verteilten. In der Abbildung 3 wurde der Verlauf der Rekrutierungsphase, sowie die Entwicklung der unterschiedlichen Fallzahlen zur besseren Übersicht veranschaulicht.

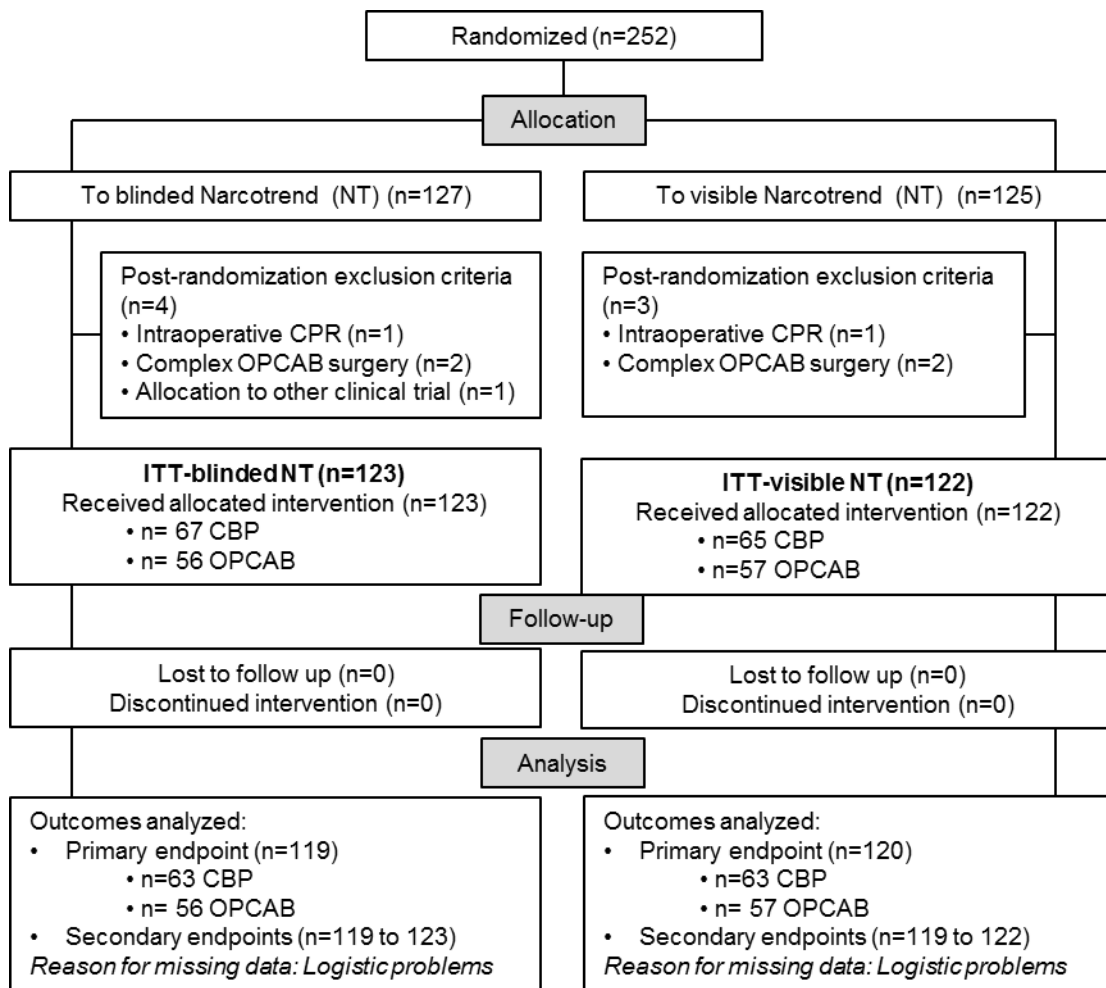


Abbildung 3: Rekrutierungsdiagramm NarcoHeart-Studie gemäß (Sponholz et al. 2020). Abkürzungen: n - Anzahl an Patienten; NT - Narcotrendmonitoring; CPR - cardiopulmonary resuscitation; OPCAB - off-pump coronary artery bypass grafting; CPB - cardiopulmonary bypass, ITT - intent-to-treat

## 7.2 Dosierungsschema Narkoseführung nach Randomisierung

Alle Anästhesisten waren zuvor mit der Narkoseführung nach aktuell geltender SOP des Universitätsklinikums Jena vertraut. Mit Beginn der Studie erfolgte die Einführung der Narcotrendmonitore zur intraoperativen Hypnosetiefenmessung und damit auch die Schulung der Anästhesisten hinsichtlich Anwendung, Vorteile und Limitationen der Geräte.

Je nach Randomisierung in Kontroll- oder Interventionsgruppe, d.h. mit oder ohne Verwendung des Narcotrendmonitors, wurde hinsichtlich der Narkoseführung unterschieden. In Tabelle 1 wurden die Unterschiede der genauen Dosierungen der zur Narkose verwendeten Medikamente aufgelistet. Die Narkoseführung der Patienten mit intraoperativ sichtbarem Narcotrendmonitor richtete sich nach präoperativ festgelegten Mindestdosierungen, welche vom betreuenden Anästhesisten nicht unterschritten werden durften. Für die Patienten der Kontrollgruppe mit intraoperativ verblindetem Narcotrendmonitor galt als Richtlinie der Narkoseführung die aktuelle SOP des Universitätsklinikums Jena (siehe Anhang). Die in dieser Handlungsanweisung beschriebenen Dosierungen der einzelnen Narkosemedikamente wurden ebenfalls in Tabelle 2 aufgezeigt. Hierbei handelt es sich um Richtwerte, die vom betreuenden Anästhesisten anzustreben waren. Unter der Narkose sollten diese möglichst nicht unter- aber auch nicht überschritten werden. In beiden Gruppen wurde ein MAP  $\geq 65$  mmHg angestrebt. Die Gabe von vasoaktiven Substanzen bzw. Volumenboli konnte somit bis zum Erreichen des Zielwertes selbst vom Anästhesisten variiert werden.

*Tabelle 2: Dosierungsanweisungen für Kontroll- und Interventionsgruppe. Abkürzungen: NT - Narcotrendmonitoring; SOP - Standardvorgehensweise (engl.: Standard Operating Procedures); KG - Körpergewicht; MAC - minimale alveoläre Konzentration (engl.: Minimum Alveolar Concentration); MAP - mittlerer arterieller Blutdruck (engl.: Mean Arterial Pressure)*

	Kontrollgruppe nach aktueller SOP	Interventionsgruppe Minstdosierung
Sufentanil		
Einleitung, in $\mu\text{g}/\text{kg KG}$	bis 1,0	0,5
Aufrechterhaltung, in $\mu\text{g}/\text{kg KG/h}$	0,7-1,0	0,5
Propofol		
Einleitung, in $\text{mg}/\text{kg KG}$	bis 2,0	0,5
Aufrechterhaltung, in $\text{mg}/\text{kg KG/h}$	5,0	2,5
Sevoflurane, in MAC	0,5-1,0	0,4
Noradrenalingabe oder Volumen Challenge bis mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), in mmHg	$\geq 65$	$\geq 65$
Muskelrelaxation (ggf. Nachrelaxation):		
Pancuronium bei normaler Nierenfunktion, in $\text{mg}/\text{kg}$	0,1	0,1
Rocuronium bei Niereninsuffizienz, in $\text{mg}/\text{kg}$	0,5-1,0	0,5-1,0

## 7.3 Teil 1: Ergebnisse der gesamten Studie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der gesamten Studie, also der 245 Patienten, nach Randomisierung in Kontroll- und Interventionsgruppe präsentiert.

### 7.3.1 Patientencharakteristik

Nach Studieneinschluss und Zuweisung zum Studienarm wurden Patientencharakteristiken, welche Größen wie Alter, Geschlecht, BMI, EuroSCORE, sowie Art des Eingriffs umfassen, dokumentiert. Die Erhebung diente der Überprüfung und Visualisierung des Zustandes der Patienten für die nachfolgende Auswertung. Die eingeschlossenen Patienten werden in Tabelle 3 beschrieben.

Tabelle 3: Patientencharakteristika und Beschreibung der koronar-arteriellen Operationen für Kontroll- und Interventionsgruppe. Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %) bzw. mit Median und erstem sowie drittem Quartil (Q1, Q3). Abkürzungen: NT - Narcotrend; n - Anzahl der Probanden, BMI - Body Mass Index; COPD - chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease); LVEF - (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (engl.: Left Ventricular Ejection Fraction); OPCAB - kardiale Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine (engl.: Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting); CPB - kardiopulmonale Bypassoperation (engl.: Cardiopulmonary Bypass); HLM - Herz-Lungen-Maschine; CABG - kardiale Bypassoperation (engl.: Coronary Artery Bypass Graft); min - Minuten

Charakteristik	Kontrollgruppe (n=123)	Interventionsgruppe (n=122)
<i>Patientenbeschreibung</i>		
Alter, in Jahren; Median (Q1-Q3)	68 (62-75)	68 (59-75)
männliches Geschlecht; n (%)	86 (69,9)	88 (72,1)
BMI, in kg/m <sup>2</sup> ; Median (Q1-Q3)	27,8 (24,6-30,8)	27,7 (25,1-30,1)
EuroSCORE; Median (Q1-Q3)	6 (3-8)	5 (3-7)
COPD; n (%)	23 (18,7)	18 (14,8)
extrakardiale Arteriopathie; n (%)	38 (30,9)	32 (26,2)
neurologische Dysfunktion; n (%)	10 (8,1)	12 (9,8)
frühere Herz-Operation; n (%)	6 (4,9)	5 (4,1)
instabile Angina pectoris; n (%)	17 (13,8)	16 (13,1)
LVEF, in %; n (%)		
>50	83 (67,5)	88 (68,0)
30-50	36 (29,3)	33 (27,0)
<30	4 (3,3)	6 (4,9)
Myokardinfarkt; n (%)	21 (17,1)	18 (14,8)
pulmonale Hypertension; n (%)	28 (22,8)	22 (18,0)
frühere Operationen; n (%)	15 (12,2)	20 (16,4)
initialer Herzrhythmus; n (%)		
Sinusrhythmus	100 (81,3)	105 (86,1)
Vorhofflimmern	18 (14,6)	13 (10,7)
Schrittmacher	4 (3,3)	2 (1,6)
Andere	1 (0,8)	2 (1,6)
<i>Durchgeführte Eingriffe</i>		
ohne HLM (OPCAB); n (%)	56 (45,5)	57 (46,7)
mit HLM (CBP); n (%)	67 (54,5)	65 (53,3)
Subtyp; n (%)		
Einfachklappe	33 (49,3)	32 (50,8)
Einfachklappe + Bypass (CABG)	11 (16,4)	12 (19,0)
Bypass (CABG)	7 (10,4)	6 (9,5)
Zweifachklappe	7 (10,4)	8 (12,7)
Einfachklappe + Ersatz der Aorta ascendens	5 (7,5)	1 (1,6)
Zweifachklappe + Bypass (CABG)	2 (3,0)	3 (4,8)
Ersatz der Aorta ascendens	1 (1,5)	0 (0,0)
Dreifachklappe	1 (1,5)	1 (1,6)
Dauer der Operation, in min; Median (Q1-Q3)	179 (140-222)	181 (146-221)
Zeit im Operationssaal, in min; Median (Q1-Q3)	293 (249-339)	297 (251-341)

### 7.3.2 Primärer Studienendpunkt – kumulativ verabreichte Noradrenalinindosis

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die kumulativ verabreichte Noradrenalinindosis untersucht, welche während der Intervention nötig war, um den MAP des Patienten im präoperativ festgelegten Zielwert von  $\geq 65$  mmHg zu halten.

Hierbei ergab sich in der Gruppe mit verblindetem Narcotrendmonitor im Median eine verabreichte intraoperative Noradrenalinindosis von 5,08 (Q1-Q3 3,05-11,94)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . In der Gruppe der Patienten mit intraoperativ sichtbarem Narcotrendmonitor zeigte sich im Median eine kumulative intraoperative Noradrenalinindosis von 4,73 (Q1-Q3 1,29-7,99)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Der in diesen Rohdaten beobachtete Unterschied des verminderten Noradrenalinverbrauches der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beträgt etwa 29,6%.

Die kumulativ verabreichten Noradrenalinmengen während der Intervention in Bezug auf die Behandlungsgruppen der Gesamtkohorte werden zur besseren Veranschaulichung in Abbildung 4 grafisch dargestellt.

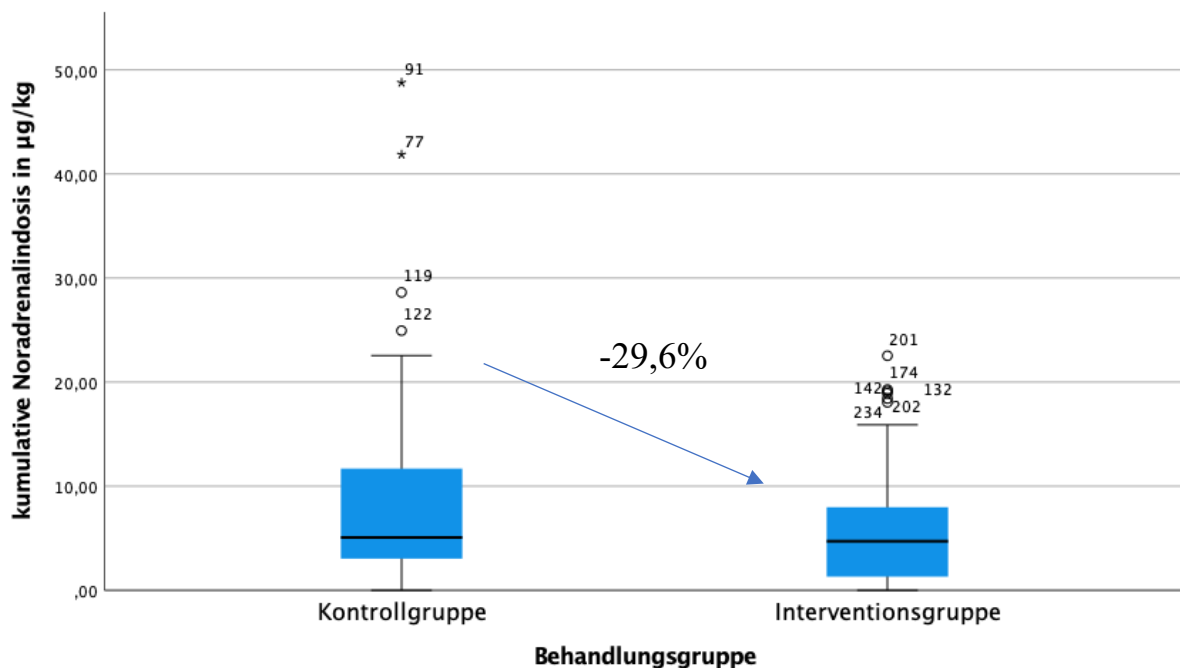


Abbildung 4: graphische Veranschaulichung der Verteilung der kumulativ verabreichten Noradrenalinindosis in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs. Der relative Unterschied im Median der kumulativ verabreichten Noradrenalinindosis wird angegeben.

Um den in den Rohdaten beobachteten Unterschied des Noradrenalinverbrauches näher zu untersuchen, sowie den Einfluss weiterer Faktoren auf den Noradrenalinverbrauch einzubeziehen, wurden univariable und multivariable lineare Regressionsmodelle betrachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: Ergebnisse der univariablen und multivariablen linearen Regression für das Gesamtpatientenkollektiv für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (unter Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussfaktoren). Abkürzungen: BMI - Body Mass Index.

Variable	Regressionsmodelle			
	univariablen Modell		multivariablen Modell	
	mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	adjustierte mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Behandlungsgruppe (Referenz: Kontrollgruppe)	-2,65 (-4,40; -0,90)	0,003	-2,54 (-4,27; -0,82)	0,004
Alter, in Jahren	0,04 (-0,05; 0,12)	0,423	-0,05 (-0,16; 0,06)	0,342
Geschlecht (Referenz: männlich)	-1,02 (-2,96; 0,92)	0,301	-1,29 (-3,21; 0,64)	0,188
BMI, in kg/m <sup>2</sup>	-0,20 (-0,39; 0,00)	0,047	-0,17 (-0,36; 0,02)	0,085
EuroSCORE, in Punkten	0,36 (0,06; 0,65)	0,019	0,45 (0,08; 0,83)	0,018

Mittels uni- und multivariabler linearer Regression konnte für die kumulativ verabreichte Noradrenalinosis zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe ein Unterschied nachgewiesen werden. Die mittlere Differenz der Noradrenalinmenge der Interventionsgruppe relativ zu der Kontrollgruppe beträgt -2,65 (95% Konfidenzintervall: -4,40, -0,90; p=0,003) µg/kg.

Dieser Zusammenhang konnte auch im multivariablen Modell mit einer adjustierten mittleren Differenz von -2,54 (95% Konfidenzintervall: -4,27, -0,82; p=0,004) µg/kg der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden.

Ferner konnte bei uni- und multivariabler Modellierung ein Zusammenhang der kumulativ verabreichten Noradrenalinosis und dem EuroSCORE nachgewiesen werden. Der Verbrauch stieg bei einem Anstieg des EuroSCOREs um einen Punkt im adjustierten Mittel, also um 0,45 (95% Konfidenzintervall: 0,08, 0,83; p=0,018) µg/kg.

Im Anschluss wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse mögliche Ausreißer mittels Cook-Distanzen identifiziert. Diese sind in Abbildung 5 dargestellt.

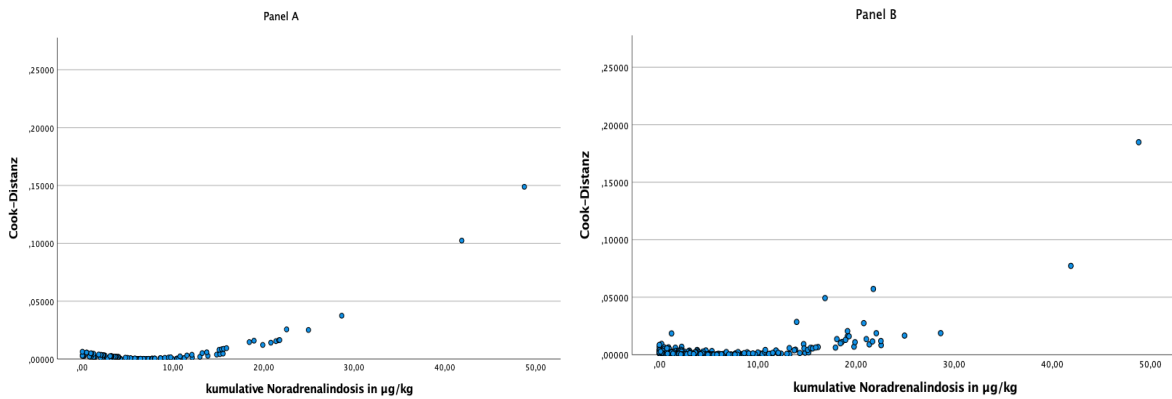


Abbildung 5: Streudiagramm der Cook-Distanz für den Noradrenalinverbrauch des Gesamtpatientenkollektivs der NarcoHeart-Studie. Panel A - univariates Modell für die unabhängige Variable Behandlungsgruppe, Panel B - multivariates Modell

Basierend auf den Cook-Distanzen, die in Abbildung 5 dargestellt sind, wurde entschieden, die beiden extremsten Beobachtungen für die Sensitivitätsanalyse auszuschließen. Ferner wurde aus Konsistenzgründen beschlossen, in einer zweiten Sensitivitätsanalyse eine weitere extreme Beobachtung, welche sich im zweiten Teil der Arbeit zeigte (Abbildung 6), auszuschließen. Somit ergaben sich zwei Subgruppen (Subgruppe I: zwei Ausreißer ausgeschlossen, Subgruppe II: drei Ausreißer ausgeschlossen).

Es erfolgte daraufhin auf Basis der reduzierten Datensätze eine erneute univariable und multivariable Regressionsmodellierung, um den Einfluss des Narcotrendmonitorings, sowie weiterer Variablen auf den Noradrenalinverbrauch zu analysieren. Ziel war es, den Einfluss der extremen Beobachtungen zu ermitteln.

Die Ergebnisse der Subgruppe I und II werden in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Sensitivitätsanalysen unterstützen die Aussagen der Hauptauswertung (siehe Tabelle 5).



Tabelle 5: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mittels univariabler und multivariabler linearer Regression für die Subgruppen I und II des Gesamtkollektivs für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen, sowie weiterer Einflussfaktoren. Abkürzungen: BMI - Body Mass Index.

Variable	Regressionsmodelle			
	univariables Modell		multivariables Modell	
	mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	adjustierte mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
<b>Subgruppe I</b>				
Behandlungsgruppe (Referenz: Kontrollgruppe)	-2,02 (-3,54; -0,50)	0,010	-1,89 (-3,40; -0,39)	0,014
Alter, in Jahren	0,06 (-0,01;0,14)	0,099	-0,01 (-0,10;0,08)	0,825
Geschlecht (Referenz: männlich)	-0,56 (-2,25;1,12)	0,510	-0,86 (-2,54;0,81)	0,310
BMI, in kg/m <sup>2</sup>	-0,15 (-0,31;0,02)	0,091	-0,12 (-0,29;0,04)	0,150
EuroSCORE, in Punkten	0,37 (0,11;0,62)	0,005	0,37 (0,05;0,70)	0,026
<b>Subgruppe II</b>				
Behandlungsgruppe (Referenz: Kontrollgruppe)	-1,90 (-3,41; -0,39)	0,014	-1,77 (-3,26; -0,28)	0,020
Alter, in Jahren	0,06 (-0,01;0,14)	0,092	-0,00 (-0,09;0,09)	0,977
Geschlecht (Referenz: männlich)	-0,79 (-2,46;0,89)	0,356	-1,00 (-2,66;0,65)	0,233
BMI, in kg/m <sup>2</sup>	-0,19 (-0,36;-0,03)	0,025	-0,17 (-0,33;0,02)	0,053
EuroSCORE, in Punkten	0,34 (0,09;0,60)	0,009	0,33 (0,00;0,65)	0,048

### 7.3.3 Kumulativ verabreichte Dosen weiterer Katecholamine

Um einen mittleren arteriellen Blutdruck von  $\geq 65$  mmHg während der Interventionen zu erzielen, erhielten die Patienten nicht nur Noradrenalin, sondern auch weitere Katecholamine und vasodilatative Substanzen, welche in Tabelle 6 zusammengefasst wurden. Hierbei erfolgt die Unterscheidung zwischen intravenösen Bolusgaben oder kontinuierlicher Verabreichung mittels einer Spritzenpumpe.

Tabelle 6: Übersicht über als Bolusinjektion und Perfusor verabreichte Katecholamine und vasodilatative Substanzen für Kontroll- und Interventionsgruppe. Mehrfachantworten je Patient sind möglich. Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels exakten Fisher-Tests. Der dazugehörige p-Wert wird angegeben.

	Kontrollgruppe (n=123)	Interventionsgruppe (n=122)	p-Wert
<b>Bolusinjektionen; n (%)</b>			
Ephedrin	28 (22,8)	23 (18,9)	0,530
Milrinon	10 (8,1)	8 (6,6)	0,807
Suprarenin	5 (4,1)	2 (1,6)	0,446
Vasopressin	1 (0,8)	0 (0,0)	1,000
Noradrenalin	5 (4,1)	4 (3,3)	1,000
Urapidil	20 (16,3)	35 (28,7)	0,022
Nitroglycerin	0 (0,0)	3 (2,5)	0,122
<b>Perfusoren; n (%)</b>			
Milrinon	1 (0,8)	2 (1,6)	0,622
Suprarenin	2 (1,6)	4 (3,3)	0,446
Vasopressin	0 (0,0)	0 (0,0)	

Aus dieser Analyse ergab sich, dass sich die Verabreichungshäufigkeit von Urapidil zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe unterscheidet (20 (16,3), 35 (28,7);  $p=0,022$ ). Für alle anderen in Tabelle 6 beschriebenen Substanzen konnten keine Belege für Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden.

#### 7.3.4 Sekundäre Endpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse weiterer Endpunkte der vorliegenden Studie dargestellt. Hintergrund stellt die Betrachtung des möglichen Effektes des EEG-basierten Monitorings zur Narkosetiefenmessung auf die Reduktion des Gebrauches von Volumenersatzmitteln dar. Ferner wird eruiert, inwiefern auch die postoperative Periode mit Hilfe dessen günstig beeinflusst werden kann. Hierbei handelt es sich um die Endpunkte intraoperativer Volumenbedarf, postoperative Nachbeatmungszeit, Auftreten eines postoperativen Delirs, sowie Vorkommen einer intraoperativen Awareness.

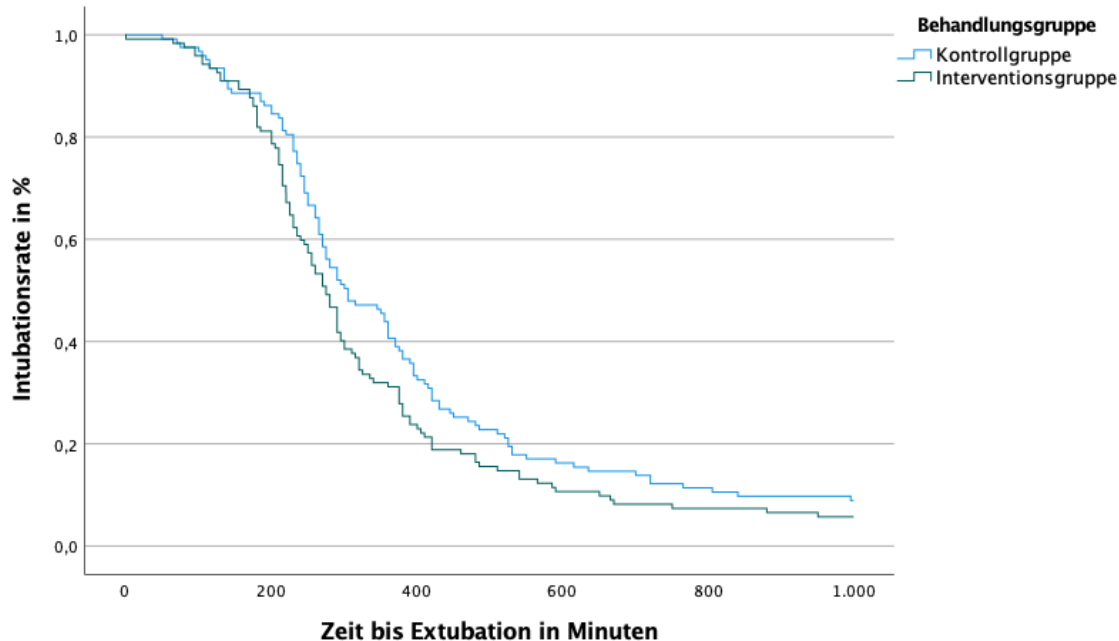
#### **7.3.4.1 Intraoperatives Volumenmanagement**

Als ein sekundärer Endpunkt der NarcoHeart-Studie wurde die kumulativ verabreichte Menge an kristalloiden Flüssigkeiten zum Volumenersatz des Patienten ausgewertet. Diese Größe bezieht sich auf die intraoperative Periode bis hin zum postoperativen Zeitpunkt von 12 Stunden auf der Intensivstation.

Hierbei ergab sich für alle Patienten der Kontrollgruppe mit verblindetem Narcotrend-Monitor ein durchschnittlich zugeführtes Volumen von 5966,5 ml (Median=5801 ml, Q1-Q3 4250-7200; Anzahl fehlender Werte: 4). In der Gruppe der Patienten mit intraoperativ sichtbarem Narcotrend-Monitoring ergab sich eine durchschnittliche Menge von 5743,7 ml (Median=5442 ml, Q1-Q3 4500-7200; Anzahl fehlender Werte: 3). Mittels Mann-Whitney-U-Tests konnten keine Belege für einen Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe beobachtet werden ( $p=0,710$ ).

#### **7.3.4.2 Postoperative Nachbeatmungszeit**

Auch die postoperativen Extubationszeiten wurden im Hinblick auf die Randomisierung nach verblindetem und sichtbarem Gebrauch der EEG-prozessierten Methode zur Hypnosetiefenmessung und daraus folgend möglicher Reduzierung der postoperativen Nachbeatmungszeit untersucht.



Patienten mit einer Beatmungsdauer > 1000 Minuten wurden bei 1000 Minuten zensiert.

Anzahl intubierter Patienten		0	200	400	600	800	1.000
Zeit bis Extubation, in Minuten:							
Kontrollgruppe		123	104	40	20	14	11
Interventionsgruppe		121	96	28	13	9	7

Abbildung 6: Vergleich der Extubationszeiten für Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs. Patienten mit einer Beatmungsdauer von mehr als 1000 Minuten wurden bei 1000 Minuten zensiert. Zensierungen sind mit + markiert.

Aus dieser Abbildung wird ersichtlich, dass die mediane postoperative Nachbeatmungszeit bei Patienten der Kontrollgruppe mit verblindetem Narcotrend-Monitor 305 min (Q1-Q3 235-470) betrug. In der Interventionsgruppe mit sichtbarem Narcotrend ließ sich im Median eine Nachbeatmungszeit von 275 min (Q1-Q3 210-390) ermitteln. Basierend auf dem p-Wert des logrank-Tests von 0,062 konnten keine Belege für einen Unterschied beobachtet werden.

### 7.3.4.3 Postoperatives Delir

Als weiterer Endpunkt der Studie wurde das Auftreten eines postoperativen Delirs und der eventuelle Einfluss des intraoperativ verwendeten EEG-basierten Neuromonitorings zur Hypnosetiefenbestimmung erfasst und statistisch untersucht.

In den Tabellen 7 und 8 wurde das Auftreten eines Delirs dargestellt.

Tabelle 7: Häufigkeiten eines Delirs in der Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs. Die Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Abkürzungen: n - Anzahl der Probanden

<i>Delir; n (%)</i>	Gesamt (n=245)	Kontrollgruppe (n=123)	Interventionsgruppe (n=122)
kein Delir	200 (81,6)	97 (78,9)	103 (84,4)
Delir	39 (15,9)	20 (16,3)	19 (15,6)
nicht beurteilbar	6 (2,5)	6 (4,8)	0 (0,0)

15,9% der Fälle und damit 39 Probanden durchlebten postoperativ eine delirante Episode. Ein Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe konnte statistisch nicht nachgewiesen werden (Chi-Quadrat-Test  $p=0,751$ ).

Im nächsten Schritt der Auswertung erfolgte die Einteilung des Delirtyps nach hyper-, sowie hypodynamen Delir oder Mischformen. Auch hier wurden die Daten zur besseren Übersicht tabellarisch zusammengefasst (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Häufigkeiten der Delirformen für Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs. Die Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Abkürzungen: n - Anzahl der Probanden

<i>Delirtyp; n (%)</i>	Gesamt (n=39)	Kontrollgruppe (n=19)	Interventionsgruppe (n=20)
hypodynames Delir	15 (38,5)	8 (42,1)	7 (35,0)
hyperdynames Delir	17 (43,6)	7 (36,8)	10 (50,0)
Delir vom Mischtyp	7 (17,9)	4 (21,1)	3 (15,0)

Aus der Analyse der 39 im postoperativen Delir befindlichen Patienten zeigte sich das hyperdynames Delir bei 43,6% (n=17) der Probanden. Die hypodynames Delir erlitten 15 Patienten (38,5%). Der Mischtyp fand sich bei 7 (17,9%) der im postoperativen Delir untersuchten Patienten.

Bei sechs Probanden konnten die Ergebnisse in Bezug auf das Vorliegen eines Delirs nicht ausgewertet werden. Gründe hierfür waren unter anderem unzureichend ausgefüllte Studienprotokolle und schlechte Beurteilbarkeit der Patienten im Hinblick auf die präoperative kognitive Leistung und damit eventuell vorbestehende kognitive Leistungsminderungen.

### 7.3.4.4 Unerwünschte Ereignisse – intraoperative Awareness

Um den Einfluss eines EEG-basierten Neuromonitoring-Verfahrens zur Hypnosetiefenmessung auf die Protektion von Awarenesszuständen zu ermitteln, wurden die dokumentierten Studiendaten auf mögliche Anhalte einer intraoperativen Wachheit untersucht und alle Patienten mittels Brice-Fragebogen (siehe Anhang) postoperativ auf erinnerliche intraoperative Wachheitsituationen hin befragt.

Tabelle 9: Vorkommen unerwünschter Ereignisse in Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs. Die Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Abkürzungen: n - Anzahl der Probanden; RR - Riva-Rocci/ arterieller Blutdruck

Unerwünschtes Ereignis; n (%)	Gesamt (n=245)	Kontrollgruppe (n=123)	Interventionsgruppe (n=122)
Keine Auffälligkeiten	232 (94,7)	121 (98,4)	111 (91,0)
Auffälligkeiten	13 (5,3)	2 (1,6)	11 (9,0)
darunter:			
Narcotrend>70 + RR-Anstieg	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (2,5)
Husten/Mitatem/Bewegung	8 (3,3)	1 (0,8)	7 (5,7)
starkes Schwitzen + niedriger NarcotrendIndex	2 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)

Zwei Patienten der Kontrollgruppe zeigten Auffälligkeiten unter der Narkoseführung. In der Interventionsgruppe mit Narcotrendmonitoring zeigten insgesamt elf Patienten Auffälligkeiten, wie z.B. einen plötzlichen Blutdruckanstieg, unerwünschte intraoperative Bewegungen, vegetative Reaktionen wie Schwitzen und einen niedrigen NI-Wert. Die statistische Testung nach Auffälligkeiten wies einen Unterschied zwischen den Gruppen nach (Chi-Quadrat-Test  $p=0,048$ ).

Anhand des Brice-Fragebogens wurden die Patienten postoperativ nach den Erinnerungen befragt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Auswertung Brice-Fragebogen für Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs. Die Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Abkürzungen: n - Anzahl der Probanden; \*nicht beurteilbar: Delir, intubiert > 72h, bereits entlassen

Brice-Fragebogen; n (%)	Gesamt (n=245)	Kontrollgruppe (n=123)	Interventionsgruppe (n=122)
Awareness möglich	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0,0)
kein Anhalt auf Awareness	220 (89,8)	112 (91,1)	108 (88,5)
nicht beurteilbar *	24 (9,8)	10 (8,2)	14 (11,5)

In der Auswertung der getätigten Antworten, zeigte sich bei 89,8% der Patienten kein Anhalt auf intraoperative Erinnerungen.

Aus der Zusammenschau aller erfassten Ergebnisse ergab sich insgesamt ein Patientenfall mit Anhalt auf eine intraoperative Awareness.

## 7.4 Teil 2: Art des kardiochirurgischen Eingriffs: OPCAB

Die Patienten der Gesamtkohorte wurden nach der Art der Operation, d.h. einer kardiochirurgischen Operation mit oder ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine randomisiert.

Abbildung 7 zeigt die Anzahl der Patienten der Kontroll- und Interventionsgruppe für Operationen ohne (OPCAB) und mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM).

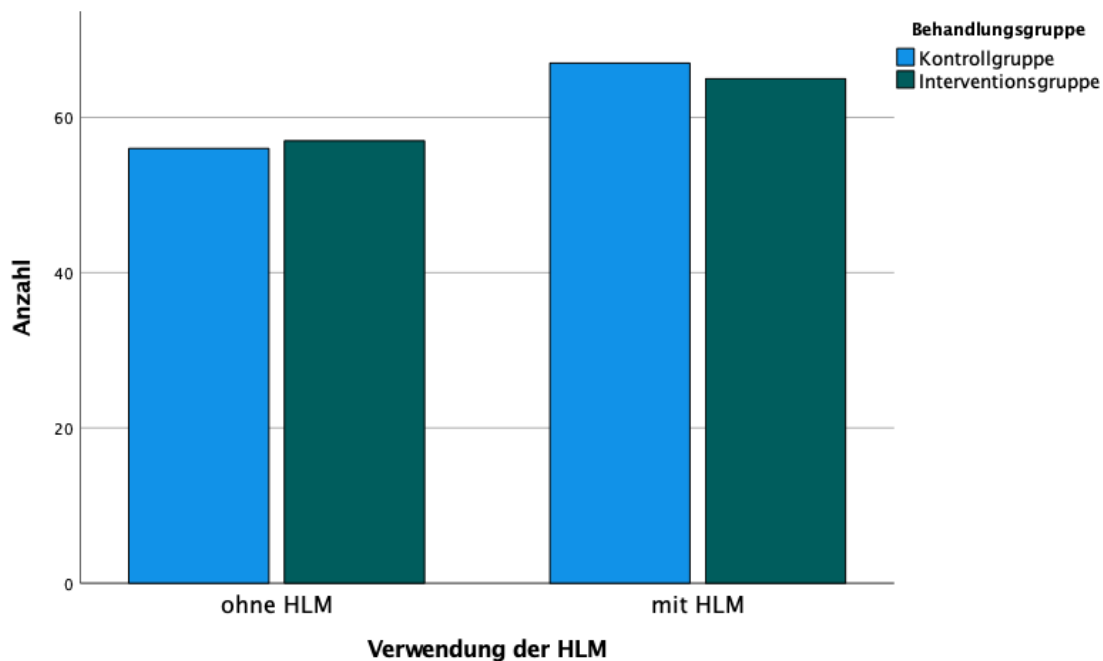


Abbildung 7: Anzahl der Patienten nach Randomisierung der Kontroll- und Interventionsgruppe in Operationen ohne (OPCAB) und mit Verwendung der Herz- Lungen- Maschine (HLM).

Im Folgenden wird Bezug auf die Ergebnisse aus der Gruppe der kardialen Bypass-Operationen ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (OPCAB) genommen.

Hierfür wurden Daten von 56 Patienten in der Kontrollgruppe mit verblindetem intraoperativem EEG-prozessierten Neuromonitoring, sowie 57 Patienten in der Interventionsgruppe mit intraoperativ sichtbarem Narcotrendmonitoring der Analyse unterzogen.

### 7.4.1 Patientencharakteristik

Analog zur im Teil 1 der Auswertung unternommenen Untersuchung wurden die Patienten des OPCAB-Studienarmes nach ihrer Randomisierung in Kontroll- und Interventionsgruppe hinsichtlich ihrer Patientencharakteristiken analysiert und entsprechende Parameter zur besseren Übersicht in Tabelle 11 dargestellt.



Tabelle 11: Patientencharakteristika für Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB- Operationen. Die Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %) bzw. mit Median und erstem sowie drittem Quartil (Q1, Q3). Abkürzungen: n - Anzahl der Probanden, BMI - Body Mass Index; COPD - chronisch obstructive Lungenerkrankung (engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease); LVEF - linksventrikuläre Ejektionsfraktion (engl.: Left Ventricular Ejection Fraction); OPCAB - kardiale Bypassoperation ohne Herz-Lungen-Maschine (engl.: Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting)

Charakteristik	Kontrollgruppe (n=56)	Interventionsgruppe (n=57)
<i>Patientenbeschreibung</i>		
Alter, in Jahren; Median (Q1-Q3)	65 (62-73,75)	68 (59,5-79)
männliches Geschlecht; n (%)	46 (82,1)	41 (71,9)
BMI in kg/m <sup>2</sup> ; Median (Q1-Q3)	27,8 (24,8-30,8)	28,0 (24,8-31,1)
EuroSCORE; Median (Q1-Q3)	6 (4-8)	5 (3-7,5)
COPD; n (%)	16 (28,6)	11 (19,3)
extrakardiale Arteriopathie; n (%)	19 (33,9)	22 (38,6)
neurologische Dysfunktion; n (%)	7 (12,5)	5 (8,8)
frühere Herz-Operation; n (%)	0 (0,0)	2 (3,5)
instabile Angina pectoris; n (%)	13 (23,2)	15 (26,3)
LVEF, in %; n (%)		
>50	32 (57,1)	39 (68,4)
30-50	22 (39,3)	15 (26,3)
<30	2 (3,6)	3 (5,3)
Myokardinfarkt; n (%)	19 (33,9)	13 (22,8)
pulmonale Hypertension; n (%)	11 (19,6)	7 (12,3)
frühere Operationen; n (%)	1 (1,8)	0 (0,0)
initialer Herzrhythmus; n (%)		
Sinusrhythmus	49 (87,5)	56 (98,2)
Vorhofflimmern/ Absolute Arrhythmie	5 (8,9)	1 (1,8)
Schrittmacher	2 (3,6)	2 (1,6)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)

#### 7.4.2 Primärer Endpunkt – kumulativ verabreichte Noradrenalinosis

Für die Kontrollgruppe der kardialen Bypass-Interventionen ohne HLM ergab sich eine im Median kumulativ verabreichte Noradrenalinosis von 4,86 (Q1-Q3 3,11-12,55) µg/kg. In der Interventionsgruppe mit sichtbarem Narcotrendmonitor, betrug sie 6,14 (Q1-Q3 2,26-9,10) µg/kg.

Die Verteilungen der kumulativ verabreichten Noradrenalinosis je nach Behandlungsgruppe wurden in der nachfolgenden Abbildung 8 noch einmal grafisch mittels Box-Plots dargestellt.

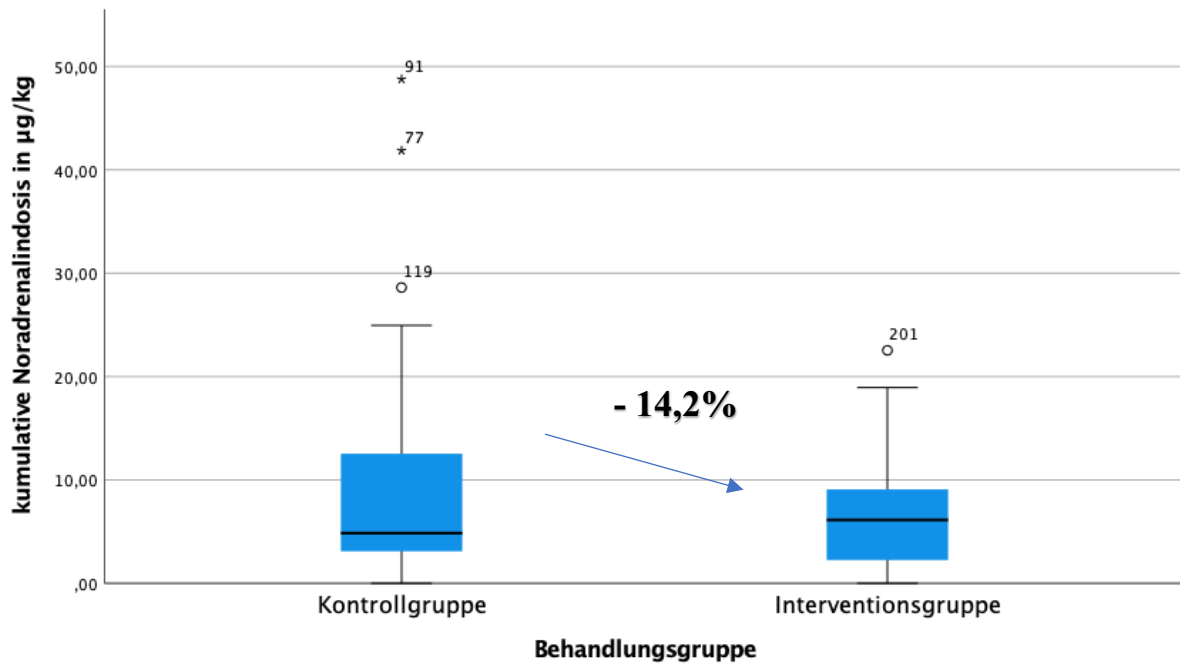


Abbildung 8: Veranschaulichung der kumulativ verabreichten Noradrenalinindosis in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  für Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB-Patienten. Der relative Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gemäß des 2-Stichproben-Hodges-Lehmann-Schätzers wird angegeben.

Mittels des Hodges-Lehmann-Schätzers wurde auf Basis der Rohdaten der OPCAB-Patienten für die Verwendung der intraoperativen EEG-basierten Hypnosetiefenmessung ein um etwa 14,2% geringerer Noradrenalinverbrauch in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ermittelt. Dieser geringere Verbrauch spiegelte sich im Median (4,86 vs 6,14) nicht wider. Jedoch konnte bei der Interventionsgruppe ein geringerer Interquartilabstand (9,44 vs 6,84) und geringere Maximalwerte (48,78 vs 22,81) festgestellt werden, was die Reduktion um 14% erklärt. Im Anschluss wurde diese Beobachtung näher untersucht. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 12 angegeben.

Tabelle 12: Ergebnisse der univariablen und multivariablen linearen Regression für die OPCAB-Patienten für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen, sowie weiterer Einflussfaktoren. Abkürzungen: BMI - Body Mass Index.

Variable	Regressionsmodelle			
	univariabes Modell		multivariabes Modell	
	Mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	adjustierte mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Behandlungsgruppe [Referenz: Kontrollgruppe]	-2,45 (-5,42; 0,53)	0,106	-2,17 (-5,10; 0,77)	0,147
Alter, in Jahren	-0,06 (-0,21; 0,10)	0,447	-0,13 (-0,32; 0,05)	0,154
Geschlecht (Referenz: männlich)	-2,52 (-6,06; 1,02)	0,161	-1,78 (-5,35; 1,80)	0,326
BMI, in kg/m <sup>2</sup>	-0,40 (-0,75; -0,06)	0,022	-0,36 (-0,70; -0,01)	0,045
EuroSCORE, in Punkten	0,18 (-0,34; 0,71)	0,490	0,43 (-0,19; 1,06)	0,171

Mittels linearer und multivariabler Regression konnten keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe nachgewiesen werden. Im adjustierten Mittel beträgt die Differenz der kumulativ verabreichten Noradrenalinmenge -2,17 (95%-Konfidenzintervall: -5,10,0,77; p=0,147) µg/kg.

Im Hinblick auf weitere Einflussgrößen wurde nach univariablen und multivariablen Modell ein Unterschied in Bezug auf den BMI beobachtet. Die Differenz der BMI-Werte beträgt im adjustierten Mittel -0,36 (95%-Konfidenzintervall: -0,70, -0,01; p=0,045) kg/m<sup>2</sup>.

Anschließend wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse mögliche Ausreißer mittels Cook-Distanzen identifiziert (Abbildung 9).

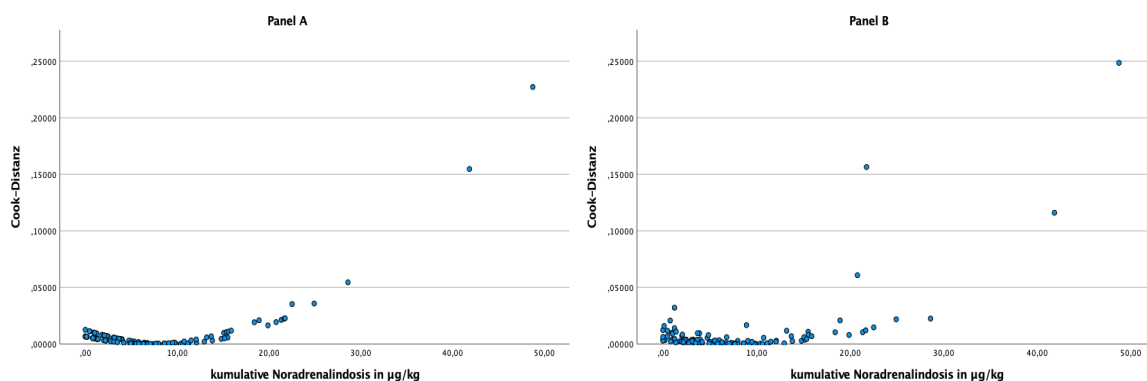


Abbildung 9: Streudiagramm der Cook-Distanz für den Noradrenalinverbrauch der OPCAB-Patienten der NarcoHeart-Studie. Panel A - univariabes Modell für die unabhängige Variable Behandlungsgruppe, Panel B - multivariabes Modell

Wie in Abbildung 9 zu sehen, konnten basierend auf den Cook-Distanzen, im univariablen Modell für die Behandlungsgruppe zwei extreme Beobachtungen und im multivariablen Modell die gleichen, sowie eine zusätzliche extreme Beobachtung als Ausreißer identifiziert werden. Diese extremen Beobachtungen wurden, analog zu Teil 1, für die Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. Somit ergaben sich zwei Subgruppen (Subgruppe I: zwei Ausreißer ausgeschlossen, Subgruppe II: drei Ausreißer ausgeschlossen), welche identisch zu denen in Teil 1 sind (siehe Abbildung 5).

Auf Basis der reduzierten Datensätze erfolgten erneute univariable und multivariable lineare Regressionen, um den Einfluss des Narcotrendmonitorings, sowie weiterer Variablen auf den Noradrenalinverbrauch der Probanden für Kontroll- und Interventionsgruppe zu analysieren. Ziel war es, den Einfluss der extremen Beobachtungen zu ermitteln.

Die Ergebnisse der Subgruppen I und II werden in Tabelle 13 zusammengefasst. Die Sensitivitätsanalysen unterstützen die Aussagen der Hauptauswertung (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mittels univariabler und multivariabler linearer Regression für die Subgruppen I und II der OPCAB-Patienten für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen, sowie weiterer Einflussfaktoren. Abkürzungen: BMI - Body Mass Index.

Variable	Regressionsmodelle			
	univariablen Modell		multivariablen Modell	
	Mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	adjustierte mittlere Differenz (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
<b>Subgruppe I</b>				
Behandlungsgruppe (Referenz: Kontrollgruppe)	-1,11 (-3,48; 1,26)	0,356	-0,95 (-3,32; 1,42)	0,430
Alter, in Jahren	0,00 (-0,12; 0,13)	0,953	-0,05 (-0,20; 0,10)	0,487
Geschlecht (Referenz: männlich)	-1,66 (-4,45; 1,14)	0,243	-1,27 (-4,13; 1,59)	0,382
BMI, in kg/m <sup>2</sup>	-0,28 (-0,55; -0,00)	0,047	-0,25 (-0,53; 0,03)	0,083
EuroSCORE, in Punkten	0,22 (-0,20; 0,63)	0,301	0,32 (-0,19; 0,82)	0,220
<b>Subgruppe II</b>				
Behandlungsgruppe (Referenz: Kontrollgruppe)	-0,85 (-3,19; 1,49)	0,474	-0,54 (-2,84; 1,76)	0,641
Alter, in Jahren	0,01 (-0,12; 0,13)	0,934	-0,03 (-0,18; 0,11)	0,676
Geschlecht, (Referenz: männlich)	-2,28 (-5,05; 0,48)	0,105	-1,80 (-4,57; 0,98)	0,202
BMI, in kg/m <sup>2</sup>	-0,41 (-0,69; -0,13)	0,004	-0,37 (-0,65; -0,09)	0,010
EuroSCORE, in Punkten	0,16 (-0,24; 0,57)	0,428	0,20 (-0,29; 0,69)	0,421

### 7.4.3 Kumulativ verabreichte Dosen weiterer Katecholamine

Um einen Ziel-MAP zwischen 65-85 mmHg während der Intervention aufrecht zu erhalten, wurden den Patienten neben Noradrenalin weitere vasoaktive Substanzen sowohl zur Blutdrucksteigerung als auch Blutdrucksenkung zugeführt. Die am UKJ üblichen Substanzen wurden je nach Bolusinjektion oder kontinuierlicher Applikation in Tabelle 14 nach Häufigkeit der Verabreichung und Unterteilung in Kontroll- und Interventionsgruppe abgebildet.

Tabelle 14: Übersicht über als Bolusinjektion und Perfusor verabreichte Katecholamine für Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB-Subgruppe. Mehrfachantworten je Patient sind möglich. Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels exakten Fisher-Tests. Der dazugehörige p-Wert wird angegeben.

	Kontrollgruppe (n=56)	Interventionsgruppe (n=57)	p-Wert
<b>Bolusinjektionen; n (%)</b>			
Ephedrin	19 (33,9)	13 (22,8)	0,215
Milrinon	2 (3,6)	0 (0,0)	0,234
Suprarenin	3 (5,4)	2 (3,5)	0,679
Vasopressin	0 (0,0)	0 (0,0)	
Noradrenalin	1 (1,8)	1 (1,8)	1,000
Urapidil	8 (14,3)	10 (17,5)	0,798
Nitroglycerin	0 (0,0)	1 (1,8)	1,000
<b>Perfusoren; n (%)</b>			
Milrinon	1 (1,8)	0 (0,0)	0,496
Suprarenin	1 (1,8)	1 (1,8)	1,000
Vasopressin	0 (0,0)	0 (0,0)	

Im Folgenden wurde analysiert, inwiefern Unterschiede in der Häufigkeit der Gabe der einzelnen Substanzen zwischen dem verblindeten und sichtbaren Einsatz eines Narcotrendmonitorings bestehen.

Für die in Tabelle 14 aufgeführten Substanzen, welche nach gängiger Praxis des UKJ zur Blutdrucksteigerung oder auch Blutdrucksenkung mittels Bolusinjektion oder kontinuierlicher Gabe über Perfusor eingesetzt wurden, konnten mittels exakten Fisher-Tests keine Unterschiede zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe festgestellt werden.

#### 7.4.4 Sekundäre Endpunkte

Für die Patienten, welche im OPCAB-Verfahren operiert wurden (n=113), erfolgte analog zu Teil 1 die Auswertung hinsichtlich der sekundären Studienendpunkte, welche kristalloides Volumenmanagement, postoperative Nachbeatmungszeit, postoperatives Delir, unerwünschte Ereignisse, sowie intraoperative Awareness umfassen.

##### 7.4.4.1 Intraoperatives Volumenmanagement

Im weiteren Verlauf der Auswertung wurde für die Patienten der kardialen Bypassoperationen ohne HLM das kumulativ verabreichte Volumen in Form von kristalloiden Flüssigkeitsinfusionen berechnet. Hierbei wurde der gesamte intraoperative Zeitraum bis zum Zeitpunkt von 12 Stunden Aufenthalt auf Intensivstation betrachtet.

In Bezug auf die Patienten der OPCAB-Gruppe ohne sichtbaren Narcotrend-Monitor ergab sich nach der Auswertung der Ergebnisse eine im Mittel verabreichte Menge an kristalloiden Flüssigkeiten von 6702,5 ml (Median= 6226 ml, Q1-Q3 5000-7503). In der Gruppe der OPCAB-Patienten mit intraoperativ sichtbarem Narcotrendmonitoring ergab sich eine kumulativ verabreichte Infusionsmenge von durchschnittlich 6582,5 ml (Median=6300 ml, Q1-Q3 4983,5-7500).

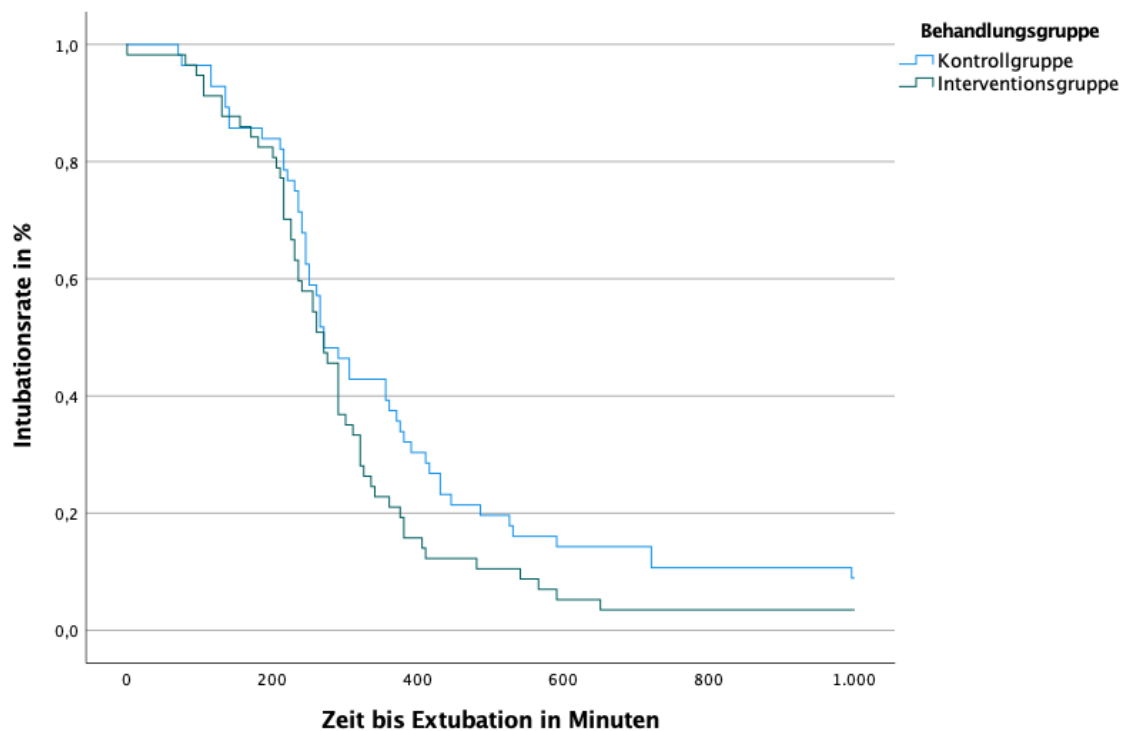
Nach Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test konnte für  $p=0,872$  die Nullhypothese, dass keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen bestehen, nicht verworfen werden.

##### 7.4.4.2 Postoperative Nachbeatmungszeit

Für die kardiochirurgischen Operationen ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine wurde ebenfalls die postoperative Nachbeatmungszeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgewertet und hinsichtlich relevanter Unterschiede im Hinblick auf die Benutzung des Narcotrendmonitorings beurteilt.

In der Kontrollgruppe zeigte sich eine mittlere Zeitspanne bis zur Extubation von 428,21 min (Median=270 min, Q1-Q3 230-430). Die Interventionsgruppe, welche ein für den Anästhesisten sichtbares Narcotrendmonitoring erhielt, wurde im Durchschnitt 390,09 min (Median=270 min, Q1-Q3 215-335) beatmet.

Die Ergebnisse wurden zur Veranschaulichung in einer Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt.



Patienten mit einer Beatmungsdauer >1000 Minuten wurden bei 1000 Minuten zensiert.

Anzahl intubierter Patienten							
Zeit bis Extubation, in Minuten:	0	200	400	600	800	1.000	
Kontrollgruppe	56	47	17	8	6	5	
Interventionsgruppe	56	46	9	3	2	2	

Abbildung 10: Übersicht über die Extubationszeiten für die OPCAB-Patienten der Kontroll- und Interventionsgruppe. Patienten mit einer Beatmungsdauer von mehr als 1000 Minuten wurden bei 1000 Minuten zensiert. Zensierungen sind mit + markiert.

Die Ergebnisse wurden mittels logrank-Test statistisch ausgewertet ( $p=0,123$ ). Für den im Diagramm sichtbaren Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe konnte in der Testung kein Beleg gefunden werden.

#### 7.4.4.3 Postoperatives Delir

Die Patienten, welche eine OPCAB-Operation erhielten, wurden hinsichtlich des Auftretens, sowie der Form eines postoperativen Delirs analysiert. Außerdem wurde nach Unterschieden in den untersuchten Gruppen hinsichtlich des Effektes der Verwendung eines Narcotrendmonitorings auf die Reduktion des postoperativen Delirs gesucht (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich der Häufigkeiten des Delirs und der Delirformen in Kontroll- und Interventionsgruppe für die OPCAB-Operationen. Die Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Abkürzungen: n - Anzahl der Probanden. Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test (kategoriale Variable). Der dazugehörige p-Wert wird angegeben.

Delir; n (%)	Gesamt (n=113)	Kontrollgruppe (n=56)	Interventionsgruppe (n=57)	p-Wert
kein Delir	100 (88,5)	47 (83,9)	53 (93,0)	
Delir	12 (10,6)	8 (14,3)	4 (7,0)	0,261
nicht beurteilbar	1 (0,9)	1 (1,8)	0 (0,0)	
Delirtyp; n (%)				
hypodynames Delir	4 (33,3)	2 (25,0)	2 (50,0)	
hyperdynames Delir	7 (58,3)	6 (75,0)	1 (25,0)	0,162
Delir vom Mischtyp	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (25,0)	

8 (14,3%) Patienten der Kontrollgruppe zeigten postoperativ einen deliranten Zustand. In der Gruppe der Patienten, welche eine Narkose mittels sichtbarer intraoperativer Hypnosetiefenmessung erhielten, ließ sich postoperativ bei vier Patienten (7,0%) ein Delir detektieren. Ein relevanter Unterschied konnte laut statistischer Analyse mit einem Chi-Quadrat-Test von  $p=0,261$  nicht nachgewiesen werden.

In Bezug auf den Delirtyp zeigte sich das hyperdynamische Delir bei insgesamt sieben von zwölf Patienten. Vier Patienten erlitten das hypodynamische Delir. Der Mischtyp konnte bei einem Patienten detektiert werden. Auch die Unterschiede hinsichtlich der Form des Delirs sind zwischen den untersuchten Gruppen statistisch nicht nachweisbar (Chi-Quadrat-Test  $p=0,162$ ).

#### 7.4.4.4 Unerwünschte Ereignisse – intraoperative Awareness

Die Patienten der OPCAB-Operationen wurden hinsichtlich des Auftretens einer intraoperativen Awareness mittels Befragung durch den Brice-Fragebogen (siehe Anhang) und anhand intraoperativer Vorkommnisse, wie unerwünschter Bewegungen während der Narkoseführung, untersucht. Die Daten wurden in Tabelle 16 veranschaulicht.



Tabelle 16: Vorkommen unerwünschter Ereignisse in Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB Subgruppenanalyse. Die Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Abkürzungen: n - Anzahl der Probanden; RR - Riva-Rocci/ arterieller Blutdruck

Unerwünschtes Ereignis; n (%)	Gesamt (n=113)	Kontrollgruppe (n=56)	Interventionsgruppe (n=57)
Keine Auffälligkeiten	112 (99,1)	56 (100,0)	56 (98,2)
Auffälligkeiten	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,8)
darunter:			
Narcotrend>70 + RR- Anstieg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten/Mitatmen/Bewegung	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,8)
starkes Schwitzen + niedriger NarcotrendIndex	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Bei keinem Patienten der Kontrollgruppe zeigten sich Auffälligkeiten, welche den Anlass zur Nachforschung auf intraoperative Awareness gaben.

Bei einem Patienten der Interventionsgruppe wurde ein intraoperatives Husten, Mitatmen oder unerwünschte Bewegung festgestellt.

In der statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat-Test ( $p=0,319$ ) und exaktem Fisher-Test ( $p=1,00$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen eruiert werden.

Tabelle 17: Auswertung des Brice- Fragebogens für Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB-Patienten. Beschreibung erfolgt mit absoluten und relativen Häufigkeiten (n, %). Abkürzungen: n - Anzahl der Probanden

Brice-Fragebogen; n (%)	Gesamt (n=113)	Kontrollgruppe (n=56)	Interventionsgruppe (n=57)
Kein Anhalt auf Awareness	103 (91,2)	51 (91,1)	52 (91,2)
keine Erhebung möglich	5 (4,4)	1 (1,8)	4 (7,0)
nicht beurteilbar, Delir	5 (4,4)	4 (7,1)	1 (1,8)

Laut Ergebnissen der Befragung mittels Brice-Fragebogen zeigte sich für die OPCAB-Patienten kein Hinweis hinsichtlich des Auftretens einer intraoperativen Awareness. 91,2% der befragten Patienten gaben keinen Grund auf Annahme einer intraoperativen Erinnerung. Bei insgesamt zehn Patienten war die Befragung aufgrund eines Delirs, einer bereits erfolgten Entlassung oder einer Intubationszeit >72 Stunden nicht möglich (Tabelle 17).

## 8. Diskussion

Die Ergebnisse der NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020) können wie folgt zusammengefasst werden:

- 1) Unter Verwendung des pEEG bei kardiochirurgischen Operationen kann der Verbrauch von Noradrenalin reduziert werden.
- 2) Der intraoperative Gebrauch eines EEG-prozessierten Neuromonitorings hat keinen beobachteten Einfluss auf die perioperative Volumengabe.
- 3) Für die Verkürzung der postoperativen Nachbeatmungszeit durch die Verwendung eines Narcotrendmonitorings konnten keine Belege gefunden werden.
- 4) Das Vorkommen eines postoperativen Delirs kann nicht durch die Narkoseführung mittels Narcotrendmonitoring vermindert werden.
- 5) Ein Einfluss des pEEG-Monitorings auf unerwünschte Ereignisse und insbesondere intraoperative Awareness konnte nicht beobachtet werden.
- 6) Für die Verwendung des Narcotrendmonitorings bei OPCAB-Operationen wurden lediglich gleichwertige Tendenzen zur Auswertung der Gesamtkohorte, jedoch keine signifikanten Vorteile des pEEG gefunden.

In der folgenden Diskussion werden diese Ergebnisse zunächst für die Gesamtkohorte (n=245) der in der Studie eingeschlossenen Patienten besprochen. Danach werden die ausgewerteten Daten der Probanden, die eine kardiochirurgische Operation ohne Herz-Lungen-Maschine (n=113) erhielten, betrachtet und im Anschluss mit der Literatur verglichen.

### 8.1 Primärer Studienendpunkt – kumulativer Noradrenalinbedarf

In der perioperativen Phase kann die Dysbalance zwischen kardialem Sauerstoffangebot und kardialem Sauerstoffverbrauch zu kritischen Veränderungen der Organperfusion und Hämodynamik führen (Van Aken et al. 2014). Inotrope Substanzen und Vasopressoren sind Kernelemente der hämodynamischen Therapie (St. André und DelRossi 2005) und werden bei 30-50% der Patienten eingesetzt (Ahmed et al. 2009), um während und nach kardiochirurgischen Eingriffen am offenen Herzen und Bypassoperationen die kardiale Leistung zu verbessern (Bignami et al. 2016). Mehrere Studien konnten zeigen, dass Inotropika z.B. durch erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch oder das Risiko von Arrhythmien einen schädlichen Effekt hervorrufen können (Overgaard und Dzavík 2008, Nielsen et al. 2014,

Bignami et al. 2016). Daher wäre eine Reduzierung des Gebrauchs dieser Substanzen wünschenswert.

In der NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020) wurde das Hauptaugenmerk auf den Einfluss des Narcotrendmonitorings zur intraoperativen Hypnosetiefenmessung während kardiochirurgischer Operationen auf den kumulativen perioperativen Noradrenalinverbrauch der Patienten gelegt.

In Bezug auf die Untersuchung der Rohdaten des gesamten Patientenkollektivs zeigte sich, dass die kumulative Noradrenalinindosis durch die Verwendung des Narcotrendmonitorings um etwa 29,6% reduziert werden konnte (Gesamtkohorte:  $p=0,014$ ). Die Hauptauswertung wurde durch die extremen Beobachtungen nur in geringem Maße beeinflusst. Als weiteren Einflussfaktor auf den Noradrenalinverbrauch konnte die Höhe des EuroSCOREs nachgewiesen werden. Je höher die EuroSCORE-Punktzahl des Patienten ausfiel, desto mehr Noradrenalin wurde während der Intervention verbraucht. Eine höhere EuroSCORE-Punktzahl spricht für einen multimorbiden Patienten und bedeutet daher ein präoperativ erhöhtes kardiales Risiko (Roques 1999). Diese Patienten benötigen durch eine per se schon instabilere Hämodynamik perioperativ mehr Kreislaufunterstützung durch Vasopressoren, wie Noradrenalin.

Für den Einsatz des Narcotrendmonitorings speziell bei OPCAB-Operationen wurde jedoch keine Einsparung der perioperativen kumulativen Noradrenalinindosis ermittelt ( $p= 0,564$ ).

In Zusammenschau der Auswertungen konnte eine nur geringe Beeinflussung der Ergebnisse der Hauptauswertung durch die identifizierten extremen Beobachtungen nachgewiesen werden. Im Hinblick auf weitere Einflussfaktoren auf den kumulativen Noradrenalinverbrauch wurde ein Unterschied für den BMI-Wert der Patienten nachgewiesen. Ein niedrigerer BMI-Wert war mit weniger Noradrenalinverbrauch während der Intervention verbunden. Im Rahmen der anästhesiologischen Versorgung spielt die Adipositas eine immer größer werdende Rolle (Wappler 2015). In Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Rate perioperativer kardialer und pulmonaler Komplikationen mit der Höhe des BMI korreliert (Patel et al. 2007). Hauptgrund hierfür ist, dass die Adipositas in der Regel mit zahlreichen, z.B. kardiovaskulären, pulmonalen und endokrinen Begleiterkrankungen (Konrad et al. 2011) assoziiert ist, welche in der perioperativen Versorgung eine erhebliche Rolle spielen (Wappler 2015). In dieser Patientengruppe können instabilere hämodynamische Verhältnisse somit einen erhöhten Noradrenalinverbrauch verursachen.

Gründe dafür, dass kein Beleg für eine Reduzierung der kumulativen Noradrenalinindosis unter Verwendung des Narcotrendmonitorings bei OPCAB Operationen gefunden wurde, könnten vor allem in der abweichenden Narkoseführung liegen. Anders als bei einer HLM-gestützten kardiochirurgischen Operation wird bei off-pump-Operationen die Narkose mittels volatiler Anästhetika, wie z.B. Sevofluran, aufrechterhalten. Hier steht dem Anästhesisten die minimale alveoläre Konzentration (MAC), welche als Kenngröße in Form einer Zahl die Konzentration des Narkosegases an den Lungenbläschen widerspiegelt, zur Verfügung. Die MAC eines Inhalationsanästhetikums bewirkt bei 50% der Versuchspersonen auf einen chirurgischen Reiz (Hautinzision) keine Abwehrreaktion, sowie keine Reaktion auf verbale Kommandos oder auf die Intubation (Eger et al. 1965). Bei Verwendung volatiler Anästhetika lassen sich also über die endtidale Konzentrationsmessung Rückschlüsse auf die Narkosetiefe ziehen (Söhle, 2014). Bei einer TIVA, welche bei kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM zur Anwendung kommt, ist dies hingegen (noch) nicht möglich. Vielmehr befindet sich die endtidale Messung der Propofolkonzentration noch im experimentellen Stadium (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014). Bei volatiler Anästhesie erhält der Anästhesist also eine entscheidende Information mehr, auch wenn sie sicher intraindividuell bei jedem Patienten unterschiedlich zu werten ist. Um auch bei einer TIVA Rückschlüsse auf die Narkosetiefe ziehen zu können, wird daher gegenwärtig eine EEG-basierte Narkosetiefenmessung empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014).

Ein weiterer Grund für den fehlenden Nachweis eines Einflusses des Narcotrendmonitors auf den Noradrenalinverbrauch bei OPCAB könnte die Operationstechnik darstellen. OPCAB-Chirurgie ist ein technisch anspruchsvolles Verfahren im kardiochirurgischen Repertoire (Hake 2007). Eine OPCAB-Operation findet am schlagenden Herzen statt. Das heißt, perioperativ ereignen sich zahlreiche Manipulationen, wie Luxation und Drehen des Herzens. Dies bedeutet eine rasche Änderung der Kreislaufverhältnisse des Patienten und damit verbunden nötige Gegenregulationen des Anästhesisten (Hake 2007). Häufig wird zur Kreislaufstabilisierung die Lagerung des Patienten durch selektives Anheben der Beine oder Trendelenburg-Lagerung (kopf-über) optimiert und versucht, mittels Volumengabe und Zufuhr von Katecholaminen, wie Noradrenalin, den Ziel-Blutdruck aufrechtzuerhalten (Albert und Ennker 2008). Bei vermehrten operations-bedingten Manipulationen und damit verbunden auch erhöhter

Notwendigkeit von Noradrenalin, kann es zu einem ansteigenden kumulativen Noradrenalinverbrauch kommen, ohne, dass das Narcotrendmonitoring in Bezug auf die Schlaftiefe eine ausgeglichene Narkose schaffen könnte.

Es ist jedoch zusätzlich zu betonen, dass in der vorliegenden Arbeit für die Gruppe der OPCAB-Patienten in den Rohdaten eine Reduktion des Noradrenalinverbrauches um etwa 14,2% beobachtet wurde. Eventuell zeigte dies nur bei einer zu geringen Fallzahl nicht ausreichend Effekt. Aufgrund relativ kleiner Stichprobengrößen sollte dieses Ergebnis sicher auch kritisch hinterfragt werden.

In der Literatur finden sich Studien vor allem in Bezug auf die Effekte des Gebrauches eines pEEG bei kardiochirurgischen Operationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine.

Die DGAI, DGTHG und SGAR empfehlen für die Herzchirurgie den Einsatz eines prozessierten EEGs bei totalintravenöser Anästhesie, bei tiefem hypothermem Kreislaufstillstand sowie bei Risikopatienten für Awareness (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014).

Jedoch gibt es bisher im Hinblick auf die mögliche Einsparung von Vasopressoren unter Verwendung eines EEG-prozessierten Monitors zur Hypnosetiefenmessung kaum Untersuchungen.

Nach Ergebnissen der NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020) kann die Verwendung des Narcotrendmonitorings zur Reduzierung des Verbrauchs von Noradrenalin über eine vermutlich balanciertere Narkoseführung bei kardiochirurgischen Eingriffen empfohlen werden, wobei jedoch der Nutzen eher für die kardiochirurgischen Operationen mit HLM als für die OPCAB Operationen belegt wurde.

In Bezug auf den Einfluss eines EEG-prozessierten Neuromonitorings auf kardiochirurgische Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB) wurde derzeit noch nicht ausreichend publiziert. Diese Arbeit könnte einen Anreiz geben, eine Untersuchung hinsichtlich des positiven Einflusses des Monitorings der Hypnosetiefe auch bei OPCAB-Operationen unter Einsatz volatiler Anästhetika aufzunehmen und mit größerer Fallzahl zu untersuchen.

## 8.2 Sekundäre Endpunkte

### 8.2.1 Intraoperatives Volumenmanagement

Perioperative Volumengabe ist eine fundamentale Komponente in der chirurgischen Versorgung, welche das Outcome der Patienten beeinflussen kann (Lechat und Van der Linden 2019). Volumentherapie wird neben inotropen Substanzen eingesetzt, um die hämodynamische Situation und Gewebepfusion zu optimieren. Die intraoperative Volumentherapie weist jedoch eine hohe Komplexität auf. Hier müssen viele prä- und intraoperative Faktoren, angefangen vom präoperativen kardiovaskulären Zustand des Patienten und gefolgt von zahlreichen intraoperativen Beeinflussungen, wie z.B. Blut- und Volumenverlust, anästhesiologische Pharmakologie und Technik berücksichtigt werden. Eine fehlerhafte Umsetzung der Volumentherapie kann zu ernsthaften intra- und postoperativen Problemen führen (Rosenthal 1999).

Insbesondere eine Volumenüberladung des Patienten kann die Länge des Intensiv- und damit auch Krankenhausaufenthaltes, die postoperative Nachbeatmungszeit und Mortalität des Patienten negativ beeinflussen (Lowell et al. 1990, Boyd et al. 2016).

In der vorliegenden Studie wurden die Patientendaten nach dem kumulativ intraoperativ verabreichten Volumen in Form von kristalloiden Infusionslösungen untersucht und analysiert, inwiefern das Narcotrendmonitoring als Methode zur intraoperativen Narkosetiefenmessung einen Einfluss auf den Gebrauch dieser Substanzen hat.

Sowohl für die Auswertung der Gesamtkohorte als auch in der Subgruppenanalyse der Patienten mit OPCAB-Operationen konnte keine Reduzierung der kumulativ verabreichten Menge kristalloider Volumensubstitution unter Verwendung eines Narcotrendmonitorings aufgezeigt werden (Gesamtkohorte  $p=0,710$ , OPCAB  $p=0,872$ ).

Eine Hypothese bestand darin, dass das Narcotrendmonitoring mit einer hierdurch verursachten balancierteren Narkose bestehend aus weniger Hypotonien und Kreislaufschwankungen weniger Volumengabe bedingt.

Dass diese Hypothese nicht bestätigt wurde, könnte darin begründet sein, dass für die Volumengabe nicht nur die Kreislaufsituation durch anästhesiologische Narkoseführung wichtig ist, sondern wie oben bereits beschrieben, zahlreiche intraoperative Beeinflussungen eine Rolle spielen. Beispielsweise sollten auch der intraoperative Blutverlust, der Flüssigkeitsverlust über Verdunstung (Perspiratio insensibilis) und Verschiebung in den interstitiellen Raum (Jacob et al. 2012), die Operationstechnik, welche ebenfalls

Kreislaufschwankungen hervorruft, die Inflammation durch den operativen Eingriff, welche einen erhöhten Flüssigkeitsbedarf bedingt uvm. berücksichtigt werden (Rosenthal 1999). Die Effekte des Narcotrendmonitorings könnten von all diesen Faktoren überschattet sein, sodass sich im Hinblick auf die intravenöse Flüssigkeitstherapie kein Nutzen des Narcotrendmonitorings eruieren lässt.

Eine andere Vermutung, welche zu Beginn der Studie geäußert wurde, bestand darin, dass aus dem reduzierten Gebrauch von Katecholaminen, wie Noradrenalin, unter der Narkoseführung mittels Narcotrendmonitoring ein erhöhter Verbrauch an kristalloiden Infusionslösungen resultieren könnte, um einen MAP  $\geq 65$  mmHg zu gewährleisten. Diese Vermutung konnte mit der vorliegenden Untersuchung widerlegt werden. Es fanden sich für die Betrachtung der Gesamtkohorte, sowie in der Untersuchung der OPCAB-Operationen keine Unterschiede im Hinblick auf vermehrte Verabreichung von kristalloiden Flüssigkeiten in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gesamtkohorte  $p=0,710$ , OPCAB  $p=0,872$ ).

Die bisherige Studienlage in Bezug auf die Reduzierung der Volumengabe unter Verwendung des Narcotrendmonitors oder anderer Systeme zur Hypnosetiefenmessung zeigt sich als rar.

Zusammenfassend gilt: Das ideale Volumenmanagement stellt eine kritische Komponente für eine verbesserte Genesung nach chirurgischen Eingriffen dar und sollte während der perioperativen Periode daher unbedingt berücksichtigt werden (Simmons et al. 2018). Die internationale Diskussion beschäftigt sich eher mit dem qualitativen Spezialgebiet der „Kristalloid-Kolloid-Debatte“ (Bellomo 2002), wobei weniger Untersuchungen zur Quantität getätigt wurden (Jacob et al. 2007, 2012, Chappell et al. 2008). Aufgrund der wichtigen Rolle des Flüssigkeitsmanagements, sollte diesem Thema auch im Zusammenhang mit dem Gebrauch eines pEEG zur Narkosetiefenbestimmung in Zukunft mit weiteren Studien mehr Beachtung geschenkt werden.

### 8.2.2 Postoperative Nachbeatmungszeit

Patienten, die einen kardiochirurgischen Eingriff benötigen, sind für zahlreiche Komplikationen in der postoperativen Periode anfällig (Weissman 1999). Die meisten Patienten werden für etwa 6- 24h nachbeatmet (Larsen 2017). Eine frühe Extubation ist jedoch mit zahlreichen positiven medizinischen Aspekten verbunden und stellt daher ein allgemein angestrebtes Ziel dar (Jain et al. 2016).

Die Etablierung von Fast-Track-Konzepten hat mittlerweile in die postoperative Versorgung herzchirurgischer Patienten Einzug erhalten (Van Aken et al. 2014). Der Begriff „fast-track“ beinhaltet die Verkürzung der Nachbeatmungszeit und damit eine frühe Extubation des Patienten im Operationssaal oder im Aufwachraum und damit verbunden eine Direktverlegung auf IMC oder die Extubation in den ersten postoperativen Stunden auf Intensivstation (Van Aken et al. 2014).

Entgegen einstiger Sorgen, durch frühzeitige Extubation herzchirurgischer Patienten die Rate an myokardialen Ischämien zu erhöhen und kardiale Dekompensationen zu provozieren, konnten diese Befürchtungen nicht nur widerlegt werden, sondern eine (vor allem diastolische) Verbesserung der Herzfunktion extubierter Patienten gezeigt werden (Sirio und Martich 1999). Durch die verbesserte Herzfunktion zeigt sich auch sekundär eine bessere Organperfusion in der Peripherie, z.B. von Nieren oder Gastrointestinaltrakt (Royse et al. 1999). Pulmonale Vorteile der Fast-track-Patienten resultieren aus der schnelleren Möglichkeit der Bronchialtoilette durch frühzeitiges spontanes Husten, sowie einer verbesserten Zilienfunktion der extubierten Patienten (Cheng et al. 1996, Konstantakos und Lee 2000). Eine Abnahme der pulmonalen Shuntfraktion frühzeitig extubierter Patienten trägt sekundär zu einer verbesserten Hämodynamik und Oxygenierung dieser Patienten bei (Cheng et al. 1996, Konstantakos und Lee 2000). Auch die Inzidenz nosokomialer Pneumonien kann so minimiert werden (London et al. 1997, Konstantakos und Lee 2000).

In der vorliegenden Studie wurden die Daten der Probanden auf einen möglichen wünschenswerten Einfluss des Narcotrendmonitorings im Hinblick auf die Verkürzung der postoperativen Nachbeatmungszeit des Patienten geprüft.

Sowohl für die Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs als auch für die Subgruppenanalyse der OPCAB-Patienten ergaben sich keine Belege für die Reduktion der postoperativen Beatmungszeit durch die Verwendung eines Narcotrendmonitors zur intraoperativen Hypnosetiefenmessung (Gesamtkohorte  $p=0,062$ , OPCAB  $p=0,123$ ).

Die Probanden, welche eine Narkoseführung mittels Narkosetiefenmessung erhielten, wurden nur unwesentlich kürzer beatmet als Probanden, welche nach aktuell gültigem Standard narkotisiert wurden.

Mehrere ältere Studien untersuchten bereits ebenfalls den Einfluss von Monitoren zur Narkosetiefenmessung auf die Aufwachzeit der Patienten. Diese erfolgten nicht ausschließlich bei herzchirurgischen Eingriffen und unter unterschiedlichen Anästhetikakombinationen, wie z.B. für Propofol-Remifentanyl- (Kreuer et al. 2003), Desfluran- (Luginbühl et al. 2003) oder Fentanyl-Desfluran-Lachgas-Anästhesie (White et al. 2004). In der Literatur wurden



unterschiedliche Zusammenhänge zwischen der intraoperativen EEG-prozessierten Hypnosetiefenmessung und den Aufwachzeiten von Patienten beschrieben. Teilweise konnten signifikant verkürzte Zeiten im Hinblick auf das Augenöffnen der Patienten und auch die Extubationszeit gefunden werden.

Jedoch ist hierbei zu erwähnen, dass es sich in Studien, in denen pEEG-kontrollierte Anästhesien zu einer signifikant verkürzten Beatmungszeit beitragen konnten, meist um gemischte chirurgische Eingriffe und nicht ausschließlich herzchirurgische Eingriffe handelte (Punjasawadwong et al. 2014). Eine kardiochirurgische Operation stellt einen massiven Eingriff in die Homöostase des Körpers dar und kann somit schon per se zu verlängerten Extubationszeiten der Patienten führen (Van Aken et al. 2014; Larsen 2016).

Teilweise erwiesen sich die Unterschiede in den oben genannten Studien, simultan zur vorliegenden Studie, als nicht signifikant. Zumindest der Trend hin zu einer kürzeren Aufwachzeit nach EEG-Monitoring gesteuerten Anästhesieverfahren war zu erkennen und deckt sich mit den Ergebnissen der NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020).

Vermutlich ist der Einfluss des Monitorings nicht ausreichend groß, um genügend Aussagekraft zu erhalten. Für den Fall, dass ein Patient nach einer Operation extubiert werden kann und nicht länger auf Intensivstation beatmet werden muss, sind nicht einzig und allein die Narkoseführung, sondern auch maßgeblich der intraoperative Verlauf, gegebenenfalls das Auftreten intraoperativer Komplikationen und der Allgemeinzustand des Patienten entscheidend (Gottschlich 2017).

Um eine valide Aussage über den Einfluss des Narcotrendmonitorings auf eine Ermöglichung der früheren Extubation von herzchirurgischen Patienten tätigen zu können, sollte das Thema Gegenstand weiterer zukünftiger Untersuchungen darstellen.

### 8.2.3 Postoperatives Delir

Das Delir stellt eine gefürchtete Komplikation und zugleich auch eines der Hauptprobleme nach herzchirurgischen Eingriffen dar (Cereghetti et al. 2017). Über 50% der Patienten erleiden ein postoperatives Delir nach kardiochirurgischen Eingriffen (Bartels 2017). Durch die weltweit stetig alternde menschliche Population und jährlich zunehmende Anzahl kardiochirurgischer Operationen, ist das postoperative Delir nach kardiochirurgischen Eingriffen ein bedeutendes epidemiologisches und klinisches Problem (Kotfis et al. 2018). Vor allem bei

kardiochirurgischen Patienten wurde eine durch Delir erhöhte Mortalität nachgewiesen (Ahmed et al. 2014).

In der NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020) wurde untersucht, inwiefern das Vorkommen eines postoperativen Delirs durch Verwendung eines EEG-basierten Monitors (Narcotrend™) zur Hypnosetiefenmessung für die Narkoseführung bei kardiochirurgischen Operationen reduziert werden kann.

Eine Reduzierung des Auftretens eines postoperativen Delirs unter Verwendung des Narcotrendmonitorings konnte sowohl für die Gesamtkohorte als auch in der Subgruppenanalyse der off-pump-Bypassoperationen nicht beobachtet werden (Gesamtkohorte:  $p=0,751$ ; OPCAB:  $p=0,261$ ).

Studien belegten in der Vergangenheit einen Einfluss des EEG-prozessierten Monitorings auf die Delirhäufigkeit. Laut Yodying Punjasawadwong et al. 2018 konnte das Auftreten eines Delirs nach nicht kardiochirurgischen und nicht neurochirurgischen Operationen mittels EEG-prozessiertem Monitoring reduziert werden (Punjasawadwong et al. 2018).

Hier stellt sich nun die Frage, inwiefern der Sachverhalt, dass es sich in der vorliegenden Studie um kardiochirurgische Operationen mit zumeist älteren Patienten (Großteil >60 Jahre) handelt und diese Altersgruppe meist mit einem höheren Risiko des Vorkommens eines Delirs vergesellschaftet ist (Arshi et al. 2018; Pérez-Ros and Martínez-Arnau 2019), einen Einfluss auf das Ergebnis der NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020) hat. Auch wenn das höhere Patientenalter derzeit noch keinen Gegenstand der aktuellen Leitlinie darstellt (DAS-Taskforce 2015 et al. 2015), wurde jedoch in vergangenen Studien häufig eine Tendenz des vermehrten Auftretens eines Delirs bei älteren Probanden beschrieben (Chung et al. 2015; Smith et al. 2017; Arshi et al. 2018). Es gibt Grund zur Annahme, dass kardiochirurgische Operationen per se einen Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs darstellen und daher die Inzidenz und Stärke des Einflusses im Vergleich zum Narcotrendmonitoring höher ist als bei nicht kardiochirurgischen Operationen (Nishimura et al. 2016; Brown et al. 2016).

Im Hinblick auf die Delirformen findet sich in der DAS-Leitlinie aus dem Jahr 2015, dass die rein agitierte Form des Delirs selten vorkommt, während Mischformen bei ungefähr einem Drittel der Patienten und hypoaktive Delirzustände bei zwei Dritteln der Patienten zu beobachten sind. Hypoaktive Delirzustände seien jedoch häufig schwerer zu erkennen. Bis zu zwei Drittel aller deliranten Syndrome werden ohne gezieltes Screening nicht korrekt identifiziert (DAS-Taskforce 2015 et al. 2015).

In der vorliegenden Studie wurde sowohl in der Betrachtung aller kardiochirurgischer Operationen als auch für die OPCAB-Operationen vor allem das hyperdynamische Delir als

häufigste Form ermittelt. Am zweithäufigsten wurde die hypodynamie Delirform und als seltenster der Mischtyp identifiziert. Nach oben dargelegten Ausführungen, der Schwierigkeit der Identifikation und Abgrenzung der einzelnen Delirformen besteht Grund zur Annahme, dass eventuell die jeweilige Form des Delirs der einzelnen Probanden nicht korrekt durch das Pflegepersonal mittels CAM-ICU dokumentiert wurde.

Die DAS-Leitlinie 2015 beschreibt darüber hinaus auch den Einsatz eines EEG-prozessierten Neuromonitorings auf Intensivstation als sinnvoll, um vor allem Übersedierung bei sedierten Patienten zu vermeiden. Dieser Sachverhalt wurde jedoch in der vorliegenden Studie nicht explizit untersucht, stellt aber einen interessanten Gedanken dar.

Grundsätzlich sprechen sowohl die DAS-Leitlinie als auch die ESA-Guideline der European Society of Anaesthesiology (ESA) eine Empfehlung für den intraoperativen Einsatz eines solchen Neuromonitorings als präventive Maßnahme zur Vermeidung einer zu tiefen Narkose und Senkung der Delirrate aus (Aldecoa et al. 2017). Wie sich aus den vorliegenden Untersuchungen bereits abzeichnete und durch Leitlinien, wie zuvor beschrieben, belegt wird, ist der Einsatz eines Narcotrendmonitorings zur Minimierung des Risikos für ein postoperatives Delir zu erwägen und erscheint als sinnvolles Tool zur Unterstützung der bisher geläufigen Narkoseführung.

#### 8.2.4 Unerwünschte Ereignisse - intraoperative Awareness

Im Jahr 2016 beschrieben Cascella et al. einen Fall von plötzlicher Wachheit, sowie Bewegung eines Patienten während einer großen abdominellen Operation trotz eines BIS-Wertes  $<50$  und entfachten hiermit eine kritische Diskussion über die Messung der Narkosetiefe (Cascella et al. 2016).

Auch in der NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020) wurde auf unerwünschte Ereignisse, wie Aufwachen des Patienten während der Narkose, Bewegungen oder vermehrtes Schwitzen geachtet. Die Analyse der Daten der Gesamtkohorte ergab bei dreizehn Patienten unerwünschte Ereignisse. Acht Patienten präsentierten unerwünschte Ereignisse in Form von plötzlichen Bewegungen/Mitatmen/Husten trotz adäquatem Narcotrendstadium. Nach statistischer Testung wurde ein Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe eruiert ( $p=0,048$ ).

Für die OPCAB-Gruppe kann nur ein Fall von intraoperativem Husten, Mitatmen oder unerwünschter Bewegung berichtet werden. Es konnten keine Belege für einen Einfluss der

Verwendung des Narcotrendmonitors im Vergleich zur Narkoseführung ohne Narcotrendmonitoring gefunden werden ( $p=1,00$ ).

Sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Subanalyse der OPCAB-Patienten fanden die unerwünschten Ereignisse überwiegend in der Interventionsgruppe mit pEEG-gesteuerter Narkoseführung statt. Das pEEG stellt daher vermutlich keine verlässliche Variable für die Vorhersage intraoperativer Bewegungen (Dutton et al. 1998, Jellish et al. 2009, Vlisides und Avidan 2020) dar. Ursache für solche Zwischenfälle können häufig spinale Reflexe auf nozizeptive Stimuli sein (Jellish et al. 2009). Solche Abwehrbewegungen, sofern sie nicht ohnehin durch den Einsatz von Muskelrelaxantien unterdrückt werden, können auf spinaler Ebene induziert werden, ohne dass sicher auf eine bewusste Wahrnehmung geschlossen werden kann (Rundshagen 2009).

Nach Betrachtung dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, ob unerwünschte Ereignisse trotz Monitoring zur intraoperativen Hypnosetiefenmessung vermehrt bei TIVA-Narkosen (Gesamtkohorte) anstatt balancierten Anästhesien (OPCAB) auftreten? Seit Jahren werden kontroverse Diskussionen im Hinblick auf den Schutz vor unerwünschten Bewegungen oder gar Wachheit bei der total intravenösen Anästhesie (TIVA) gegenüber Verfahren mit Inhalationsanästhetika geführt (Bischoff and Rundshagen 2011).

Laut Jellish et al. 2009 scheint die TIVA gegenüber der Narkoseführung mittels Narkosegas, wie Desfluran, einen geringeren Anteil an unerwünschten Bewegungen während stabiler Operationsbedingungen zu verursachen (Jellish et al. 2009). Dieser Sachverhalt wurde jedoch nicht für herzchirurgische Operationen untersucht. Durch Fehlerquellen bei der Applikation wird laut Errando et al. 2008 die TIVA wiederum als begünstigende Anästhesietechnik im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse erachtet (Errando et al. 2008; Pilge and Schneider 2013). Unterschiede auf der Ebene molekularer Wirkmechanismen oder regionaler Wirkeffizienz werden für die genannten Anästhetika erörtert (Mourisse et al. 2007). Ob sich daraus unterschiedliche Risiken ableiten lassen, ist bislang nicht bewiesen. Die Studienlage deutet eher darauf hin, dass es sich im individuellen Fall um eine Frage der zu geringen Dosisbemessung handelt und damit eher quantitativen als qualitativen Kriterien unterliegt (Errando et al. 2008; Ghoneim et al. 2009).

Studien über das Vorkommen von unerwünschten Ereignissen unter pEEG-gesteuerten Narkosen sind jedoch rar. Oft fällt die korrekte Abgrenzung zum Begriff der intraoperativen Awareness schwer. In Zukunft sollte dieser Thematik, sowie auch der korrekten Verwendung der Begrifflichkeiten mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden.

#### 8.2.4.1 Intraoperative Awareness

In der Kontrollgruppe der Gesamtkohorte wurde ein Patientenfall mit einem möglichen Anhalt auf intraoperative Awareness ermittelt. Dieser Patient berichtete im Screening auf intraoperative Wachheit mittels Brice-Fragebogen unangenehme Erinnerungen und das Gefühl, von der Operation etwas mitbekommen zu haben. Inwiefern dieser Fall tatsächlich eine Erinnerung an das Operationsgeschehen darstellt, lies sich nicht ausreichend eruieren. Anhand des Cerebrogramms war jedoch zu erkennen, dass die Erinnerungen des Patienten eher in der Zeitspanne zwischen Narkoseeinleitung und Operationsbeginn entstanden sein könnten als während der laufenden Operation.

Laut Messina et al. 2016 tritt ein Wachheitszustand („Wakefulness“) häufiger auf als eine echte Erinnerung („Awareness“) an das intraoperative Geschehen. Wie Messina et al. 2016, bestätigten auch Lewis et al. 2019, dass eine intraoperative Awareness selten vorkommt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der NarcoHeart-Studie (Sponholz et al. 2020). Jedoch konnten Lewis et al. 2019 feststellen, dass eine pEEG-gesteuerte Anästhesie im Hinblick auf die Reduzierung des Risikos einer intraoperativen Awareness den üblichen klinischen Zeichen einer zu tiefen oder zu flachen Narkose überlegen sein könnte (Lewis et al. 2019). Konventionelle Mittel, wie klinische Surrogatparameter unter Betrachtung des Zustandes des Patienten sind zumeist unzuverlässig. Hoher Blutdruck, hohe Herzfrequenz, Tränenfluss oder Bewegungen werden meist durch Medikation, wie Muskelrelaxanzien, Betablocker oder Calciumantagonisten maskiert (Ghoneim et al. 2009; Chung 2014). Die klinische Beurteilung des Patienten wird durch die Interaktionen erschwert oder unsicher bis unmöglich (Rundshagen 2009).

Da ein Fall von vermutlicher intraoperativer Awareness in der Gruppe mit verblindetem Narcotrendmonitoring ermittelt wurde, könnte daraus die Annahme entstehen, dass ein EEG-prozessiertes Hypnosetiefenmonitoring die Inzidenz einer Awareness senken könnte.

Da eine Awareness jedoch sehr selten (1 Patient von 245) vorkam und diese auch nicht eindeutig als Awareness zu werten war, ist der gefundene Effekt eher als unpräzise zu werten. Dies deckt sich mit Ergebnissen einer Metanalyse aus dem Jahr 2019, in der beschrieben wurde, dass zahlreiche Studien zwar einen Trend zur Risikoreduktion einer Awareness durch pEEG-gesteuerte Narkosen fanden, die Evidenz jedoch noch zu unpräzise ist (Lewis et al. 2019).

Für die Gruppe der OPCAB-Operationen, wurde in der vorliegenden Studie kein Einfluss hinsichtlich der Verwendung eines Narcotrendmonitorings auf das Vorkommen einer Awareness festgestellt. Es konnten keine Fälle mit Verdacht auf intraoperative Wachheit eruiert

werden. Eventuell ist die niedrige Fallzahl (113 Patienten), verbunden mit dem seltenen Vorkommen einer Awareness, ein Grund für diese Ergebnisse. Andererseits könnte auch die Vermutung aufgestellt werden, dass bei Anästhesie mittels volatiler Anästhetika und der endtidalen Narkosegaskonzentrationsmessung eine per se bessere Steuerung der Narkosetiefe zu erwarten ist und damit das Narcotrendmonitoring wenig Effekt zeigt.

Lewis et al. 2019 ermittelten ebenfalls keine Evidenz für den Unterschied zwischen pEEG-gesteuerter Narkoseführung und Narkoseführung mittels endtidaler Narkosegaskonzentration. Hier scheint es bisher keinen überlegenen Vorteil zu geben.

Die DGAI empfiehlt den Einsatz von EEG-prozessierten Hypnosetiefenmessungen während kardiochirurgischer Operationen (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014). Jedoch können diese derzeit noch nicht als Standard zur Awareness-Prävention empfohlen werden- Einzelfallentscheidungen werden aber als sinnvoll erachtet (Pilge and Schneider 2013).

Für die Möglichkeit der Reduzierung einer eventuellen intraoperativer Wachheit bei Risikopatienten und während Hochrisiko-Eingriffen, wie zum Beispiel kardiochirurgischer Operationen, mittels pEEG gibt es vielversprechende Hinweise (Pilge and Schneider 2013; Punjasawadwong et al. 2014). Konsensus besteht auch über die Anwendung des pEEG-Neuromonitorings bei totalintravenöser Anästhesie (TIVA) in Kombination mit neuromuskulärer Blockade, weniger jedoch bei volatiler Anästhesieführung (Hajat et al. 2017). In Zukunft sollten weitere Studien mit größerer Fallzahl und genauer Definition der untersuchten unerwünschten Ereignisse oder intraoperativen Awareness folgen, um den Effekt des EEG-prozessierten Monitorings zur Narkosetiefenmessung auf das Vorkommen einer intraoperativen Erinnerung näher zu quantifizieren und die Evidenz zu erhöhen.

### 8.3 Limitationen der Studie

Eine Limitation der vorliegenden Studie bestand in der Monozentrität. Dies ermöglichte jedoch einen direkten Effektvergleich ohne Beeinflussung durch verschiedene anästhesiologische oder chirurgische Vorgehensweisen. Die Operationen und dazugehörigen Narkosen fanden alle in der Universitätsklinik Jena nach einem aktuell für die Klinik geltenden Standard statt. Insgesamt haben nur wenige Ärzte die Operationen durchgeführt. Einflussfaktoren, die die Systematik der Herzoperation oder auch der Narkose betreffen, konnten so minimiert werden.

Durch vorherige Vorgabe einer ausreichenden Fallzahl über die Fallzahlanalyse zeigte sich auch nach Ausschluss einiger Probanden für die Auswertung der Gesamtkohorte eine relativ hohe Fallzahl (n=245). Die statistische Beurteilbarkeit wurde jedoch für die Subgruppenanalyse der OPCAB-Patienten durch relativ geringe Fallzahlen eingeschränkt. Eine andere Methode bestünde darin, der Analyse Daten aus multizentrischen Studien zuzuführen. Hier würde allerdings der Einflussfaktor der individuellen Operations- und Narkosestrategie der jeweiligen Ärzte an Bedeutung gewinnen.

## 9. Schlussfolgerungen

Die Kernaussage der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass durch Verwendung einer EEG-prozessierten intraoperativen Hypnosetiefenmessung bei kardiochirurgischen Eingriffen über eine individualisiertere Narkosetiefe der Noradrenalinverbrauch reduziert werden konnte.

Die Reduzierung des Noradrenalinverbrauches gelang hierbei ohne vermehrte Volumensubstitution.

Die Hypothesen, dass der Einsatz eines pEEG eine schnellere Extubationszeit herbeiführen und das Vorkommen eines postoperativen Delirs reduzieren kann, wurden in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt und sollten in unabhängigen Studien untersucht werden.

Inwiefern die sekundären Endpunkte der unerwünschten Ereignisse und intraoperativen Awareness durch ein solches intraoperatives Monitoring zur Hypnosetiefenmessung effizient beeinflusst werden, muss in weiteren Studien mit größerer Fallzahl geprüft werden. In der vorliegenden Arbeit konnten nur Tendenzen möglicher Zusammenhänge abgeleitet werden.

Jedes Überwachungsverfahren weist Stärken und Schwächen auf. Ein pEEG kann nur die Teilkomponente der Hypnose überwachen (Dahaba 2005). Da keine Kontraindikationen zum Einsatz eines pEEG beschrieben wurden, kann das System also für jeden Patienten einen zusätzlichen Informationsbaustein zur patientenindividuellen Durchführung der Anästhesie liefern. Jedoch kann ein solcher Monitor keine Voraussagen über die Hypnosetiefe der Zukunft und durch technisch bedingte, zeitliche Verzögerung der Signale auch nur eingeschränkt die Hypnosetiefe der Gegenwart darstellen (Kreuzer et al. 2012). Der Narcotrendindex ändert sich im zeitlichen Verlauf sehr rasch und ist durch Artefakte anfällig (Schuller et al. 2015, Michels et al. 2017). Daher sind nicht allein der aktuelle Narcotrend-Indexwert sondern vor allem auch der zeitliche Verlauf im Trend zu beachten und im Kontext des abgebildeten Roh-EEGs zu interpretieren (Michels et al. 2017).

Die Anwendung der Geräte ist im klinischen Alltag erst nach adäquatem Training sinnvoll. Insgesamt kann ein apparatives Neuromonitoring nur so gut sein wie sein Anwender, da eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse grundlegende Kenntnisse über das Messverfahren und seine Limitationen erfordert (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 2014).

Die ideale Narkosetiefe ist ein Zustand, in dem Über- sowie Unterdosierungen von Anästhetika und der zur Narkoseführung erforderlichen Medikamente ausbleiben, damit Herzfrequenz,



sowie Blutdruck in einem für den jeweiligen Patienten individuellen optimalen Rahmen liegen (Galley und Webster 2019), das Risiko einer Volumenüber- bzw. Unterversorgung vermindert, eine verkürzte Extubationszeit ermöglicht wird, sowie das Vorkommen eines postoperativen Delirs oder intraoperativer Wachheit so niedrig wie möglich ist (Bonhomme und Hans 2007). Für die Gewährleistung dessen ist das präzise Titrieren der Anästhetika (Bonhomme und Hans 2007) unter Beachtung verschiedenster Modalitäten, wie z.B. klinischer Zeichen bestehend aus Surrogatparametern, wie Blutdruck und Herzfrequenz, aber auch endtidaler Gaskonzentration oder Kapnographie (Pilge and Schneider 2013) im Zusammenspiel mit den Werten des Monitorings zur Hypnosetiefenmessung nötig.

In aktuellen Leitlinien wird der Einsatz von pEEG-gesteuerten Neuromonitoringverfahren bei kardiochirurgischen Eingriffen empfohlen (DAS-Taskforce 2015 et al. 2015; Aldecoa et al. 2017).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie (Sponholz et al. 2020) sollen als Anreiz für zukünftige Studien zum Thema EEG-prozessiertes Neuromonitoring zur Hypnosetiefenmessung und dessen Einflüsse dienen. Bisher zeigen sich vielversprechende Hinweise auf die Möglichkeit einer für den Patienten verbesserten Narkoseführung unter Verwendung von EEG-prozessierten Systemen zur intraoperativen Hypnosetiefenmessung.

## 10. Literaturverzeichnis

- Ahmad T, Sheikh NA, Akhter N, Dar BA, Ahmad R. 2017. Intraoperative Awareness and Recall: A Comparative Study of Dexmedetomidine and Propofol in Cardiac Surgery. *Cureus*, 9(8):1542.
- Ahmed I, House CM, Nelson WB. 2009. Predictors of inotrope use in patients undergoing concomitant coronary artery bypass graft (CABG) and aortic valve replacement (AVR) surgeries at separation from cardiopulmonary bypass (CPB). *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 4(1):24.
- Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. 2014. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 43(3):326–333.
- Albert A, Ennker J. 2008. OPCAB und komplette arterielle Revaskularisation als Methoden erster Wahl: Sukzessive Beschreibung einer chirurgischen Technik. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 22(2):81–90.
- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, et al. 2017. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium: *European Journal of Anaesthesiology*, 34(4):192–214.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. 2006. Practice advisory for intraoperative awareness and brain function monitoring: a report by the american society of anesthesiologists task force on intraoperative awareness. *Anesthesiology*, 104(4):847–864.
- Andel H, Werba A. 2008. Nebenwirkungen der Beatmung. In: Oczenski W. *Atmen- Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 8. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 344-346.
- Apostolakis E, Papakonstantinou N, Koniari I. 2017. Myocardial revascularization without extracorporeal circulation; Why hasn't it convinced yet? *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 20(2):219.
- Arshi A, Lai WC, Chen JB, Bukata SV, Stavarakis AI, Zeegen EN. 2018. Predictors and Sequelae of Postoperative Delirium in Geriatric Hip Fracture Patients. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 9:21-25.

- Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, et al. 2011. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *The New England Journal of Medicine*, 365(7):591–600.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, et al. 2013. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit: *Critical Care Medicine*, 41(1):263–306.
- Bartels UE. 2017. Delir in der Kardiochirurgie. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 31(1):39–45.
- Baum J, Neumann P, Schiffmann JH, Züchner K. 2010. Respiratorentwöhnung und Extubation. In: Rathgeber J. *Grundlagen der maschinellen Beatmung: Einführung in die Beatmung für Ärzte und Pflegekräfte*. 2. aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 245.
- Baumgartner H, Cremer J, Eggebrecht H, Diegeler A, Hamm C, Welz A, Haude M, Beyersdorf F, Ince H, Walther T, et al. 2018. Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC/EACTS zum Management von Herzklappenerkrankungen. *Der Kardiologe*, 12(3):184–193.
- Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Hekmat K, Gummert J, Mohr F. 2013. Cardiac Surgery in Germany during 2012: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 62(01):005–017.
- Beckmann A, Meyer R, Lewandoski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. 2022. German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 70(5):362-376.
- Bellamy MC. 2006. Wet, dry or something else? *British Journal of Anaesthesia*, 97(6):755–757.
- Bellomo R. 2002. Fluid Resuscitation: Colloids vs. Crystalloids. *Blood Purification*, 20(3):239–242.
- Berchtold R, Bruch H-P, Keller R, Trentz O, Hrsg. 2008. *Chirurgie: mit 335 Tabellen und 343 Praxisfragen*; [Online-Zugang + interaktive Extras [www.studentconsult.de](http://www.studentconsult.de)]. 6., aktualisierte Aufl 6., aktualisierte Aufl. München Jena: Elsevier, Urban & Fischer.
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. 2001. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Medicine*, 27(5):859–864.

- Bignami E, Belletti A, Moliterni P, Frati E, Guarnieri M, Tritapepe L. 2016. Clinical practice in perioperative monitoring in adult cardiac surgery: is there a standard of care? Results from an national survey. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(3):347–365.
- Bignami E, Guarnieri M, Gemma M. 2017. Fluid management in cardiac surgery patients: pitfalls, challenges and solutions. *Minerva Anestesiologica*, 83(6):638–651.
- Bischoff P, Rundshagen I. 2011. Awareness under general anesthesia. *Deutsches Arzteblatt International*, 108(1–2):1–7.
- Bischoff P, Rundshagen I, Schneider G. 2015. Undesired awareness phenomena during general anesthesia: Evidence-based state of knowledge, current discussions and strategies for prevention and management. *Der Anaesthetist*, 64(10):732–739.
- Boesen AK, Maeda Y, Madsen MR. 2013. Perioperative fluid infusion and its influence on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: implications for prevention strategies. *Colorectal Disease*, n/a-n/a.
- Bonhomme V, Hans P. 2007. Monitoring the depth of anaesthesia: why, how and at which cost?. *Revue Medicale De Liege*, 62 Spec No:33–39.
- Boustani M, Baker MS, Campbell N, Munger S, Hui SL, Castelluccio P, Farber M, Guzman O, Ademuyiwa A, Miller D, et al. 2010. Impact and recognition of cognitive impairment among hospitalized elders. *Journal of Hospital Medicine*, 5(2):69–75.
- Boyd JH, Sirounis D, Maizel J, Slama M. 2016. Echocardiography as a guide for fluid management. *Critical Care*, 20(1):274.
- Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. 1970. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 42(6):535–542.
- Brooks Carthon JM, Jarrín O, Sloane D, Kutney-Lee A. 2013. Variations in Postoperative Complications According to Race, Ethnicity, and Sex in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(9):1499–1507.
- Brown CH, Laflam A, Max L, Lyman D, Neufeld KJ, Tian J, Shah AS, Whitman GJ, Hogue CW. 2016. The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. *The Annals of Thoracic Surgery*, 101(5):1663–1669.
- Camp SL, Stamou SC, Stiegel RM, Reames MK, Skipper ER, Madjarov J, Velardo B, Geller H, Nussbaum M, Geller R, et al. 2009. Can timing of tracheal extubation predict improved outcomes after cardiac surgery? HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia, 1(2):39–47.

- Capdevila X, Perrigault P-F, Ramonatxo M, Roustan J-P, Peray P, Prefaut C. 1998. Changes in breathing pattern and respiratory muscle performance parameters during difficult weaning: *Critical Care Medicine*, 26(1):79–87.
- Casado D, López F, Martí R. 2010. Perioperative fluid management and major respiratory complications in patients undergoing esophagectomy: Esophagectomy and fluid management. *Diseases of the Esophagus*, 23(7):523–528.
- Cascella M, Bifulco F, Viscardi D, Tracey MC, Carbone D, Cuomo A. 2016. Limitation in monitoring depth of anesthesia: a case report. *Journal of Anesthesia*, 30(2):345–348.
- Cereghetti C, Siegemund M, Schaedelin S, Fassl J, Seeberger MD, Eckstein FS, Steiner LA, Goettel N. 2017. Independent Predictors of the Duration and Overall Burden of Postoperative Delirium After Cardiac Surgery in Adults: An Observational Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(6):1966–1973.
- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. 2008. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology*, 109(4):723–740.
- Cheng DC, Karski J, Peniston C, Asokumar B, Raveendran G, Carroll J, Nierenberg H, Roger S, Mickle D, Tong J, et al. 1996. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 112(3):755–764.
- Christakis G. 1996. Impact of preoperative risk and perioperative morbidity on ICU stay following coronary bypass surgery. *Cardiovascular Surgery*, 4(1):29–35.
- Chung HS. 2014. Awareness and recall during general anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 66(5):339.
- Chung KS, Lee JK, Park JS, Choi CH. 2015. Risk factors of delirium in patients undergoing total knee arthroplasty. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 60(3):443–447.
- Corcoran T, Emma Joy Rhodes J, Clarke S, Myles PS, Ho KM. 2012. Perioperative Fluid Management Strategies in Major Surgery: A Stratified Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 114(3):640–651.
- Craven DE, Lei Y, Ruthazer R, Sarwar A, Hudcova J. 2013. Incidence and Outcomes of Ventilator-associated Tracheobronchitis and Pneumonia. *The American Journal of Medicine*, 126(6):542–549.
- Cremer J, Schöttler J, Fraund S, Schöneich F, Böning A. 2005. Stand der minimalinvasiven Herzchirurgie. *Dtsch Arztebl*, 102(16):A1137- 1141.
- Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Frasco PE, Smith LR, Thyrum EA, Hurwitz BJ, Leone BJ, et al. 1994. Jugular bulb saturation and cognitive

- dysfunction after cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 58(6):1702–1708.
- Dahaba AA. 2005. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesthesia and Analgesia*, 101(3):765–773.
- DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, et al. 2015. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *German medical science: GMS e-journal*, 13:Doc19.
- De Backer D, Foulon P. 2019. Minimizing catecholamines and optimizing perfusion. *Critical Care*, 23(S1):149.
- Dembinski R. 2021. Maschinelle Beatmung und Weaning. eMedpedia. Abgerufen am 01.03.2021, 11:44 Uhr. Berlin: Springer Medizin Verlag
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). 2014. Neuromonitoring in der Kardioanästhesie: Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) und Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 28(6):430–447.
- Doenst T, Diab M, Sponholz C, Bauer M, Färber G. 2017. The Opportunities and Limitations of Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(46):777–784.
- Dutton RC, Smith WD, Bennett HL, Archer S, Smith NT. 1998. Craniofacial electromyogram activation response: another indicator of anesthetic depth. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 14(1):5–17.
- Eckle V-S. 2017. Haben wir einen Nutzen vom intraoperativen Monitoring der Narkose-tiefe? Eckle V-S, Schneider G: Haben wir einen Nutzen vom intraoperativen Monitoring der Narkose-tiefe?, (10–2017):542–548.
- Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. 1965. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*, 26(6):756–763.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, et al. 2001. Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and

- Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA*, 286(21):2703.
- Ennker J, Zerkowski H-R, Hrsg. 2006. Risiko und Qualität in der Herzchirurgie: mit 39 Tabellen. Darmstadt: Steinkopff.
- Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, Higuera R, Del Rosario E, López D, Peiró CM, et al. 2008. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *British Journal of Anaesthesia*, 101(2):178–185.
- European Delirium Association, American Delirium Society. 2014. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Medicine*, 12(1).
- Extubationsversagen. 2017. Gottschlich B: Extubationsversagen, (6–2017):317–324.
- Flynn M, Reddy S, Shepherd W, Holmes C, Armstrong D, Lunn C, Khan K, Kendall S. 2004. Fast-tracking revisited: routine cardiac surgical patients need minimal intensive care. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 25(1):116–122.
- von der Forst M, Weiterer S, Dietrich M, Loos M, Lichtenstern C, Weigand MA, Siegler BH. 2021. [Perioperative fluid management in major abdominal surgery]. *Der Anaesthesist*, 70(2):127–143.
- Funkat A-K, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Ernst M, Hekmat K. 2012. Cardiac Surgery in Germany during 2011: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 60(06):371–382.
- Galley HF, Webster NR. 2019. Deep anaesthesia and poor outcomes: the jury is still out. *The Lancet*, 394(10212):1881–1882.
- Galyfos GC, Geropapas GE, Sianou A, Sigala F, Filis K. 2017. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery*, 66(3):937–946.
- Garg R, Malhotra H, Verma R, Jain A, Tiwari S, Singh M, Rai D. 2014. Acute confusional state/delirium: An etiological and prognostic evaluation. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(1):30.
- Ghoneim MM, Weiskopf RB. 2000. Awareness during Anesthesia. *Anesthesiology*, 92(2):597–597.
- Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. 2009. Awareness During Anesthesia: Risk Factors, Causes and Sequelae: A Review of Reported Cases in the Literature: *Anesthesia & Analgesia*, 108(2):527–535.

- Guarracino F, Habicher M, Treskatsch S, Sander M, Szekely A, Paternoster G, Salvi L, Lysenko L, Gaudard P, Giannakopoulos P, et al. 2021. Vasopressor Therapy in Cardiac Surgery—An Experts’ Consensus Statement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 35(4):1018–1029.
- Guller U, Anstrom KJ, Holman WL, Allman RM, Sansom M, Peterson ED. 2004. Outcomes of early extubation after bypass surgery in the elderly. *The Annals of Thoracic Surgery*, 77(3):781–788.
- Hajat Z, Ahmad N, Andrzejowski J. 2017. The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care. *Anaesthesia*, 72 Suppl 1:38–47.
- Hake U, Dahm M, Böning A, Massoudy P, Schmitz C, Tzanova I. 2007. Coronary Revascularization without Extracorporeal Circulation. *Dtsch Arztebl*, 104(30):A2127-32.
- Hargrave A, Bastiaens J, Bourgeois JA, Neuhaus J, Josephson SA, Chinn J, Lee M, Leung J, Douglas V. 2017. Validation of a Nurse-Based Delirium-Screening Tool for Hospitalized Patients. *Psychosomatics*, 58(6):594–603.
- Heinzelmann UM. 2016. Beurteilung und Bedeutung des EuroSCORE- Systems in Bezug auf seine Anwendbarkeit im Klinikalltag [Dissertation]. Tübingen: Eberhard Karls Universität
- Hilienhof A. 2017. Intensivmedizin: Entwöhnung vom Beatmungsgerät oft schwierig. *Dtsch Arztebl*, 156:9-10.
- Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM, et al. 2011. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 124(23):2610–2642.
- Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H. 2007. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study †. *British Journal of Anaesthesia*, 99(4):500–508.
- Huppelsberg J, Walter K. 2013. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4., aktualisierte Auflage 4., aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Inouye SK, Charpentier PA. 1996. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*, 275(11):852–857.
- Jacob M, Chappell D. 2009. Mythen und Fakten der perioperativen Infusionstherapie. *Anästh*



- Intensivmed, 50:358-376.
- Jacob M, Chappell D, Rehm M. 2007. Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet* (London, England), 369(9578):1984–1986.
- Jacob M, Chappell D, Rehm M. 2012. Intraoperatives Flüssigkeitsmanagement. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B, Hrsg. *Die Anästhesiologie*. 755–764, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;
- Jain N, Mathur PR, Khan S, Khare A, Mathur V, Sethi S. 2016. Effect of bispectral index versus end-tidal anesthetic gas concentration-guided protocol on time to tracheal extubation for halothane-based general anesthesia. *Anesthesia, Essays and Researches*, 10(3):591–596.
- Jellish WS, Leonetti JP, Buoy CM, Sincacore JM, Sawicki KJ, Macken MP. 2009. Facial nerve electromyographic monitoring to predict movement in patients titrated to a standard anesthetic depth. *Anesthesia and Analgesia*, 109(2):551–558.
- Jie H-Y. 2014. Perioperative restricted fluid therapy preserves immunological function in patients with colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42):15852.
- Karow T, Lang-Roth R. 2010. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden*. 18. Auflage. Köln: Thomas Karow, 12.
- Karow T, Lang-Roth R. 2019. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*: 2020. 28. Auflage. Köln: Thomas Karow, 11.
- Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Große J, Schirmer U. 2007. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(3):347–358.
- Kim CS, Oak CY, Kim HY, Kang YU, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kweon S-S, Kim SW. 2013. Incidence, Predictive Factors, and Clinical Outcomes of Acute Kidney Injury after Gastric Surgery for Gastric Cancer. *PLoS ONE*, 8(12):e82289.
- Kim M, Brady JE, Li G. 2014. Variations in the Risk of Acute Kidney Injury Across Intraabdominal Surgery Procedures. *Anesthesia & Analgesia*, 119(5):1121–1132.
- Koch T und Geldner G. 2016. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. zu personellen, räumlichen, apparativen und organisatorischen Voraussetzungen sowie zu Anforderungen bei der Erbringung von Anästhesieleistungen bei herzchirurgischen und interventionellen kardiologischen

- Eingriffen. *Anästhesiologie Intensivmedizin*, 57:1-4.
- Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C, Gastmeier P. 2010. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Medicine*, 36(6):971–978.
- Konrad FM, Kramer KM, Schroeder TH, Stubbig K. 2011. Anästhesie bei bariatrischer Chirurgie. *Anästhesist*, 60: 607-16.
- Konstantakos AK, Lee JH. 2000. Optimizing timing of early extubation in coronary artery bypass surgery patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 69(6):1842–1845.
- Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Strzelbicka M, Brykczyński M, Rotter I, Żukowski M. 2018. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (>=65 years) and very elderly (>=80 years) patients. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 13:1061–1070.
- Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. 2003. Narcotrend Monitoring Allows Faster Emergence and a Reduction of Drug Consumption in Propofol–Remifentanyl Anesthesia. *Anesthesiology*, 99(1):34–41.
- Kreuzer M, Zanner R, Pilge S, Paprotny S, Kochs EF, Schneider G. 2012. Time delay of monitors of the hypnotic component of anesthesia: analysis of state entropy and index of consciousness. *Anesthesia and Analgesia*, 115(2):315–319.
- Lang H. 2020. *Beatmung für Einsteiger: Theorie und Praxis für die Gesundheits- und Krankenpflege*. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage 3., aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer.
- Larsen R. 2016. *Herzchirurgie. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 351–370, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;
- Larsen R. 2017. *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 9., aktualisierte und überarbeitete Auflage 9., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer.
- Lazar HL, Fitzgerald CA, Ahmad T, Bao Y, Colton T, Shapira OM, Shemin RJ. 2001. Early discharge after coronary artery bypass graft surgery: Are patients really going home earlier? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 121(5):943–950.
- Lechat J-P, Van der Linden P. 2019. Fluid therapy in the intraoperative setting. *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis*, 58(4):408–411.

- Lewis SR, Pritchard MW, Fawcett LJ, Punjasawadwong Y. 2019. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9:CD003843.
- London MJ, Shroyer AL, Jernigan V, Fullerton DA, Wilcox D, Baltz J, Brown JM, MaWhinney S, Hammermeister KE, Grover FL. 1997. Fast-track cardiac surgery in a Department of Veterans Affairs patient population. *The Annals of Thoracic Surgery*, 64(1):134–141.
- Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrian BR. 1990. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Critical Care Medicine*, 18(7):728–733.
- Luginbühl M, Wüthrich S, Petersen-Felix S, Zbinden AM, Schnider TW. 2003. Different benefit of bispectral index (BIS™) in desflurane and propofol anesthesia: BIS monitoring with desflurane and propofol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(2):165–173.
- Marjanovic G, Villain C, Juettner E, Hausen A zur, Hoepfner J, Hopt UT, Drognitz O, Obermaier R. 2009. Impact of Different Crystalloid Volume Regimes on Intestinal Anastomotic Stability. *Annals of Surgery*, 249(2):181–185.
- Mashour GA, Orser BA, Avidan MS. 2011. Intraoperative awareness: from neurobiology to clinical practice. *Anesthesiology*, 114(5):1218–1233.
- Matt P, Bernet F, Zerkowski HR. 2005. Herzchirurgie im fortgeschrittenen Lebensalter. *Dtsch Arztebl*, 102(15): A1056- 1060.
- Meier J, Pauker N. 2019. Perioperative Überwachung des Volumenstatus. Pauker N, Meier J: Perioperative Überwachung des Volumenstatus, (5–2019):255–264.
- Messina AG, Wang M, Ward MJ, Wilker CC, Smith BB, Vezina DP, Pace NL. 2016. Anaesthetic interventions for prevention of awareness during surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10:CD007272.
- Michels P, Bräuer A, Bauer M, Söhle M. 2017. Neurophysiologisches Monitoring bei operativen Eingriffen. *Der Anaesthesist*, 66(9):645–659.
- Morimatsu H, Uchino S, Chung J, Bellomo R, Raman J, Buxton B. 2003. Norepinephrine for hypotensive vasodilatation after cardiac surgery: impact on renal function. *Intensive Care Medicine*, 29(7):1106–1112.
- Mosk C, Mus M, Vroemen J, van der Ploeg T, Vos D, Elmans L, van der Laan L. 2017. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 12:421–430.

- Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L. 2007. Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *British Journal of Anaesthesia*, 98(6):746–755.
- Müller M. 2018. *Chirurgie: für Studium und Praxis: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen*. 14. Auflage, Jahrgang 2018/2019. 14. Auflage, Jahrgang 2018/2019. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste.
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. 2004. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 363(9423):1757–1763.
- Myles PS, Andrews S, Nicholson J, Lobo DN, Mythen M. 2017. Contemporary Approaches to Perioperative IV Fluid Therapy. *World Journal of Surgery*, 41(10):2457–2463.
- Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, et al. 2018. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *New England Journal of Medicine*, 378(24):2263–2274.
- Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. 1999. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 16(1):9–13.
- Navarro LHC, Bloomstone JA, Auler JOC, Cannesson M, Rocca GD, Gan TJ, Kinsky M, Magder S, Miller TE, Mythen M, et al. 2015. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioperative Medicine*, 4(1):3.
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, et al. 2019. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40(2):87–165.
- Nickalls RWD, Mahajan RP. 2010. Awareness and anaesthesia: think dose, think data. *British Journal of Anaesthesia*, 104(1):1–2.
- Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen C-J. 2014. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology*, 120(5):1098–1108.
- Nishida T, Sonoda H, Oishi Y, Tanoue Y, Nakashima A, Shiokawa Y, Tominaga R. 2014. The novel EuroSCORE II algorithm predicts the hospital mortality of thoracic aortic surgery in 461 consecutive Japanese patients better than both the original additive and logistic EuroSCORE algorithms. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, 18(4):446–450.

- Nishimura K, Yokoyama K, Yamauchi N, Koizumi M, Harasawa N, Yasuda T, Mimura C, Igita H, Suzuki E, Uchiide Y, et al. 2016. Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: A single-center study in Japan. *Heart & Lung*, 45(1):15–20.
- Nitzschke R, Wilgusch J, Kersten JF, Trepte CJ, Haas SA, Reuter DA, Goepfert MS. 2014. Bispectral index guided titration of sevoflurane in on-pump cardiac surgery reduces plasma sevoflurane concentration and vasopressor requirements: A prospective, controlled, sequential two-arm clinical study. *European Journal of Anaesthesiology*, 31(9):482–490.
- Oczenski W, Hrsg. 2008. *Atmen – Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. achter 8. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Okita Y. 1999. Early and long-term results of surgery for aneurysms of the thoracic aorta in septuagenarians and octogenarians. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 16(3):317–323.
- O’Neal JB, Shaw AD. 2016. Predicting, preventing, and identifying delirium after cardiac surgery. *Perioperative Medicine*, 5(1).
- Ono M, Joshi B, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Baumgartner W, Hogue CW. 2012. Risks for impaired cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass and postoperative stroke. *British Journal of Anaesthesia*, 109(3):391–398.
- Overgaard CB, Dzavík V. 2008. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*, 118(10):1047–1056.
- Patel N, Bagan B, Vadera S, Maltenfort MG, Deutsch H, Vaccaro AR, Harrop J, Sharan A, Ratliff JK. 2007. Obesity and spine surgery: relation to perioperative complications. *Journal of Neurosurgery. Spine*, 6(4):291–297.
- Pérez-Ros P, Martínez-Arnau F. 2019. Delirium Assessment in Older People in Emergency Departments. A Literature Review. *Diseases*, 7(1):14.
- Pilge S, Schneider G. 2013. Awareness - Klinische Relevanz. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 48(01):48–56.
- Pollard RJ, Coyle JP, Gilbert RL, Beck JE. 2007. Intraoperative awareness in a regional medical system: a review of 3 years’ data. *Anesthesiology*, 106(2):269–274.
- Psyhyrembel W, Hildebrandt H, Dornblüth O, Hrsg. 1994. *Medizinisches Wörterbuch: mit 268 Tabellen*. Sonderausg. Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch, 257. Aufl Sonderausg. Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch, 257. Aufl. Hamburg: Nikol Verl.-Ges.

- Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. 2014. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6):CD003843.
- Punjasawadwong Y, Chau-in W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-on P. 2018. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(10).
- Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. 2015. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I. *Anesthesiology*, 123(4):937–960.
- Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, Leimbach ME, et al. 2004. Off-Pump vs Conventional Coronary Artery Bypass Grafting: Early and 1-Year Graft Patency, Cost, and Quality-of-Life Outcomes: A Randomized Trial. *JAMA*, 291(15):1841.
- Radovanovic D, Radovanovic Z. 2011. Awareness during general anaesthesia--implications of explicit intraoperative recall. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 15(9):1085–1089.
- Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. 2013. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia*, 110:i98–i105.
- Rathgeber J, Hrsg. 2010. *Grundlagen der maschinellen Beatmung: Einführung in die Beatmung für Ärzte und Pflegekräfte*. zweiter 2. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. 2017. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*, 45(3):486–552.
- Rieß F-C, Kammin U, Liehn M, von Essen B, Urbans A, Hansen L. 2011. Kardiochirurgie. In: Liehn M, Steinmüller L, Döhler JR, Hrsg. *OP-Handbuch*. 337–379, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;
- Roques F. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 15(6):816–823.
- Roques F. 2003. The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal*, 24(9):882.

- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, et al. 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 15(6):816–822; discussion 822-823.
- Rosenthal MH. 1999. Intraoperative fluid management--what and how much? *Chest*, 115(5 Suppl):106S-112S.
- Royse CF, Royse AG, Soeding PF. 1999. Routine immediate extubation after cardiac operation: a review of our first 100 patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 68(4):1326–1329.
- Rundshagen I. 2009. Awareness during general anaesthesia. *Anästhesiologie Intensivmedizin*, 50:296-308.
- Ryan DJ, O'Regan NA, Caoimh RÓ, Clare J, O'Connor M, Leonard M, McFarland J, Tighe S, O'Sullivan K, Trzepacz PT, et al. 2013. Delirium in an adult acute hospital population: predictors, prevalence and detection. *BMJ Open*, 3(1):e001772.
- Ryan TA, Rady MY, Bashour CA, Leventhal M, Lytle B, Starr NJ. 1997. Predictors of Outcome in Cardiac Surgical Patients With Prolonged Intensive Care Stay. *Chest*, 112(4):1035–1042.
- Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, Schroeder ME, Marshall JC, Vincent J-L. 2017. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Critical Care Medicine*, 45(3):386–394.
- Salih E. 2016. Bedeutung der etablierten Risikoscores „The Society of Thoracic Surgeons“ und „EuroSCORE“ sowie des präoperativen Hämoglobins für die Prognose des interventionellen und operativen Aortenklappenersatzes [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller- Universität
- Samuelsson P, Brudin L, Sandin RH. 2007. Late psychological symptoms after awareness among consecutively included surgical patients. *Anesthesiology*, 106(1):26–32.
- Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. 2000. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *The Lancet*, 355(9205):707–711.
- Scandroglio AM, Finco G, Pieri M, Ascari R, Calabrò MG, Taddeo D, Isella F, Franco A, Musu M, Landoni G, et al. 2015. Cardiac surgery in 260 octogenarians: a case series. *BMC anesthesiology*, 15:15.
- Schneider G. 2003. Intraoperative Wachheit. *Zeitschrift für Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 38(2):75–84.

- Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. 2015. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *British Journal of Anaesthesia*, 115 Suppl 1:i95–i103.
- Segal-Gidan F. 2017. Postoperative confusion in older adults. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 30(4):12–16.
- Serfontein L. 2010. Awareness in cardiac anesthesia: Current Opinion in Anaesthesiology, 23(1):103–108.
- Silbert BS, Santamaria JD, O'Brien JL, Blyth CM, Kelly WJ, Molnar RR. 1998. Early Extubation Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Chest*, 113(6):1481–1488.
- Simmons JW, Dobyns JB, Paiste J. 2018. Enhanced Recovery After Surgery. *Surgical Clinics of North America*, 98(6):1185–1200.
- Sirio CA, Martich GD. 1999. Who goes to the ICU postoperatively? *Chest*, 115(5 Suppl):125S–129S.
- Slooter AJC. 2017. Delirium, what's in a name? *British Journal of Anaesthesia*, 119(2):283–285.
- Smith TO, Cooper A, Peryer G, Griffiths R, Fox C, Cross J. 2017. Factors predicting incidence of post-operative delirium in older people following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis: Predictors of delirium post-hip fracture surgery. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 32(4):386–396.
- Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. 2015. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC anesthesiology*, 15:61.
- Spieth PM, Koch T, Gama de Abreu M. 2014. Approaches to ventilation in intensive care. *Dtsch Arztebl Int*, 111:714-20.
- Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. 2014. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany--results from a postal survey. *PloS One*, 9(8):e103996.
- Sponholz C, Schuwirth C, Koenig L, Hoyer H, Coldewey SM, Schelenz C, Doenst T, Kortgen A, Bauer M. 2020. Intraoperative reduction of vasopressors using processed electroencephalographic monitoring in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 34(1):71–80.
- Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. 2009. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Medicine*, 35(7):1276–1280.



- St. André AC, DelRossi A. 2005. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery: *Critical Care Medicine*, 33(9):2082–2093.
- Steiner LA. 2017. Postoperative delirium guidelines: The greater the obstacle, the more glory in overcoming it. *European Journal of Anaesthesiology*, 34(4):189–191.
- Suter PM. 1993. Komplikationen der maschinellen Beatmung. In: Benzer H, Burchardi H, Larsen R, Suter PM, Hrsg. *Intensivmedizin*. 438–445, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg;
- Tekindur S, Yetim M, Kilickaya O. 2018. Timing of Extubation After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 32(2):e35.
- Thacker JKM, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen M (Monty) G. 2016. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Annals of Surgery*, 263(3):502–510.
- Timmerkamp P. 2014. Vergleich der durch EuroScore prognostizierten mit der beobachteten Mortalität von aortokoronaren Bypass-Operationen [Dissertation]. Gießen: Justus-Liebig- Universität
- Tjan TDT, Kondruweit M, Scheld HH, Asfour B, Berendes E, Deng MC. 1999. Risikostratifizierung in der Herzchirurgie. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 13:57-66.
- Trabold B, Metterlein T. 2014. Postoperative Delirium: Risk Factors, Prevention, and Treatment. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 28(5):1352–1360.
- Tse L, K.W. Schwarz S, B. Bowering J, L. Moore R, D. Burns K, M. Richford C, A. Osborn J, M. Barr A. 2012. Pharmacological Risk Factors for Delirium after Cardiac Surgery: A Review. *Current Neuropharmacology*, 10(3):181–196.
- Vail E, Gershengorn HB, Hua M, Walkey AJ, Rubenfeld G, Wunsch H. 2017. Association Between US Norepinephrine Shortage and Mortality Among Patients With Septic Shock. *JAMA*, 317(14):1433.
- Van Aken H, Reinhart K, Welte T, Weigand M. 2014. 4.8 Katcholamine und vasoaktive Substanzen in: van Aken H, Reinhart K, Welte T, Weigand M. *Intensivmedizin*. dritte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 123-125.
- Vlisides PE, Avidan MS. 2020. Deep anaesthesia. *Lancet (London, England)*, 396(10252):666.
- Wappler F. 2015. Präoperative Evaluation des kardiopulmonalen Risikopatienten – aktuelles Wissen für Anästhesisten, Refresher Course Nr. 41. *Anästh Intensivmed- online- Info*, 56: 17-29.

- Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J. 2006. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia*, 61(10):938–942.
- Weissman C. 1999. Pulmonary function after cardiac and thoracic surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 88(6):1272–1279.
- Welch C, Jackson TA. 2018. Can delirium research activity impact on routine delirium recognition? A prospective cohort study. *BMJ open*, 8(10):e023386.
- Welte M, Saugel B, Reuter DA. 2020. Perioperatives Blutdruckmanagement: Was ist der optimale Druck? *Der Anaesthesist*, 69(9):611–622.
- White PF, Ma H, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Kariger R. 2004. Does the use of electroencephalographic bispectral index or auditory evoked potential index monitoring facilitate recovery after desflurane anesthesia in the ambulatory setting? *Anesthesiology*, 100(4):811–817.
- Wildes TS, Winter AC, Maybrier HR, Mickle AM, Lenze EJ, Stark S, Lin N, Inouye SK, Schmitt EM, McKinnon SL, et al. 2016. Protocol for the Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes (ENGAGES) study: a pragmatic, randomised clinical trial. *BMJ Open*, 6(6):e011505.
- Wilhelm W et al. 2018. *Praxis der Anästhesiologie*. 1. Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 141-144.
- Wrzosek A, Jakowicka-Wordliczek J, Zajaczkowska R, Srednicki WT, Jankowski M, Bala MM, Swierz MJ, Polak M, Wordliczek J. 2019. Perioperative restrictive versus goal-directed fluid therapy for adults undergoing major non-cardiac surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12:CD012767.
- Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R, on behalf of the Guideline Development Group. 2010. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ*, 341(jul28 2):c3704–c3704.
- Yuan J, Sun Y, Pan C, Li T. 2017. Goal-directed fluid therapy for reducing risk of surgical site infections following abdominal surgery – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*, 39:74–87.

## 11. Anhang

### 11.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Änderung stilisierter EEG-Muster der frontalen EEG- Elektrode mit zunehmender Anästhesietiefe (Wildes et al. 2016).....	12
Abbildung 2: Beziehung zwischen applizierter Flüssigkeitsmenge und unerwünschten Ereignissen (Bellamy 2006; Thacker et al. 2016).....	26
Abbildung 3: Rekrutierungsdiagramm NarcoHeart-Studie gemäß Sponholz et al. 2020.....	50
Abbildung 4: graphische Veranschaulichung der Verteilung der kumulativ verabreichten Noradrenalinindosis in $\mu\text{g}/\text{kg}$ zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs. ....	54
Abbildung 5: Streudiagramm der Cook-Distanz für den Noradrenalinverbrauch des Gesamtpatientenkollektivs der NarcoHeart-Studie.....	56
Abbildung 6: Vergleich der Extubationszeiten für Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs.....	60
Abbildung 7: Anzahl der Patienten nach Randomisierung der Kontroll- und Interventionsgruppe in Operationen ohne (OPCAB) und mit Verwendung der Herz- Lungen-Maschine (HLM).....	64
Abbildung 8: Veranschaulichung der kumulativ verabreichten Noradrenalinindosis in $\mu\text{g}/\text{kg}$ für Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB-Patienten.....	66
Abbildung 9: Streudiagramm der Cook-Distanz für den Noradrenalinverbrauch der OPCAB-Patienten der NarcoHeart-Studie.....	67
Abbildung 10: Übersicht über die Extubationszeiten für die OPCAB-Patienten der Kontroll- und Interventionsgruppe.....	71

### 11.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren laut EuroScore (Ennker and Zerkowski 2006, Salih 2016).....	18
Tabelle 2: Dosierungsanweisungen für Kontroll- und Interventionsgruppe.....	51
Tabelle 3: Patientencharakteristika und Beschreibung der koronar- arteriellen Operationen für Kontroll- und Interventionsgruppe.....	53
Tabelle 4: Ergebnisse der univariablen und multivariablen linearen Regression für das Gesamtpatientenkollektiv für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (unter Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussfaktoren).....	55
Tabelle 5: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mittels univariabler und multivariabler linearer Regression für die Subgruppen I und II des Gesamtkollektivs für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen, sowie weiterer Einflussfaktoren.....	57
Tabelle 6: Übersicht über als Bolusinjektion und Perfusor verabreichte Katecholamine und vasodilatative Substanzen für Kontroll- und Interventionsgruppe.....	58
Tabelle 7: Häufigkeiten eines Delirs in der Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs.....	61
Tabelle 8: Häufigkeiten der Delirformen für Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs.....	61
Tabelle 9: Vorkommen unerwünschter Ereignisse in Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs.....	62

Tabelle 10: Auswertung Brice-Fragebogen für Kontroll- und Interventionsgruppe des Gesamtkollektivs .....	63
Tabelle 11: Patientencharakteristika für Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB-Operationen .....	65
Tabelle 12: Ergebnisse der univariablen und multivariablen linearen Regression für die OPCAB-Patienten für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen, sowie weiterer Einflussfaktoren .....	67
Tabelle 13: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen mittels univariabler und multivariabler linearer Regression für die Subgruppen I und II der OPCAB-Patienten für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen, sowie weiterer Einflussfaktoren .....	68
Tabelle 14: Übersicht über als Bolusinjektion und Perfusor verabreichte Katecholamine für Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB- Subgruppe.....	69
Tabelle 15: Vergleich der Häufigkeiten des Delirs und der Delirformen in Kontroll- und Interventionsgruppe für die OPCAB- Operationen.....	72
Tabelle 16: Vorkommen unerwünschter Ereignisse in Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB Subgruppenanalyse .....	73
Tabelle 17: Auswertung des Brice- Fragebogens für Kontroll- und Interventionsgruppe der OPCAB- Patienten .....	73

### 11.3 Brice- Fragebogen

## NARCOHEART

### Awareness-Score nach Brice (Freitext, bitte vor Verlegung erheben):

1. Was ist das Letzte, an das Sie sich erinnern, bevor Sie eingeschlafen sind?  
\_\_\_\_\_
2. Was ist das Erste, an das Sie sich erinnern, nachdem Sie wieder aufgewacht sind?  
\_\_\_\_\_
3. Erinnern Sie sich an etwas zwischen diesen Zeitpunkten?  
\_\_\_\_\_
4. Hatten Sie Träume während Ihrer Operation? Wenn ja - angenehm oder unangenehm?  
\_\_\_\_\_
5. Was war das Unangenehmste im Zusammenhang mit Ihrer Operation?  
\_\_\_\_\_

### Bemerkungen:

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ Name: \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_

# 11.4 Einverständniserklärung



## Universitätsklinikum Jena

### Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. K. Reinhart

Erlanger Allee 101 | 07747 Jena  
Tel./Fax: (0 36 41) 9-32 31 01/02

Das Universitätsklinikum Jena ist zertifiziert nach  
DIN EN ISO 9001.

Universitätsklinikum Jena - Postfach 07740 Jena  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

### EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

**Studie:** Einfluss der intraoperativen zielgerichteten EEG prozessierten Hypnosetiefemessung auf den intraoperativen Katecholaminbedarf in Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen – eine Interventionsstudie am UKJ

**Akronym:** NarcoHeart

- Ich bestätige, dass ich das Informationsblatt (Version 1.1) für die oben genannte Studie gelesen und verstanden habe.
- Ich hatte die Gelegenheit Fragen zu stellen.
- Ich habe verstanden, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen von meiner Einwilligung zurücktreten kann, ohne dass meine medizinische Versorgung davon beeinflusst wird.
- Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten/Studiendaten und ihrer pseudonymisierten Weitergabe einverstanden bin.
- Ich stimme der Teilnahme an der oben genannten Studie zu.

.....  
Name des Patienten                      Datum                      Unterschrift des Patienten

.....  
Aufklärender Arzt                      Datum                      Unterschrift des Arztes

Ein Exemplar für den Patienten/die Patientin, ein Exemplar für die Studienunterlagen

#### Sektion Anästhesiologie

**Leiter:**  
Prof. Dr. med. Michael Bauer  
michael.bauer@med.uni-jena.de  
Telefon: (0 36 41) 9-32 31 11

**Anästhesie- /  
Prämedikationsambulanz**  
Telefon: (0 36 41) 9-32 31 59  
Montag bis Freitag:  
08:00 Uhr bis 16:00 Uhr

#### Sektion Intensivmedizin

**Leiter:**  
Prof. Dr. med. Konrad Reinhart  
konrad.reinhart@med.uni-jena.de

**Leitstelle Intensiv**  
Telefon: (0 36 41) 9-32 22 70/71  
**Anmeldung**  
Montag bis Freitag:  
08:45 Uhr bis 17:00 Uhr  
Wochenende und an Feiertagen:  
08:45 Uhr bis 17:00 Uhr

#### Sektion Schmerztherapie

**Leiter:**  
apl. Prof. Dr. med. Winfried Meißner  
winfried.meissner@med.uni-jena.de  
Ambulanz: (0 36 41) 9-32 33 50

**Öffnungszeiten**  
Montag bis Freitag:  
8:30 Uhr bis 15:00 Uhr

#### FB Notfallmedizin

**Leiter:**  
PD Dr. med. Johannes Winning  
johannes.winning@med.uni-jena.de  
Telefon: (0 36 41) 9-32 31 01

#### FB Experimentelle Anästhesie

**Leiter:**  
PD Dr. rer.nat. Ralf A. Claus  
ralf.claus@med.uni-jena.de  
Telefon: (0 36 41) 9-32 58 60

#### Interdisziplin. Schmerztherapie Tagesklinik

**Leitung:**  
apl. Prof. Dr. med. Winfried Meißner  
Prof. Dr. med. Ulrich Smolenski  
Institut für Physiotherapie  
Telefon: (0 36 41) 9-32 31 50  
Telefax: (0 36 41) 9-32 33 37  
Schmerztaeslinik@med.uni-jena.de

Bachstraße 18 · 07743 Jena · Telefon 03641 93 00  
Internet: www.uniklinikum-jena.de  
Gerichtsstand Jena  
USt-IdNr. DE 150545777  
Bankverbindung: Sparkasse Jena · BLZ 830 530 30 · Konto 221  
IBAN: DE97 8305 3030 0000 0002 21  
BIC: HELADEF1JEN

Universitätsklinikum Jena · Körperschaft des öffentlichen Rechts  
als Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Verwaltungsratsvorsitzender: Staatssekretär Markus Hoppe  
Kaufmännischer Vorstand und Sprecherin  
des Klinikumsvorstandes: Dr. Brunhilde Seidel-Kwem  
Medizinischer Vorstand: Dr. Jens Maschmann  
Wissenschaftlicher Vorstand: Prof. Dr. Klaus Benndorf

# 11.5 Intraoperative Visite

## NARCOHEART

Patientenaufkleber

Randomisierung	<input type="radio"/> mit Narcotrendmonitoring
	<input type="radio"/> ohne Narcotrendmonitoring

### Vor-Narkoseeinleitung:

Prämedikation erhalten:  ja  nein    Midazolam:  3,75 mg  7,5 mg    Sonstiges: \_\_\_\_\_  
 Oxazepam:  10 mg  \_\_\_\_\_

CAM-ICU \*:  Delir  kein Delir

Nu-Desc \*\*: \_\_\_\_\_    Narcotrendwert: \_\_\_\_\_ Wert zwischen 0 - 100

HB [mmol/l] \_\_\_\_\_    Herzrhythmus:  SR  AA  Anderer: \_\_\_\_\_

### Einleitmedikation:

Propofol: \_\_\_\_\_ mg    Midazolam: \_\_\_\_\_ mg

Sufentanil: \_\_\_\_\_ µg

Pancuronium: \_\_\_\_\_ mg    Rocuronium: \_\_\_\_\_ mg

Sonstiges: \_\_\_\_\_

Sonstiges: \_\_\_\_\_

### Volumen-, Blut- und Gerinnungspräparate (gesamte OP):

Ringerlaktat: \_\_\_\_\_ ml    Bei angefangenen Flaschen Menge schätzen, z.B. 200 ml

Erythrozyten: \_\_\_\_\_ Stck    Wenn keine Gerinnungspräparate, dann „0“ eintragen

FFP: \_\_\_\_\_ ml    PPSB: \_\_\_\_\_ IE

Fibrinogen: \_\_\_\_\_ g    F-XIII: \_\_\_\_\_ IE

Sonstiges: \_\_\_\_\_

Sonstiges: \_\_\_\_\_

### Intraoperative Medikation (gesamte OP):

P-Sufentanil (5µg/ml), kumulative Dosis (ml) \_\_\_\_\_ **Am fm-Monitor ablesen !**

P-Noradrenalin (20µg/ml), kumulative Dosis (ml) \_\_\_\_\_ **Am fm-Monitor ablesen !**

P-Propofol (20mg/ml), kumulative Dosis (ml) \_\_\_\_\_ **Am fm-Monitor ablesen !**

Ephedrin	_____ mg	Noradrenalin, Notfallspritze	_____ µg
Milrinon	_____ mg	Milrinon Perfusor 10mg/50ml:	_____ ml/h
Suprarenin	_____ µg	Suprarenin Perfusor 1mg/50ml:	_____ ml/h
Vasopressin	_____ IE	Vasopressin Perfusor 20IE/20ml:	_____ ml/h
Urapidil	_____ mg	Nitro	_____, _____ mg

Intraoperativ HLM ?  ja  nein

HLM-Dauer \_\_\_\_\_ Min.    Durchgeführte OP: \_\_\_\_\_

Aortenklemmzeit \_\_\_\_\_ Min.    \_\_\_\_\_

\* Hilfe zum Ausfüllen der CAM-ICU auf Seite 7  
 \*\* Hilfe zum Ausfüllen des Nu-Desc auf Seite 7



## 11.7 SOP

SOP 2015/16	
Sufentanil	
Einleitung, in $\mu\text{g}/\text{kg KG}$	bis 1,0
Aufrechterhaltung, in $\mu\text{g}/\text{kg KG/h}$	0,7-1,0
Propofol	
Einleitung, in $\text{mg}/\text{kg KG}$	bis 2,0
Aufrechterhaltung, in $\text{mg}/\text{kg KG/h}$	5,0
Sevoflurane, in MAC	0,5-1,0
Noradrenalingabe oder Volumen Challenge bis mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), in mmHg	$\geq 65$
Muskelrelaxation (ggf. Nachrelaxation):	
Pancuronium bei normaler Nierenfunktion, in $\text{mg}/\text{kg}$	0,1
Rocuronium bei Niereninsuffizienz, in $\text{mg}/\text{kg}$	0,5-1,0



## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. A. Kortgen, PD Dr. med. Christoph Sponholz, Frau Miriam Kesselmeier,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

10.10.2023  
Ort, Datum

L. König  
Unterschrift des Verfassers

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen Beteiligten bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Betreuer PD Dr. med. Christoph Sponholz für seine Unterstützung. Ich danke für die Überlassung des Themas und zahlreiche Anregungen während der Erstellung der Arbeit. Während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation stand mir Herr PD Dr. med. Christoph Sponholz als Ansprechpartner zur Seite. Besonders hervorzuheben war die ständige Erreichbarkeit und schnelle Hilfe bei allen Problemen.

Weiterhin gilt mein Dank den Ärzt/-innen der Klinik Anästhesiologie und Intensivmedizin, sowie den Mitarbeitern der Intensivstationen und der Prämedikationsambulanz für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten, Zuarbeit der intraoperativen Daten und Sammlung der Protokolle.

Außerdem gilt mein Dank Frau Miriam Kesselmeier, die mich vor allem bei der statistischen Bearbeitung stets durch zügige und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinem Ehemann Christian König und meinen Eltern für die Motivation und zahlreichen Gespräche danken.