

**Bilateraler bispektraler Index und Delir in der Kardiochirurgie:
Elektroencephalographische Untersuchungen zur Früherkennung
eines postoperativen Delirs bei kardiochirurgischen Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Alexander Dittmann
aus Marburg
2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. M. C. Söhle
2. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.08.2015

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. A. Hoeft

Für meine Patienten

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
1.1 Einführung.....	12
1.2 Definition	12
1.3 Bedeutung und Prognose.....	13
1.4 Inzidenz.....	15
1.5 Risikofaktoren.....	16
1.6 Pathophysiologie	18
1.7 Einfluss der extrakorporalen Zirkulation	20
1.8 Einteilung in Subtypen.....	21
1.9 Diagnose und Symptome	22
1.10 Differentialdiagnose.....	23
1.11 Therapie und Prävention	24
1.12 Intradelirante elektroencephalographische Veränderungen	27
1.13 BIS-Monitoring und Delir	28
1.14 Ziele der Studie	29
2. Material und Methode	31
2.1 Patientenkollektiv	31
2.2 Studiendesign.....	31

2.2.1	Zeitabschnitte der Datenaufzeichnung	34
2.3	Anästhesiologische Maßnahmen	35
2.4	Bispektraler Index und BIS VISTA Bilateral Monitoring System	36
2.4.1	Einführung Bispektraler Index™ (BIS).....	36
2.4.2	Algorithmus zur Berechnung des BIS.....	37
2.4.3	Burst Suppression und Suppression Ratio	40
2.4.4	Asymmetrie im BIS.....	41
2.4.5	Bispektraler Index in der Anästhesie	42
2.4.6	Limitationen und Störfaktoren des BIS-Monitoring	45
2.4.7	BIS VISTA Bilateral Monitoring System.....	46
2.5	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).....	46
2.6	Intensivmedizinische Scores	50
2.6.1	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)	50
2.6.2	Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)	51
2.6.3	Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28)	52
2.7	Charlson Comorbidity Index (CCI).....	52
2.8	Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Scale (ADCS-MCI-ADL).....	53
2.9	Mortalität	54
2.10	Statistische Auswertung	54

3. Ergebnisse	56
3.1 Patientenkollektiv, Gruppeneinteilung, Inzidenz.....	56
3.2 Operationsverfahren und Kardiooplegie.....	57
3.3 Mortalität	58
3.4 OP-Dauer	58
3.5 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	59
3.6 Häufigkeitsverteilung der Subtypen des Delirs	60
3.7 Präoperative BIS-Daten am Vortag und kurz vor der Einleitung	60
3.8 Intraoperative BIS-Werte und Asymmetrie	61
3.9 Intraoperative Suppression Ratio	67
3.10 BIS-Werte auf der Intensivstation.....	72
3.10.1 BIS während der ersten sechs Stunden auf der Intensivstation	72
3.10.2 Sedierungsphase auf der Intensivstation	72
3.10.3 Zeitraum nach der Extubation bis zur Entlassung	73
3.10.4 Intensivstation-Phase zusammengefasst	74
3.11 Perioperative Vitalparameter	78
3.11.1 Sauerstoffsättigung	78
3.11.2 Arterieller Blutdruck	80
3.11.3 Herzfrequenz und Temperatur	84
3.12 Postoperativer Glasgow-Coma-Scale und APACHE-II-Score	86
3.13 SAPS und TISS.....	86
3.14 Charlson Comorbidity Index (CCI).....	87

3.15	ADCS-MCI-ADL-Befragung.....	87
4.	Diskussion.....	88
4.1	Patientenkollektiv	88
4.2	Inzidenz des Delirs	89
4.3	Operationsverfahren und Kardioplegie.....	90
4.4	Mortalität	91
4.5	OP-Dauer	91
4.6	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	92
4.7	Häufigkeitsverteilung der Subtypen des Delirs	92
4.8	Präoperative BIS-Daten am Vortag und kurz vor der Einleitung	93
4.9	Intraoperative BIS-Werte und Asymmetrie	94
4.10	Intraoperative Suppression Ratio	97
4.11	BIS-Werte auf der Intensivstation.....	101
4.12	Perioperative Vitalparameter	104
4.12.1	Sauerstoffsättigung	104
4.12.2	Arterieller Blutdruck	105
4.12.3	Herzfrequenz und Temperatur	105
4.13	Postoperativer Glasgow-Coma-Scale und APACHE-II-Score	106
4.14	SAPS und TISS.....	106
4.15	Charlson Comorbidity Index (CCI).....	107
4.16	ADCS-MCI-ADL-Befragung.....	108
4.17	Limitationen und Einschränkungen der vorliegenden Studie.....	109

4.17.1	Durchführbarkeit.....	109
4.17.2	Allgemeine Einschränkungen der Aussagekraft.....	110
4.17.3	CAM-ICU als Diagnosemethode	111
4.17.4	BIS-Monitoring.....	112
4.18	Schlussfolgerung und Bewertung.....	113
4.19	Zukünftige Untersuchungen	116
5.	Zusammenfassung	118
6.	Anhang	120
7.	Tabellenverzeichnis.....	128
8.	Abbildungsverzeichnis.....	130
9.	Literaturverzeichnis.....	131
10.	Danksagung	155

Abkürzungsverzeichnis

(Nicht aufgeführt sind die Abkürzungen der gängigen SI-Einheiten)

A.	Arteria
ACB	Aortocoronarer Bypass
ACB-OP	Aortocoronare Bypass-Operation
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
ADCS-MCI-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Scale
APA	American Psychiatric Association
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BIS	Bispektraler Index
BSR	Burst Suppression Ratio
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CCI	Charlson Comorbidity Index
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–III
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–IV
EEG	Elektroencephalographie / Elektroencphalogramm
EKG	Elektrokardiographie / Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GCS	Glasgow Coma Scale

HLM	Herz-Lungen-Maschine
ITS	Intensivstation
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10-German Modification
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KICU	Kardiochirurgische Intensivstation
MAC	minimum alveolar concentration
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MMSE	Mini-Mental State Examination
qEEG	quantitatives EEG
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SD	Standardabweichung
SR	Suppression Ratio
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System 28
UKB	Universitätsklinikum Bonn
ZVD	zentraler Venendruck
ZVK	zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1 Einführung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung von vermuteten Zusammenhängen zwischen dem Auftreten des klinischen Bildes eines deliranten Syndroms und elektroencephalographischen Veränderungen. Die Grundlage dieser Untersuchung bildet eine klinische Studie, in welcher mittels praktischer Messungen durch etablierte Instrumente etwaige Zusammenhänge an einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv überprüft wurden.

Der deutsche Begriff „Delir“ stammt aus dem Lateinischen von „delirare“ (wahnsinnig sein, verrückt sein). „Delirare“ leitet sich von de (weg) und lira (Furche) ab, was im umgangssprachlichen Deutschen mit „neben der Spur sein“ übersetzt werden kann. In seiner heutigen medizinischen Bedeutung steht der Begriff „Delir“ für ein hirnrorganisches Psychosyndrom mit einer äußerst vielfältigen Ätiologie und Symptomatik. Im Folgenden soll der akute Symptomenkomplex des postoperativen Delirs, also ein delirantes Syndrom in Folge operativer Eingriffe, auch als „Durchgangssyndrom“ oder „postoperativer Verwirrtheitszustand“ bezeichnet, seine Bedeutung für die Intensivmedizin und die Fragestellung dieser Arbeit näher erläutert werden.

1.2 Definition

Das Delir ist ein hirnrorganisches Syndrom, welches, laut der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10-German Modification* (ICD-10-GM) und dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders–IV* (DSM-IV) der American Psychiatric Association (APA), durch gleichzeitig bestehende Störungen von unterschiedlich starker Ausprägung und Dauer, in

- Bewusstsein,
- Aufmerksamkeit,
- Wahrnehmung,

- Denken und
- Gedächtnis

charakterisiert ist.

Nach der ICD-10-GM werden außerdem Störungen von

- Psychomotorik,
- Emotionalität und
- Schlaf-Wach-Rhythmus

als Kennzeichen berücksichtigt.

Das DSM-IV zählt stattdessen ergänzend

- eine sich innerhalb von Stunden erstmals entwickelnde Symptomatik sowie
- starke tageszeitlichen Schwankungen der klinischen Befunde (fluktuierender Verlauf)

als weitere Kriterien hinzu (Graubner, 2010; Tucker et al., 2000).

1.3 Bedeutung und Prognose

Das Delir bei intensivpflichtigen Patienten ist eine ernstzunehmende Komplikation und mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie erhöhter Mortalität verbunden. Verschiedene Studien haben sich mit dem Behandlungsergebnis des Delirs beschäftigt und signifikante Unterschiede zwischen Delir-positiven und Delir-negativen Patienten festgestellt. Mit dem Auftreten eines Delirs waren folgende Auffälligkeiten verbunden:

- verlängerter Intensivstation-Aufenthalt (Kazmierski et al., 2010; Lat et al., 2009; Loponen et al., 2008; Milbrandt et al., 2004; Mu et al., 2010; Norkiene et al., 2007; Ouimet et al., 2002; Stransky et al., 2011)
- verlängerter Krankenhaus-Aufenthalt (Ely et al., 2001c; Ely et al., 2004a; Kazmierski et al., 2010; Lat et al., 2009; Loponen et al., 2008; Milbrandt et al., 2004; Mu et al., 2010; Ouimet et al., 2002)

- erhöhte Mortalität im Krankenhaus oder nach Entlassung (Ely et al., 2004a; Gottesman et al., 2010; Koster et al., 2009; Lin et al., 2004; Loponen et al., 2008; Norkiene et al., 2007; Ouimet et al., 2007; Robinson et al., 2009)
- erhöhte Behandlungskosten (Milbrandt et al., 2004; Robinson et al., 2009)

Auch wenn sich von den zuvor dargestellten Studien lediglich Robinson et al. (2009) und Milbrandt et al. (2004) näher mit den Behandlungskosten beschäftigten, ist es naheliegend, dass mit einem verlängerten Aufenthalt auf Intensivstation bzw. im Krankenhaus auch höhere Kosten für das Gesundheitssystem verbunden sind. Bezüglich der Behandlungskosten wurde in den Untersuchungen von Milbrandt et al. nachgewiesen, dass delirante Patienten 39 % höhere intensivmedizinische Kosten und 31 % höhere Krankenhauskosten verursachen. Eine groß angelegte Metaanalyse berichtete von einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem erhöhten Risiko für eine Institutionalisierung nach Entlassung für delirante Patienten. Zusätzlich wurde ein erhöhtes Risiko für die nachfolgende Entwicklung einer dementiellen Erkrankung nachgewiesen (Witlox et al., 2010). Zudem wiesen Stransky et al. (2011) nach, dass das (hypoaktive) Delir einen unabhängigen Risikofaktor für eine verlängerte maschinelle Beatmung bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen darstellt, welche ihrerseits wiederum mit verschiedenen Komplikationen verbunden ist. Weiterhin wurde ein, auch noch über 1 Jahr nach der Operation bestehendes, signifikant höheres Auftreten von Schlafstörungen bei ehemals deliranten kardiochirurgischen Patienten nachgewiesen (Koster et al., 2009). Saczynski et al. (2012) zeigten auf, dass kardiochirurgische Patienten, welche postoperativ ein Delir erlitten, ein Monat nach der Operation niedrigere Werte in der Mini-Mental State Examination (MMSE) aufwiesen, als nicht betroffene Patienten. Zudem erreichten von den deliranten Patienten sechs Monate nach Operation deutlich weniger ihre präoperativen Werte im MMSE als in der Gruppe der Patienten ohne delirantes Syndrom.

1.4 Inzidenz

Die Inzidenz des Delirs auf Intensivstationen wird mit einer großen Streubreite beschrieben (Ouimet et al., 2007). Selbst wenn man nur Studien, in denen ausschließlich kardiochirurgische Patienten auf das postoperative Delir (Postkardiotomie-Delir) hin untersucht wurden heranzieht, beschreiben die Ergebnisse eine Inzidenz von 2 % bis 72 % (Klugkist et al., 2008; van der Mast und Roest, 1996). Die Gründe für diese breite Streuung sind vielfältig und erschweren Metanalysen zu diesem Thema (van der Mast, 1999). Ein Problem ist hierbei, neben relativ uneinheitlichen Patientenkollektiven (z.B. bezüglich des Patientenalters, dem Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation), auch eine oftmals geringe Anzahl von Studienteilnehmern. Insbesondere seien jedoch die unterschiedlichen Methoden der Diagnosestellung sowie die in den Studien jeweils verwendeten Definitionen des Krankheitsbildes Delir als beeinflussende Faktoren für die Heterogenität der Studienbedingungen betont.

Studien, die in den Kernmerkmalen mit dem Studiendesign der vorliegenden Studie relativ gut vergleichbar sind, erwähnen Inzidenzen zwischen 14 % und 51 % (s. Tabelle 1).

Studie	Diagnose-Methode	Patientenkollektiv	Inzidenz (gerundet)
van der Mast et al., 1999	DSM-III	kardiochirurgische Patienten	14 %
Kazmierski et al., 2010	DSM-IV	kardiochirurgische Patienten	16 %
Veliz-Reissmüller et al., 2007	CAM-ICU*	kardiochirurgische Patienten	23 %
McPherson et al., 2013	CAM-ICU*	kardiochirurgische Patienten	24 %
Schoen et al., 2011	CAM-ICU*	kardiochirurgische Patienten	27 %
Klugkist et al., 2008	CAM-ICU*	kardiochirurgische Patienten	28 %
Burkhart et al., 2010	CAM-ICU*	kardiochirurgische Patienten	30 %
Guenther et al., 2013	CAM-ICU*	kardiochirurgische Patienten	32 %
Chang et al., 2008	DSM-IV	kardiochirurgische Patienten	42 %
Mu et al., 2010	CAM-ICU*	kardiochirurgische Patienten	51 %
Robinson et al., 2009	CAM-ICU*	operative Intensivpatienten	44 %
Guenther et al., 2010	CAM-ICU*	operative Intensivpatienten	46 %

Tab. 1: Inzidenzen von postoperativem Delir in ausgewählten Studien sortiert nach Patientenkollektiv und Inzidenz des Delirs; * Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (nähere Erläuterung s. Kapitel 2 Material und Methode)

1.5 Risikofaktoren

Es sind bereits einige Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Auftreten eines postoperativen Delirs bei kardiochirurgischen Patienten einhergehen, identifiziert worden. Im Laufe der Jahre waren verschiedene Faktoren im Verdacht, das Risiko eines Delirs zu erhöhen. Von diesen beschriebenen Risikofaktoren konnten sich jedoch nur wenige in mehreren Studien behaupten, während einige immer noch Gegenstand kontroverser Diskussion sind. Es wird angenommen, dass das individuelle Patientenrisiko letzten Endes von der Summe der einzelnen Risikofaktoren bestimmt wird (Marcantonio, 2011). Hierzu wurde die These aufgestellt, dass sich die einzelnen Risikofaktoren unterschiedlichen Kategorien zuordnen lassen, wobei sich das Gesamtrisiko des Patienten aus dem Zusammenspiel von allgemeiner Vulnerabilität (prädisponierende Faktoren; z.B. Alter, Vorerkrankungen) und akuten Einflüssen

(präzipitierende Faktoren) im Rahmen seiner Behandlung zusammensetzt. Zu den akuten Einflüssen zählen akute Krankheitsfaktoren (z.B. Hypoxie, Organversagen) und iatrogene Einflüsse bzw. Umweltfaktoren (z.B. Behandlung auf der Intensivstation, Medikamente) (Pandharipande et al., 2005). Die nachfolgend genannten Studien beschäftigen sich ausschließlich mit kardiochirurgischen Patienten. Die erwähnten Risikofaktoren unterscheiden sich jedoch von denen allgemein intensivpflichtiger Patienten, je nach Studie, nur geringfügig. Zu den aktuellen Risikofaktoren für ein postoperatives Delir in der Kardiochirurgie zählen:

- höheres Alter (Chang et al., 2008; Gottesman et al., 2010; Guenther et al., 2013; Kazmierski et al., 2010; Koster et al., 2008; Lopenen et al., 2008; Mu et al., 2010; Norkiene et al., 2007; Stransky et al. 2011; Van der Mast et al., 1999)
- Vorhofflimmern in der Anamnese (Chang et al., 2008; Gottesman et al., 2010; Kazmierski et al., 2010)
- cerebrovaskuläre Erkrankung / Schlaganfall in der Anamnese (Chang et al., 2008; Guenther et al., 2013; Kazmierski et al., 2010)
- Depression (Kazmierski et al., 2010; Stransky et al. 2011)
- präoperativ erhöhter European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) (Koster et al., 2008; Koster et al., 2013; Mu et al., 2010)
- kognitive Defizite in Form eines erniedrigten Mini-Mental State Examination (MMSE) (Kazmierski et al., 2010; Koster et al., 2013; Guenther et al., 2013; Saczynski et al. 2012)
- schlechter Allgemeinzustand (Van der Mast et al., 1999)
- arterielle Hypertonie (Gottesman et al., 2010)
- Elektrolytstörungen im Serum (Koster et al., 2008)

Übersichtsarbeiten zum Delir auf Intensivstationen beschreiben an einem uneinheitlichen Patientenkollektiv weitere Risikofaktoren mit besonderer Betonung auf: präoperativer Demenz, Alkoholabusus, Nikotinabusus, multimorbider Allgemeinzustand (Herzinsuffizienz, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz), schlechter Ernährungszustand, eingeschränktes Hör-/Sehvermögen, akuter Schmerz, intra-/postoperative Hypoxie, Sepsis, Dehydratation, Schlafstörungen im Zusammenhang mit unruhiger/fremder Umgebung auf der Intensivstation, Anämie, Azidose, Morbus

Parkinson, Immobilisation, Delirium in der Anamnese, Notfalloperation, Polypharmazie, anticholinerge Medikation (Girard et al., 2008; Marcantonio, 2011; Rudra et al., 2006; Siegemund et al., 2011; von Haken, 2010).

Metaanalysen sind aufgrund ihres uneinheitlichen Studiendesigns und Patientenkollektivs, in ihrer Aussagekraft häufig eingeschränkt. So wurden einige Risikofaktoren (z.B. pathologisch veränderte Spiegel des Serum-Albumin) teilweise präoperativ, in anderen Studien jedoch postoperativ erfasst. Ebenso sind Faktoren wie „Depression“ oder „kognitive Defizite“ trotz gegebener Möglichkeiten nicht immer einheitlich und damit vergleichbar definiert (Koster et al., 2011). Männliches Geschlecht sowie Diabetes mellitus sollen hier nicht als Risikofaktoren aufgeführt werden, da die Studienlage diesbezüglich äußerst widersprüchlich ist.

Es existieren verschiedene Vorhersage-Scores zur Erfassung des präoperativen Risikos für die Entwicklung eines postoperativen Delirs. Speziell für kardiochirurgische Patienten wurde von Rudolph et al. (2009) und Koster et al. (2008) ein Score abgeleitet (letzterer überarbeitet von Koster et al., 2013). Kritisch zu bemerken ist, dass die Scores in ihrem Vorhersagewert beschränkt sind, da sie sich meist auf wenige der bekannten bzw. vermuteten Risikofaktoren beziehen. Ebenfalls dürfen niedrige Score-Werte nicht dazu führen, dass den betroffenen Patienten ein engmaschiges postoperatives Delir-Monitoring versagt bleibt. Zum momentanen Zeitpunkt konzentriert sich die Mehrheit der Studien auf die Entwicklung und Validierung von Diagnosemethoden sowie die Identifizierung pathogenetischer Mechanismen und Risikofaktoren, wobei der Einsatz von Vorhersage-Scores, auch im klinischen Alltag, noch nicht vollständig etabliert ist. Die hier dargestellten Risikofaktoren können nach der derzeitigen Studienlage lediglich als begründete Hinweise auf ein erhöhtes Risiko dienen und sollten nicht mit einem gesicherten kausalen Zusammenhang gleichgesetzt werden.

1.6 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Delirs ist noch nicht vollständig verstanden. Es existieren mehrere verschiedene Theorien zu den Abläufen der Neuropathogenese, welche sich nicht unbedingt gegenseitig ausschließen müssen, sondern auch ergänzend verstanden

werden können. Es ist zu bedenken, dass es sich jedoch meist um spekulative Hypothesen handelt, welche oftmals lediglich durch Untersuchungen an nicht-intensivpflichtigen Patienten gestützt wurden und dadurch in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sind (Girard et al. 2008; Schmitt und Pajonk, 2008). Die gängigste Theorie nimmt die Ursache des Delirs insbesondere in Veränderungen der Neurotransmission an. Die Entstehung der Symptomatik wird im Ungleichgewicht von Neurotransmittern vermutet, welches die für das Delir typischen Störungen der kognitiven Funktionen verursachen soll. Im Zentrum der Diskussion stehen dabei die Neurotransmitter Acetylcholin und Dopamin. Bezüglich des Acetylcholins wird ein Acetylcholin-Mangel als ursächlich vermutet. Diese Hypothese wird zum einen durch die delirogene Potenz anticholinergere Medikamente (z.B. Biperiden, Amitriptylin, Prednisolon) und zum anderen durch die verringerte Synthese von Acetylcholin im Alter, unter der Berücksichtigung des höheren Alters als wichtigem Risikofaktor, gestützt (Han et al., 2001; Tune und Egeli, 1999). Bestätigend wurde bei Untersuchungen eine Korrelation von anticholinergere Aktivität und Auftreten und Schwere eines Delir nachgewiesen (Flacker et al., 1998). Zusätzlich wurde ein gleichzeitig bestehender Dopamin-Überschuss hypothetisiert. Dies wurde einerseits durch die Wirksamkeit des teilweise Dopamin-Rezeptoren blockierenden Haloperidols und andererseits durch Erfahrungen mit delirogenen dopaminergen Substanzen, wie beispielsweise Kokain, begründet (Jenewein und Büchi, 2007; Trzepacz, 1999). Die Beteiligung weiterer Neurotransmitter wird zwar vermutet, jedoch liegen diesbezüglich weniger deutliche Ergebnisse vor. Zusätzlich zu der veränderten Neurotransmission werden neuroimmunologische und inflammatorische Faktoren als ursächlich angenommen. Die Annahme einer pathophysiologischen Bedeutung von Entzündungsreaktionen wurde durch die signifikante Korrelation höherer Serumkonzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-6 und IL-8, mit dem Auftreten eines Delirs begründet (de Rooij et al., 2006; Plaschke et al., 2010). Diese Einflussnahme von entzündlichen Veränderungen auf die Entstehung eines Delirs ist ergänzend zu der Hypothese des Neurotransmitter-Ungleichgewichts zu verstehen, da Zytokine die Freisetzung von Neurotransmittern stimulieren oder hemmen können und Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, respektive Cortisol-Freisetzung ausüben können (Jenewein und Büchi, 2007; Schmitt und Pajonk, 2008).

Erhöhte Serumkonzentrationen von Cortisol sind speziell bei kardiochirurgischen Patienten signifikant mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs assoziiert (Mu et al., 2010; Plaschke et al., 2010). In der Literatur existieren zudem gehäuft Hinweise auf die Assoziation zwischen einer cerebralen Hypoperfusion und dem Entstehen eines Delirs. Um in diesem Zusammenhang eine gesicherte Aussage bezüglich des postoperativen Delirs zu treffen, bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen hinsichtlich cerebraler Bildgebung und morphologischer bzw. funktioneller Auffälligkeiten. Die pathogenetische und prädiktive Bedeutung von *Insulin-Like Growth Factor I* wird derzeit kontrovers diskutiert und muss ebenfalls detaillierter abgeklärt werden (Adamis und Meagher, 2011). Die unterschiedlichen Beobachtungen und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen bezüglich möglicher pathophysiologischer Mechanismen deuten derzeit auf multifaktoriell bedingte Interaktionen hin, welche schließlich in dem klinischen Bild eines deliranten Syndroms resultieren können. Aktuelle Untersuchungen wenden sich insbesondere der Rolle und Dynamik von Neurotransmittern und Entzündungsmediatoren zu.

1.7 Einfluss der extrakorporalen Zirkulation

Der Einfluss extrakorporaler Zirkulation auf die Entwicklung eines Delirs ist umstritten. Zwar wird zum Teil von der Bedeutung der Dauer des extrakorporalen Kreislaufs sowie der Hypothermie als präzipitierende Risikofaktoren berichtet (Siegemund et al., 2011), jedoch konnte dies in anderen Studien nicht nachgewiesen werden (Burkhart et al., 2010; Norkiene et al., 2007; Smith und Dimsdale, 1989). Ebenfalls umstritten bleibt in diesem Zusammenhang die intraoperative Hypotension (Chang et al., 2008; Kazmierski et al., 2010; Marcantonio et al., 1998). Das Ausmaß der Bedeutung der, insbesondere nach Kardiotomie nachgewiesenermaßen deutlich erhöhten, Mikroembolisation bei Eingriffen unter Verwendung eines extrakorporalen Kreislaufs wird ebenfalls diskutiert (Abu-Omar et al., 2004). Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kann sicherlich als Grund für die in der Kardiochirurgie relativ erhöhte Inzidenz des postoperativen Delirs diskutiert werden. Hierbei sollte in die Überlegungen ebenfalls mit einbezogen werden, inwiefern sich Faktoren der extrakorporalen Zirkulation prä- und intraoperativ beeinflussen lassen, um einem Delir entgegenzusteuern.

1.8 Einteilung in Subtypen

Das Delir kann in 3 motorische Subtypen eingeteilt werden (Günther und Putensen, 2010):

- *hypoaktives Delir*: Die Patienten verhalten sich ruhig bis schläfrig, sind nicht aggressiv und weisen die Kriterien für eine Delir-Diagnose auf. Der erhobene RASS-Wert (Richmond Agitation-Sedation Scale; s. Kapitel 2 Material und Methode) liegt bei Werten von -3 bis 0. Dieser Subtyp weist die höchste Prävalenz auf, ist jedoch im klinischen Alltag schwieriger zu diagnostizieren und wird daher häufig nicht erkannt (O’Keeffe, 1999b) oder als Depression fehldiagnostiziert (Marcantonio, 2011). Durch die Inaktivität der Patienten birgt diese Form gehäuft Gefahren wie beispielsweise Dekubitus und nosokomiale Infektionen. Die Mortalität und Morbidität wird gegenüber der hyperaktiven Form des Delirs als erhöht beschrieben (O’Keeffe et al., 1999a; O’Keeffe, 1999b; Robinson et al., 2011).
- *hyperaktives Delir*: Die Patienten sind unruhig agitiert oder aggressiv bei positiven Kennzeichen eines Delirs. Im RASS erreichen sie Werte zwischen +1 und +4. Es besteht vermehrt die akute Gefahr von unerwünschten Ereignissen wie Stürzen oder das Entfernen von Kathetern bzw. Extubation durch die Patienten. Das reine hyperaktive Delir ist zwar klinisch sehr eindrucksvoll, jedoch insbesondere bei älteren Patienten vergleichsweise seltener (Pandharipande et al., 2007; Robinson et al., 2011).
- *gemischtes Delir*: Diese Unterform liegt vor, wenn sich bei einem Patienten im Krankheitsverlauf Phasen von hypo- und hyperaktivem Delir abwechseln. Die Fluktuation zwischen den einzelnen Phasen verläuft inkonstant und unkalkulierbar (Siegemund et al., 2011). Analog zu der Berechnung der hypo- bzw. hyperaktiven Formen müssen, jeweils mindestens zu einem Zeitpunkt, Werte zwischen -3 und 0 bzw. +1 und +4 vorgelegen haben um die Diagnose stellen zu dürfen.

Der Anteil hypoaktiver Verläufe wurde von Klugkist et al. (2008) mit 86 % bei Erstmanifestation beziffert. Robinson et al. (2011) bestätigten das hypoaktive Delir (68

%), ebenso wie McPherson et al. (2013) mit 88 %, als häufigste Manifestation neben der gemischten (31 % bzw. 8 %) und hyperaktiven (1 % bzw. 4%) Variante.

1.9 Diagnose und Symptome

Zur klinischen Diagnosestellung sei auf die in Kapitel 1.2 erwähnten Definitionen nach ICD-10 und DSM-IV hingewiesen. Speziell für die Intensivstation existieren verschiedene Tests wie die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU; Ely et al., 2001b) und die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC; Bergeron et al., 2001), um ein möglichst zeit- und damit kosteneffektives Untersuchen, auch von beatmeten Patienten, zu ermöglichen (Devlin et al., 2007). Die CAM-ICU soll in Kapitel 2.5 im Detail vorgestellt werden. Apparative oder laborchemische Diagnosemethoden sind derzeit Gegenstand aktueller Forschung beziehungsweise mit hohem Aufwand verbunden (s. Kapitel 1.12 Intradelerante elektroencephalographische Veränderungen) und noch nicht flächendeckend in den Stationsalltag integriert. Somit ist die Diagnose des postoperativen Delirs eine klinische, welche durch die verschiedenen Screening-Methoden den Versuch einer Standardisierung erfahren hat. Die klinischen Symptome des Delirs sind vielfältig. Charakteristisch sind nicht nur die Symptome selbst, sondern insbesondere auch ihr Verlauf, gekennzeichnet von einem raschen erstmaligen Auftreten meist innerhalb von Stunden und z.T. über den Tag verteilten starken Fluktuationen in Stärke und Qualität. Zu den Symptomen zählen Störungen in folgenden Bereichen (Fricchione et al., 2008; Graubner, 2010; Grözinger und Röschke, 2006; Siegemund et al., 2011; Tucker et al., 2000):

- Bewusstsein (qualitativ und quantitativ),
- Aufmerksamkeit (Fokussieren, Aufrechterhalten),
- Wahrnehmung (optische Halluzinationen, illusionäre Verkennungen),
- Denken (formale Denkstörungen, Wahnideen, Realitätsverkennung),
- Gedächtnis (v.a. Kurzzeitgedächtnis),
- Psychomotorik (Agitiertheit, Bettflucht, Hyper-/Hypoaktivität, verlängerte Reaktionszeit, verstärkte Schreckreaktion),

- Emotionalität (z.B. starke Angst, Aggressivität, Apathie),
- Affektivität (z.B. Depression, Angst),
- Schlaf-Wach-Rhythmus (z.B. Umkehr von Tag und Nacht),
- Orientierung (zeitlich, örtlich, situativ, persönlich),
- Sprache,
- Amnesie für den Zeitraum der Symptomatik (oft, aber nicht immer).

Beispielhaft kann sich die typische akut entwickelnde Symptomatik mit fluktuierendem Tagesverlauf bei einem Patienten präsentieren, welcher sich tagsüber apathisch mit klassisch hypoaktivem Verhalten darstellt und zur Nacht hin, bei allgemeiner Verschlechterung der Symptomatik, zunehmend in ein hyperaktives, bettflüchtiges Erscheinungsbild mit Weglauftendenzen wechselt, bei am Folgetag etwaig vorliegender Amnesie für die Ereignisse. Dies entspräche dann dem Bild eines gemischten Delirs mit der für das Delir typischen Verschlechterung der Symptomatik zur Nacht hin.

Das erstmalige Auftreten eines postoperativen Delirs stellt sich meist am ersten oder zweiten postoperativen Tag ein (Rudra et al., 2006). Die Dauer der Symptomatik wird in der Literatur mit 1,7 bis zu 4,2 Tage angegeben (Ely et al., 2001a-c; Klugkist et al., 2008). Als subsyndromales Delir wird eine Form des Delirs bei dem zwar Einzelne, für das Delir typische, Symptome vorliegen, aber zu keinem Zeitpunkt alle für die Diagnose benötigten Kennzeichen gleichzeitig präsent sind (Morandi et al., 2009; Siegemund et al., 2011). Vegetative Störungen (Tachykardie, Schwitzen, Blutdruckerhöhungen) sind insbesondere für das Alkoholentzugsdelir typisch (s. Kapitel 1.10 Differentialdiagnose).

1.10 Differentialdiagnose

Die teilweise unspezifische Symptomatik deliranter Patienten macht differentialdiagnostische Überlegungen zwingend notwendig. Diesbezüglich sollte das wichtigste Kriterium zur Abklärung der Verlauf der Symptomatik sein (Grözingler und Röschke, 2006; Fricchione et al., 2008; von Haken et al., 2010):

- Depression: hypoaktive Delirformen können als Depression fehlinterpretiert werden; die Abgrenzung wird durch die beim Delir ebenfalls potentiell

vorliegenden Störungen der Affektivität erschwert. Hier hilft es, den präoperativen Zustand des Patienten zu kennen. Plötzliches Auftreten, gestörtes Bewusstsein, fluktuierender Verlauf, psychomotorische Auffälligkeiten und Halluzinationen sprechen für ein Delir.

- Demenz: eine gegenseitige Überlagerung von deliranter und dementieller Symptomatik bzw. die Entwicklung eines deliranten Syndroms bei dementieller Grunderkrankung ist möglich, bei vorbestehender Demenz sogar wahrscheinlich (s. Risikofaktoren). Zur Abgrenzung hilft auch hier eine präoperative Einschätzung der Patienten.
- andere Grunderkrankung: i.e.S. keine Differentialdiagnose sondern eine mögliche Ursache, an die auch auf operativen Intensivstationen gedacht werden sollte. Bezüglich der Therapie ist hier die Identifikation und Therapie der Ursache (z.B. hepatische Enzephalopathie, substanzinduziertes Delir bzw. Entzugsdelirium, Mangelzustände, Alkoholentzugsdelir) von vorrangigem Interesse.
- psychotische Erkrankung: eine präoperative Einschätzung kann hilfreich sein; Halluzinationen sind beim postoperativen Delir meist optischer, selten akustischer Natur.
- zentrales Anticholinerges Syndrom: insgesamt seltener und mit starker vegetativer Symptomatik. Eine erfolgreiche Physostigmintherapie gilt als beweisend.

1.11 Therapie und Prävention

Auch wenn das postoperative Delir potentiell spontan reversibel ist, ist es aufgrund des verschlechterten Behandlungsergebnisses, des erhöhten pflegerischen Aufwandes, der finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem und der psychischen Belastung für die Patienten und Angehörigen zwingend erforderlich, dem Patienten umgehend eine adäquate Delirtherapie zukommen zu lassen. Das Ausmaß der symptomatischen Therapie richtet sich nach der Schwere des Delirs, in jedem Fall sollte jedoch die Ursache, sofern möglich, therapiert werden.

a) Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Die Möglichkeiten der nichtmedikamentösen Therapie wurden von Inouye (2004) zusammenfassend dargestellt und werden in den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) für die Behandlung von Erwachsenen in der Intensivmedizin empfohlen (Martin et al., 2010). Sowohl therapeutisch als auch prophylaktisch sinnvoll sind demnach folgende, sich an einigen vermuteten Risikofaktoren orientierende, Maßnahmen:

- Bereitstellung einer stressreduzierten Umgebung (Risikofaktor: unruhige Umgebung),
- Aufrechterhaltung des Tag-Nacht-Rhythmus (Risikofaktor: Schlafstörungen),
- Reorientierung des Patienten (z.B. durch Uhr) (Risikofaktor: fremde Umgebung),
- Hör-/Sehhilfen bereitstellen (Risikofaktor: Hör-/Sehstörungen),
- frühe Mobilisation (Risikofaktor: Immobilisation),
- kognitive Stimulation (Risikofaktor: kognitive Defizite),
- enterale Ernährung (Risikofaktor: u.a. Dehydratation),
- frühzeitige Entfernung von Drainagen (Risikofaktor: u.a. Immobilisation).

Diese Therapiemethoden konnten sowohl die Inzidenz also auch die Dauer des Deliriums, beides entscheidende Faktoren für das Behandlungsergebnis, bei geriatrischen Patienten effektiv senken (Inouye, 2004). Zusätzlich ist das Ausschalten weiterer beeinflussbarer, ggf. iatrogenen, Risikofaktoren (z.B. Hypoxie, Schmerz, Elektrolytstörungen) sinnvoll.

b) Medikamentöse Maßnahmen

Steht die Diagnose Delir fest, sollte zusätzlich zu den nichtmedikamentösen und prophylaktischen Maßnahmen auch eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden. In einer Übersichtsarbeit konnten für die Antipsychotika Haloperidol, Risperidon und Olanzapin gute Ergebnisse in der Behandlung eines Delirs, ohne signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit untereinander, festgestellt werden (Lonergan et al., 2007). Das Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen war bei einer niedrigen Dosierung von Haloperidol vergleichbar mit dem von Risperidon oder Olanzapin. Somit gehören diese drei Neuroleptika auch zur Empfehlung der AWMF für die Behandlung eines Delirs. Ihr Einsatz sollte entsprechend dem jeweiligen

Nebenwirkungsprofil individuell abgewogen werden. Bei Patienten, die höhere Dosen des klassischen Antipsychotikums Haloperidol benötigen, sollte jedoch, aufgrund des erhöhten Auftretens von extrapyramidal-motorischen Störungen, eine Therapie mit den atypischen Antipsychotika Risperidon bzw. Olanzapin erwogen werden.

Zusätzlich stellt die AWMF Clonidin bei sympathischer Hyperaktivität und Benzodiazepine als Therapieoptionen dar. Der Einsatz von Benzodiazepinen ist in Akutsituationen häufig unverzichtbar, jedoch sollte der Einsatz sorgfältig abgewogen werden, da sie eine potentiell delirogene Wirkung besitzen (Pandharipande et al., 2006). Hierbei ist auch darauf zu achten, ob anamnestisch ein etwaiger Missbrauch vorliegt (Empfehlung: mittelfristig wirksame Benzodiazepine, z.B. Lorazepam, Diazepam) oder ein rein akutes Delir ohne Missbrauch in der Anamnese (Empfehlung: Midazolam als kurzwirksames Benzodiazepin) behandelt werden soll. Stark agitierte Patienten ziehen aus der Behandlung unmittelbar offensichtliche Vorteile.

Die Möglichkeit des Einsatzes einer medikamentösen Delir-Prophylaxe ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Für Patienten, die sich einer Hüftoperation unterziehen, existieren Hinweise auf die Wirksamkeit von Haloperidol bezüglich der Verringerung von Schwere und Dauer eines postoperativen Delirs, bei unbeeinflusster Inzidenz (Kalisvaart et al., 2005). Es ist erwähnenswert, dass die Studienbedingungen von Kalisvaart et al. (2005) eine kontinuierliche Gabe von 1,5 mg Haloperidol pro Tag vom präoperativen bis zum dritten postoperativen Tag vorsahen und damit die Grenze zwischen einer rein präoperativen Prävention und der Therapie eines bestehenden Delirs verschwimmt. Dies wird durch die Tatsache, dass die Inzidenz unbeeinflusst blieb, unterstrichen. Es wurde nicht untersucht, welche Auswirkungen Haloperidol auf das langfristige Behandlungsergebnis hat.

Es wurde nachgewiesen, dass die sublinguale Applikation von Risperidon unmittelbar nach Erwachen der Patienten auf der Intensivstation die Inzidenz eines postoperativen Delirs in der Kardiochirurgie signifikant senken kann (Prakanrattana und Prapaitrakool, 2007), ebenso wie die postoperative Sedierung nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Dexmedetomidin im Vergleich mit Propofol bzw. Midazolam (Maldonado et al., 2009). Diese Studienergebnisse regen zur Prüfung dieser potentiellen Therapiemöglichkeiten in

weiteren Untersuchungen an und werden bei Bestätigung der Ergebnisse eventuell in zukünftigen Leitlinien berücksichtigt werden.

1.12 Intradelirante elektroencephalographische Veränderungen

Bei deliranten Patienten wurden in zahlreichen Studien signifikante Veränderungen im Elektroencephalogramm (EEG) beschrieben, welche die Diagnose des Delirs mittels EEG unterstützen können (Jacobsen et al., 1993; Koponen et al., 1989; Plaschke et al., 2007; Thomas et al., 2008). Diese Studien bedienen sich der Methode eines quantitativen EEG (qEEG). Das qEEG ermöglicht die objektive computergestützte Auswertung durch standardisierte Digitalisierung von EEG-Daten. So ist es beispielsweise möglich, durch quantitative Analyse der EEG-Daten ein Power-Spektrum zu errechnen (auch Spektralanalyse genannt, s. Kapitel 2.4.1 Einführung Bispektraler Index™ (BIS)) welches die Häufigkeit und Amplitude der einzelnen EEG-Frequenzen miteinander vergleicht. Zudem können auch Aussagen über das topographische Frequenzverteilungsmuster bei den Probanden getroffen werden und anhand von Datenbanken Vergleiche mit verschiedenen Probandengruppen angestellt werden. Die Auswertung ist somit nicht nur dem subjektiven Einfluss der Kliniker ausgesetzt und die Ergebnisse können leicht graphisch dargestellt werden (Histogramm, Chronospektrogramm, „Brain Mapping“, Ebe et al., 2002). Bei den erwähnten Studien wurden bei Delir-positiven Patienten insbesondere eine erhöhte Theta- und erniedrigte Alpha-Aktivität, teilweise auch zusätzlich eine verringerte Beta- und erhöhte Delta-Aktivität im Vergleich zu nicht-deliranten Patienten nachgewiesen. Insgesamt lässt sich also eine relative Verlangsamung hinsichtlich der Frequenzmuster im EEG erkennen (Hilger und Fischer, 2002). Diese meist im internationalen 10-20 System erzielten Ergebnisse sind zwar eindeutig, jedoch ist die Alltagstauglichkeit einer solchen apparativ aufwendigen Methode, insbesondere auf Intensivstationen, fraglich. Eine weniger aufwendige Alternative stellt das Bispektral Index Monitoring System (BIS) dar.

1.13 BIS-Monitoring und Delir

Beim BIS-Monitoring handelt sich um eine für die intraoperative Überwachung entwickelte quantitative EEG-Messmethode. Über die frontal und temporal angebrachten Elektroden errechnet das Gerät aus dem rohen EEG-Signal selbständig einen Wert zwischen 0 und 100. Dieser Wert gibt Aufschluss über den Grad der Wachheit des Patienten. Ursprünglich wurde der Algorithmus entwickelt, um den Anästhesisten bei der Berechnung der optimalen Narkosetiefe zu unterstützen. Der genaue Aufbau des BIS-Monitoring Systems soll im Methoden-Kapitel ausführlicher dargestellt werden. Da es sich beim BIS-Monitoring um eine weiterentwickelte Variante eines quantitativen EEGs handelt, liegt die Vermutung nahe, dass sich analog zu den beschriebenen Studien Delir-positive von Delir-negativen Patienten auch innerhalb der BIS-Werte voneinander unterscheiden könnten.

Nach Hilger und Fischer (2002) stehen bei der Neuropathogenese des Delirs vermehrt oberflächliche Strukturen der rechten Hemisphäre im Verdacht eine größere Bedeutung zu besitzen. Reischies et al. (2005) wiesen nach, dass der für Aufmerksamkeit und Bewusstsein bedeutsame Anteriore Cinguläre Cortex (ACC) sowie rechts-fronto-temporale Areale die Hauptorte der erhöhten Theta-Aktivität während eines Delirs sind. Dies ist nachvollziehbar, da Aufmerksamkeit und Bewusstsein während eines Delirs Störungen im Sinne einer quantitativen Verminderung unterliegen. Die Theorie intradelirante elektroencephalographische Veränderungen durch das fronto-temporal abgeleiteten BIS-Monitoring erkennen zu können, gewinnt hierdurch an Plausibilität. Die beschriebene asymmetrische Lokalisation der aktiven Areale unterstützt die Relevanz der in der vorliegenden Studie untersuchten Frage nach etwaigen Seitendifferenzen im EEG.

Derzeit liegen nur wenige Studien vor, welche sich mit dem Zusammenhang von BIS-Wert und Delirium beschäftigen. Ihre Ergebnisse fielen unterschiedlich aus. Ely et al. (2004b) führten erstmals Untersuchungen hinsichtlich BIS und Delir durch, in welchen sie keinen Zusammenhang erkennen konnten. Plaschke et al. (2010) und Santarpino et al. (2011) konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen postoperativ bzw. intraoperativ erniedrigten BIS-Werten und der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen

Delirs herstellen. Die verwendeten Studiendesigns und BIS-Algorithmen waren dabei jedoch stark unterschiedlich.

Die genannten Messungen waren von vergleichsweise kurzfristigem Charakter und die BIS-Werte wurden lediglich über wenige Minuten auf der Intensivstation (Ely et al., 2004b; Plaschke et al., 2010) oder retrospektiv, unilateral und mit älteren Algorithmen im OP gemessen (Santarpino et al., 2011), so dass die Frage offen blieb, ob man im perioperativen Verlauf im Rahmen einer kontinuierlichen bilateralen BIS-Überwachung mit den neuesten Algorithmen Auffälligkeiten bei deliranten Patienten feststellen könne. Unter anderem macht die vorbeschriebene gestörte Schlafarchitektur (Hilger und Fischer, 2002) mit den, nach ICD-10 zur Diagnosestellung gehörenden, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, eine kontinuierliche und langfristige EEG-Überwachung interessant. Insbesondere hierfür ist also ein konventionelles neurologische EEG im 10-20-System aus praktikablen Gründen, selbst für Studienzwecke, eher ungeeignet.

1.14 Ziele der Studie

Die im Rahmen der vorgelegten Studie erstmalig durchgeführte kontinuierliche BIS-Überwachung dient dem Zweck herauszufinden, ob es möglich ist, Hinweise auf ein entstehendes Delir, evtl. schon prä-, intra- oder kurzfristig postoperativ zu erhalten. Die Information über ein etwaig erhöhtes individuelles Delir-Risiko ist nützlich und wird mit den sich entwickelnden prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen zusätzlich an Wert gewinnen.

Folgenden Fragestellungen sollte im Einzelnen bezüglich des Auftretens eines akuten postoperativen Delirs in dieser Studie nachgegangen werden:

- Existiert ein Zusammenhang zwischen prä-, intra- oder postoperativ veränderten BIS-Parametern und dem Auftreten eines akuten postoperativen Delirs?
- Treten hinsichtlich beider Gehirnhemisphären Seitendifferenzen der BIS-Parameter im untersuchten Patientenkollektiv auf?

- Treten Veränderungen der BIS-Werte bereits vor der klinischen Manifestation eines Delirs auf, die ein frühzeitiges therapeutisches Gegensteuern ermöglichen könnten?
- Wie genau kann der Zeitraum etwaig auftretender Unterschiede, hinsichtlich einer möglichst effizienten potentiellen Prädiktionsmethode eingegrenzt werden?
- Treten Unterschiede im Behandlungsergebnis zwischen postoperativ deliranten und nicht-deliranten Patienten nach sechs Monaten auf?
- Existieren Zusammenhänge zwischen bestimmten intraoperativ überwachten Vitalparametern oder intensivmedizinischen Scores und dem Auftreten eines Delirs?

Den Bemühungen im Rahmen dieser Studie war es zum Ziel gesetzt, neben einer Erweiterung der bisherigen Studienlage, erstmalig eine langfristige BIS-Überwachung, zusammengesetzt aus einmaliger präoperativer und kontinuierlicher intraoperativer sowie postoperativer Messphase, durchzuführen. Bisher beschäftigte sich außerdem keine Studie mit einem möglichen Zusammenhang von prä- oder intraoperativer Asymmetrie der BIS-Werte und Delir. Das BIS-Monitoring ist aus den dargestellten Gründen diesbezüglich eine vielversprechende und, im Falle einer nachgewiesenen Bedeutung, leicht in den klinischen Alltag zu integrierende Methode. Aufgrund der gegebenen Studienlage und der nahe liegenden Vermutung einer Veränderung der EEG-basierten BIS-Werte im Rahmen eines Delirs wurde entschieden, eine prospektive Untersuchung anhand des kardiochirurgischen Patientenkollektivs der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn durchzuführen.

2. Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorgelegten, prospektiven, monozentrischen Observationsstudie wurden in der Zeit zwischen Juli 2009 bis Mai 2011 insgesamt 87 operative Patienten der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn (UKB) untersucht.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn genehmigt (AZ 056/09). Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki der World Medical Association (2008) durchgeführt und bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT 01048775). Die gesammelten Daten wurden aus datenschutzrechtlichen Gründen pseudonymisiert. In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich einer elektiven (seit mindestens 24 Stunden geplanten) herzchirurgischen Operation unter Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation unterzogen. Ausschlusskriterien waren folgende:

- nicht einwilligungsfähige Patienten,
- Alter unter 60 Jahren zum Operationszeitpunkt,
- bestehende Schwangerschaft,
- unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache,
- vorbeschriebenes dementielles Syndrom und
- starke neuropsychologische Defizite.

2.2 Studiendesign

Die Patienten wurden am Tag vor der Operation ausführlich schriftlich und mündlich über die Bedingungen und den Ablauf der Studie aufgeklärt. Nach erfolgter Einwilligung wurde eine zwanzigminütige BIS-Messung vorgenommen, um präoperative Vergleichswerte zu erhalten. Dazu wurde den Patienten ein BIS-Bilateral-Sensor der Firma Aspect Medical Systems (Newton, MA, USA) an Stirn und Schläfen angebracht. Anschließend wurde der Sensor an das BIS VISTA Bilateral Monitoring System angeschlossen. Während der folgenden Messung waren die Patienten dazu angehalten,

sich im Bett liegend vollständig physisch und psychisch zu entspannen und die Augen locker geschlossen zu halten, um Muskelartefakte zu vermeiden. Da bei Voruntersuchungen aufgefallen ist, dass Patienten dazu neigen bereits nach wenigen Minuten Entspannung einzuschlafen, wurden die Patienten jeweils nach 3, 8 und 13 Minuten dazu aufgefordert Rechenaufgaben in verschiedenen Schwierigkeitsstufen zu lösen, um Messwerte im wachen Zustand zu erhalten. Hierzu sollten die Patienten von 100 beginnend in 1er- (nach 3 Minuten), 3er- (nach 8 Minuten) und 7er-Schritten (nach 13 Minuten) rückwärts zählen. Nach 18 Minuten wurden die Patienten dazu aufgefordert für die letzten 2 Minuten der Messung die Augen geöffnet zu halten. Nach 20 Minuten wurde die Messung beendet und der Sensor entfernt.

Anschließend wurde mit den Angehörigen telefonisch oder, bei fehlender Verfügbarkeit von Angehörigen, mit dem Patienten persönlich der Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Scale (ADCS-MCI-ADL) (Galasko et al., 1997) als Fragebogen durchgeführt.

Am Operations-Tag wurden die Patienten vor Einleitung der Narkose abermals über einen BIS-Bilateral-Sensor an das BIS VISTA Bilateral Monitoring System angeschlossen. Kurz darauf begannen die anästhesiologischen Maßnahmen. Der Monitor wurde während der gesamten Operationsdauer mit einer speziellen Maske verblindet, so dass der Anästhesist in der Narkoseführung nicht durch die laufende BIS-Messung beeinflusst werden konnte. Außer dem angeschlossenen und verblindeten BIS-System gab es keinerlei Unterschiede zwischen der Behandlung der Studienteilnehmer und jener von nicht teilnehmenden Patienten. Das BIS-Monitoring wurde im Idealfall ununterbrochen bis zur Entlassung von der Intensivstation, also auch nach Extubation der Patienten, fortgeführt. Das Abbruchkriterium für die Messung war der Wunsch des Patienten auf Beendigung der Messung. Nach Beendigung der Messung wurden die Elektroden entfernt, das Monitoring System desinfiziert und die aufgezeichneten Daten per Wechseldatenträger auf einen Computer zur statistischen Auswertung exportiert. Sechs Monate nach der Operation wurden die Angehörigen bzw. die Patienten selbst kontaktiert und abermals per ADCS-MCI-ADL-Fragebogen befragt (s. Kapitel 2.8 ADCS-MCI-ADL).

Zusätzlich zur EEG-Aufzeichnung durch das BIS-Monitoring wurden die Vitalparameter der Patienten im Einleitungsraum und Operationssaal aufgezeichnet. Hierzu wurden mit Beginn der anästhesiologischen Maßnahmen die Monitor-Daten aus Einleitungsraum und Operationssaal über das UKB-interne Netzwerk live aufgezeichnet. Die Aufzeichnung und Speicherung der Daten erfolgte mittels des PC-Programms Datex-Ohmeda S/5 Collect 4.0 (Instrumentarium Corporation, © 2001-2003). Folgende Vitalparameter wurden protokolliert: Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, zentraler Venendruck (ZVD), Körpertemperatur (intravesikal gemessen), periphere arterielle Sauerstoffsättigung. Die Speicherung erfolgte im drc-Format, welches eine Bearbeitung mit Microsoft Excel 2003 zuließ.

Weiterhin wurden folgende Daten erfasst:

- Namen und Kontaktdaten der Patienten,
- Alter, Größe, Gewicht, ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists),
- aktuelle Anamnese, Diagnosen und Vormedikation der Patienten bei Aufnahme,
- Initiale Dosis von Sufentanil und Etomidate zu Beginn der Einleitung,
- Herz-Lungen-Maschinen (HLM)-Daten (Gesamtperfusionszeit, Dauer von partiellem Bypass / totalem Bypass / Abklemmen der Aorta, Kardioplegieverfahren, HLM-Bilanz),
- maximale Noradrenalin-Dosis intraoperativ,
- Zeitpunkt von: Hautschnitt, Sternotomie, Hautnaht, Verlassen des Operationssaals, Aufnahme auf KICU, Extubation, Entlassung von KICU, Aufnahme ins UKB, Entlassung aus dem UKB,
- Glasgow Coma Scale (GCS), Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II), Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28) für jeden postoperativen Messtag,
- Charlson Comorbidity Index (CCI) einmalig präoperativ anhand der Vorerkrankungen zum Aufnahmezeitpunkt und
- Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Scale (ADCS-MCI-ADL) präoperativ und 6 Monate postoperativ.

2.2.1 Zeitabschnitte der Datenaufzeichnung

Um die Aussage über intraoperative Merkmale der Patienten zu präzisieren wurde die operative Phase in weitere einzelne Zeitabschnitte unterteilt:

- Phase vor Einsatz der extrakorporalen Zirkulation: Zeitraum zwischen Intubation und dem Anschluss des Kreislaufs des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine (HLM)
- Phase während des Einsatzes der extrakorporalen Zirkulation (Bypass-Phase): Zeitraum in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde
- aortale Klemmphase: Zeitraum in dem die Aorta des Patienten abgeklemmt war
- gesamte operative Phase: Zeitraum von der Intubation bis zur Hautnaht

Da die intensivmedizinische Phase interindividuell stark unterschiedlich verläuft, wurde eine Einteilung in Abschnitte vorgenommen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten. Neben den gemittelten BIS-Werten der gesamten Intensivzeit wurden daher auch isoliert die Werte folgender Abschnitte verglichen:

- Initialphase auf der Intensivstation: Die ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation
- Sedierungsphase auf Intensivstation: Zeitraum in dem die Patienten mindestens eines der folgenden Medikamente bekommen haben: Propofol, Midazolam, Sufentanil, Esketamin
- Weaning: Zeitraum zwischen der letztmaligen Applikation der genannten Sedativa bis hin zur Extubation
- post-Extubation-Phase: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung von der Intensivstation
- Delir-Phase: der Zeitraum, welcher die Tage beinhaltet an denen der Patient positiv auf ein Delir getestet wurde.

Für die genannten Abschnitte wurden jeweils verschiedene Parameter des BIS-Monitorings untersucht:

- **bispektraler Index-Wert (BIS)**: ein dimensionloser, durch den Algorithmus des BIS-Monitoring Systems errechneter Wert zwischen 0 und 100. Dieser wurde als

Mittelwert der im Minutenabstand gespeicherten BIS-Werte eines definierten Zeitraums angegeben. Die Berechnung und Verarbeitung erfolgte jeweils getrennt für die linke und rechte frontotemporale Region des Craniums (zur näheren Erläuterung s. Kapitel 2.4.2 Algorithmus zur Berechnung des BIS).

- durchschnittliche **Suppression Ratio** (SR) [%]: prozentual angegeben und ebenfalls für beide Seiten und im Minutenabstand aufgezeichnet (zur Erläuterung der SR s. Kapitel 2.4.3 Burst Suppression Ratio (BSR)).
- **Asymmetrie** [%]: ein aus Seitendifferenzen der EEG-Leistung ermittelter Parameter, welcher prozentual angegeben wird (zur Erläuterung s. Kapitel 2.4.4 Asymmetrie im BIS).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden, aus Gründen der Übersichtlichkeit und der großen Datenmenge, jeweils die vom BIS Monitoring System selbstständig gemittelten BIS-, SR- und Asymmetrie-Werte pro Minute betrachtet, obwohl dies auch in sekundlichen Abständen möglich gewesen wäre.

Sämtliche, im Rahmen der vorliegenden Studie, erhobenen Daten wurden pseudonymisiert gespeichert und verarbeitet. Hierzu wurden die Patientennamen pseudonymisiert und personenbezogene und pseudonymisierte Daten getrennt voneinander aufbewahrt. Die Identifikation der Patienten, welche zur Nachbefragung nötig war, konnte nur über eine sicher aufbewahrte Liste erfolgen, welche nach Abschluss der Studie vernichtet wurde.

2.3 Anästhesiologische Maßnahmen

Die Prämedikation erhielten die Patienten auf Station in Form von 3,75 mg bis 7,5 mg Midazolam eine halbe Stunde vor der Einleitung und zwei Mal 150 mg Ranitidin 9,5 bzw. 0,5 Stunden vor der OP per os. Im Einleitungsraum erfolgte das Anlegen eines 5-Punkt-Elektrokardiogramms (EKG) und einer Pulsoxymetrie. Anschließend wurde zwecks invasiver kontinuierlicher Blutdruck-Messung ein arterieller Zugang in die A. radialis gelegt und die Patienten mit 100 % Sauerstoff über die Beatmungsmaske präoxygeniert. Die Wahl der Narkosemittel zur balancierten Anästhesie wurde entsprechend dem

kardiovaskulären Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen getroffen. Als starkes Opioid erfolgte die Verabreichung von 0,35 µg Sufentanil / kg Körpergewicht (KG) über ca. 2 Minuten durch einen Perfusor i.v.. Daraufhin wurden die Patienten mit ca. 0,25 mg Etomidate / kg KG narkotisiert. Nach Bewusstseinsverlust und Feststellung der Möglichkeit einer ausreichend guten Maskenbeatmung wurden die Patienten mit 0,15 mg Cisatracurium / kg KG relaxiert. Es folgte die Intubation mit anschließender Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) und einer Schleuse (Introducer) durch den Anästhesisten, während die Pflegekraft einen transurethralen Blasenkatheter mit angeschlossener Temperaturmessung anbrachte. Der Zentrale Venendruck (ZVD) konnte über den ZVK gemessen werden, während die Schleuse die Möglichkeit für ein späteres Einbringen eines Pulmonalarterienkatheters bereithielt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Sufentanil (ca. 1 µg/kg pro Stunde), Isofluran (ca. 0,7 minimum alveolar concentration (MAC)) und Cisatracurium. Bei Bedarf wurden Noradrenalin und Adrenalin zur Kreislaufunterstützung appliziert. Alle Studienteilnehmer waren während der Operation an eine extrakorporale Zirkulation in Form einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen.

Das BIS-Monitoring wurde auch nach Aufnahme auf die kardiochirurgische Intensivstation (KICU) fortgeführt. Die Verabreichung von Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil, Ketamin und Medikamenten mit vorwiegen kardiovaskulärer Wirkung wie Noradrenalin, Adrenalin, Vasopressin, Dobutamin und Milrinon wurde protokolliert.

Sobald sich die Patienten normotherm, kardiovaskulär stabil, frei von Muskelzittern, neurologisch wach und kooperativ zeigten und die Atemfunktion sowie der Hämatokrit ausreichend waren, wurde die Extubation vorgenommen.

2.4 Bispektraler Index und BIS VISTA Bilateral Monitoring System

2.4.1 Einführung Bispektraler Index™ (BIS)

Der bispektrale Index (BIS) wird durch eine dimensionslose Zahl zwischen 0 und 100 repräsentiert und gibt Rückschlüsse auf den quantitativen Bewusstseinszustand bzw.

den Grad der Hypnose eines Patienten (Soehle et al., 2008, Soehle et al., 2010). Er berechnet sich aus EEG-Rohdaten, welche über die Elektroden des sogenannten BIS-Sensors frontotemporal über dem Cranium abgeleitet werden und anschließend eine quantitative Auswertung erfahren. Für die Berechnung des BIS mittels eines nicht veröffentlichten Algorithmus ist das EEG-Signal der jeweils vorausgegangenen 15 bis 30 Sekunden, unter Berücksichtigung von EEG-Daten der letzten Minute, entscheidend. Der BIS-Wert selbst wird jede Sekunde neu berechnet und aktualisiert an einem Monitor angezeigt. Dadurch ist es auch bedingt, dass der BIS-Wert der Klinik bzw. des Bewusstseinszustandes der vorausgegangenen Sekunden entspricht und somit eine gewisse Latenz aufweist. In der vorliegenden Studie wurden für die Auswertung die, von der BIS-Software, jeweils pro Minute gemittelten BIS-Werte verwendet.

2.4.2 Algorithmus zur Berechnung des BIS

Der genaue Algorithmus zur Berechnung des bispektralen Index aus dem rohen EEG-Signal wird vom Rechteinhaber (aktuell Firma Covidien, ehemals Firma Aspect Medical Systems) nicht bekanntgegeben. Jedoch ist das grundsätzliche Vorgehen bei der Berechnung des BIS bekannt. Bei der Entwicklung des Algorithmus wurde auf gesammelte, von Artefakten bereinigte, EEG-Rohdaten aus verschiedenen Untersuchungen mit zahlreichen Probanden zurückgegriffen. Aus diesen bereinigten Rohdaten wurden mittels Spektralanalyse verschiedene Subparameter berechnet. Diese Subparameter wurden dann, mittels multivariater Diskriminanzanalyse, auf Korrelation mit während der EEG-Aufzeichnung dokumentierten klinischen Befunden hin untersucht. Ein Subparameter wurde, entsprechend dem Grad der Korrelation gewichtet, in die Berechnung des bispektralen Index mit einbezogen. Anschließend wurden unabhängige Studien durchgeführt, um die klinische Validität prospektiv zu überprüfen (Johansen und Sebel, 2000; Rampil, 1998).

Der Algorithmus sieht eine Bereinigung des EEG-Signals von Artefakten vor, an welche sich die Berechnung und letztendlich Gewichtung der Subparameter anschließt. Das Endprodukt ist eine einfache Zahl, welche den BIS darstellt. Bei der Berechnung des

BIS wird zunächst das über die Elektroden abgeleitete EEG-Signal von Artefakten bereinigt. Der Ursprung von Artefakten kann in verschiedenen elektrophysiologischen Phänomenen liegen, wie sie beispielsweise beim Herzschlag, Augenblinzeln, Husten oder Grimassieren auftreten. Es werden sowohl die Signalqualität, als auch die Muskelaktivität dokumentiert, wobei Letztere durch ein oberflächlich abgeleitetes Elektromyogramm (EMG) ermittelt wird. Zur zusätzlichen Differenzierung dienen gespeicherte Mustervorlagen von Artefakten verschiedener Ursachen, welche mit dem EEG-Signal abgeglichen werden. Das von Artefakten bereinigte EEG-Signal wird anschließend analysiert, um die einzelnen Subparameter zu ermitteln aus denen sich der eigentliche BIS berechnet. Diese Subparameter werden in Phasen unterschiedlicher EEG-Aktivierung auch unterschiedlich gewichtet, was bedeutet, dass z.B. der gleiche Subparameter zum Zeitpunkt einer sehr tiefen Narkose stärker zum BIS-Wert beiträgt als zu einem Zeitpunkt einer nur leichten Sedierung. Diese Gewichtung hat ihren Ursprung in der unterschiedlich guten Korrelation der Subparameter zu klinischen Befunden in den Vorstudien während der Entwicklung des BIS. Die Signalverarbeitungstechniken, welche zur Berechnung der einzelnen Subparameter herangezogen werden, lassen sich grob in drei Domänen unterteilen:

- *Frequenz-Domäne*: Berechnung durch Leistungs-Spektralanalyse mit dem Subparameter Beta Ratio, welcher bei einem leicht sedierten oder wachen Patienten für die Berechnung des BIS am stärksten gewichtet wird und das Verhältnis der Leistung von zwei Frequenzbereichen wiedergibt (30-47 Hz und 11-20 Hz)
- *bispektrale Domäne*: Berechnung durch bispektrale Analyse mit Subparameter SynchFastSlow, welcher insbesondere während einer intraoperativen Narkoseführung den vorherrschend gewichteten Subparameter darstellt
- *Zeit-Domäne*: Berechnung durch Zeit-Domänen-Analyse mit den Subparametern *Burst Suppression Ratio* und *QUAZI*, welche während einer tiefen Anästhesie bestimmte EEG-Muster aufdecken können (Sigl und Chamoun, 1994; Rampil, 1998).

Die Beschreibung der Analysemethoden erfolgt im Anschluss. Für mathematische Erläuterungen zur Berechnung der einzelnen Subparameter wird auf die Publikation von

Rampil (1998) verwiesen, da deren Beschreibung den Umfang dieses Kapitels sprengen würde.

Frequenz-Domäne

Die Frequenz-Domäne stellt die EEG-Leistung als Funktion der Frequenz und damit das Leistungsspektrum dar. Hierzu ist zunächst eine Leistungs-Spektralanalyse (power spectral analysis) erforderlich. Das kontinuierliche, nicht-lineare EEG-Signal wird zunächst mittels Fourier-Transformation in eine Fourierreihe, also eine Abfolge von verschiedenen trigonometrischen Funktionen zerlegt, was dann einer Spektralfunktion entspricht. Das jeweilige EEG-Signal lässt sich so in unterschiedliche Funktionen auftrennen, welche durch ihre einzelnen Werte für Amplitude, Frequenz und Phasenwinkel charakterisiert sind. Dadurch entsteht ein Frequenzspektrum, in welchem schließlich auch die Amplitude bzw. Leistung statt als Funktion der Zeit als Funktion der Frequenz dargestellt werden kann. Diese Aufteilung vereinfacht eine quantitative Analyse des EEG-Signals, z.B. in Form der klinisch häufig angewandten Frequenzanalyse. Das Leistungsspektrum gibt also an, wie hoch die Leistung im jeweiligen Frequenzbereich liegt. Es besitzt für sich allein nur eine beschränkte Aussagekraft, da es keine Daten zur Phasenverschiebung enthält und Interaktionen zwischen den einzelnen Komponenten des EEG-Signals, welche bei nicht-linearen biologischen Datenquellen häufig auftreten, vernachlässigt. Da sich im Phasenwinkel unterscheidende EEG-Signale trotzdem das gleiche Leistungsspektrum besitzen können, werden im Leistungsspektrum daher nicht alle Informationen erfasst (Sigl und Chamoun, 1994; Rampil, 1998).

Bispektrale Domäne (Bispektrum)

Das Bispektrum beinhaltet zusätzliche Informationen, indem es die Möglichkeit bietet, den Grad der Phasenkopplung mittels bispektraler Analyse darzustellen. Die bispektrale Analyse, welche ebenfalls eine Fourier-Transformation des EEG-Signals voraussetzt, besitzt als EEG-Signalverarbeitungsmethode eine höhere Aussagekraft als die reine Leistungs-Spektralanalyse, da bei ihr durch die Information über die Phasenkopplung des transformierten Signals auch die Interaktionen der einzelnen Signalkomponenten untereinander berücksichtigt werden. Die Phasenkopplung beschreibt, inwiefern sich die

Phasenwinkel der einzelnen Komponenten des EEG-Signals gegenseitig beeinflussen. Hierzu werden bei der bispektralen Analyse, im Gegensatz zur Analyse des Leistungsspektrums, zwei Frequenz-Funktionen miteinander verrechnet, woraus sich das Bispektrum als Funktion zweier Frequenzen ergibt. Für den Fall, dass eine Phasenkopplung vorliegt, treten im Bispektrum entsprechende Werte auf, welche ungleich Null sind. Dies weist dann auf eine Interaktion der einzelnen Komponenten hin und kann durch alleinige Leistungs-Spektralanalyse nicht entdeckt werden. Durch Bikohärenz kann zudem der Grad der Phasenkopplung berechnet werden (Kelley, 2010; Sigl und Chamoun, 1994; Rampil, 1998).

Zeit-Domäne

Die Zeitdomäne konzentriert sich auf die Untersuchung des Grades des unterdrückten EEG-Signals (s. Kapitel 2.4.3 Burst Suppression und Suppression Ratio).

Der BIS stellt also einen für den Einsatz im klinischen Alltag optimierten und sich aus verschiedenen EEG-Signalverarbeitungsprozessen errechneten Zahlenwert dar, welcher direkt mit dem quantitativen Bewusstseinszustand des Patienten korreliert.

2.4.3 Burst Suppression und Suppression Ratio

Die *Suppression Ratio* (SR) gibt den prozentualen Zeitanteil des Vorliegens eines nahezu isoelektrischen EEGs (*Burst Suppression*) an den jeweils vorausgegangenen 63 Sekunden an. Per definitionem liegt eine *Burst Suppression* vor, wenn die EEG-Leistung für mindestens 500 ms in einem Bereich von +5 bis -5 μV um die Nulllinie herum liegt (Rampil, 1998). Liegt beispielsweise ein *Suppression Ratio* von 86 % vor, bedeutet dies, dass während ca. 54 der letzten 63 Sekunden ein isoelektrisches EEG bzw. Schwankungen im Bereich von 5 μV um den Nullpunkt herum vorlagen. Die durchschnittliche *Suppression Ratio* pro Minute gibt die durchschnittliche *Burst Suppression* der letzten 60 Sekunden an, beinhaltet also gemittelte Daten aus dem Zeitraum der vorausgegangenen 123 Sekunden. Wie beim bispektralen Index auch handelt es sich also um einen dynamischen Parameter, welcher sich immer im Bezug

auf den unmittelbar vorausgegangenen Zeitraum berechnet. Bei der Berechnung der Zeit-Domäne wird mit dem QUAZI neben der *Burst Suppression* ein weiterer Subparameter betrachtet. Der QUAZI dient dazu, eine mögliche *Burst Suppression* zu erkennen, welche in sehr langsamen EEG-Frequenzen von unter 1 Hz auftritt, jedoch aufgrund einer Spannungsabweichung von mehr als 5 mV vom Nullpunkt durch die normale SR nicht erkannt werden würde (Rampil, 1998). Zudem liegen Hinweise vor, die angeben, dass der BIS bei einer hohen *Suppression Ratio* linear abhängig von dieser ist. Hierzu wurde von Bruhn et al. (2000) für den Fall, dass die SR über 40 %, liegt folgende Formel aufgestellt: $BIS = 50 - \frac{SR}{2}$. Dies erlaubt Einblick in die unveröffentlichten Teile des Algorithmus und zeigt beispielhaft die Gewichtung der Subparameter bei der Berechnung des BIS für unterschiedlich tiefe Sedierungen.

2.4.4 Asymmetrie im BIS

Der Asymmetrie-Indikator des BIS Vista Monitoring Systems ermöglicht das Untersuchen von Differenzen in der EEG-Leistung zwischen beiden Hemisphären bzw. der linken und der rechten Hälfte des Craniums. Die Asymmetrie wird wie folgt berechnet:

$$\frac{EEG - Leistung\ links}{EEG - Leistung\ links + EEG - Leistung\ rechts} \cdot 100$$

Die Asymmetrie kann Werte zwischen 0 und 100 % einnehmen, wobei ein Wert über 50 % einer auf der linken Seite höheren EEG-Leistung und ein Wert unter 50 % einer auf der rechten Seite höheren EEG-Leistung entspricht. Ein Asymmetrie-Wert von exakt 50 % bedeutet, dass ein ausgeglichenes EEG ohne Seitendifferenzen der Leistung vorliegt. Der Asymmetrie-Wert gibt dabei also immer die prozentuale EEG-Leistung der linken Seite an.

Beispiel:

Asymmetrie = 13,5 → EEG-Leistung links = 13,5 % bzw. EEG-Leistung rechts = 86,5 %

2.4.5 Bispektraler Index in der Anästhesie

Die erste Version des BIS Monitoring Systems wurde 1996 von der *United States Food and Drug Administration* als EEG-basierte Methode zur Unterstützung bei der Kontrolle der Wirkung von Anästhetika während der Narkoseführung zugelassen und seitdem mehrfach weiterentwickelt.

Das BIS-Monitoring soll die Überwachung der Narkoseführung verbessern und ist für folgende Ziele indiziert:

- verringerter Verbrauch von Narkosemittel (Chan et al., 2013; Gan et al., 1997; Pavlin et al., 2001; Song et al., 1997),
- Verkürzung von Ausleitungszeit und Aufenthalt im Aufwachraum (Chan et al., 2013; Gan et al., 1997; Song et al., 1997),
- verminderte Inzidenz von Awareness und Erinnerung an die Operation (s.u.).

Wie bereits erwähnt, erlaubt der BIS Rückschlüsse auf den quantitativen Bewusstseinszustand des Patienten. Ein abnehmender BIS-Wert korreliert mit einem reduzierten Bewusstseinszustand bzw. einer stärkeren Sedierung oder Hypnose und ist mit der verabreichten Dosis bestimmter Hypnotika assoziiert (z.B. Propofol, Isofluran, Midazolam, Sevofluran) (Glass et al., 1997; Sebel et al., 1997, Soehle et al., 2008, Soehle et al., 2010). Diesbezüglich wurden Orientierungswerte aufgestellt, welche anhand von Studienergebnissen unter Berücksichtigung der klinischen Reaktion auf Applikation von Narkotika entwickelt wurden. Es sei erwähnt, dass die BIS-Werte, wenn auch statistisch begründet, keine absoluten Grenzwerte darstellen, die Übergänge fließend sind und die Werte sowohl einer interindividuellen Variabilität unterliegen, als auch abhängig von der gewählten Anästhetikakombination sein können. Der BIS-Wert sollte während der Narkoseführung immer kritisch interpretiert und in der Zusammenschau mit Vitalparametern (z.B. arterieller Blutdruck, Herzfrequenz), Klinik und möglichen Störfaktoren (s. Kapitel 2.4.6 Limitationen und Störfaktoren des BIS-Monitoring) bewertet werden. Sinn und Zweck des BIS-Monitorings ist es eine zusätzliche Informationsquelle in der Entscheidungsfindung des verantwortlichen Anästhesisten darzustellen.

Eine Übersicht über die abgeleiteten Orientierungswerte bietet Tabelle 2.

BIS	Bewusstseinszustand	Klinik	EEG / Subparameter
100	wach	vollständig wach	niedrige Amplitude hohe Frequenz <i>Beta Ratio</i>
90	schläfrig	wach, mit Tendenz einzuschlafen	
80	leichte Sedierung	Reaktion auf laute Ansprache o. manuelle Reize; Bewusstsein und Erinnerung wahrscheinlich	
70	mittlere Sedierung	Erinnerungsfunktion eingeschränkt	
60	Vollnarkose	keine Reaktion auf Ansprache	hohe Amplitude niedrige Frequenz <i>SynchFastSlow</i>
50	bis	hohe Wahrscheinlichkeit der	
40	tiefe Hypnose	Bewusstlosigkeit Awareness unwahrscheinlich	
30	tiefste Hypnose	tiefste Narkose, keine Reaktion	<i>Burst Suppression</i>
20	mit		
10	Burst Suppression		
0	isoelektrisches EEG		„cortical silence“

Tab. 2: Übersicht über orientierende BIS-Werte mit den korrelierenden Bewusstseinszuständen, klinischen Phänotypen und EEG-Morphologie nach Dahaba (2005) und Kelley (2010)

Der BIS-Zielwert für eine optimale Narkoseführung mit Beteiligung von Opioid-Analgetika beträgt 45 bis 60. Werte unter 45 bedeuten eine unnötig tiefe Narkose, Werte über 60 gehen mit einem erhöhten Risiko für Awareness einher. Bei Änderung der Anästhetikakombination ist zum Teil auch eine Änderung der Zielwerte zu berücksichtigen. Wird beispielsweise der Anteil des Opioid-Analgetikums verringert, ist der optimale BIS-Zielwert-Bereich niedriger anzusetzen, um die gleiche Wirkung zu erzielen (Sebel et al., 1997).

Awareness

Nach Sebel et al. (2004) wurde die Inzidenz der Awareness (intraoperative Wachheit) mit 1-2 pro 1.000 Patienten in der US-amerikanischen Bevölkerung angegeben. Daraus sind die absoluten Zahlen an aufgetretenen Fällen von Awareness, je nach betrachteter Population, abzuleiten. Demnach würde sich nach Bischoff und Rundshagen (2011) die Zahl der Awareness-Fälle in Deutschland auf ca. 8.000 bis 16.000 pro Jahr belaufen. Zu den bekannten Risikofaktoren gehören insbesondere eine zu niedrige Dosierung der Hypnotika während der Narkose, eine positive Anamnese für intraoperative Wachheit und pädiatrische Patienten (Bischoff und Rundshagen, 2011; Davidson et al., 2011; Ghoneim et al., 2009). Die intraoperative Wachheit kann unangenehme Konsequenzen für den Patienten bedeuten, wie beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Schlafstörungen und Angsterkrankungen. Das vermehrte Auftreten einer posttraumatischen Belastungsstörung ist umstritten (Ghoneim et al., 2009; Mashour, 2010).

Der routinemäßige Einsatz des BIS-Monitoring zur Verhinderung einer intraoperativen Awareness ist zum heutigen Zeitpunkt ebenfalls umstritten. Ekman et al. (2004) und Myles et al. (2004) konnten von einer verringerten Inzidenz der intraoperativen Wachheit unter Verwendung des BIS-Monitoring-Systems berichten. Avidan et al. (2008) konnten bei der Prävention von Awareness zwar eine verringerte Inzidenz von 0,2%, jedoch keine Überlegenheit des BIS gegenüber einer Narkosesteuerung mit Hilfe der MAC-Überwachung (minimum alveolar concentration) feststellen. Avidan et al. (2011) wiesen die Überlegenheit einer MAC-gesteuerten Anästhesie gegenüber dem Bispektralen Index bei der Inzidenz von Awareness auf. Diese unterschiedlichen Studienergebnisse könnten auf subjektive Einflüsse bei der Diagnosestellung einer intraoperativen Awareness bzw. unterschiedliche Studiendesigns, insbesondere hinsichtlich der Narkoseführung (z.B. keine Aussagekraft bezüglich total intravenöser Anästhesie), hinweisen. Im Rahmen der groß angelegten Untersuchungen von Zhang et al. (2011) war das Auftreten einer Awareness innerhalb der Gruppe von Patienten, welche eine Narkoseüberwachung mittels BIS erfahren haben, signifikant geringer als in der Kontroll-Gruppe. Im Rahmen der genannten Studie wurden ausschließlich total intravenöse Anästhesieverfahren angewendet. Weitere Untersuchungen mit einem einheitlichen Diagnoseprinzip und vergleichbarem Studiendesign und Narkoseführung sind für eine weitere Abklärung dieser Fragestellung erforderlich.

2.4.6 Limitationen und Störfaktoren des BIS-Monitoring

Es existieren verschiedene bekannte Artefaktquellen bezüglich des BIS-Monitorings, welche sich teilweise einer Filterung durch das Monitoring-System entziehen können und daher dem klinischen Anwender bekannt sein müssen. Hierzu gehören folgende Punkte, welche das abgeleitete EEG-Rohsignal beeinträchtigen können:

- *Muskelartefakte*: Insbesondere ein hoher Tonus der frontotemporalen mimischen Muskulatur, aber auch Muskelaktivitäten anderer Körperregionen. Es sei jedoch auf die erwähnte integrierte EMG-Messung zur Artefakterkennung hingewiesen.
- *Muskelrelaxanzien*: Einerseits können Muskelrelaxanzien dazu dienen die genannten Muskelartefakte zu verringern, andererseits wurde in einer kleinen Studie mit drei Freiwilligen beschrieben, dass die Applikation von Succinylcholin bei vollständig wachen Patienten zu einer Abnahme des BIS auf einen Wert von bis zu 9 führen kann (Messner et al., 2003). Es ist jedoch zu beachten, dass sich diese Untersuchung mit geringem Patientenkollektiv unter Verwendung der BIS-Software von 1998 durchgeführt wurde, welche noch keinen integrierten EMG-Sensor besaß, und Succinylcholin nur in bestimmten anästhesiologischen Situationen das Muskelrelaxans der Wahl darstellt. Neuere Untersuchungen konnten zwar einen Effekt einer neuromuskulären Blockade auf den BIS von moderat sedierten Patienten nachweisen, dieser Einfluss war jedoch bei tief narkotisierten Patienten, wie sie im Rahmen einer intraoperativen Narkoseführung vorliegen, nicht mehr vorhanden (Inoue et al., 2006).
- *elektrische Interferenzen durch medizinische Geräte*: z.B. Elektrokauterisation, Herzschrittmacher, intraoperative Wärmedecken.
- *bestimmte Narkosemittel*: N₂O, Ketamin und Halothan sind aufgrund ihrer speziellen Wirkungsweise im BIS nicht ausreichend repräsentiert.
- Da eine Erniedrigung des Hirnstoffwechsels nachweislich mit verringerten BIS-Werten einhergeht (Alkire, 1998), ist es nicht überraschend, dass Zustände wie Hirnischämie, Herzstillstand, Hypoglykämie, Hypothermie, schwere Hirnschäden und Ähnliches mit verringerten BIS-Werten einhergehen können (Chan et al., 2012; Dahaba, 2005; Kelley, 2010).

2.4.7 BIS VISTA Bilateral Monitoring System

Das in der vorliegenden Untersuchung verwendete BISTM Vista Bilateral Monitoring System hat folgende Komponenten:

- 4-Kanal-EEG-Monitor: Live-Wiedergabe der Messung, Benutzeroberfläche zur Steuerung,
- BISTM BISX4 Modul: Berechnung, Filterung und Speicherung der Daten,
- BISTM PIC-4 Kabel: Verbindungskabel zwischen Modul und Sensor,
- BISTM Bilateral Sensor: beidseitiger Sensor zur Signalaufnahme über sechs frontotemporale Elektroden, die miteinander verbunden, an Stirn und Schläfen der Patienten angebracht werden.

Die Software des in der Studie verwendeten Systems lag in der BIS Vista Version 3.0 vor, welche einen integrierten Asymmetrie-Indikator besitzt. Der zugehörige BIS-Algorithmus lag in Version 4.1 vor.

2.5 Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)

Sobald sich die postoperativen Patienten in einem kontaktierbaren Zustand befanden, wurde regelmäßig, mindestens jedoch ein Mal am Tag, die Überprüfung auf das Vorliegen eines Delirs unternommen und mit genauem Zeitpunkt der Untersuchung protokolliert.

Das Delir-Monitoring auf der KICU wurde per deutscher Übersetzung der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) vorgenommen. Die CAM-ICU stellt einen Algorithmus dar, welcher von der Arbeitsgruppe um Ely am *Vanderbilt University Medical Center in Nashville, Tennessee, USA* entwickelt wurde.

Die Validität und Verlässlichkeit der CAM-ICU für Intensivstationen wurde erstmals von Ely et al. (2001b) überprüft und als aussagekräftige und nützliche Methode zur Delirdiagnostik in Klinik und Forschung beschrieben. Eine Untersuchung zur Validität des CAM-ICU speziell für kardiochirurgische Intensivpatienten wurde von Klugkist et al. (2008) durchgeführt, mit der Empfehlung eines routinemäßigen Einsatzes bei guter Durchführbarkeit der Untersuchung.

Dem in der vorliegenden Studie verwendeten „CAM-ICU Flowsheet“ (s. Abb. 2.1), einer handlichen für den routinemäßigen Einsatz auf Intensivstationen entwickelte Anleitung,

wurde eine hohe Spezifität, Sensitivität und Interrater-Reliabilität bescheinigt (Guenther et al., 2010).

Ein Vorteil des CAM-ICU gegenüber anderen Methoden zur Feststellung eines akuten Delirs besteht darin, dass er auch bei Patienten anwendbar ist, die in der Fähigkeit zu sprechen eingeschränkt sind, beispielsweise bei beatmeten Patienten. Die Testung kann innerhalb weniger Minuten auch problemlos von medizinischem Personal ohne spezielle psychiatrische Ausbildung durchgeführt werden (Ely et al., 2002), also auch von trainiertem Pflegepersonal und zwar bei hoher Interrater-Reliabilität (Ely et al., 2001b; Robinson et al., 2011). Weiterhin werden auch hypoaktiven Formen des Delirs zuverlässig erkannt, welche die Mehrheit der Delirien ausmachen (Robinson et al., 2011; Klugkist et al., 2008). Diese hypoaktiven Subtypen bleiben häufiger unerkannt, da sie sich durch ein weniger auffälliges klinisches Bild auszeichnen und somit ihre Diagnose schwerer zu stellen ist. Dies gilt insbesondere für Patienten, welche dem medizinischen Personal auf der Intensivstation nicht vorbekannt sind, was die Differenzierung einer chronischen gegenüber einer akuten Symptomatik zusätzlich erschwert.

Die CAM-ICU orientiert sich an vier Hauptmerkmalen auf die der Patient untersucht wird:

- 1) akuter Beginn psychischer Veränderung oder fluktuierender Verlauf,
- 2) Aufmerksamkeitsstörung,
- 3) Bewusstseinsveränderung,
- 4) unorganisiertes Denken.

Sie orientiert sich also sowohl an den Diagnosekriterien der ICD-10, als auch an denen des DSM-IV (Graubner, 2010; Tucker et al., 2000).

Confusion Assessment Method für Intensivstation CAM-ICU



Abb. 1: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) Flow Sheet zur Delir-Diagnostik in der deutschen Übersetzung; Copyright © 2002, E. Wesley Ely, MD, MPH and Vanderbilt University, all rights reserved; am 11.07.2011

Zur Prüfung nach CAM-ICU muss zunächst die Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) ermittelt werden. Die RASS wurde in Studien als valide und leicht zu handhabende Methode zur Erfassung der Sedierung von Patienten, bei einer sehr guten Interrater-Reliabilität, beschrieben (Sessler et al., 2002; Ely et al., 2003) und wird in den Leitlinien der AWMF zur Überwachung der Sedierung empfohlen (Martin et al., 2010) (s. Tabelle 3).

	<i>Ausdruck</i>	<i>Beschreibung</i>
+4	streitlustig	gewalttätig, unmittelbare Gefahr für Personal
+3	sehr agitiert	zieht an Schläuchen / Kathetern; aggressiv
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegung, atmet gegen das Beatmungsgerät
+1	unruhig	ängstlich aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	aufmerksam, ruhig	
-1	schläfrig	nicht ganz aufmerksam, erwacht anhaltend durch Stimme (> 10 s)
-2	leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (< 10 s)
-3	mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme (aber kein Augenkontakt)
-4	tiefe Sedierung	keine Reaktion auf Stimme, aber Augenöffnung oder Bewegung durch körperlichen Reiz
-5	nicht erweckbar	keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

Tab. 3: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (Tabelle erstellt nach: Ely EW and Vanderbilt University, all rights reserved; Copyright © 2002; http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_flowsheet_German.pdf; Zugriffsdatum: 11.07.2011)

Die CAM-ICU kann nur durchgeführt werden, wenn der RASS bei -3 oder höher liegt. Bei einem RASS von -4 oder -5 müssen die Patienten als „nicht untersuchbar“ eingestuft werden und sollten zu einem späteren Zeitpunkt erneut untersucht werden. Ab einem RASS von ≥ -3 wurde zunächst Merkmal 1 (psychische Veränderung / fluktuierender Verlauf) überprüft. Dies war zuverlässig möglich, da alle Patienten sowohl präoperativ als auch jeden Tag auf der Intensivstation vom gleichen Untersucher kontaktiert wurden. Dadurch wurde vermieden, dass eventuell vorbestehende Befunde postoperativ als Delir fehlinterpretiert würden.

Bei der Überprüfung von Merkmal 2 (Aufmerksamkeitsstörung) wurde lediglich die auditorische Version der Attention Screening Examination durchgeführt, da mit dieser

bei allen Patienten eindeutige Ergebnisse erzielt werden konnten und somit auf eine zusätzliche visuelle Überprüfung verzichtet werden konnte (Ely et al., 2002; Günther und Putensen, 2010). Hierzu wurde den Patienten die Hand gehalten und das Wort „Ananasbaum“ buchstabiert. Die Patienten sollten jedes Mal wenn der Untersucher den Buchstaben „A“ nannte die Hand kurz drücken und wieder loslassen. Als Fehler galt hier sowohl ein fehlender Händedruck bei Erwähnung des Buchstabens „A“, als auch ein überflüssiger Händedruck, beispielsweise beim Buchstaben „N“. Ab 3 Fehlerpunkten wurde bei einem nicht-neutralen, d.h. positiven oder negativen RASS (Merkmal 3: Bewusstseinsveränderung), die Diagnose Delir gestellt. Lag der RASS-Wert bei 0 wurde zusätzlich Merkmal 4 (unorganisiertes Denken) überprüft, indem dem Patienten vier Entscheidungsfragen gestellt wurden (z.B. „Schwimmt ein Stein auf dem Wasser“) und er ebenso viele Finger wie der Untersucher hoch halten sollte (s. Abbildung 1). Ab einem Wert von 2 Fehlerpunkten (bei 6 möglichen Fehlerpunkten) sind die Voraussetzungen für das Vorliegen eines Delirs erfüllt. Merkmal 1 und 2 müssen also zwingend für das Vorliegen eines Delirs erfüllt sein. Merkmal 3 oder 4 können negativ sein, solange das jeweils andere Merkmal positiv ist.

2.6 Intensivmedizinische Scores

Die Aussagekraft der unterschiedlichen intensivmedizinischen Scores ist sicherlich von vielen Faktoren, wie beispielsweise Patientenpopulation, Alter und vorherige Krankenhausaufnahmen, abhängig. Daher sind ebendiese Scores in ihrem prädiktivem Wert, insbesondere für das individuelle Risiko, eingeschränkt und sollten deswegen mit Vorsicht bewertet werden (Unertl und Kottler, 1997). In der vorliegenden Studie sollen trotzdem einige dieser Scores erhoben und innerhalb der Studienpopulation hinsichtlich des Auftretens eines Delirs mit einander verglichen werden.

2.6.1 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)

Die Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) gibt Auskunft über die Letalitätswahrscheinlichkeit sowie Erkrankungsschwere von Intensivpatienten. Sie

wurde an jedem Tag, an dem der Patient an das BIS-Monitoring-System auf der KICU angeschlossen war als Score erhoben (s. Anhang 1). Dieser Score berücksichtigt akute physiologische und biochemische Parameter (Körpertemperatur, mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, pH-Wert, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Serum-Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten im Blut), den aktuellen GCS, das Alter, Vorerkrankungen und den Operationsstatus (konservativ, elektiv, notfallmäßig) der Patienten. Ihm wurde in Studien eine gute Korrelation zwischen Scorewert und Mortalität bestätigt (Knaus et al., 1985; Markgraf et al., 2001), sowie eine gute Anwendbarkeit auf Patientenpopulationen auf deutschen Intensivstationen (von Bierbauer et al., 1998). Die Vergleichbarkeit zwischen koronarchirurgischen Patienten und Patienten anderer operativer Disziplinen ist, durch die spezielle Therapie auf der KICU per APACHE II nicht möglich, jedoch spricht nichts gegen einen Vergleich innerhalb der Gruppe koronarchirurgischer Patienten (Knaus et al., 1985; Turner et al., 1991; Unertl und Kottler, 1997). Zu Beginn der Studie waren neuere Scores wie der Cardiac Surgical Score (CASUS), der speziell für kardiochirurgische Patienten entwickelt wurde und sich auf wenige spezifische Variablen konzentriert, noch nicht ausreichend validiert. Sie stellen aber eine Option für zukünftige Studien an kardiochirurgischen Patienten dar (Hekmat et al. 2010). Zur Erhebung wurde auf die vom Pflegepersonal ausgefüllten Patientenkurven auf der KICU bzw. die Akte der Patienten zurückgegriffen und der schlechteste Wert der jeweils untersuchten 24 Stunden (von 0⁰⁰ Uhr bzw. Aufnahme bis 23⁵⁹ Uhr bzw. Entlassung) für die einzelnen Parameter berücksichtigt. Aus den Punktwerten für die einzelnen Parameter, die umso höher ausfallen, je weiter die Abweichung von der physiologischen Norm ist, wurde dann der APACHE-II-Score berechnet und dokumentiert. Der so berechnete Score erreichte Werte zwischen 0 und 71 Punkten.

2.6.2 Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) berechnet sich, ähnlich wie der APACHE II, anhand von physiologischen und biochemischen Parametern, chronischen Vorerkrankungen, Alter, GCS und Aufnahmezustand und berücksichtigt die jeweils

schlechtesten Werte der vergangenen 24 Stunden (s. Anhang 2). Sein Ziel ist es, neben einer Einschätzung der Schwere der Erkrankungen der Patienten, eine Aussage über das Letalitätsrisiko zu treffen. Dem SAPS II wurde eine ähnlich gute Validität wie dem APACHE II in der Vorhersage der Mortalität bei operativen Patienten bestätigt (Agha et al., 2002; Capuzzo et al., 2000). Der SAPS II wurde für alle in die Studie eingeschlossenen kardiochirurgischen Patienten vom Pflegepersonal berechnet, die Score-Werte wurden übertragen und ausgewertet.

2.6.3 Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28)

Das Therapeutic Intervention Scoring System (TISS), erstmals von Cullen et al. (1974) vorgestellt, ist eine etablierte Methode, um den Arbeitsaufwand, der mit intensivmedizinischen Maßnahmen verbunden ist, zu messen (Lefering et al., 2000). Hierzu verwendet die überarbeitete Version des ursprünglichen TISS-76, also der verkürzte TISS-28, 23 Bewertungen von intensivmedizinischen Interventionen (z.B. Verbandwechsel, Beatmung, vasoaktive Medikamente) anhand derer, in unterschiedlicher Gewichtung, ein Score berechnet wird (Reis Miranda et al., 1996). Wie auch der SAPS II wurde der TISS-28 vom Pflegepersonal der KICU berechnet, übertragen und ausgewertet (s. Anhang 3).

2.7 Charlson Comorbidity Index (CCI)

Präoperativ wurden in den Patientenakten die Arztbriefe der zuweisenden Kliniken gesichtet. Anhand der vorbeschriebenen Diagnosen wurden die Patienten durch den Charlson Comorbidity Index (CCI) bewertet. Der CCI umfasst 19 Erkrankungsgruppen, die unterschiedlich stark gewichtet sind, d.h. es werden pro Erkrankung zwischen 1 und 6 Punkte vergeben (s. Anhang 4). Er wurde entwickelt, um durch das systematische Erfassen der Grunderkrankungen eines Patienten eine Aussage bezüglich der Wahrscheinlichkeit der 1-Jahres-Mortalität treffen zu können (Charlson et al., 1987). Es zeigte sich jedoch, dass der CCI alleine kein verlässlicher Prädiktor für die Mortalität im Krankenhaus oder nach der Entlassung ist (Christensen et al., 2011; Quach et al.,

2009). Daher wurden in der vorliegenden Studie zusätzliche Scores erhoben, die sich, im Vergleich mit dem CCI, an zusätzlichen Merkmalen zur Einschätzung der Schwere der Erkrankungen der Patienten orientieren (SAPS II, APACHE II, TISS-28).

2.8 Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Scale (ADCS-MCI-ADL)

Die kognitiven Leistungen der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden mittels des Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Scale (ADCS-MCI-ADL) in der Version mit 18 Fragekomplexen erfasst (s. Anhang 5 und 6). Die Befragung wurde sowohl am präoperativen Tag als auch 6 Monate postoperativ durchgeführt. Hierzu wurde im Idealfall ein persönliches oder telefonisches Interview mit einer Bezugsperson (z.B. Ehepartner) des Patienten durchgeführt. War dies nicht möglich oder wurde abgelehnt, wurde der Patient selbst interviewt oder eine anonymisierte Befragung mittels der Briefwahlverfahren-Methode durchgeführt. Es konnten pro Befragung jeweils Punktwerte zwischen 0 (vollständig von fremder Hilfe abhängig) und 57 (vollständig selbstständig) erreicht werden. Der ADCS-MCI-ADL gibt Auskunft über die Selbständigkeit bei der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens der Probanden und erlaubt Rückschlüsse auf kognitive Leistungen. So konnten bereits in der ursprünglichen Version des ADL-Scores das Ausmaß von kognitiven Störungen und ihre Veränderung über die Zeit bei Patienten mit Morbus Alzheimer gut abgebildet werden (Galasko et al., 1997). Die von uns verwendete Version des ADCS-MCI-ADL ist auch dazu geeignet, Gesunde von Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) zu differenzieren (Pedrosa et al., 2010; Perneczky et al., 2006). Bei guter Durchführbarkeit war somit für den ADCS-MCI-ADL eine gute Sensitivität für das Aufdecken von kognitiven Störungen, wie sie nach einem durchgemachten Delir auftreten können, zu erwarten. Neben etwaigen Unterschieden zwischen den Gruppen war für unsere Untersuchungen insbesondere die Entwicklung der erreichten Punktwerte zwischen dem prä- und postoperativen Zeitpunkt interessant. Mittlerweile existiert eine erweiterte Version mit 24 Fragekomplexen, welche der von uns verwendeten Version mit 18 Fragekomplexen in Sensitivität und Spezifität überlegen ist (Pedrosa et al., 2010).

2.9 Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der ADL-Befragung ein halbes Jahr nach dem Operationstermin festgestellt. Wurde eine ADL-Befragung von den Patienten abgelehnt, wurde postoperativ ein telefonischer Kontakt zu den Patienten bzw. ihren Angehörigen hergestellt oder überprüft ob sich die Patienten nach dem Stichtag (sechs Monate nach dem OP-Termin) noch einmal in ärztlicher Behandlung befunden hatten.

2.10 Statistische Auswertung

Die vom BIS-Monitoring-System im spa-Format exportierten Daten wurden mittels Wechseldatenträger auf einen Computer übertragen und dort mittels Excel 2003 (Microsoft Corporation) konvertiert, sortiert, gesichtet und von Artefakten bereinigt. Die mittels Datex-Ohmeda S/5 Collect 4.0 (Instrumentarium Corporation) aufgezeichneten intraoperativen Vitalparameter im drc-Format wurden ebenfalls mit Microsoft Excel 2003 konvertiert, geordnet, von Artefakten bereinigt und in ein Format gebracht, welches eine statistische Bearbeitung ermöglicht. Für die anschließenden statistischen Berechnungen der betrachteten Parameter, sowie Erstellung von graphischen Übersichten wurde SigmaPlot 12.3 (Systat Software, Inc.) verwendet.

Die Patienten wurden je nach gestellter Diagnose in zwei ungepaarte Gruppen eingeteilt und hinsichtlich der gewünschten Merkmale untersucht. Patienten, bei denen nach CAM-ICU an zumindest einem Zeitpunkt während des Aufenthaltes auf der Intensivstation die Diagnose eines Delirs gestellt werden konnte, wurden der Delir-Gruppe zugeteilt. Patienten, bei denen die Diagnose eines Delirs nicht gestellt werden konnte, wurden der Kontroll-Gruppe zugeteilt. Die Daten beider Gruppen wurden zunächst mittels des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich des Vorliegens einer Normalverteilung untersucht. Wurde das Signifikanzniveau von 5% nicht unterschritten, galt die Annahme, dass die jeweilige Grundgesamtheit der Daten normalverteilt war. Bei einer vorliegenden Normalverteilung der Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und als „Mittelwert \pm Standardabweichung“ angegeben. In diesem Fall wurde, unter Berücksichtigung gleicher Varianz, ein ungepaarter

zweiseitiger doppelter t-Test durchgeführt. Für den Fall, dass die betrachteten Daten nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt und sein Ergebnis als „Median [Interquartilsabstand(IQR): 25 %-Quartile - 75 %-Quartile]“ angegeben. Die Grenze für statistisch signifikante Ergebnisse wurde bei $p \leq 0,05$ gesetzt. Werte für p mit $0,05 < p \leq 0,10$ wurden als tendenziell signifikant, für $p \leq 0,01$ als hoch signifikant und für $p \leq 0,001$ als höchst signifikant bezeichnet.

Die gesammelten Daten bezüglich Geschlecht, Operationsverfahren, Kardioplegieverfahren und Mortalität wurden aufgrund ihres dichotomen Charakters in Kontingenztabellen ausgewertet und mittels eines zweiseitigen exakten Tests nach Fisher auf Unabhängigkeit geprüft.

Die erstellten Abbildungen vergleichen aus Gründen der Übersichtlichkeit jeweils zwei Gruppen mit ihren Mittelwerten und der dazugehörigen Standardabweichung als Ausdruck der Streuung in eine Richtung.

Vor Beginn der klinischen Untersuchungen wurde im Rahmen der Fallzahlschätzung berechnet, wie viele Patienten voraussichtlich benötigt werden würden, um Unterschiede zwischen der Kontroll- und Delirgruppe nachweisen zu können. Dies wurde unter der Annahme vorgenommen, dass die Wahrscheinlichkeit einen Fehler 1. Art zu begehen bei $\alpha = 0,05$ (5 %) läge und eine Teststärke (Power) von 80 % erreicht werden sollte. Um nun für einen gegebenen Parameter eine Differenz der Mittelwerte zu detektieren, die 0,8-mal so groß ist wie die Standardabweichung des Parameters, wären als Stichprobe 26 Patienten pro Gruppe erforderlich. Bei einer geschätzten Delirinzidenz von ca. 30 % (Burkhart et al., 2010) müssten demnach mindestens 87 Patienten eingeschlossen werden. Die Studie wurde dementsprechend so geplant und durchgeführt, dass insgesamt 87 Patienten eingeschlossen wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv, Gruppeneinteilung und Inzidenz

Von den 87 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden, konnten 81 bei der Auswertung der Daten berücksichtigt werden. 4 Patienten (4,6 %) verstarben postoperativ auf der Intensivstation, ohne dass zuvor eine Überprüfung auf das Vorliegen eines Delirs möglich gewesen wäre, da die Patienten zu jedem Zeitpunkt nicht kontaktierbar waren und somit eine Testung mittels des CAM-ICU nicht möglich gewesen ist. Ein Patient erfuhr aus organisatorischen Gründen keine vollständige intraoperative BIS-Messung und wurde im postoperativen Verlauf aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit mit anderen Patienten nicht weiter verfolgt. Ein Studienteilnehmer zog seine Einwilligung während der laufenden Messung zurück, weshalb seine Daten nicht verwendet worden sind.

Von den 81 Patienten, welche bei der Auswertung der Daten berücksichtigt werden konnten, entwickelten 26 Patienten (32,1 %) ein Delir nach den Kriterien des CAM-ICU und wurden daher der Delir-Gruppe zugeordnet. Bei 55 Patienten konnten zu keinem Zeitpunkt des Aufenthaltes auf der Intensivstation eine für die Diagnose des Delirs ausreichende Symptomatik festgestellt werden, weshalb die Zuteilung zur Kontroll-Gruppe vorgenommen wurde.

Hinsichtlich Alter, Größe und Geschlecht unterschieden sich beide Gruppen des Patientenkollektivs nicht signifikant (siehe Tabelle 4 und 5). Die Patienten der Kontroll-Gruppe hatten ein tendenziell höheres Körpergewicht als Patienten der Delir-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (siehe Tabelle 4).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)
Alter	72,1 ± 5,9	74,5 ± 6,5
Größe	172,2 ± 8,6	169,6 ± 8,2
Gewicht	80,0 [IQR: 70,0 - 92,0]	74,0 [IQR: 69,3 - 78,3]

Tab. 4: präoperatives Alter [Jahre], Größe [cm] und Gewicht [kg] der an der Studie teilnehmenden Patienten

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe	Summe
weiblich	14	10	24
männlich	41	16	57
Summe	55	26	81

Tab. 5: Geschlecht der an der Studie teilnehmenden Patienten; Exakter Test nach Fisher, zweiseitig; ($p = 0.299$)

3.2 Operationsverfahren und Kardioplegie

Jeder der 81 Patienten wurde intraoperativ an eine extrakorporale Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, HLM) angeschlossen. Insgesamt 44 (54,3 %) der berücksichtigten Studienteilnehmer erfuhren eine reine Aortocoronare Bypass-Operation (ACB-OP), während 22 (27,2 %) Patienten eine operative Rekonstruktion oder einen Ersatz einer oder mehrerer Herzklappen (Herzklappen-OP) erhielten. Der Vergleich der Gruppen bezüglich der angewandten Operationsverfahren ergab keinen Hinweis auf bedeutungsvolle Unterschiede (siehe Tabelle 6). Bei 12 Patienten wurde im Rahmen der Operation sowohl ein Eingriff an den Herzklappen als auch das Legen von Bypässen vorgenommen (Kombinationseingriff). Bei 3 weiteren Patienten fand die Operation unter Beteiligung der Aorta ascendens statt. Der Anteil der deliranten Patienten an der Gruppe mit Kombinationseingriff oder Beteiligung der Aorta war mit 33,3 % mit dem Gesamtanteil (32,1 %) vergleichbar.

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe	Summe
ACB-OP	31	13	44
Herzklappen-OP	14	8	22
Summe	45	21	66

Tab. 6: angewandte kardiochirurgische Operationsverfahren im Rahmen der Studie; Exakter Test nach Fisher, zweiseitig; ($p = 0.587$)

Bezüglich der eingesetzten Kardioplegieverfahren konnten ebenfalls keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 7).

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe	Summe
Calafiore	32	12	44
Bretschneider	23	14	37
Summe	55	26	81

Tab. 7: angewandte Kardioplegieverfahren im Rahmen der Studie; Exakter Test nach Fisher, zweiseitig; ($p = 0.347$)

3.3 Mortalität

Während alle Patienten der Kontroll-Gruppe sechs Monate nach der Operation noch lebten, traten in der Delir-Gruppe 3 Todesfälle (11,5 %) in diesem Zeitraum auf. Patienten der Delir-Gruppe unserer Studie hatten daher eine signifikant höhere Mortalität als Patienten, welche nach CAM-ICU unauffällig eingestuft wurden ($p = 0,030$) (siehe Tabelle 8).

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe	Summe
verstorben	0	3	3
lebend	55	23	78
Summe	55	26	81

Tab. 8: Mortalität der Patienten nach 6 Monaten postoperativ; Exakter Test nach Fisher, zweiseitig; ($p = 0,030$)

3.4 OP-Dauer

Die Dauer der Operation, gerechnet vom Zeitpunkt der Intubation bis zur Hautnaht, war mit $321,1 \pm 68,7$ Minuten in der Delir-Gruppe und $326,2 \pm 74,4$ Minuten in der Kontroll-Gruppe vergleichbar. Gleiches trifft sowohl für den Zeitraum, in dem der Kreislauf des

Patienten durch die HLM unterstützt wurde (Bypass), als auch für die Phase in der der Blutfluss der Aorta durch Klemmung unterbrochen war, zu (siehe Tabelle 9).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)
OP-Dauer	326,2 ± 74,4	321,1 ± 68,7
Bypass	129,1 ± 34,6	131,3 ± 32,9
aortale Klemmphase	84,5 [IQR: 68,8 - 108,8]	87,0 [IQR: 71,3 - 106,8]

Tab. 9: Dauer der Operation und verschiedener Operationsabschnitte in Minuten
 OP-Dauer: Intubation bis Hautnaht
 Bypass: Unterstützung des Patientenkreislaufs durch HLM
 aortale Klemmphase: Abklemmung der Aorta

3.5 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Aus den dokumentierten Aufnahme- und Entlasszeitpunkten der Patienten wurde der Zeitrahmen des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation berechnet und verglichen. Die Aufnahme fand i.d.R. ca. 15 Minuten nach Ende der Operation statt. Die Entlassung wurde als das Verlassen der mit Beatmungsplätzen ausgestatteten Intensivstation definiert. Etwaige anschließende Aufenthalte auf einer Intermediate Care Station oder Wachstationen wurden nicht berücksichtigt. Delirante Patienten verbrachten mit im Schnitt 80,8 [IQR: 22,5 - 141,3] Stunden bzw. 3,37 [IQR: 0,94 - 5,89] Tagen fast doppelt so viel Zeit auf der Intensivstation wie Patienten der Kontroll-Gruppe mit 42,0 [20,3 - 89,5] Stunden bzw. 1,75 [IQR: 0,84 - 3,73] Tagen ($p = 0,033$) (siehe Tabelle 10).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)
ITS-Aufenthalt [Stunden]	42,0 [20,3 - 89,5]	80,8 [IQR: 22,5 - 141,3]
ITS-Aufenthalt [Tage]	1,75 [IQR: 0,84 - 3,73]	3,37 [IQR: 0,94 - 5,89]

Tab. 10: Dauer des Aufenthaltes der Patienten auf der Intensivstation (ITS) ($p = 0,033$)

3.6 Häufigkeitsverteilung der Subtypen des Delirs

In der postoperativen Untersuchung der Patienten auf der Intensivstation wurden von den insgesamt 26 Patienten, welche die Diagnosekriterien für ein postoperatives Delirium erfüllten, 20 (77 %) als hypoaktiv delirant eingestuft. Weiterhin wurde bei 5 Patienten (19 %) ein gemischtes Delir diagnostiziert. Bei lediglich einem deliranten Patienten (4 %) wurde der rein hyperaktive Delir-Subtyp festgestellt.

3.7 Präoperative BIS-Daten am Vortag und kurz vor der Einleitung

Während der präoperativen BIS-Messungen ergaben sich im durchschnittlichen BIS-Wert und der durchschnittlichen *Suppression Ratio* keinerlei bedeutsame Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen. Es traten jedoch tendenziell signifikante Unterschiede in der durchschnittlichen Asymmetrie auf. Diese betrafen sowohl die Messungen am Vortag ($p = 0,087$) als auch die Messungen an den prämedizierten Patienten im Einleitungsraum kurz vor der Operation ($p = 0,081$) und deuteten auf eine tendenziell relativ niedrigere EEG-Power auf der linken im Vergleich zur rechten Seite des Craniums bei deliranten Patienten hin (siehe Tabelle 11 und 12).

	Kontroll-Gruppe (n = 52)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
BIS links	93,3 [IQR: 90,1 - 95,6]	91,9 [IQR: 88,4 - 95,8]	0,498
BIS rechts	93,9 [IQR: 90,4 - 95,6]	92,5 [IQR: 89,4 - 96,4]	0,979
Asymmetrie [%]	50,0 ± 4,7	48,2 ± 3,6	0,087

Tab. 11: BIS-Werte der Patienten am Tag vor der Operation

	Kontroll-Gruppe (n = 49)	Delir-Gruppe (n = 24)	p
BIS links	93,8 [IQR: 88,4 - 96,8]	90,7 [IQR: 86,8 - 95,8]	0,109
BIS rechts	93,9 [IQR: 89,5 - 96,5]	91,4 [IQR: 87,2 - 95,7]	0,175
Asymmetrie [%]	50,6 [IQR: 49,1 - 54,2]	49,5 [IQR: 47,4 - 51,5]	0,081

Tab. 12: BIS-Werte der Patienten kurz vor Beginn der Narkose im Einleitungssaal

Beim Vergleich der Differenzen der BIS-Werte zwischen der Messung am präoperativen Tag und der Messung kurz vor der Einleitung innerhalb der jeweiligen Gruppe konnten keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden (siehe Tabelle 13).

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe	p
BIS links	-0,3 [IQR: -2,5 - 2,1]	0,1 [IQR: -1,6 - 5,8]	0,290
BIS rechts	0,5 [IQR: -3,2 - 3,3]	0,9 [IQR: -1,2 - 8,1]	0,153

Tab. 13: Differenzen BIS-Werte zwischen Vortag und im Einleitungssaal

3.8 Intraoperative BIS-Werte und Asymmetrie

Während der Operation (Zeitpunkt der Intubation bis zum Zeitpunkt der Hautnaht) konnte in den durchschnittlichen BIS-Werten der linken bzw. rechten Seite kein Unterschied zwischen den Patienten-Gruppen festgestellt werden. Gleiches gilt für die durchschnittliche Asymmetrie der Gruppen (siehe Tabelle 14).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)
BIS links	41,3 [IQR: 38,0 - 44,7]	42,4 [IQR: 35,9 - 45,6]
BIS rechts	45,1 ± 7,7	44,6 ± 5,5
Asymmetrie [%]	49,2 ± 2,4	49,0 ± 2,7

Tab. 14: intraoperative BIS-Werte und Asymmetrie

Während der Operation traten innerhalb beider Gruppen jedoch signifikante Seitendifferenzen auf, welche je nach operativer Phase unterschiedlich stark ausfielen. Hierbei waren in beiden Gruppen während der jeweiligen Phasen die BIS-Werte der linken Seite gegenüber der rechten Seite erniedrigt. Die in der Asymmetrie repräsentierte EEG-Power war während dieser Phasen auf der linken Seite ebenfalls relativ erniedrigt (siehe Tabelle 15 und 16 sowie Abbildung 2 und 3).

	Links	Rechts	p	Asymmetrie [%]
gesamte Operation	41,3 [IQR: 38,0 - 44,7]	44,1 [IQR: 39,2 - 50,6]	0,047	49,2 ± 2,4
Bypass	41,4 [IQR: 37,9 - 47,0]	44,5 [IQR: 39,2 - 50,3]	0,051	49,2 ± 2,6
aortale Klemmphase	41,8 [IQR: 37,7 - 48,1]	44,6 [IQR: 39,8 - 52,5]	0,071	49,2 ± 2,6

Tab. 15: Vergleich von intraoperativen Seitendifferenzen im BIS und Asymmetrie in der Kontroll-Gruppe; gesamte Operation mit n = 55; Bypass und aortale Klemmphase jeweils mit n = 54

	Links	Rechts	p	Asymmetrie [%]
gesamte Operation	41,4 ± 6,7	44,6 ± 5,5	0,067	49,0 ± 2,7
Bypass	42,3 ± 8,1	45,6 ± 5,6	0,102	49,1 ± 2,9
aortale Klemmphase	41,4 [IQR: 35,6 - 50,4]	44,2 [IQR: 41,4 - 51,9]	0,038	49,1 ± 3,1

Tab. 16: Vergleich von intraoperativen Seitendifferenzen im BIS und Asymmetrie in der Delir-Gruppe (n = 26)

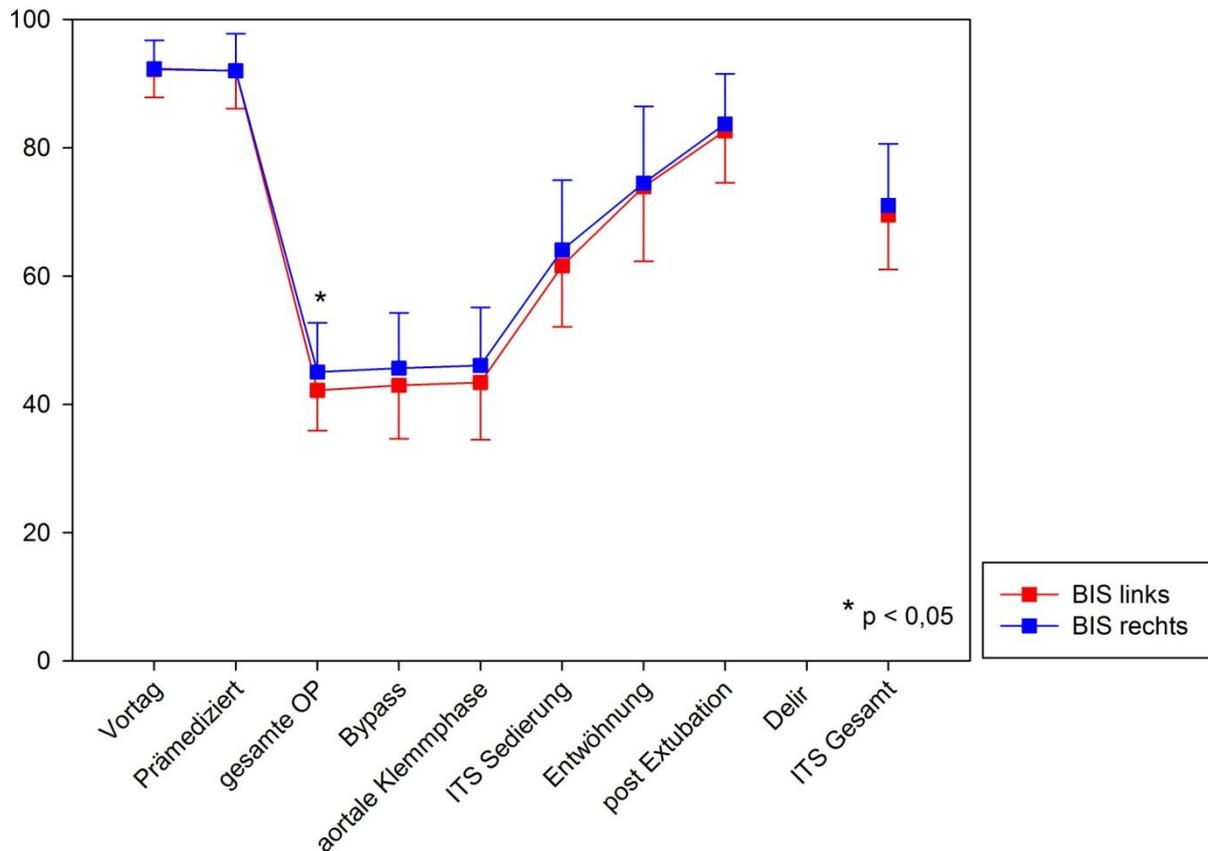


Abb. 2: linker und rechter BIS in der Kontroll-Gruppe im Zeitverlauf

Legende zu Abb. 2: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildungen zu den BIS-Werten:

- Vortag: Messung am Tag vor der Operation über 20 Minuten.
- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den zuvor prämedizierten Patienten.
- Gesamt-OP: Der gesamte Zeitraum der Operation gerechnet von der Intubation bis zur Hautnaht.
- Bypass: Zeitraum, in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- ITS Sedierung: Zeitraum, in dem der Patient Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil oder Ketamin erhält.
- Entwöhnung: Zeitraum zwischen dem Ende der Sedierung und der Extubation.
- post Extubation: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung des Patienten von der Intensivstation.
- Delir: Zeitraum vom ersten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde (Extubationszeitpunkt bzw. 0.00 Uhr), bis zum letzten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde um 23:59 Uhr bzw. Entlasszeitpunkt.
- ITS Gesamt: Der gesamte Aufzeichnungszeitraum auf der Intensivstation (im Idealfall von Aufnahme bis Entlassung).

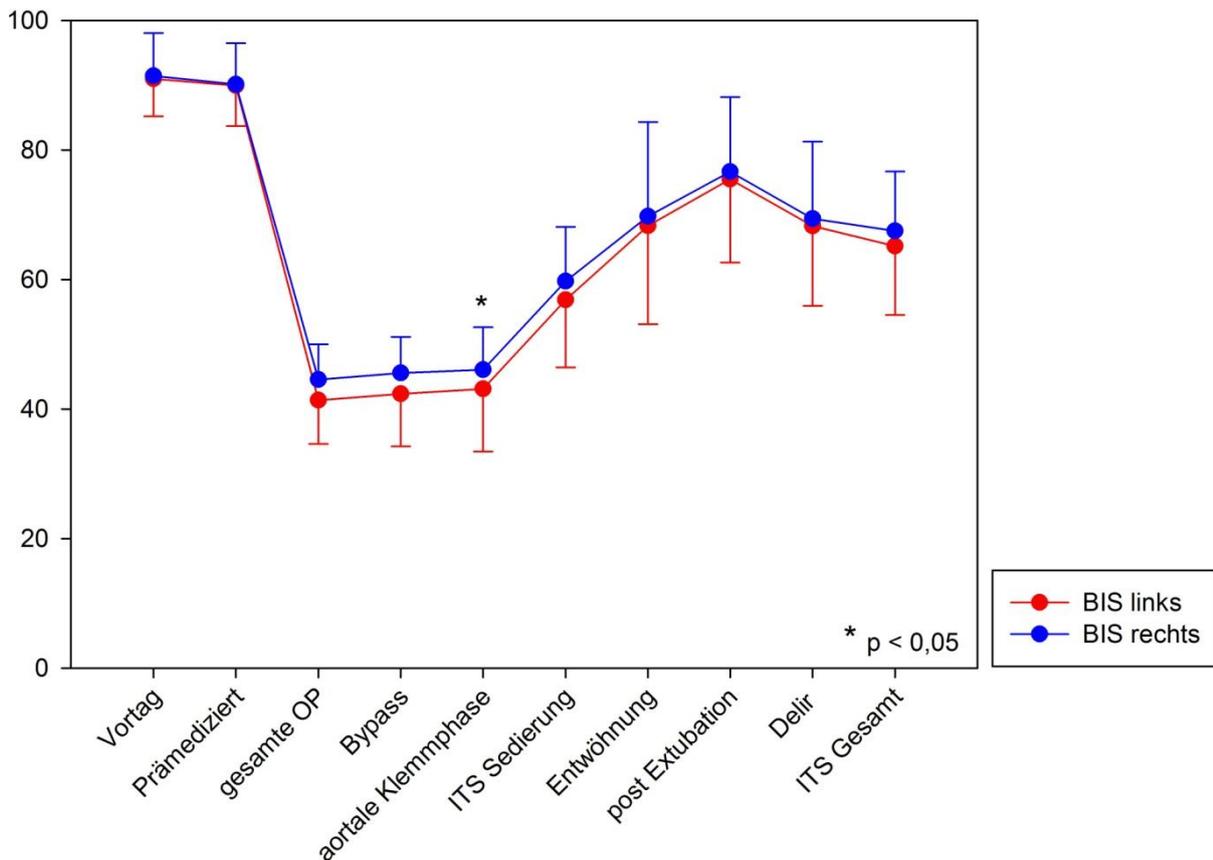


Abb. 3: linker und rechter BIS in der Delir-Gruppe im Zeitverlauf

Legende zu Abb. 3: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildungen zu den BIS-Werten:

- Vortag: Messung am Tag vor der Operation über 20 Minuten.
- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den zuvor prämedizierten Patienten.
- Gesamt-OP: Der gesamte Zeitraum der Operation gerechnet von der Intubation bis zur Hautnaht.
- Bypass: Zeitraum, in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- ITS Sedierung: Zeitraum, in dem der Patient Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil oder Ketamin erhält.
- Entwöhnung: Zeitraum zwischen dem Ende der Sedierung und der Extubation.
- post Extubation: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung des Patienten von der Intensivstation.
- Delir: Zeitraum vom ersten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde (Extubationszeitpunkt bzw. 0.00 Uhr), bis zum letzten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde um 23:59 Uhr bzw. Entlasszeitpunkt.
- ITS Gesamt: Der gesamte Aufzeichnungszeitraum auf der Intensivstation (im Idealfall von Aufnahme bis Entlassung).

Besonders auffällig sind die intraoperativen Seitendifferenzen, wenn man das gesamte Patientenkollektiv ohne Einteilung der Patienten in Gruppen betrachtet. Hierbei zeigen sich auf der linken gegenüber der rechten Seite signifikant erniedrigte BIS-Werte für die gesamte Operation ($p = 0,006$), den Zeitraum mit Bypass durch die Herz-Lungen-Maschine ($p = 0,005$) und während der aortalen Klemmphase ($p = 0,009$) (siehe Tabelle 17). Diese signifikanten Unterschiede traten lediglich intraoperativ auf, wohingegen sich während der übrigen Zeiträume der BIS-Aufzeichnung keine relevanten Seitendifferenzen feststellen ließen (siehe Abbildung 4). Dies trifft ebenso für die postoperative Delir-Phase innerhalb der Delir-Gruppe zu.

	Links	Rechts	p	Asymmetrie [%]
gesamte Operation	41,3 [IQR: 37,6 - 44,8]	44,2 [IQR: 39,2 - 49,8]	0,006	49,1 ± 2,5
Bypass	41,4 [IQR: 37,3 - 47,0]	44,6 [IQR: 39,7 - 50,7]	0,005	49,1 ± 2,7
aortale Klemmphase	41,7 [IQR: 37,2 - 48,5]	44,6 [IQR: 40,4 - 52,2]	0,009	49,2 ± 2,7

Tab. 17: Vergleich von intraoperativen Seitendifferenzen im BIS und Asymmetrie in beiden Gruppen zusammen; gesamte Operation mit $n = 81$; Bypass und aortale Klemmphase mit $n = 80$

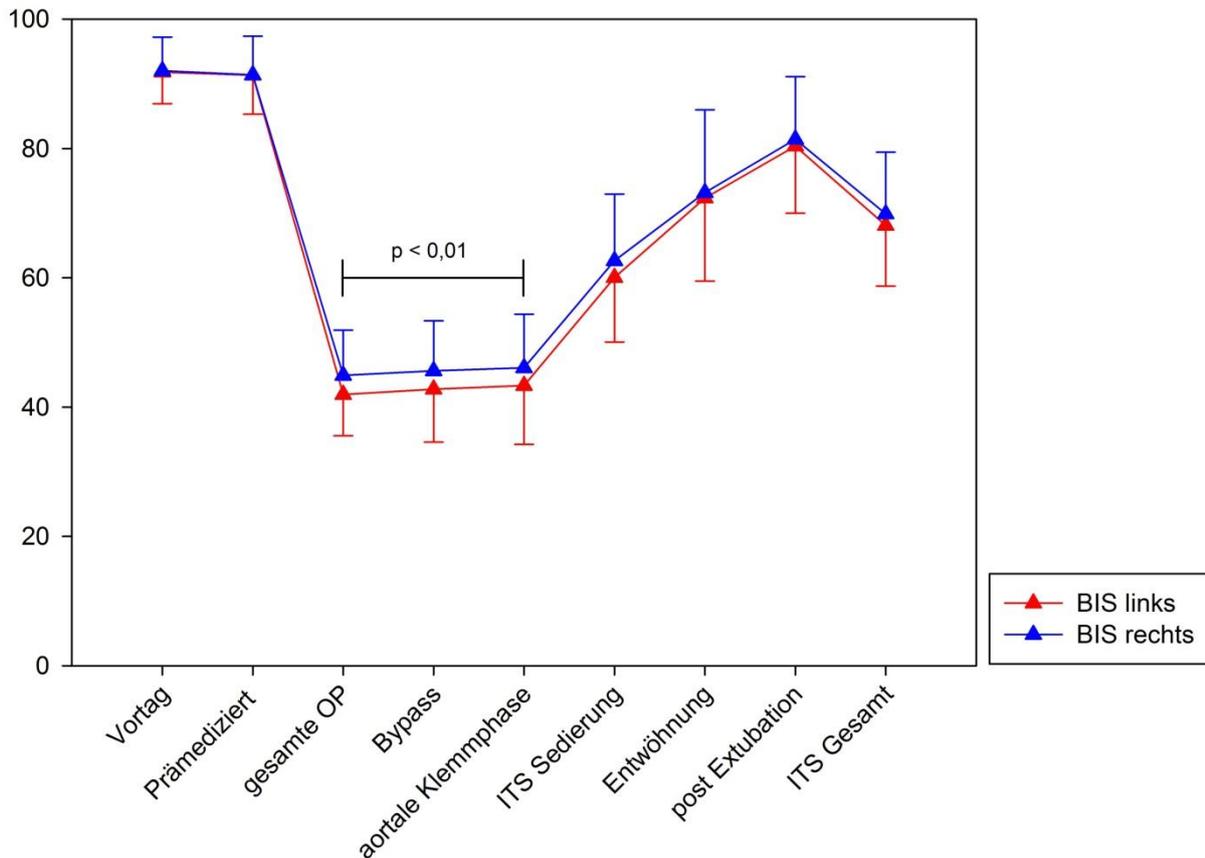


Abb. 4: Linker und rechter BIS des gesamten Patientenkollektivs (Delir- und Kontroll-Gruppe) im Zeitverlauf

Legende zu Abb. 4: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildungen zu den BIS-Werten:

- Vortag: Messung am Tag vor der Operation über 20 Minuten.
- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den zuvor prämedizierten Patienten.
- Gesamt-OP: Der gesamte Zeitraum der Operation gerechnet von der Intubation bis zur Hautnaht.
- Bypass: Zeitraum, in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- ITS Sedierung: Zeitraum, in dem der Patient Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil oder Ketamin erhält.
- Entwöhnung: Zeitraum zwischen dem Ende der Sedierung und der Extubation.
- post Extubation: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung des Patienten von der Intensivstation.
- Delir: Zeitraum vom ersten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde (Extubationszeitpunkt bzw. 0.00 Uhr), bis zum letzten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde um 23:59 Uhr bzw. Entlasszeitpunkt.
- ITS Gesamt: Der gesamte Aufzeichnungszeitraum auf der Intensivstation (im Idealfall von Aufnahme bis Entlassung).

3.9 Intraoperative Suppression Ratio

Bei Betrachtung der durchschnittlichen *Suppression Ratio* (SR) treten intraoperativ (Intubation bis Hautnaht) sowohl auf der linken, als auch auf der rechten Seite signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hervor ($p = 0,032$ bzw. $0,021$), wobei die *Suppression Ratio* in der Delir-Gruppe jeweils auf beiden Seiten erhöht ist (siehe Tabelle 18, Abbildung 5 und 6).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
SR links [%]	0,490 [IQR: 0,086 - 2,322]	1,375 [IQR: 0,273 - 5,251]	0,032
SR rechts [%]	0,393 [IQR: 0,035 - 1,298]	0,651 [IQR: 0,229 - 2,894]	0,021

Tab. 18: intraoperative Suppression Ratio (Intubation bis Hautnaht nach BIS)

Weitere signifikante Unterschiede ergeben sich bei der Betrachtung der Zeitspanne, in welcher während der Operation eine *Burst Suppression* vorgelegen hat ($SR > 0$). Diese ist in der Delir-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe, sowohl links ($p = 0,034$), als auch rechts ($p = 0,009$) deutlich erhöht. Diese Unterschiede fallen noch deutlicher aus, wenn man die Zeit in der eine *Burst Suppression* vorlag in Bezug zu der Operationsdauer setzt. Gab es hinsichtlich der Dauer der Operation selbst keine bedeutenden Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen (siehe Kapitel 3.4), traten beim Vergleich der relativen Dauer der *Burst Suppression* auf der linken ($p = 0,024$), als auch auf der rechten Seite ($p = 0,008$) signifikante Unterschiede auf (siehe Tabelle 19).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
BS links [Minuten]	48 [IQR: 13-127]	131 [IQR: 50-183]	0,034
BS rechts [Minuten]	35 [IQR: 7 - 89]	84,5 [IQR: 45,8 - 142,3]	0,009
Minuten mit BS während OP links [%]	17,7 [IQR: 4,3 - 45,0]	35,5 [IQR: 17,1 - 59,5]	0,024
Minuten mit BS während OP rechts [%]	8,4 [IQR: 2,1 - 25,8]	26,3 [IQR: 13,3 - 48,8]	0,008

Tab. 19: Intraoperativer Zeitraum mit vorliegender Burst Suppression (BS) in Minuten bzw. prozentualer Anteil an der gesamten Dauer der Operation (OP)

Betrachtet man den Zeitraum der operativen Phase vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation, also zwischen Intubation und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM), so fallen insbesondere auf der rechten Seite noch deutlichere Unterschiede bezüglich der durchschnittlichen *Suppression Ratio* und dem Zeitraum mit vorliegender *Burst Suppression* auf. In absoluten Zahlen stehen für die rechte Seite durchschnittlich 52,5 [IQR: 18,3 - 77,3] Minuten mit *Burst Suppression* in der Delir-Gruppe, 13 [IQR: 2 - 37] Minuten in der Kontroll-Gruppe gegenüber, was einen höchst signifikanten Unterschied bedeutet ($p = 0,001$) (s. Tabelle 20 und 21).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
SR links [%]	0,495 [IQR: 0,046 - 2,548]	1,814 [IQR: 0,310 - 4,857]	0,035
SR rechts [%]	0,279 [IQR: 0,022 - 2,690]	1,283 [IQR: 0,407 - 4,502]	0,010

Tab. 20: Suppression Ratio zwischen Intubation und HLM-Phase

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
BS links [Minuten]	20 [IQR: 3 - 58]	59 [IQR: 17 - 77,3]	0,008
BS rechts [Minuten]	13 [IQR: 2 - 37]	52,5 [IQR: 18,3 - 77,3]	0,001

Tab. 21: Zeitraum mit vorliegender Burst Suppression (BS) in Minuten intraoperativ vor Einsatz der HLM

Es sei darauf hingewiesen, dass die Länge des Zeitraums zwischen Intubation und Einsatz der HLM zwischen beiden Gruppen vergleichbar war ($p = 0,690$). Die durchschnittliche Dauer der beschriebenen Phase in der Delir-Gruppe ist mit $122,6 \pm 30,8$ Minuten, die Dauer in der Kontroll-Gruppe mit $125,9 \pm 35,9$ Minuten zu benennen. Betrachtet man die Gruppen hinsichtlich des relativen Anteils der Zeit mit vorliegender *Burst Suppression*, lassen sich signifikante Unterschiede sowohl für die linke Seite als auch für die rechte Seite erkennen (jeweils $p < 0,01$) (s. Tabelle 22). So lag intraoperativ vor Anschluss der HLM bei Patienten der Delir-Gruppe zu $40,9\%$ [IQR: 21 - 64,9] der Zeit rechts eine *Burst Suppression* vor, wohingegen in der Kontroll-Gruppe dies lediglich in $10,7\%$ [IQR: 1,8 - 31] der Zeit der Fall war ($p = 0,001$).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
Minuten mit BS vor HLM links [%]	16,7 [IQR: 2,7 - 42]	48,1 [IQR: 23,5 - 76,7]	0,005
Minuten mit BS vor HLM rechts [%]	10,7 [IQR: 1,8 - 31]	40,9 [IQR: 21 - 64,9]	0,001

Tab. 22: Anteil der Minuten mit vorliegender Burst Suppression (BS) am intraoperativen Zeitraum vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

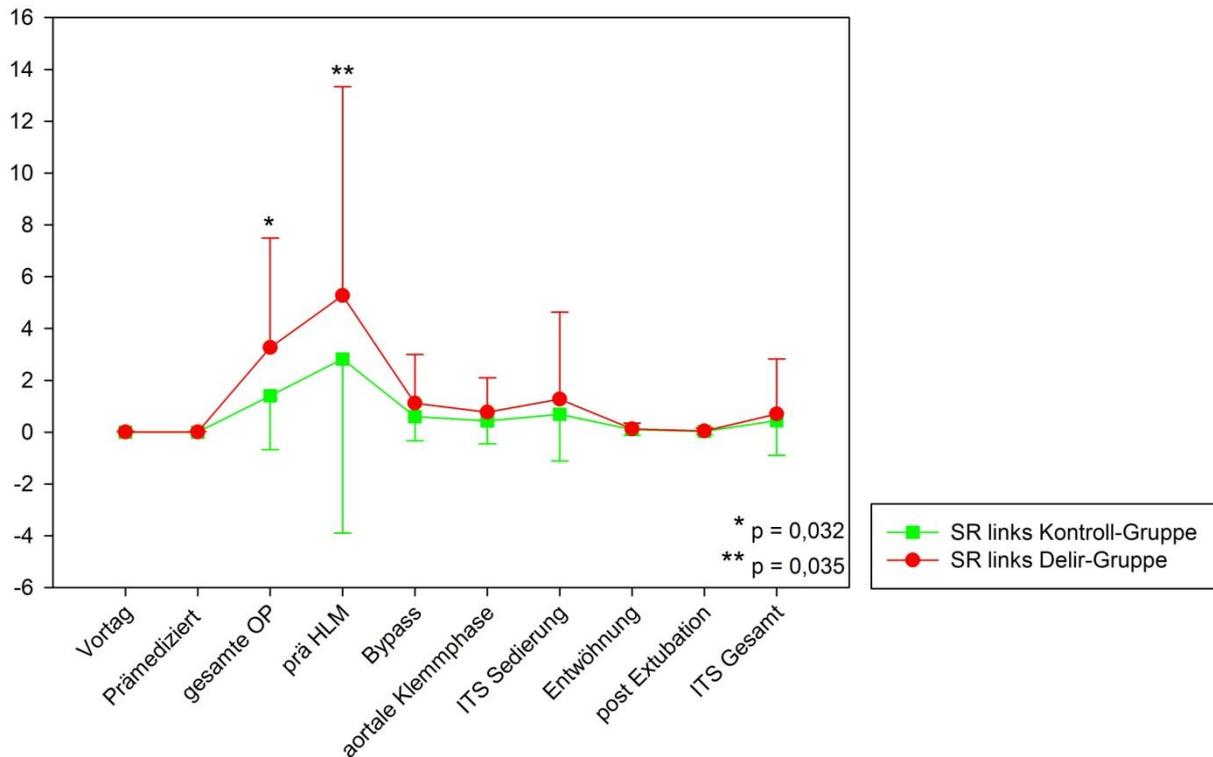


Abb. 5: Suppression Ratio [%] der linken Seite im zeitlichen Verlauf

Legende zu Abb. 5: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildungen zu den BIS-Werten:

- Vortag: Messung am Tag vor der Operation über 20 Minuten.
- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den zuvor prämedizierten Patienten.
- Gesamt-OP: Der gesamte Zeitraum der Operation gerechnet von der Intubation bis zur Hautnaht.
- Bypass: Zeitraum, in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- ITS Sedierung: Zeitraum, in dem der Patient Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil oder Ketamin erhält.
- Entwöhnung: Zeitraum zwischen dem Ende der Sedierung und der Extubation.
- post Extubation: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung des Patienten von der Intensivstation.
- Delir: Zeitraum vom ersten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde (Extubationszeitpunkt bzw. 0.00 Uhr), bis zum letzten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde um 23:59 Uhr bzw. Entlasszeitpunkt.
- ITS Gesamt: Der gesamte Aufzeichnungszeitraum auf der Intensivstation (im Idealfall von Aufnahme bis Entlassung).

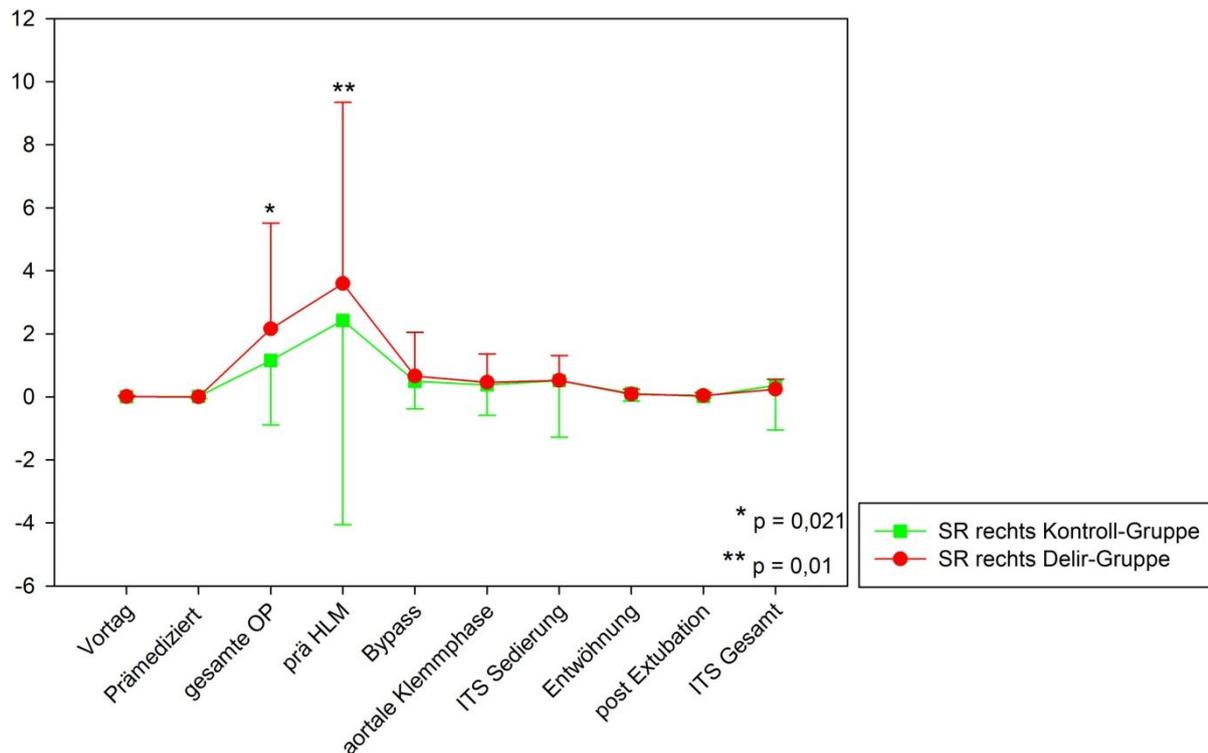


Abb. 6: Suppression Ratio [%] der rechten Seite im zeitlichen Verlauf

Legende zu Abb. 6: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildungen zu den BIS-Werten:

- Vortag: Messung am Tag vor der Operation über 20 Minuten.
- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den zuvor prämedizierten Patienten.
- Gesamt-OP: Der gesamte Zeitraum der Operation gerechnet von der Intubation bis zur Hautnaht.
- Bypass: Zeitraum, in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- ITS Sedierung: Zeitraum, in dem der Patient Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil oder Ketamin erhält.
- Entwöhnung: Zeitraum zwischen dem Ende der Sedierung und der Extubation.
- post Extubation: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung des Patienten von der Intensivstation.
- Delir: Zeitraum vom ersten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde (Extubationszeitpunkt bzw. 0.00 Uhr), bis zum letzten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde um 23:59 Uhr bzw. Entlasszeitpunkt.
- ITS Gesamt: Der gesamte Aufzeichnungszeitraum auf der Intensivstation (im Idealfall von Aufnahme bis Entlassung).

3.10 BIS-Werte auf der Intensivstation

3.10.1 BIS während der ersten sechs Stunden auf der Intensivstation

Im durchschnittlichen BIS-Wert der Patienten, während des standardisierten Zeitfensters der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (ITS), ließ sich kein bedeutsamer Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen. Ebenso war die Asymmetrie in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar (siehe Tabelle 23).

	Kontroll-Gruppe (n = 54)	Delir-Gruppe (n = 25)
BIS links	66,0 [IQR: 58,3 - 72,3]	65,8 [IQR: 53,4 - 71,1]
BIS rechts	69,4 [IQR: 58,1 - 76,1]	65,4 [IQR: 58,0 - 71,0]
Asymmetrie [%]	48,4 ± 3,0	48,3 ± 3,3

Tab. 23: BIS und Asymmetrie während der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation

Anders als noch während der intraoperativen Phase, konnten nach Aufnahme auf die Intensivstation keine signifikanten Unterschiede in der *Suppression Ratio* zwischen deliranten und unauffälligen Patienten festgestellt werden (siehe Tabelle 24).

	Kontroll-Gruppe (n = 54)	Delir-Gruppe (n = 25)
SR links	0,04 [IQR: 0,005 - 0,239]	0,04 [IQR: 0,008 - 0,618]
SR rechts	0,01 [IQR: 0,000 - 0,142]	0,06 [IQR: 0,003 - 0,252]

Tab. 24: Suppression Ratio während der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation

3.10.2 Sedierungsphase auf Intensivstation

Die durchschnittliche Sedierungszeit während des Intensivaufenthaltes der Studienteilnehmer war in der Delir-Gruppe mit 751,0 [IQR: 488,5 - 1298,5] Minuten vergleichbar mit der Sedierungszeit in der Kontroll-Gruppe mit 691,0 [IQR: 437,5 - 923,5] Minuten ($p = 0,405$). Während der Sedierungsphase auf der Intensivstation traten, bei ähnlicher absoluter Dauer der Sedierungszeit, signifikante Unterschiede im

linken BIS auf. Der durchschnittliche BIS links betrug $56,9 \pm 10,4$ in der Delir-Gruppe und $61,6 \pm 9,5$ in der Kontroll-Gruppe, und war damit bei deliranten Patienten deutlich erniedrigt ($p = 0,046$). Auf der rechten Seite war der BIS mit $60,2$ [IQR: 52,5 - 63,6] bei Patienten mit Delirium, im Vergleich zu $64,7$ [IQR: 54,8 - 72,9] bei unauffälligen Patienten, ebenfalls tendenziell niedriger ($p = 0,082$) (siehe Tabelle 25).

	Kontroll-Gruppe (n = 54)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
BIS links	$61,6 \pm 9,5$	$56,9 \pm 10,4$	0,046
BIS rechts	$64,7$ [IQR: 54,8 - 72,9]	$60,2$ [IQR: 52,5 - 63,6]	0,082

Tab. 25: BIS-Werte während der Sedierungsphase auf der Intensivstation

Waren innerhalb der ersten sechs Stunden auf der ITS noch keine signifikanten Unterschiede erkennbar, ließen sich in der gesamten Sedierungsphase (im Mittel ca. 12 Stunden für beide Gruppen) deutliche Unterschiede im linken BIS erkennen. Weiterhin war die Zeit, in der ein BIS unter 45 vorlag, in der Delir-Gruppe sowohl links mit $70,5$ [IQR: 18,8 - 611,3] Minuten, als auch rechts mit $64,5$ [IQR: 14,8 - 354,5] Minuten gegenüber der Kontroll-Gruppe mit links $24,5$ [IQR: 2,8 - 208,8] Minuten und rechts $12,0$ [IQR: 0 - 163,5] Minuten signifikant erhöht ($p = 0,037$ bzw. $0,011$) (s. Tabelle 26).

	Kontroll-Gruppe (n = 54)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
BIS <45 links [Minuten]	$24,5$ [IQR: 2,8 - 208,8]	$70,5$ [IQR: 18,8 - 611,3]	0,037
BIS <45 rechts [Minuten]	$12,0$ [IQR: 0 - 163,5]	$64,5$ [IQR: 14,8 - 354,5]	0,011

Tab. 26: BIS-Werte unter 45 während der Sedierungsphase auf der Intensivstation

3.10.3 Zeitraum nach der Extubation bis zur Entlassung

Während der Phase nach der Extubation bis zur Entlassung bzw. bis zum Abbruch des Monitorings auf Wunsch der Patienten, traten zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede im BIS auf (siehe Tabelle 27). Diese Phase war jedoch mit 1111 Minuten [IQR: 442 - 2627] in der Delir-Gruppe im Schnitt deutlich länger als in der Kontroll-

Gruppe mit 523 Minuten [IQR: 232 - 979] ($p = 0,003$) und soll daher im Diskussionsteil (Kapitel 4) hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet werden.

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe	p
BIS links	85,1 [IQR: 76,0 - 89,1]	75,6 [IQR: 67,2 - 85,7]	0,019
BIS rechts	84,4 [IQR: 78,4 - 90,3]	78,2 [IQR: 66,3 - 86,5]	0,012

Tab. 27: BIS-Werte nach der Extubation bis zur Entlassung; Kontroll-Gruppe: BIS links mit $n = 51$, BIS rechts mit $n = 50$; Delir-Gruppe mit $n = 24$ beidseits

3.10.4 Intensivstation-Phase zusammengefasst

Während des gesamten Intensivaufenthaltes lagen zwischen den Gruppen tendenziell signifikante Unterschiede im linken BIS vor. In der Delir-Gruppe betrug der durchschnittliche BIS während des Zeitraums zwischen Aufnahme und Entlassung von der Intensivstation $65,2 \pm 10,7$, während in der Kontroll-Gruppe ein Wert von $69,5 \pm 8,5$ vorlag ($p = 0,051$) (siehe Tabelle 28). Diese Phase ist jedoch aufgrund des verlängerten Aufenthaltes der Delir-Gruppe auf der Intensivstation (siehe Kapitel 3.5) und etwaiger therapeutischer Interventionen bei deliranten Patienten nicht ähnlich gut vergleichbar wie beispielsweise die Zeiträume, welche die intraoperative Phase, die ersten sechs Stunden oder die Sedierungszeit betreffen. Im rechten BIS oder der Asymmetrie traten keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
BIS links	$69,5 \pm 8,5$	$65,2 \pm 10,7$	0,051
BIS rechts	$71,0 \pm 9,6$	$67,5 \pm 9,2$	0,123
Asymmetrie [%]	$49,4 \pm 2,4$	$49,3 \pm 2,7$	0,821

Tab. 28: durchschnittliche BIS-Werte während der gesamten Phase auf der Intensivstation

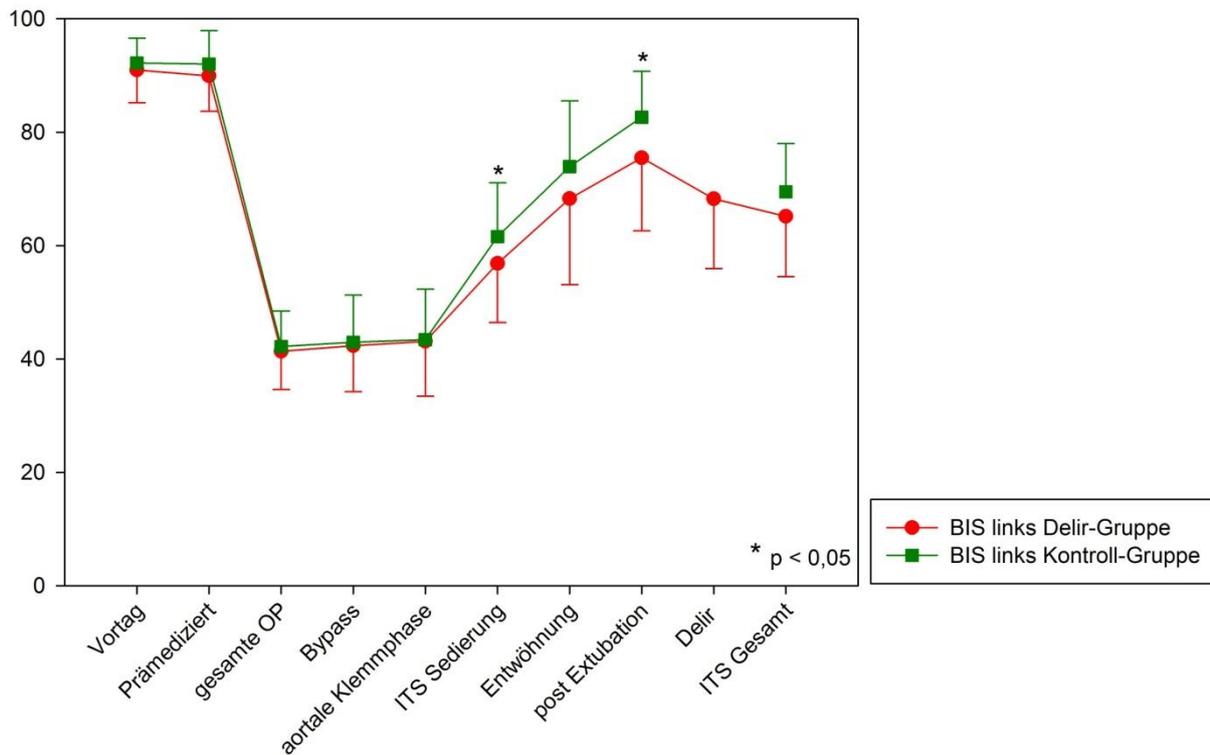


Abb. 7: BIS auf der linken Seite für beide Patienten-Gruppen im Zeitverlauf

Legende zu Abb. 7: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildungen zu den BIS-Werten:

- Vortag: Messung am Tag vor der Operation über 20 Minuten.
- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den zuvor prämedizierten Patienten.
- Gesamt-OP: Der gesamte Zeitraum der Operation gerechnet von der Intubation bis zur Hautnaht.
- Bypass: Zeitraum, in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- ITS Sedierung: Zeitraum, in dem der Patient Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil oder Ketamin erhält.
- Entwöhnung: Zeitraum zwischen dem Ende der Sedierung und der Extubation.
- post Extubation: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung des Patienten von der Intensivstation.
- Delir: Zeitraum vom ersten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde (Extubationszeitpunkt bzw. 0.00 Uhr), bis zum letzten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde um 23:59 Uhr bzw. Entlasszeitpunkt.
- ITS Gesamt: Der gesamte Aufzeichnungszeitraum auf der Intensivstation (im Idealfall von Aufnahme bis Entlassung).

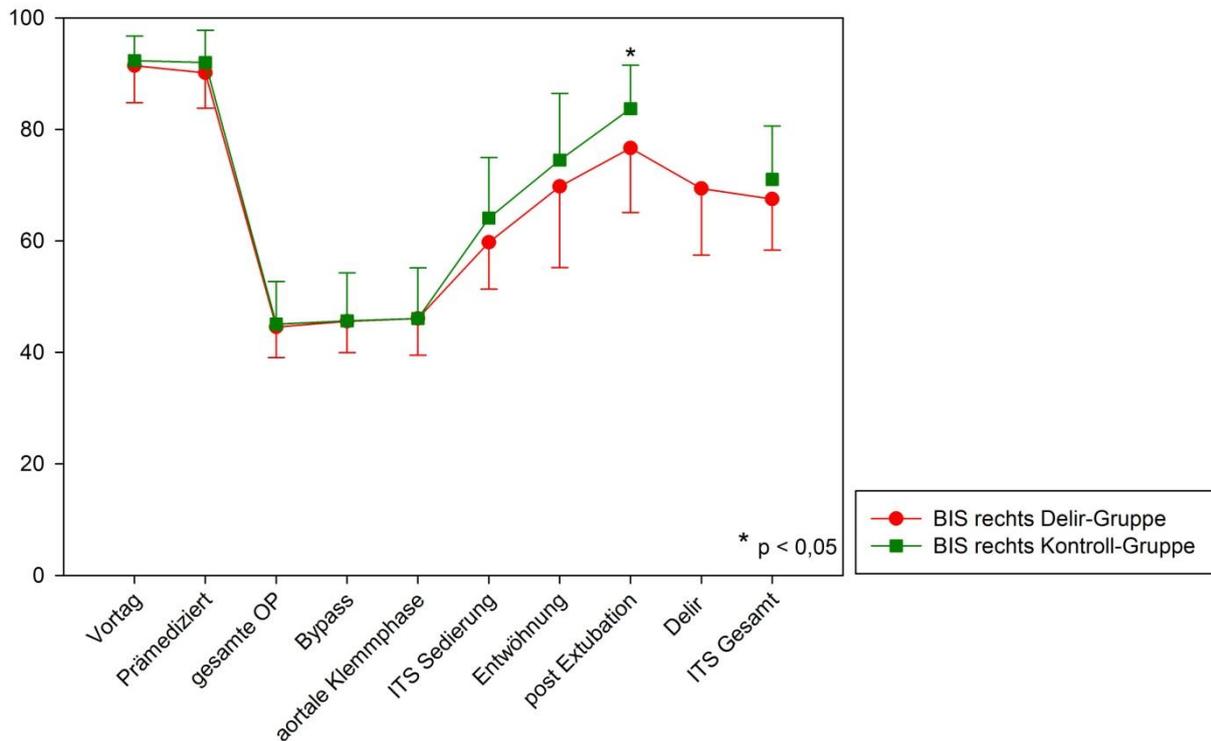


Abb. 8: BIS auf der rechten Seite für beide Patienten-Gruppen im Zeitverlauf

Legende zu Abb. 8: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildungen zu den BIS-Werten:

- Vortag: Messung am Tag vor der Operation über 20 Minuten.
- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den zuvor prämedizierten Patienten.
- Gesamt-OP: Der gesamte Zeitraum der Operation gerechnet von der Intubation bis zur Hautnaht.
- Bypass: Zeitraum, in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- ITS Sedierung: Zeitraum, in dem der Patient Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil oder Ketamin erhält.
- Entwöhnung: Zeitraum zwischen dem Ende der Sedierung und der Extubation.
- post Extubation: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung des Patienten von der Intensivstation.
- Delir: Zeitraum vom ersten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde (Extubationszeitpunkt bzw. 0.00 Uhr), bis zum letzten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde um 23:59 Uhr bzw. Entlasszeitpunkt.
- ITS Gesamt: Der gesamte Aufzeichnungszeitraum auf der Intensivstation (im Idealfall von Aufnahme bis Entlassung).

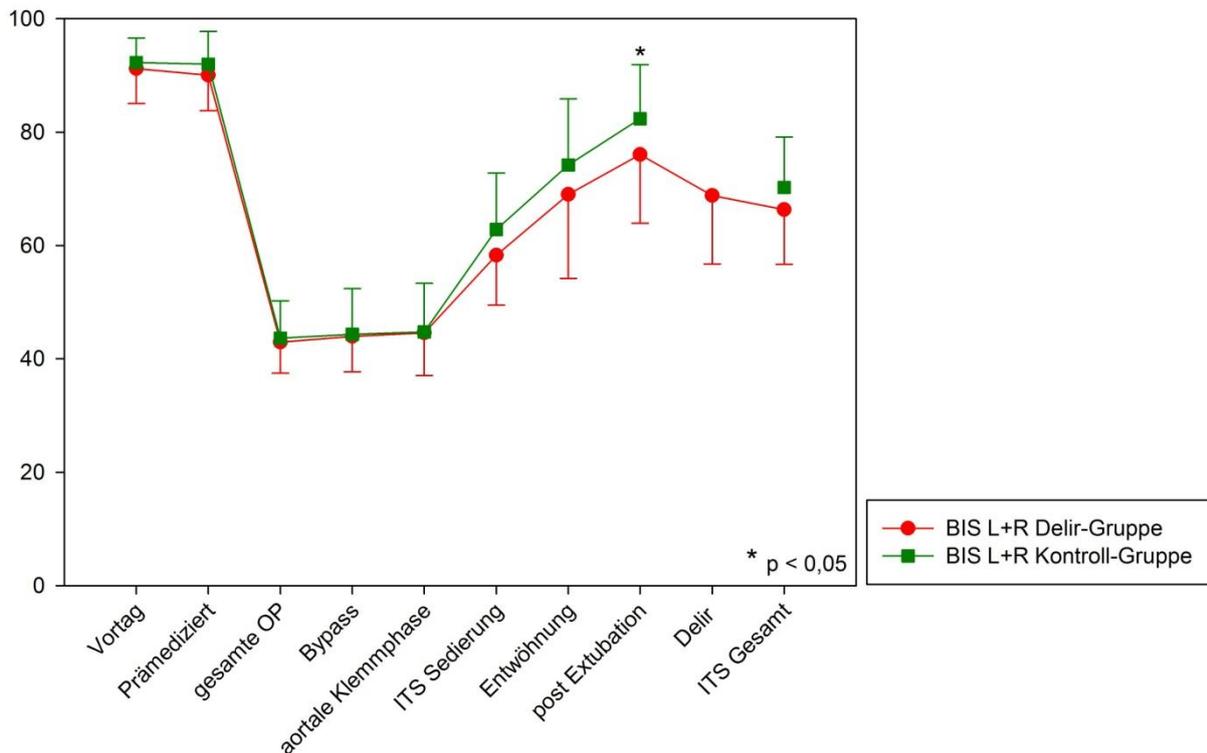


Abb. 9: Gemittelter bilateraler BIS-Wert ($\text{bilateraler BIS} = \frac{\text{BIS}_{\text{links}} + \text{BIS}_{\text{rechts}}}{2}$) für beide Patienten-Gruppen im Zeitverlauf

Legende zu Abb. 9: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildungen zu den BIS-Werten:

- Vortag: Messung am Tag vor der Operation über 20 Minuten.
- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den zuvor prämedizierten Patienten.
- Gesamt-OP: Der gesamte Zeitraum der Operation gerechnet von der Intubation bis zur Hautnaht.
- Bypass: Zeitraum, in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- ITS Sedierung: Zeitraum, in dem der Patient Sedativa wie Propofol, Midazolam, Sufentanil oder Ketamin erhält.
- Entwöhnung: Zeitraum zwischen dem Ende der Sedierung und der Extubation.
- post Extubation: Zeitraum zwischen Extubation und Entlassung des Patienten von der Intensivstation.
- Delir: Zeitraum vom ersten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde (Extubationszeitpunkt bzw. 0.00 Uhr), bis zum letzten Tag, an dem ein Delir diagnostiziert wurde um 23:59 Uhr bzw. Entlasszeitpunkt.
- ITS Gesamt: Der gesamte Aufzeichnungszeitraum auf der Intensivstation (im Idealfall von Aufnahme bis Entlassung).

3.11 Perioperative Vitalparameter

3.11.1 Sauerstoffsättigung

Bei der Überwachung der Sauerstoffsättigung (SpO₂) an den prämedizierten Patienten kurz vor Beginn der medikamentösen Einleitungsmaßnahmen mit Etomidate zeigte sich eine mit 96,2 % [IQR: 95,2 - 97,8] tendenziell niedrigere Sauerstoffsättigung in der Delir-Gruppe gegenüber der Kontroll-Gruppe mit 97,5 % [IQR: 96,0 - 98,5] (p = 0,054). In der Gruppe der deliranten Patienten traten zudem signifikant längere Phasen mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 % auf (p = 0,017) (siehe Tabelle 29). In den anderen operativen Phasen waren diesbezüglich keine bedeutsamen Differenzen zwischen den betrachteten Gruppen nachzuweisen (siehe Abbildung 10).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
SpO ₂ [%]	97,5 [IQR: 96,0 - 98,5]	96,2 [IQR: 95,2 - 97,8]	0,054
SpO ₂ < 90 % [Minuten]	0,000 [IQR: 0,000 - 0,333]	0,583 [IQR: 0,000 - 2,667]	0,017

Tab. 29: Sauerstoffsättigung (SpO₂) der prämedizierten Patienten im Einleitungsraum vor Beginn der medikamentösen Einleitungsmaßnahmen

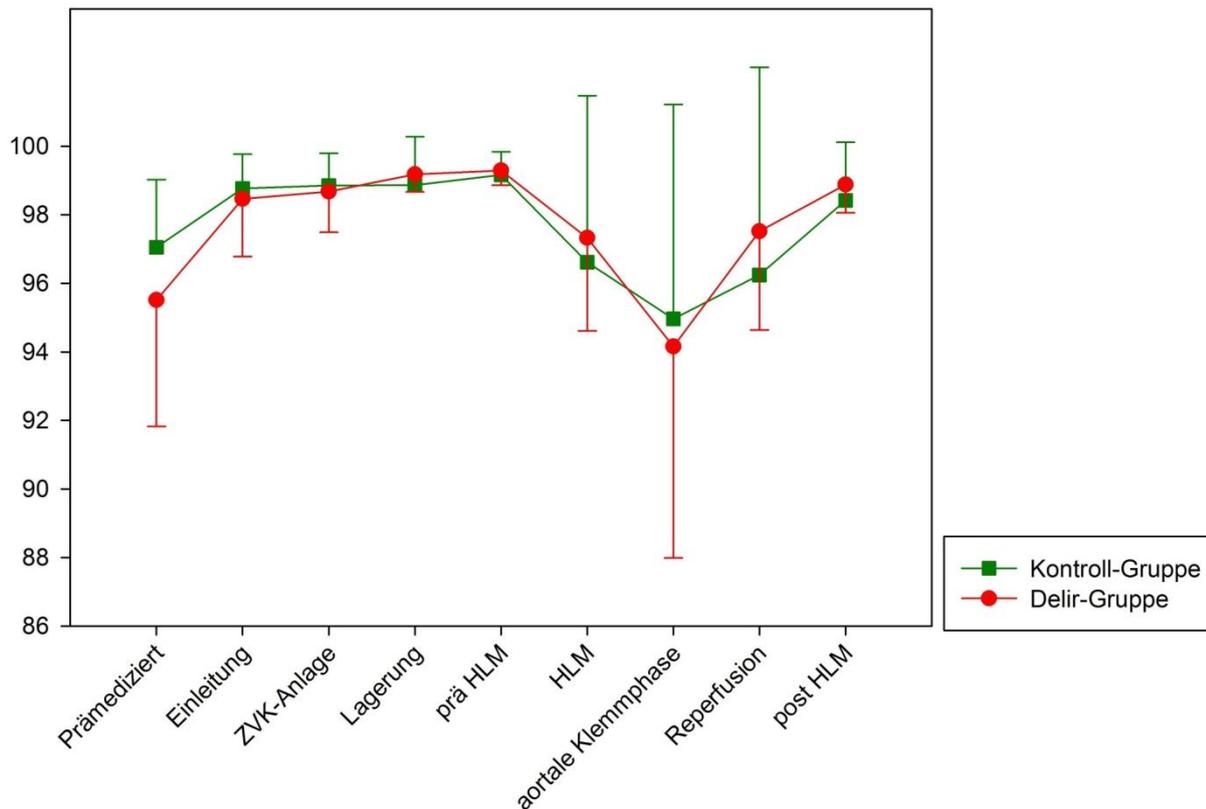


Abb. 10: pulsoxymetrisch gemessene arterielle Sauerstoffsättigung (SpO₂) [%] im perioperativen Zeitverlauf

Legende zu Abb. 10: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildung zur arteriellen Sauerstoffsättigung:

- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den bereits auf Station prämedizierten Patienten.
- Einleitung: Applikation von Etomidate bis zur Intubation.
- ZVK-Anlage: Zeitpunkt der Intubation bis zum Verlassen des Einleitungsraumes.
- Lagerung: Zeitpunkt der Lagerung des Patienten auf dem OP-Tisch bis zum Hautschnitt.
- prä HLM: Hautschnitt bis zum Anschließen des Patienten an den extrakorporalen Kreislauf (Herz-Lungen-Maschine, HLM).
- HLM: Zeitraum in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- Reperfusion: Zeitraum, zwischen dem Wiedereröffnen der Aorta und Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs.
- post HLM: Zeitraum nach der HLM-Phase bis zur Hautnaht.

3.11.2 Arterieller Blutdruck

Hinsichtlich des systolischen Blutdrucks konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen ermittelt werden. Die präoperativen Blutdruckwerte innerhalb der Delir-Gruppe waren nur insignifikant höher als in der Kontroll-Gruppe. Ebenfalls ließ sich bezüglich der Differenzen zwischen prä- und intraoperativen Blutdruckwerten keine Signifikanz nachweisen (siehe Tabelle 30 und Abbildung 11).

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe
Prämediziert n = 39 bzw. 19	136,6 ± 26,4	149,5 ± 32,2
Herz-Lungen-Maschine (HLM) n = 48 bzw. 21	62,7 ± 6,1	65,1 ± 5,4
perioperativ* n = 46 bzw. 20	86,6 ± 5,6	87,8 ± 7,0
Differenz: prämediziert - HLM n = 36 bzw. 19	74,8 ± 28,0	84,7 ± 28,6
Differenz: prämediziert - perioperativ* n = 36 bzw. 19	50,0 ± 25,2	61,7 ± 26,7

Tab. 30: Systolischer arterieller Blutdruck [mmHg] und intraoperative Blutdruckabfälle; * = Zeitraum von Beginn der Einleitung bis zum Verlassen des Operationssaals

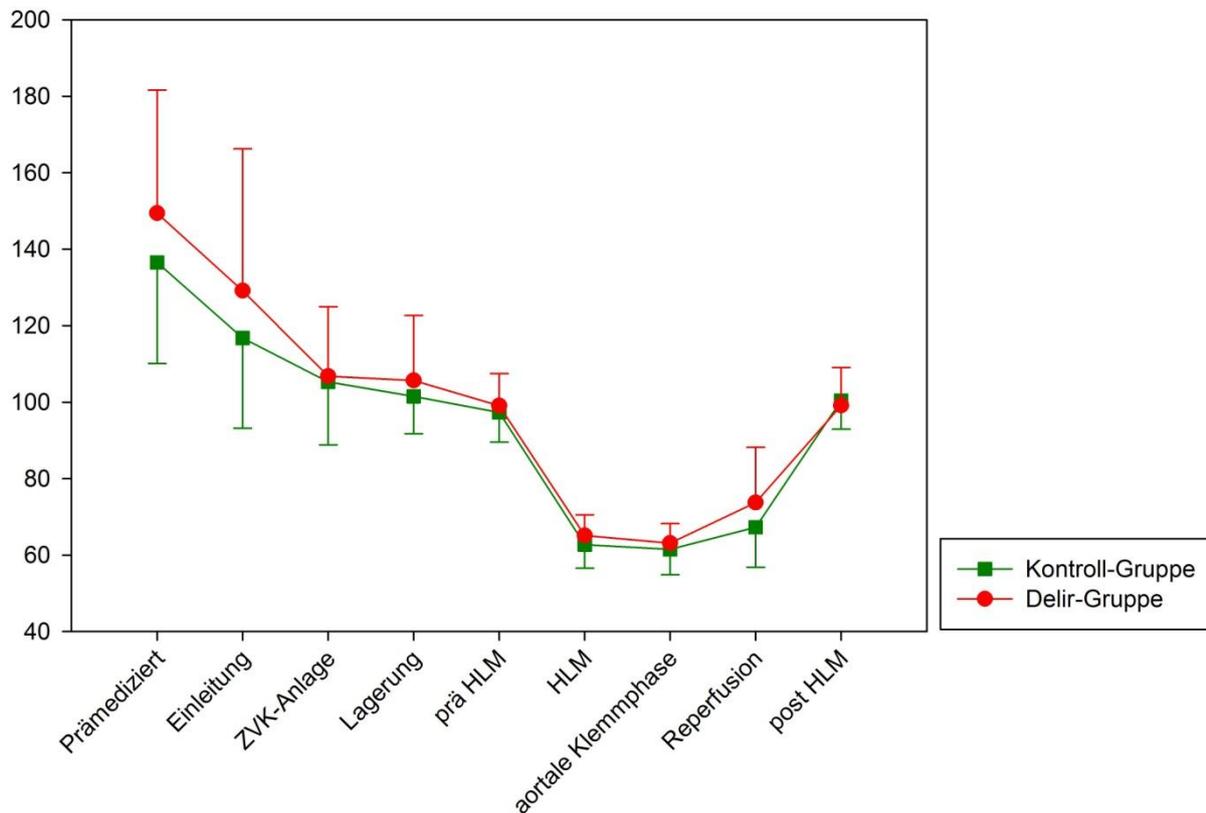


Abb. 11: Systolische Werte des arteriellen Blutdrucks [mmHg] im perioperativen Zeitverlauf

Legende zu Abb. 11: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildung zum arteriellen Blutdruck:

- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den bereits auf Station prämedizierten Patienten.
- Einleitung: Applikation von Etomidate bis zur Intubation.
- ZVK-Anlage: Zeitpunkt der Intubation bis zum Verlassen des Einleitungsraumes.
- Lagerung: Zeitpunkt der Lagerung des Patienten auf dem OP-Tisch bis zum Hautschnitt.
- prä HLM: Hautschnitt bis zum Anschließen des Patienten an den extrakorporalen Kreislauf (Herz-Lungen-Maschine, HLM).
- HLM: Zeitraum in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- Reperfusion: Zeitraum, zwischen dem Wiedereröffnen der Aorta und Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs.
- post HLM: Zeitraum nach der HLM-Phase bis zur Hautnaht.

Im mittleren arteriellen Blutdruck hatten delirante Patienten während der Reperfusion-Phase mit 56,3 mmHg [IQR: 53,9 - 65,0] tendenziell höhere Werte, als Patienten der Kontroll-Gruppe mit 54,5 mmHg [IQR: 50,8 - 58,7] ($p = 0,077$) (siehe Abbildung 12).

Bezüglich der Dauer des intraoperativen Vorliegens eines mittleren arteriellen Blutdruckwertes unter 60 mmHg konnten zwischen der Delir-Gruppe mit $123,2 \pm 76,8$ Minuten und der Kontroll-Gruppe mit $130,0 \pm 63,7$ Minuten keine bedeutsamen Unterschiede festgestellt werden.

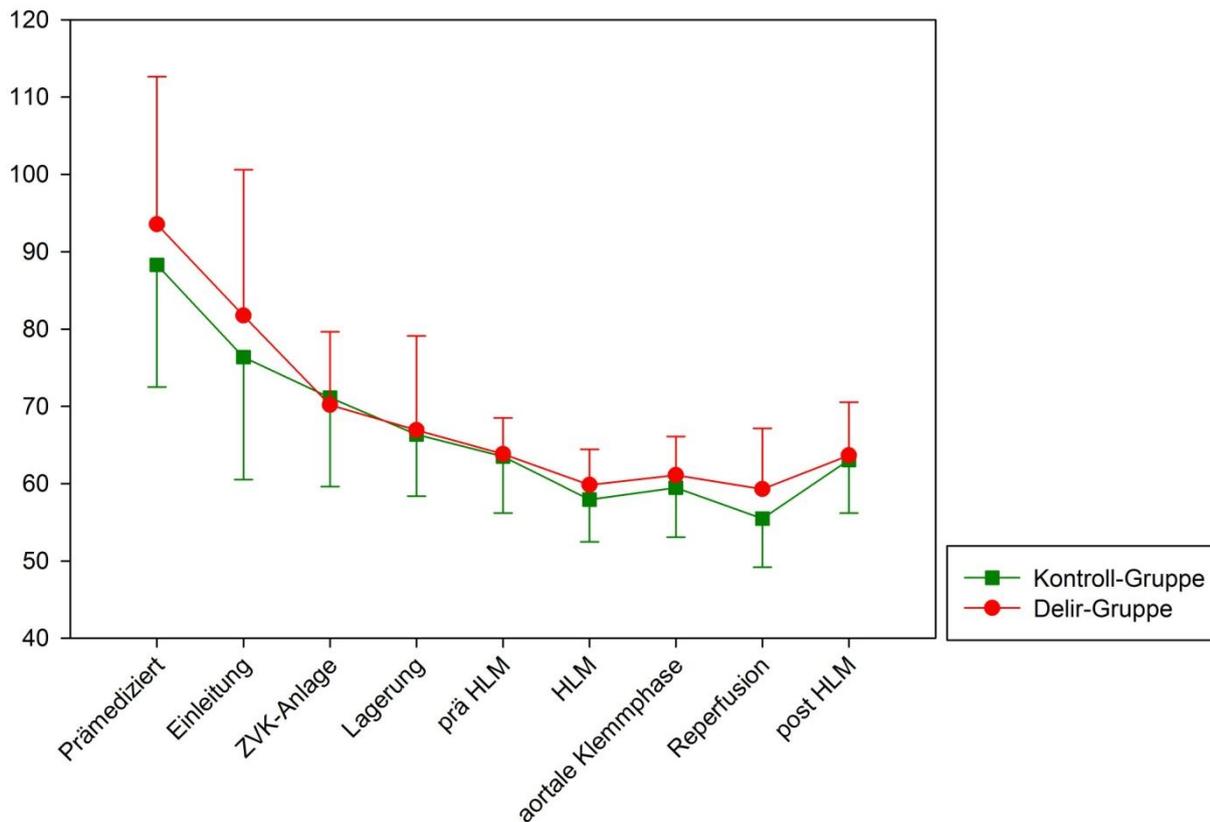


Abb. 12: Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg] im perioperativen Zeitverlauf

Legende zu Abb. 12: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildung zum mittleren arteriellen Blutdruck:

- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den bereits auf Station prämedizierten Patienten.
- Einleitung: Applikation von Etomidate bis zur Intubation.
- ZVK-Anlage: Zeitpunkt der Intubation bis zum Verlassen des Einleitungsraumes.
- Lagerung: Zeitpunkt der Lagerung des Patienten auf dem OP-Tisch bis zum Hautschnitt.
- prä HLM: Hautschnitt bis zum Anschließen des Patienten an den extrakorporalen Kreislauf (Herz-Lungen-Maschine, HLM).
- HLM: Zeitraum in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- Reperfusion: Zeitraum, zwischen dem Wiedereröffnen der Aorta und Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs.
- post HLM: Zeitraum nach der HLM-Phase bis zur Hautnaht.

3.11.3 Herzfrequenz und Temperatur

Die vesikal gemessene Körpertemperatur, sowie die Herzfrequenz der Patienten waren während der Operation vergleichbar (siehe Tabelle 31 und Abbildung 13).

	Kontroll-Gruppe (n = 50)	Delir-Gruppe (n = 21)
Herzfrequenz	73,8 [IQR: 67,4 - 83,2]	76,2 [IQR: 69,4 - 84,6]
Temperatur	35,6 ± 0,4	35,6 ± 0,4

Tab. 31: intraoperative Herzfrequenz und Temperatur

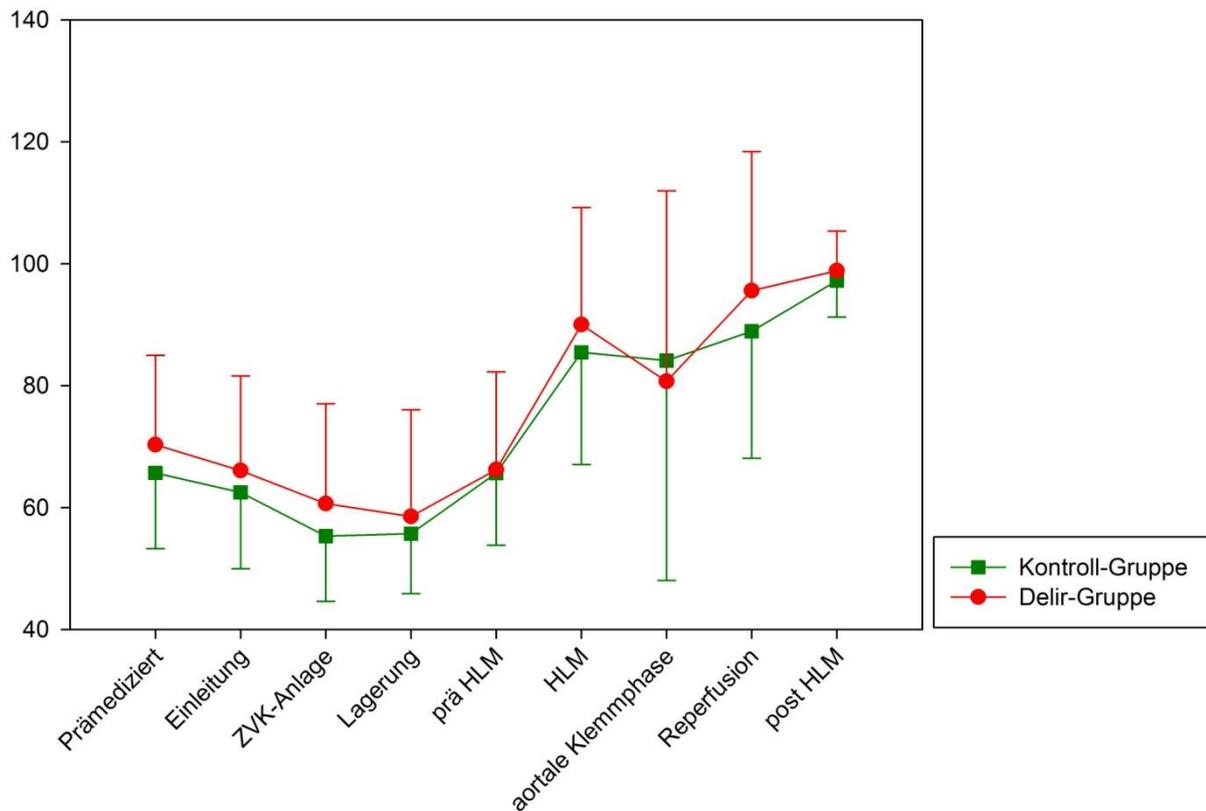


Abb. 13: Herzfrequenz [Schläge / Minute] im perioperativen Zeitverlauf

Legende zu Abb. 13: Definition der an der x-Achse dargestellten Zeiträume der Abbildung zur Herzfrequenz:

- Prämediziert: Messung im Einleitungsraum an den bereits auf Station prämedizierten Patienten.
- Einleitung: Applikation von Etomidate bis zur Intubation.
- ZVK-Anlage: Zeitpunkt der Intubation bis zum Verlassen des Einleitungsraumes.
- Lagerung: Zeitpunkt der Lagerung des Patienten auf dem OP-Tisch bis zum Hautschnitt.
- prä HLM: Hautschnitt bis zum Anschließen des Patienten an den extrakorporalen Kreislauf (Herz-Lungen-Maschine, HLM).
- HLM: Zeitraum in dem der Kreislauf des Patienten durch die HLM unterstützt wurde.
- aortale Klemmphase: Zeitraum, in dem die Aorta abgeklemmt war.
- Reperfusion: Zeitraum, zwischen dem Wiedereröffnen der Aorta und Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs.
- post HLM: Zeitraum nach der HLM-Phase bis zur Hautnaht.

3.12 Postoperativer Glasgow-Coma-Scale und APACHE-II-Score

Die Werte des GCS am ersten postoperativen Tag wiesen auf einen deutlich signifikanten Unterschied zwischen den Patienten beider Gruppen hin ($p = 0,001$). Es wurde für die Delir-Gruppe ein Median von 12,5 [IQR: 9 – 15] und für die Kontrollgruppe ein Median von 15 [IQR: 14 - 15] erhoben. Im APACHE-II-Score des ersten Tages nach der Operation traten ebenfalls signifikante Unterschiede auf ($p = 0,021$) (Delir-Gruppe: 15,5 [IQR: 11,8 - 23] bzw. Kontroll-Gruppe: 12,0 (IQR: 9 - 16]). Diese erwiesen sich jedoch nach Bereinigung des APACHE-II-Scores vom GCS lediglich als tendenziell signifikant ($p = 0,066$) bei Werten der Delir-Gruppe von 12,5 [IQR: 11,8 - 15,3] und in der Kontrolle 11,0 [IQR: 9 - 15] (siehe Tabelle 32).

	Kontroll-Gruppe (n = 55)	Delir-Gruppe (n = 26)	p
GCS	15 [IQR: 14 - 15]	12,5 [IQR: 9 – 15]	0,001
APACHE-II	12,0 (IQR: 9 - 16]	15,5 [IQR: 11,8 - 23]	0,021
APACHE-II ohne GCS	11,0 [IQR: 9 - 15].	12,5 [IQR: 11,8 - 15,3]	0,066

Tab. 32: Erlangter Punktwert der Patienten im GCS und APACHE-II bzw. APACHE-II ohne GCS am ersten postoperativen Tag

3.13 SAPS und TISS

Die erreichten Werte in den intensivmedizinischen Scores SAPS und TISS waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 33 und 34).

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe
Tag der Operation n = 47 bzw. 24	31 [IQR: 26-38]	32 [IQR: 27-35]
1. postoperativer Tag n = 30 bzw. 21	30,9 ± 9,0	31,4 ± 5,8

Tab. 33: Erlangter Punktwert der Patienten im SAPS auf der Intensivstation

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe
Tag der Operation n = 47 bzw. 24	27 [IQR: 22-27]	27 [IQR: 24-30,8]
1. postoperativer Tag n = 30 bzw. 21	18 [IQR: 14-26]	18 [IQR: 18-22,5]

Tab. 34: Erlangter Punktwert der Patienten im TISS auf der Intensivstation

3.14 Charlson Comorbidity Index (CCI)

Die Erhebung des CCI ergab keine bedeutsamen Unterschiede zwischen beiden untersuchten Gruppen. Der Punktwert der Delir-Gruppe war mit 1,5 [IQR: 0,75 - 2,25] vergleichbar mit dem der Kontroll-Gruppe mit 1 [IQR: 1 - 2].

3.15 ADCS-MCI-ADL-Befragung

Die ADL-Befragung wurde präoperativ von 35 Patienten und postoperativ von 33 Patienten abgelehnt. 3 Patienten verstarben.

Sowohl in der präoperativen als auch in postoperativen Befragung unterschieden sich Kontroll-Gruppe und Delir-Gruppe nicht signifikant. Die Punktwerte im ADL-Fragebogen wiesen in beiden Gruppen einen Anstieg zum postoperativen Zeitpunkt gegenüber dem präoperativen Zeitpunkt auf. Dieser Anstieg war jedoch ebenfalls nicht signifikant (siehe Tabelle 35).

	Kontroll-Gruppe	Delir-Gruppe
ADL präoperativ n = 26 bzw. 20	48,0 [IQR: 41,3 - 54,0]	48,5 [IQR: 43,0 - 53,3]
ADL postoperativ n = 27 bzw. 18	50,0 [IQR: 40,0 - 54,0]	49,0 [IQR: 40,0 - 54,0]

Tab. 35: Erreichter Punktwert der Patienten in der ADL-Befragung prä- und postoperativ

4. Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

In unserer Studie konnten hinsichtlich der Patienteneigenschaften Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht keine bedeutsamen Unterschiede festgestellt werden. In der Literatur wird jedoch in mehreren Untersuchungen (s. Kapitel 1.5 Risikofaktoren) erhöhtes Alter als einer der am häufigsten bestätigten Risikofaktoren für ein Delirium aufgeführt. Dies wurde insbesondere auch für ein kardiochirurgisches Patientenkollektiv nachgewiesen. Eine mögliche Ursache dieses, in unserer Studie nicht nachgewiesenen, Sachverhaltes kann zum einen eine relativ geringe Anzahl von Studienteilnehmern unserer Studie sein (81 auswertbare Patienten, davon 26 der Delir-Gruppe zugeordnet). Eine unwahrscheinlichere, aber zu bedenkende Ursache könnte in dem Ausschlusskriterium für Patienten unter 60 Jahren liegen. Man könnte argumentieren, dass hierdurch einige jüngere Patienten, welche bei mutmaßlich niedrigerem Delir-Risiko letzten Endes öfter der Kontroll-Gruppe zugeordnet worden wären, dadurch nicht in die Studie aufgenommen worden sind, zumal das Durchschnittsalter der jeweiligen Gruppen in dieser Studie im Vergleich mit anderen Untersuchungen an kardiochirurgischen Patienten relativ hoch war (s. Tabelle 36).

	Delir	kein Delir
vorliegende Studie	74,5 ± 6,5	72,1 ± 5,9
Koster et al., 2013	74,3 ± 7,1	66,7 ± 9,2
Guenther et al., 2013	73,3 [71,2 - 75,4]	68,5 [67 - 70]
Plaschke et al., 2010	73,3 ± 6,0	67,3 ± 9,3
Schoen et al., 2011	73,1 ± 6,7	64,9 ± 13,3
Stransky et al., 2011	71,1 ± 10,5	66,4 ± 10,3
Gottesman et al., 2010	70,4	63,5
Klugkist et al., 2008	69,1 ± 8,7	62,8 ± 8,1
Mu et al., 2010	63,6 ± 7,7	58,3 ± 8,0

Tab. 36: Durchschnittsalter der Patienten in verschiedenen Studien mit kardiochirurgischem Patientenkollektiv nach jeweiligem Durchschnittsalter sortiert. Außer der vorliegenden Studie wiesen alle übrigen ein signifikant höheres Alter bei deliranten Patienten nach.

Es ist zu bedenken, dass ein kardiochirurgisches Patientenkollektiv typischerweise ohnehin bereits ein relativ hohes Durchschnittsalter (2007: 68,8 Jahre nach Friedrich et al., 2009) mit steigender Tendenz aufweist.

Die Unabhängigkeit von Größe, Gewicht und Geschlecht im Rahmen dieser Studie befindet sich im Einklang mit der Literatur. Nach Entfernen des BIS-Sensors konnten, trotz der mit bis zu 48 Stunden sehr langen Kontaktzeit, zu keinem Zeitpunkt Hautschädigungen, wie in einem Fallbericht dargestellt (Hemmerling, 2004), bei den Patienten festgestellt werden. Es wurden lediglich leichte Druckstellen entdeckt, welche dem jeweiligen Hautkolorit entsprachen und i.d.R. nach wenigen Stunden in das übrige Hautniveau übergegangen und somit vollständig reversibel waren. Dies unterstützt die Ergebnisse von Yamashita et al. (2011), welche Hautschädigungen lediglich bei 11 pädiatrischen Kardiochirurgie-Patienten (n = 15), nicht jedoch bei Erwachsenen Kardiochirurgie-Patienten (n = 787) beobachteten.

4.2 Inzidenz der Delirs

Die in der vorliegenden Studie erfasste Häufigkeit des Delirs von 32,1 % (26 Patienten) der Studienteilnehmer ist mit Untersuchungen mit einem ähnlichen Studiendesign (kardiochirurgisches Patientenkollektiv, Diagnosestellung durch CAM-ICU) vergleichbar (s. Tabelle 37) und unterstreicht die Bedeutung dieser Entität im Rahmen der Intensivmedizin.

Studie	Diagnose -Methode	Patientenkollektiv	Inzidenz (gerundet)
van der Mast et al., 1999	DSM-III	kardiochirurgische Patienten	14 %
Kazmierski et al., 2010	DSM-IV	kardiochirurgische Patienten	16 %
Veliz-Reissmüller et al., 2007	CAM-ICU	kardiochirurgische Patienten	23 %
McPherson et al., 2013	CAM-ICU	kardiochirurgische Patienten	24 %
Schoen et al., 2011	CAM-ICU	kardiochirurgische Patienten	27 %
Klugkist et al., 2008	CAM-ICU	kardiochirurgische Patienten	28 %
Burkhart et al., 2010	CAM-ICU	kardiochirurgische Patienten	30 %
Guenther et al., 2013	CAM-ICU	kardiochirurgische Patienten	32 %
vorliegende Studie	CAM-ICU	kardiochirurgische Patienten	32 %
Chang et al., 2008	DSM-IV	kardiochirurgische Patienten	42 %
Mu et al., 2010	CAM-ICU	kardiochirurgische Patienten	51 %

Tab. 37: Inzidenzen von postoperativem Delir in ausgewählten Studien sortiert nach Inzidenz des Delirs

4.3 Operationsverfahren und Kardioplegie

Beim Vergleich der beiden Operationsverfahren Aortocoronare Bypass-Operation (ACB-OP) und Herzklappen-Operation konnten, ebenso wie beim Vergleich der Kardioplegie-Verfahren nach Calafiore und Bretschneider, keine Unterschiede zwischen der Delir-Gruppe und der Kontroll-Gruppe festgestellt werden. Diese Unabhängigkeit des Operationsverfahrens vom Auftreten eines postoperativen Delirs bestätigt die Ergebnisse von Afonso et al. (2010), van der Mast et al. (1999) und Klugkist et al. (2008). Guenther et al. (2013) konnten jedoch für herzchirurgische Operationen welche nicht nur eine reine ACB-OP darstellten, ein erhöhtes Risiko für ein postoperatives Delir feststellen.

4.4 Mortalität

Die erhöhte Mortalität der deliranten Patienten gegenüber den Patienten der Kontroll-Gruppe, welche in der vorliegenden Studie nachgewiesen wurde befindet sich im Einklang mit der aktuellen Studienlage und unterstreicht die Notwendigkeit, dieses Syndrom weiter zu untersuchen, um das Outcome kardiochirurgischer Patienten in Zukunft verbessern zu können (Gottesman et al., 2010; Koster et al., 2009; Lopenen et al., 2008; Norkiene et al., 2007, Robinson et al., 2009; Stransky et al., 2011).

4.5 OP-Dauer

Im Rahmen der vorliegenden Studie unterschieden sich Delir-Gruppe und Kontroll-Gruppe sowohl bezüglich der absoluten Dauer der Operation, als auch bezüglich der Dauer der Phase in der die Herz-Lungen-Maschine den Kreislauf des Patienten unterstütze (HLM-Phase oder Bypass-Zeit) nicht bedeutsam. Während einige Untersuchungen unsere Ergebnisse bezüglich der absoluten Operationsdauer bestätigen (Koster et al., 2008; Robinson et al., 2009; Stransky et al., 2011; van der Mast et al., 2000), deuten andere auf eine signifikant längere Operationsdauer bei Patienten mit postoperativem Delir hin (Kazmierski et al., 2010; Klugkist et al., 2008; Mu et al., 2010, Norkiene et al., 2007). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten einige Untersuchungen bei deliranten Patienten eine vergleichsweise signifikant längere Bypass-Zeit nachweisen (Gottesman et al., 2010; Guenther et al.; 2013; Norkiene et al., 2007), andere Studien vermochten diesen Unterschied, in Übereinstimmung mit der vorliegenden Studie, jedoch nicht aufzuzeigen (Burkhart et al., 2010; Klugkist et al., 2008; McPherson et al., 2013; Schoen et al., 2011; van der Mast et al., 2000). Die Bewertung der Dauer von Operation und Bypass-Zeit bleibt in diesem Zusammenhang aufgrund der uneinheitlichen Studienlage weiterhin umstritten und es bleibt fraglich, welche Gründe (z.B. Diagnosemethode, Narkoseführung etc.) für eine so große Schwankungsbreite der Ergebnisse ursächlich sind. Es kann derzeit also nicht abschließend bewertet werden, ob eine verlängerte Operations- oder Bypass-Zeit das Risiko für ein postoperatives Delir erhöht.

4.6 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Delirant diagnostizierte Patienten verbrachten über 1,5 Tage mehr Zeit auf der Intensivstation, als Patienten der Kontrollgruppe. Dieser verlängerte Aufenthalt von deliranten Patienten auf der Intensivstation wird, auch für kardiochirurgische Patienten, in der Literatur gehäuft berichtet (Guenther et al., 2013; Kazmierski et al., 2010; Klugkist et al., 2008; Lopenen et al., 2008; Mu et al., 2010; Norkiene et al., 2007; Stransky et al., 2011). Neben der psychischen Belastung und dem erhöhten Komplikationsrisiko bedeutet dies auch sowohl erhöhte direkte Kosten durch den Aufenthalt, als auch indirekte Kosten durch vermehrt entstandene Komplikationen und Folgeerkrankungen für das gesamte Gesundheitssystem (Milbrandt et al., 2004; Robinson et al., 2009).

4.7 Häufigkeitsverteilung der Subtypen des Delirs

Die Verteilung der motorischen Subtypen des Delirs, welche sich aus der Diagnosestellung mittels CAM-ICU ergeben hat, fügt sich in die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen ein (s. Tabelle 38). Demnach leiden die meisten Patienten an der hypoaktiven Delir-Form. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist der hypoaktive Subtyp nicht nur der häufigste Subtyp, sondern auch jener, welcher ohne etablierte Diagnose-Routine am ehesten übersehen werden kann und gleichzeitig eine erhöhte Mortalität und Morbidität aufweist (O’Keeffe et al., 1999a; O’Keeffe, 1999b; Robinson et al., 2011). Die vorliegende Verteilung der Unterformen des postoperativen Delirs in der Kardiochirurgie verdeutlicht die Notwendigkeit einer erhöhten diagnostischen Aufmerksamkeit gegenüber diesem Krankheitsbild und der Überprüfung einer etwaigen Etablierung einer routinemäßigen Diagnose-Methode auf Intensivstationen.

	hypoaktiv	gemischt	hyperaktiv	Methode
McPherson et al., 2013*	88 % (22)	8 % (2)	4 % (1)	CAM-ICU
Klugkist et al., 2008*	86 % (47)	k.A.	k.A.	CAM-ICU
Stransky et al., 2011*	78 % (42)	11 % (6)	11 % (6)	ICDSC
vorliegende Studie*	77 % (20)	19 % (5)	4 % (1)	CAM-ICU
Schoen et al., 2011*	69 % (43)	k.A.	k.A.	CAM-ICU
Robinson et al., 2011	68 % (50)	31% (23)	1 % (1)	CAM-ICU

Tab. 38: Vergleich der Häufigkeit der Delir-Subtypen mit anderen Studien sortiert nach Häufigkeit des hypoaktiven Delirs; in Klammern ist die jeweilige absolute Anzahl der Patienten dargestellt; * = Studien mit einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv

4.8 Präoperative BIS-Daten am Vortag und kurz vor der Einleitung

Präoperativ unterschieden sich die Patienten hinsichtlich BIS-Wert und *Suppression Ratio* nicht wesentlich. Da die Patienten während der präoperativen Messungen nicht narkotisiert waren und in regelmäßigen Abständen Weckreize (Zählen) erhielten, war es erwartungsgemäß, dass in beiden Gruppen in diesen Zeiträumen eine nennenswerte *Suppression Ratio* ausblieb. Es bestehen daher keine Hinweise auf prädiktives Potential von präoperativem BIS-Wert bzw. präoperativer *Suppression Ratio* bezüglich dem Auftreten eines postoperativen Delirs.

Jedoch wiesen delirante Studienteilnehmer einen tendenziell niedrigeren Wert für die Asymmetrie, sowohl am Vortag, als auch kurz vor der Einleitung, auf ($p = 0,087$ respektive $0,081$). Der niedrigere Asymmetrie-Wert entspricht einer höheren Asymmetrie bezogen auf die EEG-Power mit einer relativ niedrigeren Leistung der linken Hemisphäre bei deliranten Patienten. Zum momentanen Zeitpunkt liegen noch keine anderen Untersuchungen hinsichtlich der präoperativen Asymmetrie im BIS und dem Auftreten eines Delirs vor. Die einzige veröffentlichte Untersuchung unter Verwendung des bilateralen BIS Vista Monitoring-Systems zum postoperativen Delir stammt von Plaschke et al. (2010). Das Studiendesign unterscheidet sich jedoch deutlich von dem der vorliegenden Studie. So wurde die BIS-Messung für lediglich 15-20 Minuten ca. 19 Stunden nach der Operation auf der Intensivstation durchgeführt von denen 5 Minuten in die Auswertung einfließen. Daher ist durch die zitierte Studie keine Aussage bezüglich

der präoperativen Vorhersage eines Delirs möglich. Stattdessen sollte die Untersuchung als Momentaufnahme zu einem Zeitpunkt, an dem sich das Delir häufig schon manifestiert hat, verstanden werden. Eine Asymmetrie wird in der Publikation nicht explizit erwähnt, jedoch wurde eine hohe Korrelation zwischen linkem und rechtem BIS-Wert genannt. Froom et al. (2008) und Fudickar et al. (2011) zeigten, dass auch bei nicht-deliranten pädiatrischen respektive erwachsenen Patienten ein gewisses Maß an Asymmetrie vorliegt, wobei in diesen Studien Asymmetrie auf Seitenunterschiede der jeweils unilateral ermittelten BIS-Werte bezogen wurde und nicht auf den eigenständigen Parameter des bilateralen Monitorings, der sich auf die EEG-Leistung bezieht. Es ist wichtig zu betonen, dass Unterschiede zwischen linkem und rechten BIS bzw. jeweils unilateralen BIS-Sensoren nicht mit dem vom BIS-Monitoring ermittelten Asymmetrie-Wert gleichzusetzen sind (siehe auch Kapitel 2.4.4 Asymmetrie im BIS-Monitoring).

Die Tatsache, dass die erwähnten Asymmetrie-Unterschiede sowohl am präoperativen Tag, als auch am Tag der Operation vorlagen und zwischen beiden Terminen kein bedeutsamer Unterschied der Werte vorlag, lässt eine gewisse Konstanz vermuten. Es wäre interessant zu untersuchen, wie weit im Voraus vor einer Operation diese Unterschiede feststellbar sind, also ob es sich um einen kurzfristigen Zustand handelt, in dem sich der Patient kurz vor der Operation befindet, oder ob dieser Zustand durch gewisse Eigenschaften des Patienten, im Sinne einer Vulnerabilität, permanent vorliegt. Zudem wären Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv sinnvoll, um die Bedeutsamkeit unserer Ergebnisse zu überprüfen.

4.9 Intraoperative BIS-Werte und Asymmetrie

Die intraoperativen BIS-Werte lagen im Mittel zwischen 41 und 45. Der empfohlene Zielbereich für opioidgestützte Anästhesieverfahren liegt zwischen 45 und 60.

Intraoperativ lagen zwischen beiden Gruppen keine bedeutsamen Unterschiede bezüglich der BIS-Werte und der Asymmetrie vor. Jedoch traten tendenziell bis signifikant niedrigere BIS-Werte über dem linken Cranium in beiden Gruppen auf. Dies ist interessant, da derartige Unterschiede weder prä- noch postoperativ aufgezeichnet

wurden, sondern ausschließlich während der Operation auftraten. Hierbei konnte jedoch keine eindeutige Gewichtung auf die einzelnen intraoperativen Phasen (Bypass, aortale Klemmphase) ausgemacht werden. Die jeweiligen Unterschiede fielen bei Beurteilung des gesamten Patientenkollektivs am deutlichsten aus. Vermutlich ist die relative Erniedrigung des linken BIS-Wertes nicht alleinig durch eine verminderte linksseitige EEG-Leistung bedingt, da für die Asymmetrie moderate Werte vorliegen, wie sie auch bei fehlenden Links-Rechts-Differenzen (s. präoperative Werte) zu beobachten waren. So interessant die ausschließlich intraoperativ aufgetretenen Seitendifferenzen auch sind, können sie jedoch, zumindest in dieser Untersuchung, keinen entscheidenden Beitrag zu der Frage nach Assoziationen zwischen BIS und postoperativem Delir leisten, da zwischen den beobachteten Gruppen keine Unterschiede festgestellt werden konnten. In der Literatur existieren jedoch Hinweise auf eine Assoziation zwischen relativ erniedrigten BIS-Werten und dem postoperativen Auftreten von kognitiven Defiziten oder deliranten Syndromen. Santarpino et al. (2011) berichten in einer retrospektiven Studie an Patienten mit chirurgischen Eingriffen an der Aorta von einer signifikant erhöhten Delir-Inzidenz bei Patienten, welche intraoperativ eine Reduktion des unilateral ermittelten BIS-Wertes über 25 % präsentierten. Als Referenz zu dem intraoperativen Minimalwert wurde der BIS-Wert nach der Einleitung verwendet. Chan et al. (2013) prüften die Hypothese, dass mit verringertem Verbrauch von Anästhetika, wie er für die Verwendung des BIS-Monitorings beschrieben ist, auch eine Verminderung von postoperativen kognitiven Störungen einhergehe. Hierzu wurden Patienten randomisiert einer Gruppe mit intraoperativer BIS-Steuerung der Narkose oder einer Gruppe mit verblindetem BIS-Monitoring bei nicht-herzchirurgischen Operationen zugeteilt. Die BIS-Werte der verblindeten Gruppe waren im Median niedriger und der Anästhetikaverbrauch höher. Die Inzidenz des postoperativen Delirs war in der BIS-gesteuerten Gruppe signifikant niedriger (24 % vs. 16 %), ebenso wie das Vorhandensein von kognitiven Defiziten nach einer Woche und drei Monaten. Nach diesen Ergebnissen würde bei Verwendung des BIS-Monitorings bei 8,3 % der Patienten nach einer Operation ein postoperatives Delir verhindert werden. Radtke et al. (2013) konnten in ihren randomisierten Untersuchungen Ähnliches feststellen. Die Inzidenz eines postoperativen Delirs konnte bei älteren Patienten unter Verwendung des BIS-Monitorings während der Narkoseführung signifikant gegenüber einer Kontroll-

Gruppe mit verblindeten Monitoren gesenkt werden. Interessanterweise korrelierten in dieser Studie BIS-Werte unter 20 mit der Inzidenz eines postoperativen Delirs, wobei in der Kontroll-Gruppe, in der die Delir-Inzidenz signifikant höher lag, eine höhere Burst *Suppression Ratio* und öfter BIS-Werte unter 20 gemessen wurden. Radtke et al. schlossen daraus, dass das BIS-Monitoring helfen kann sehr niedrige BIS-Werte in der Anästhesieführung zu vermeiden und damit gegebenenfalls die Entstehung eines postoperativen Delirs zu beeinflussen. Im Einklang mit unseren Studienergebnissen unterschieden sich jedoch die durchschnittlichen BIS-Werte in beiden Gruppen nicht voneinander.

Zusätzliche Bedeutung bezüglich des Behandlungsergebnisses erhält der BIS-Wert Studien zufolge auch, wenn er nicht isoliert, sondern gemeinsam mit anderen Parametern betrachtet wird. So zeigten Sessler et al. (2012) in ihrer groß angelegten retrospektiven Studie an nicht-kardiochirurgischen Patienten, dass bei einer vorliegenden Erniedrigung von mittlerem arteriellem Druck (< 75 mmHg) und einer niedrigen Konzentration an volatilem Anästhetikum (MAC $< 0,8$) die Mortalität 30 Tage postoperativ verdoppelt war. Kam zu diesem Zustand noch ein erniedrigter BIS-Wert (< 45) hinzu, vervierfachte sich das Risiko innerhalb eines Monats zu versterben. Ein reduzierter BIS-Wert für sich allein betrachtet führte jedoch zu keiner Erhöhung der Mortalität. Kertai et al. (2010) konnten jedoch auch für den isoliert betrachteten BIS-Wert einen Zusammenhang zu einer erhöhten postoperativen Mortalität herstellen. Kertai et al. berichten, dass die kumulative Zeit in der bei kardiochirurgischen Patienten ein BIS unter 45 vorlag, mit einer erhöhten Mortalität nach 3 Jahren assoziiert war. Interessanterweise war diese Assoziation sowohl unabhängig von der Dauer der Anästhesie, als auch von der Menge des verwendeten Anästhetikums. Ginge man also davon aus, dass der Stress, im Sinne der Anästhetikadosierung für die Patienten gleich war, ist an die Möglichkeit einer erhöhten Vulnerabilität einiger Patienten für Anästhetika zu denken.

Die Hypothese, dass bezüglich BIS-Wert und Asymmetrie intraoperative Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen der vorliegenden Studie bestehen, muss nach unseren Ergebnissen zunächst abgelehnt werden und steht den geschilderten Hinweisen aus der Literatur teilweise entgegen.

4.10 Intraoperative Suppression Ratio

Die intraoperative *Suppression Ratio* als dritter Parameter der von uns ausgewerteten BIS-Daten wies signifikante Unterschiede zwischen Patienten ohne und mit postoperativem Delir auf. Dies betraf für die gesamte intraoperative Phase die durchschnittliche *Suppression Ratio*, den Zeitraum, in dem die *Burst Suppression* vorlag, und den Anteil des Zeitraums mit vorliegender *Burst Suppression* an der jeweiligen Operationsdauer und war für beide Seiten des Craniums zutreffend. Die Unterschiede fielen über der rechten Kopfhälfte noch deutlicher aus als über der linken. Noch bedeutsamere Unterschiede, als für die gesamte intraoperative Phase, ließen sich für die Betrachtung des intraoperativen Zeitraums vor Anschluss des Patienten an die Herz-Lungen-Maschine feststellen. Beispielsweise lag vor Einsatz der HLM bei den deliranten Patienten auf der rechten Seite viermal länger eine *Burst Suppression*, entsprechend einem Anteil von 41 % gegenüber 11 % der Zeit, vor als bei Patienten der Kontroll-Gruppe (53 Minuten vs. 13 Minuten). Die Differenz zwischen beiden Gruppen ergab für beide Seiten jeweils knapp 40 Minuten. Die durchschnittliche intraoperative *Suppression Ratio* vor HLM-Einsatz war links mit beispielsweise 1,814 % [IQR: 0,310 - 4,857] (Delir-Gruppe) bzw. 0,495 % [IQR: 0,046 - 2,548] (Kontroll-Gruppe) zwar relativ gering, jedoch lag sie in der Delir-Gruppe zu fast der Hälfte der Zeit vor (48 % vs. 17 %). Bisher existieren keine vergleichbaren Untersuchungen bezüglich bilateraler *Burst Suppression* und postoperativem Delir, jedoch gibt es einige Studien, welche wichtige Teilaspekte der Thematik zuvor beschrieben haben.

Newman et al. (1995) gelang der Nachweis einer verminderten cerebralen Durchblutung mit verminderter cerebraler Sauerstoffversorgung und Sauerstoffverstoffwechslung bei kardiochirurgischen Patienten mit *Burst Suppression*. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz blieb unverändert. Die Autoren wollten damit auf die Möglichkeit einer durch Propofol induzierten *Burst Suppression*, zur absichtlichen Verringerung des cerebralen Blutflusses hinweisen. Dies sollte zum Ziel haben, das Risiko von Embolisationen in cerebrale Strukturen während der HLM-Phase, für welche ihrerseits kognitive Beeinträchtigungen beschrieben sind (Bokeriia et al., 2007), zu verringern. Dieser Theorie nachgehend, prüften Roach et al. (1999), ob mit einer durch Propofol absichtlich erzeugten *Burst Suppression* ein verbessertes Behandlungsergebnis kardiochirurgischer Patienten hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen

neuropsychologischen Defizits erreicht werden könne. Es ist höchst interessant, dass dies nicht nur misslang, sondern die Patienten der *Burst-Suppression*-Gruppe während der ersten sechs Tage nach der Operation sogar eine tendenziell höhere Inzidenz neuropsychologischer Defizite aufwiesen (z.B. 1. postoperativer Tag: 40 % vs. 25 %). Die Studie untersuchte nicht explizit das Auftreten eines postoperativen Delirs, jedoch ist es möglich, dass sich hinter den diagnostizierten kurzfristig postoperativ aufgetretenen neuropsychologischen Defiziten auch delirante Syndrome verborgen haben. Insofern könnte die Untersuchung von Roach et al. als ein erstmaliger Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten *Burst Suppression* und postoperativen kognitiven Defiziten betrachtet werden. Auch wenn diese Ergebnisse lediglich einen tendenziellen Charakter besitzen, wäre es ethisch fragwürdig, weiter in dieser Richtung zu forschen. Es erscheint angebrachter, die Rolle der *Burst Suppression* in weiteren Observationsstudien zu bestimmen, bevor Interventionen unternommen werden, die dem Patienten potentiell Schaden zufügen könnten. Die oben (Kapitel 4.9 Intraoperative BIS-Werte und Asymmetrie) erwähnten Untersuchungen von Radtke et al. (2013) konnten in einer Gruppe mit BIS-unterstützter Anästhesieführung eine signifikant niedrigere Inzidenz des postoperativen Delirs feststellen, als in einer Gruppe mit verblindetem BIS-Monitoring. Hierbei lag die BSR in der verblindeten Gruppe mit der höheren Delir-Inzidenz, im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen, signifikant höher. Bezüglich postoperativer kognitiver Funktionen nach einer Woche bzw. drei Monaten konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Hinsichtlich der Prädiktion von neurologischen Folgeerscheinungen bei *Burst Suppression* konnten Seder et al. (2010) bei Patienten mit therapeutischer Hypothermie nach Herzstillstand eine hohe *Burst Suppression* (und einen niedrigen BIS) mit einem vergleichsweise schlechten neurologischen Behandlungsergebnis in Verbindung setzen, was sich im Einklang mit einigen erwähnten Untersuchungen und der vorliegenden Studie befindet. Einen Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen *Burst Suppression* und Hypoxämie, liefert ein Fallbericht, in dem über einen Patienten berichtet wird, dessen Sauerstoffsättigung bei unzureichender Ventilation unter 80 % fällt, wobei gleichzeitig ein Anstieg der *Suppression Ratio* registriert wird, obwohl sich der BIS-Wert weiter im optimalen Narkosebereich befindet. Nach Verbesserung der Ventilation und Anstieg der peripheren Sauerstoffsättigung war die SR wieder rückläufig

(Liu et al., 2006). Unter Berücksichtigung unserer Ergebnisse, wirft dies die Frage auf, ob die *Suppression Ratio* in bestimmten Bereichen der Sedierungstiefe Informationen bereitstellen kann, welche im BIS-Wert nicht repräsentiert werden. Eine prospektive Studie, mit einer abweichenden Methode der EEG-Processing, beschreibt analog das Auftreten einer *Burst Suppression* während chirurgischer Eingriffe an der Arteria Carotis insbesondere bei Abklemmen der Arterie (Wallenborn et al., 2004). Neben cerebraler Minderperfusion und Hypoxie bestehen auch Hinweise auf die Beteiligung des Einsatzes von Isofluran als ein mit *Burst Suppression* assoziierter Faktor. Das Narkoseregime, welchem das vorliegende Patientenkollektiv unterzogen wurde sah die Narkoseaufrechterhaltung mit Isofluran als volatiles Anästhetikum vor. Die Untersuchung von Loomis et al. (1986) beschreibt einen Zusammenhang zwischen der Administration von Isofluran (1,5 - 3,0 Volumenprozent) und dem Auftreten einer *Burst Suppression* während der HLM-Phase kardiochirurgischer Operationen. In diesem Zusammenhang ist hinsichtlich unseres kardiochirurgischen Patientenkollektivs, auch die Untersuchung von Schwartz et al. (1989) zu erwähnen, welche nachgewiesen hat, dass ältere Patienten auf die Applikation von Isofluran, mit einer relativ verlängerten Zeit in *Burst Suppression* empfindlicher reagieren als jüngere Patienten.

Neben dem neuropsychologischen Behandlungsergebnis wurde auch die Überlebenszeit im Zusammenhang mit dem Auftreten einer *Burst Suppression* untersucht. Watson et al. (2008) konnten für beatmete Intensivpatienten, welche zu bestimmten Messzeitpunkten eine *Burst Suppression* aufwiesen, eine deutlich erhöhte Mortalität (59 % vs. 33 %) ein halbes Jahr nach der Behandlung nachweisen. Die Patienten der Studie unterschieden sich bezüglich ihrer Grundeigenschaften nicht und das Auftreten einer *Burst Suppression* war unabhängig mit erhöhter Mortalität assoziiert. Ein wesentlicher Unterschied unserer Studie gegenüber den BIS-Untersuchungen von Watson et al. (2008) und Plaschke et al. (2010) lag in der erstmalig kontinuierlichen Anwendung des BIS-Monitorings von einem präoperativen Zeitpunkt bis hin zur postoperativen Phase. Diese kontinuierliche Messung erscheint insbesondere im Nachhinein sinnvoll, da selbst bei deliranten Patienten, in maximal 48 % der Zeit eine *Burst Suppression* vorlag. Eine einzelne Messung zu einem ausgewählten Zeitpunkt könnte zu Verzerrungen des Ergebnisses führen und der aufgezeigte Unterschied zwischen den Gruppen wäre womöglich nicht entdeckt worden, wenn bei einem Teil der

Patienten einer der *Burst Suppression*-freien Momente in den Messzeitraum gefallen wäre und beim anderen Teil nicht.

Die Post-hoc-Analyse von Besch et al. (2011) konnte speziell für die durch das BIS-Monitoring gemessene *Suppression Ratio* nachweisen, dass bei nicht-kardiochirurgischen Patienten erhöhtes Alter, das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit und männliches Geschlecht Risikofaktoren für das Auftreten einer BSR darstellen. Diese Ergebnisse sollten in ihrer Aussagekraft nicht extrapoliert werden, es ist jedoch interessant, dass sowohl kardial erkrankte Patienten von einer Risikoerhöhung betroffen sind, als auch ältere Patienten, für die auch ein erhöhtes Risiko für das Erleiden eines postoperativen Delirs beschrieben ist. Man könnte in diesen Ergebnissen eine Verknüpfung zwischen den Resultaten der vorliegenden Studie und Untersuchungen zu Risikofaktoren für ein delirantes Syndrom sehen. Die Aussagekraft der zitierten Studie reicht für eine fundierte Aussage des erwähnten Sachverhaltes zwar noch nicht aus, kann aber als Denkanstoß für weitere Überlegungen betrachtet werden.

Die in der Arbeit nachgewiesenen Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der *Suppression Ratio* konnten analog für den BIS an sich nicht dargestellt werden. Diese Tatsache befindet sich im Einklang mit den Ergebnissen von Bruhn et al. (2000), welche beschreiben, dass eine *Suppression Ratio* unter 40 % im BIS nicht angemessen repräsentiert wird und sich SR und BIS erst ab SR-Werten über 40 % in einem linearen Verhältnis befinden. Da in der vorliegenden Arbeit die mittleren Werte der *Suppression Ratio* im unteren einstelligen Bereich vorliegen, sind fehlende Unterschiede im Rahmen der BIS-Werte daher nicht verwunderlich.

Insgesamt existieren nunmehr einige Hinweise, die eine erhöhte *Burst Suppression*, cerebrale Minderperfusion bzw. Verminderung der cerebralen Sauerstoffsättigung, Einsatz von Isofluran, kognitive Defizite und das delirante Syndrom miteinander in Verbindung bringen. Somit sind weitere Untersuchungen bezüglich dieser Thematik und die Vermutung über Zusammenhänge, selbst wenn man die neurophysiologischen Plausibilität ungeachtet lässt, begründet. In zukünftigen Untersuchungen wäre es insbesondere interessant zu ermitteln inwiefern sich die genannten Merkmale gegenseitig beeinflussen oder miteinander korrelieren. Beispielsweise wäre ein Studiendesign vorstellbar, in dem randomisiert zwei Gruppen hinsichtlich des Auftretens

eines postoperativen Delirs verglichen werden, in welchen zum einen die SR verblindet gemessen wird und zum anderen auf eine Erhöhung der SR mit Anpassung der Narkoseführung reagiert wird.

4.11 BIS-Werte auf der Intensivstation

Bezüglich der Bewertung der auf der Intensivstation ermittelten Ergebnisse entschlossen wir uns, nur Zeitabschnitte zu berücksichtigen, in denen die Rahmenbedingungen für die Patienten einheitlich waren. Hierunter fallen die ersten sechs Stunden auf der Intensivstation und die gesamte Sedierungsphase. Letztere war in beiden Gruppen mit im Mittel 11,5 (Kontroll-Gruppe) bis 12,5 (Delir-Gruppe) Stunden vergleichbar. Da die anschließende Phase nach Extubation bis zur Entlassung der Patienten bzw. Abbruch der Messung aus organisatorischen Gründen, in der Delir-Gruppe mit im Schnitt ca. 19 Stunden mehr als doppelt so lang war wie in der Kontrolle, die Medikation sich z.T. deutlich unterschied und unser Studienprotokoll nicht die Erfassung aller verwendeten sedierenden Medikamente vorsah, entschlossen wir uns, diese Ergebnisse nicht in die Bewertung einfließen zu lassen. Die beiden erstgenannten intensivmedizinischen Phasen sind in ihrem Ablauf jedoch standardisiert, die Gefahr der Artefaktbildung durch die Sedierung vermindert und die Bewertung, hinsichtlich einer möglichen Prädiktion des postoperativen Delirs, aufgrund des vor der Erstmanifestation liegenden Zeitraums noch möglich.

Die vom BIS-Monitoring ermittelte Asymmetrie und die *Suppression Ratio* waren, während der gesamten intensivmedizinischen Phase in beiden Gruppen vergleichbar. Die Bedeutung der *Suppression Ratio* beschränkt sich innerhalb unserer Ergebnisse also ausschließlich auf die intraoperative Phase, die der Asymmetrie auf die präoperative Phase.

Für den Zeitraum der ersten sechs Stunden auf der Intensivstation zeigten sich im BIS keine bedeutsamen Unterschiede. Betrachtet man jedoch die gesamte Sedierungsphase, deren erste Hälfte ungefähr den ersten sechs Stunden auf der ITS entspricht, konnten links signifikant und rechts tendenziell niedrigere BIS-Werte bei deliranten Patienten beobachtet werden. Zudem lag die kumulative Dauer eines

vorliegenden BIS-Wertes unter 45 in der Delir-Gruppe auf beiden Seiten signifikant höher. Es stellt sich also die Frage, was zu dieser Erniedrigung des BIS-Wertes bei deliranten Patienten gegenüber der Kontroll-Gruppe geführt hat. Weiterhin stellt sich die Frage, warum die Unterschiede im BIS-Wert auf der Intensivstation nicht schon während des Zeitraums der ersten sechs Stunden aufgefallen sind. Denkbar wäre, dass die BIS-Unterschiede ein elektroencephalographisches Korrelat für ein beginnendes Delir darstellen, welches in den ersten sechs postoperativen Stunden noch nicht vorliegt. Da die Patienten auch in der zweiten Hälfte der Sedierungsphase noch sediert waren, konnte die klinische Diagnose eines deliranten Syndroms zu diesem Zeitpunkt noch nicht gestellt werden. Unsere Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von Plaschke et al. (2010), welche in einer kurzzeitigen postoperativen Messperiode mit Aufzeichnung von bilateralen BIS-Werten (über ca. 15 - 20 Minuten) signifikant niedrigere BIS-Werte bei deliranten kardiochirurgischen Patienten feststellten. Die von Plaschke et al. durchgeführte BIS-Messung wurde ca. 19 Stunden nach Beendigung der Operation vorgenommen. Diese Ergebnisse stützen die Vermutung, dass etwaige Unterschiede der BIS-Werte noch nicht unmittelbar postoperativ, sondern erst mit einer gewissen Latenz auf der Intensivstation auftreten, so wie es auch in der vorliegenden Untersuchung zu beobachten war.

Würde man die Entstehung eines postoperativen Delirs in Zusammenhang mit der perioperativen Pharmakotherapie bringen, wäre es eine Möglichkeit, dass die Erniedrigung im BIS-Wert das Ergebnis einer zu starken Sedierung auf der Intensivstation ist, welche ein delirantes Syndrom nach Beendigung der Sedierung zur Folge hat. Hierbei wäre es zum einen möglich, dass die betroffenen Patienten empfindlicher auf die applizierten Medikamente reagieren und diese Vulnerabilität im Zusammenhang mit einer Prädisposition für die Entwicklung eines Delirs steht. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Patienten eine höhere Dosis an Anästhetika erhalten haben als andere und dies, wiederum möglicherweise durch eine vorliegende Prädisposition begründet, ein Delir ausgelöst hat.

Ely et al. (2004b) führten erstmals Untersuchungen hinsichtlich einer möglichen Assoziation von BIS-Wert und Delir an konservativen Intensivpatienten durch. Die unilaterale BIS-Messung wurde für ca. 8 Minuten vorgenommen. Die Autoren konnten zunächst signifikant niedrigere BIS-Werte in der Gruppe der deliranten Patienten

feststellen. Allerdings bereinigten sie ihre Ergebnisse bezüglich der anhand der *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS) ermittelten Sedierungstiefe, woraufhin dieser Unterschied verschwand. Diese Vorgehensweise lässt jedoch die Möglichkeit außer Acht, dass eventuell pathophysiologische Veränderungen im Rahmen des Delirs selbst für eine, beispielsweise erhöht gemessene, Sedierungstiefe der Patienten verantwortlich sind. Jedoch dürfen auch andere die Sedierungstiefe beeinflussende Faktoren, wie z.B. die erhaltene Medikation, nicht außer Acht gelassen werden. Erhalten beispielweise delirante Patienten mehr sedative Medikamente während unruhiger Phasen, ist es nicht verwunderlich, dass auch der BIS hierunter sinkt. Da das BIS-Monitoring für die Messung der Sedierungstiefe entwickelt wurde, ist es nicht unwahrscheinlich, dass ein potentieller Zusammenhang, nach der Bereinigung des RASS, eventuell nicht mehr darstellbar ist. Ebenso sollte bedacht werden, dass, zumindest unter Verwendung des CAM-ICU, der RASS ein entscheidendes Diagnosekriterium darstellt. Um diesen potentiellen Fehler zu vermeiden, sollte in zukünftigen Studien erwogen werden, die Daten von deliranten und nicht-deliranten Patienten innerhalb der einzelnen RASS-Kategorien (-5 bis +4) zu vergleichen, um eine unabhängige Korrelation nachzuweisen. In der Untersuchung von Ely et al. (2004b) würde dies aber zu sehr unterschiedlichen Vergleichsgruppen führen (z.B. für RASS ist -2: zwei nicht-delirante gegenüber 59 deliranten Patienten), wodurch die Aussagekraft stark eingeschränkt werden würde. In der vorliegenden Studie wurden daher insbesondere diejenigen perioperativen Phasen untersucht, in denen die Patienten alle den gleichen RASS-Wert hatten und eine vergleichbare Medikation erhielten (präoperativ, intraoperativ, Sedierungsphase auf der ITS).

Aufgrund der Hinweise in der Literatur über ein deutlich verschlechtertes Behandlungsergebnis und eine erhöhte Mortalität von Patienten mit erniedrigten BIS-Werten sind diese Ergebnisse ernst zu nehmen und weiter zu verfolgen (Chan et al., 2013; Kertai et al., 2010; Leslie et al., 2010; Sessler et al., 2012). Dies steht im Einklang mit der erwähnten erhöhten Mortalität beim postoperativen Delir in der Kardiochirurgie (Gottesman et al., 2010; Koster et al., 2009; Lopenen et al., 2008; Norkiene et al., 2007).

4.12 Perioperative Vitalparameter

4.12.1 Sauerstoffsättigung

Die von uns nachgewiesenen tendenziellen Unterschiede in der präoperativen Sauerstoffsättigung bzw. die signifikanten Unterschiede bezüglich des Zeitraums einer Sättigung unter 90 % ergänzen vergleichbare Erkenntnisse der Literatur.

In einer Untersuchung an abdominalchirurgischen Patienten wurde eine mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessene präoperativ erniedrigte regionale cerebrale Sauerstoffsättigung als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs festgestellt (Morimoto et al., 2009). Interessanterweise trat dieser Unterschied, analog zu unseren Ergebnissen, nur vor Beginn der Operation auf und war intraoperativ nicht festzustellen. In der Studie von Schoen et al. (2011) wurde an kardiochirurgischen Patienten ebenfalls die cerebrale Sauerstoffsättigung gemessen, wobei sowohl prä- als auch intraoperativ Unterschiede festgestellt wurden, von welchen sich nur die präoperative Sauerstoffsättigung als unabhängiger Risikofaktor für ein postoperatives Delir erwies. Außerdem wiesen die Autoren darauf hin, dass bei präoperativ erniedrigter Sättigung, intraoperativ bereits ein relativ leichter Abfall der Sättigung für die Entwicklung einer deliranten Symptomatik ausreichend gewesen ist. Dies wäre ein Hinweis darauf, dass Patienten mit einer bereits präoperativ erniedrigten Sauerstoffsättigung gegebenenfalls vulnerabler für die Entwicklung eines Delirs sind. Eventuell verhält es sich also so, dass Zustände die zu einer erniedrigten präoperativen Sauerstoffsättigung führen, mit einem erhöhten Delir-Risiko verbunden sind. Zudem bestehen Hinweise darauf, dass eine präoperativ erniedrigte cerebrale Sauerstoffsättigung bei kardiochirurgischen Patienten, ebenfalls wie das Delir, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Heringlake et al. 2011).

Diese Ergebnisse bieten Potential für eine Risikostratifizierung hinsichtlich des postoperativen Delirs und sollten in Zukunft genauer untersucht werden. Es ist anzumerken, dass wir lediglich tendenzielle Unterschiede in der Sauerstoffsättigung nachweisen konnten ($p = 0,054$) und der gemessene Zeitraum kurz vor der Einleitung insgesamt nur einige Minuten andauerte. Für zukünftige Untersuchungen wäre neben einem größeren Patientenkollektiv sicherlich ein längerer Messzeitraum, beispielsweise am präoperativen Tag oder auch am operativen Tag nach dem Wecken der Patienten

auf Station bis kurz vor Einleitung mittels transportabler Pulsoximeter, interessant zu betrachten.

4.12.2 Arterieller Blutdruck

Bis auf tendenziell erhöhte Werte deliranter Patienten im mittleren arteriellen Blutdruck während der Reperfusionphase konnten in der vorliegenden Studie hinsichtlich des Blutdrucks keine Unterschiede festgestellt werden. Dies entspricht auch dem Großteil der hierzu durchgeführten Untersuchungen an kardiochirurgischen Patienten (Guenther et al., 2013; Kazmierski et al., 2010; van der Mast et al., 2000). Bei Robinson et al. (2009) konnten jedoch, an einem uneinheitlichen operativen Patientenkollektiv, bedeutsame Unterschiede in der Dauer des Zeitraums eines systolischen Blutdrucks unter 90 mmHg, welcher bei deliranten Patienten länger vorlag, nachgewiesen werden. Da diese Untersuchung allerdings nicht an einem einheitlich kardiochirurgischen Patientenkollektiv durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, weil es hierdurch zu starken Verzerrungen hinsichtlich des intraoperativen Ablaufs und des Patienten-Anteils der verschiedenen operativen Disziplinen kommen kann. Eine durch einen Abfall des systemischen arteriellen Blutdrucks hervorgerufene intraoperative cerebrale Hypoperfusion als Ursache eines postoperativen Delirs in der Kardiochirurgie ist anhand der momentanen Studienlage als unwahrscheinlich einzustufen. Diese Aussage darf jedoch nicht verallgemeinert werden und erlaubt keine Extrapolation beispielsweise hinsichtlich der Beurteilung der Versorgung cerebraler Strukturen mit Sauerstoff.

4.12.3 Herzfrequenz und Temperatur

Beide Gruppen unserer Untersuchung waren hinsichtlich Herzfrequenz und Temperatur vergleichbar. In der Literatur konnte beiden Vitalparametern in mehreren Untersuchungen ebenfalls keine Assoziation zum Delir nachgewiesen werden (Guenther et al., 2013; Kazmierski et al., 2010; Klugkist et al., 2008; Marcantonio et al., 1998; Norkiene et al., 2007; van der Mast et al., 2000).

4.13 Postoperativer Glasgow-Coma-Scale und APACHE-II-Score

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten-Gruppen im APACHE-II-Score ($p = 0,021$) und Glasgow-Coma-Scale (GCS) ($p = 0,001$) am ersten postoperativen Tag festgestellt werden. Laut Ouimet et al. (2007) ist ein hoher APACHE-II Wert stark mit dem Auftreten eines Delirs assoziiert und zwar unabhängig davon, ob er mit GCS oder ohne erhoben wurde. Ein erhöhtes Risiko für ein Delir mit zunehmendem, vom GCS bereinigtem, APACHE-II-Score wird auch von Pandharipande et al. (2006) bestätigt. Sharma et al. (2012) stellten eine Assoziation für APACHE-II-Score und GCS fest und Mu et al. (2010) fanden eine Assoziation von erhöhten APACHE-II-Scores und deliranten Patienten nach Bypass-Operationen in der Kardiochirurgie. In unserer Studie lagen nach Bereinigung des APACHE-II vom GCS lediglich tendenziell höhere APACHE-II-Werte bei deliranten Patienten vor. Dies widerspricht den Ergebnissen der zitierten Studien nicht, weist jedoch darauf hin, dass der GCS eventuell stärker mit dem postoperativen Delir assoziiert sein könnte als der APACHE-II. Da der GCS auf Intensivstationen ohnehin erhoben wird, seine Berechnung nur wenige Sekunden benötigt und die Erhebung eines APACHE-II für einen Zeitraum von 24 Stunden mehrere Minuten in Anspruch nimmt, ist die Thematik hinsichtlich der Effizienz und Ressourcenverteilung im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung relevant. Zukünftige Studien sollten daher untersuchen, ob der GCS hinsichtlich des postoperativen Delirs gegebenenfalls einen höheren prädiktiven Wert aufweist als der APACHE-II-Score.

4.14 SAPS und TISS

Bezüglich SAPS und TISS lagen in unserem Patientenkollektiv keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Van Rompaey et al. (2009) erhielten durch ihre Untersuchungen Hinweise darauf, dass besonders hohe Maximalwerte in SAPS und TISS bei deliranten Patienten häufiger bzw. wahrscheinlicher erreicht werden. In anderen Untersuchungen wurden bei Patienten mit Delir ein signifikant höherer SAPS-Score ermittelt, als in der Kontroll-Gruppe (Ceriana et al., 2010; Guenther et al., 2013). Unsere abweichenden Ergebnisse können ihre Ursache in der niedrigen Anzahl der

vollständig ausgefüllten Scores finden. Ähnlich wie beim GCS und APACHE-II wäre ein Unterschied insbesondere am ersten postoperativen Tag zu erwarten. SAPS und TISS wurden jedoch vom Pflegepersonal der Intensivstation häufig nur erhoben, wenn der Patient den gesamten Rest des Tages auf der Intensivstation verbrachte. Somit ist davon auszugehen, dass die fehlenden Score-Werte häufig Patienten zuzuordnen sind, welche bereits am ersten postoperativen Tag die Intensivstation verlassen haben. Bei einer signifikant längeren ITS-Aufenthaltsdauer der deliranten Patienten (s. Kapitel 4.6) ist es wahrscheinlich, dass die fehlenden Daten häufiger Patienten der Kontroll-Gruppe zuzuordnen sind. Unabhängig davon sind, wie im Einleitungsteil beschrieben, mit dem Auftreten eines deliranten Syndroms ein erhöhter intensivmedizinischer Aufwand, verlängerte Liegezeit und damit auch eine vermehrte finanzielle Belastung des Gesundheitssystems, sowie eine Verschlechterung des Outcomes der Patienten nachgewiesenermaßen verbunden.

4.15 Charlson Comorbidity Index (CCI)

Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, dass operative bzw. konservative Patienten mit Delir signifikant höhere CCI-Werte als Patienten ohne Delir aufweisen (Bickel et al., 2008; Guenther et al., 2013; Mariz et al., 2013; Robinson et al., 2011). In der vorliegenden Studie konnten wir dies, ebenso wie Korevaar et al. (2005), nicht bestätigen. Eventuell liegen hierfür ähnliche Gründe vor, wie für den fehlenden Nachweis von signifikanten Unterschieden bezüglich des Alters der Patienten im Rahmen unserer Studie, da mit zunehmendem Alter auch eine erhöhte Anzahl von Komorbiditäten zu erwarten ist. Da sich unser Patientenkollektiv hinsichtlich des Alters unerwartet einheitlich präsentiert, könnten die fehlenden Unterschiede im CCI auch hierauf zurückzuführen sein. Es könnte aber auch der Fall sein, dass sich ein kardiochirurgisches Patientenkollektiv, welches zum allergrößten Teil aus Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzklappenvitien besteht, hinsichtlich der Vorerkrankungen bereits relativ homogen präsentiert. Da die Informationen für die Berechnung des CCI aus Arztbriefen der überweisenden Kardiologen entnommen worden sind, besteht eine weitere potenzielle Fehlerquelle in der unvollständigen

Auflistung von Diagnosen der Patienten bzw. der Fokussierung auf die Erkrankungen des kardiologischen Formenkreises.

4.16 ADCS-MCI-ADL-Befragung

Im ADL-Fragebogen konnten, sowohl in der prä- und postoperativen Befragung, als auch im Verlauf zwischen beiden Befragungs-Terminen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen ausgemacht werden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Guenther et al. (2013) bezüglich des präoperativen ADL-Wertes. Der Anstieg der medianen Werte zwischen prä- und postoperativem Zeitpunkt in beiden Gruppen war unerwartet. Dieser Anstieg war allerdings nicht signifikant und betrug lediglich 2 Punkte in der Kontroll-Gruppe und 0,5 Punkte in der Delir-Gruppe bei einem Interquartilsabstand von jeweils 40 bis 54 Punkten, so dass von nahezu gleichbleibenden Score-Werten im Verlauf ausgegangen werden kann. Zwar wurde, bezüglich eines kognitiven Defizits, ein präoperativ erniedrigter MMSE-Wert schon häufiger mit einem postoperativen Delir assoziiert, der Verlauf des MMSE zwischen dem prä- und postoperativen Zeitpunkt wurde jedoch seltener untersucht (Bickel et al., 2008; Guenther et al., 2013; Kazmierski et al., 2010; Koster et al., 2012). Unterschiede im Verlauf konnten in unserer Studie mittels ADL nicht aufgezeigt werden, auch wenn der ADL sowohl für das Aufdecken einer leichten kognitiven Störung (MCI), als auch für das Aufzeigen von Veränderung kognitiver Leistungen über die Zeit geeignet ist (s. Kapitel 2.8). Eine mögliche Ursache für das Ausbleiben von Unterschieden und Veränderungen ist sicherlich die geringe Anzahl der in die Bewertung eingeflossenen Fragebögen, was durch die häufigere Ablehnung einer Befragung mittels ADL zu begründen ist. Insbesondere die Frage nach der Möglichkeit des „Bezahlens an der Kasse“ und des „Überprüfens von Kontoauszügen“ hat im telefonischen Interview mit Angehörigen (meist Ehepartner) zu Misstrauen geführt, da sie nicht selten erst zu diesem Zeitpunkt von der Studienteilnahme des Patienten erfahren hatten. Bei der schriftlichen Nachbefragung im Briefwahlverfahren hat das Wort „Alzheimer“ in der Überschrift des ADL-Fragebogens negative Assoziationen bei den Befragten ausgelöst woraufhin eine Befragung abgelehnt wurde. Insgesamt ist die Befragung beim persönlichen

präoperativen Kontakt in der Klinik und der direkten Befragung der betroffenen Patienten auf eine weitaus größere Compliance gestoßen als die postoperative Befragung der Angehörigen per Telefon. Um deutlichere Ergebnisse zu erhalten, könnten, neben einem größeren Kollektiv an befragten Patienten, ein Einsatz der neuesten Version des ADL mit 24 statt 18 Items oder die Verwendung des MMSE nützlich sein. Der originale MMSE ist jedoch nur in einem persönlichen Interview vor Ort korrekt durchzuführen und dadurch mit einem deutlich höheren Aufwand verbunden als der telefonisch durchgeführte ADL. Alternativ dazu existiert eine Telefon-Version des MMSE (Roccaforte et al., 1992). Da in unserer Klinik die postoperative Nachsorge durch niedergelassene Fachärzte, welche nicht mit der Universitätsklinik Bonn assoziiert sind, durchgeführt wurde, war die Möglichkeit der Befragung vor Ort jedoch nicht gegeben.

4.17 Limitationen und Einschränkungen der vorliegenden Studie

4.17.1 Durchführbarkeit

Die prä- und intraoperativen Messbedingungen zeichneten sich durch einen hohen Grad der Standardisierung aus, wodurch Messfehler auf ein Minimum reduziert werden konnten. Im Rahmen der postoperativen Aufzeichnung der BIS-Werte kam es jedoch, aufgrund der individuell unterschiedlichen Bedingungen und des häufig mehrere Tage andauernden Messzeitraums, öfter zu Intervallen mit fehlender Aufzeichnung beziehungsweise starken Artefakten. Daher wurde bei der Auswertung zusätzlich ein die ersten sechs postoperativen Stunden umfassendes Intervall definiert, in welchem bei allen Patienten vergleichbare Bedingungen vorlagen. Insbesondere bei hyperaktiv deliranten Patienten war eine Messung während des Delirs, aufgrund von mangelhaftem Kontakt der Messelektroden, anspruchsvoll und während Phasen mit einer gesteigerten Psychomotorik nicht immer vollständig möglich. Die Elektroden wurden vom überwiegenden Anteil der Patienten vollständig akzeptiert und nicht als störend empfunden, so dass diesbezüglich ein postoperatives Monitoring gut durchgeführt werden konnte. In Fällen, in denen die Elektroden von den Patienten als unangenehm empfunden wurden, sind diese unverzüglich entfernt worden und es wurde von einer weiteren Messung abgesehen. Nach dem Entfernen der Elektroden war der

Hautzustand in sämtlichen Fällen unbeeinträchtigt und es traten keinerlei subjektive Beschwerden seitens der Patienten auf. Außer dem Wunsch der Patienten in genannten Situationen lagen, bei engmaschiger Überwachung der Patienten, zu keinem Zeitpunkt der Studie Gründe vor, welche einen Abbruch hätten nötig erscheinen lassen. Unterbrechungen während der Datenaufzeichnung waren im Rahmen des langen Aufzeichnungszeitraumes unvermeidbar. Die häufigsten Gründe hierfür waren unangekündigte Verlegungen bzw. Trennung des BIS-Monitoring-Systems vom Stromnetz, Diskonnektion der Elektroden bei pflegerischen Maßnahmen oder mangelhafte Haftung der Elektroden im Verlauf. Im Rahmen der Datex-Aufzeichnung kam es bedingt durch Wartungs- und Reparaturarbeiten am internen Server des UKB selten zu Aufzeichnungslücken. Die postoperative Befragung wurde von einigen Patienten abgelehnt (s.u.). Gründe hierfür waren unter anderem ein Mangel an Zeit oder Interesse, Unverständnis für die Notwendigkeit einer Nachbefragung oder der Wunsch den Krankenhausaufenthalt und damit assoziierte Gefühle zu verdrängen.

4.17.2 Allgemeine Einschränkungen der Aussagekraft

Die vorliegende Studie wurde an einem Patientenkollektiv mit ausschließlich kardiochirurgischen Patienten über 60 Jahren durchgeführt. Eine Gültigkeit der Ergebnisse innerhalb anderer Studienpopulationen muss zunächst geprüft werden. Die Anzahl der eingeschlossenen 81 Patienten schränkt die Aussagekraft geringfügig ein, insbesondere da hieraus bei der vorliegenden Inzidenz des Delirs nur 26 delirante Patienten resultieren. Eine Überprüfung der gewonnenen Ergebnisse im Rahmen einer multizentrischen Studie mit einem größeren Patientenkollektiv wäre in der Zukunft erstrebenswert.

Die Patienten für die Teilnahme an der Studie wurden zufällig über einen Zeitraum von knapp 2 Jahren ausgewählt. Es wurden daher nicht konsekutiv alle Patienten eines bestimmten Zeitraums für den möglichen Einschluss in die Studie berücksichtigt. Die Teilnahme an der Studie setzte das Einverständnis der Patienten voraus. Mehrere Patienten schienen aus ängstlich-besorgten Gründen bezüglich des gesamten perioperativen Ablaufs eine Teilnahme abzulehnen. Solche Patienten sind daher möglicherweise im Patientenkollektiv unterrepräsentiert. Bei zukünftigen Studien wäre

konsekutives Einschließen aller kardiochirurgischen Patienten eines bestimmten Zeitrahmens wünschenswert.

4.17.3 CAM-ICU als Diagnosemethode

Die hohe Sensitivität, Spezifität und Interrater-Reliabilität des CAM-ICU wurden im Methodenkapitel ausführlich erläutert. Ein indirekter Hinweis auf die Eignung dieser Methode wird auch durch den identischen Anteil von 32,1% der deliranten Patienten innerhalb der vorliegenden Studie (26 von 81 Patienten) und den Untersuchungen von Guenther et al., 2013 (69 von 215 Patienten) erbracht, welche innerhalb der gleichen Klinik erhoben wurden. Aus unserem Studiendesign, welches eine zumindest einmal tägliche Überprüfung der Patienten mittels CAM-ICU vorsah, die aber tatsächlich sogar ein- bis zweimal täglich durchgeführt wurde, ergeben sich jedoch zwei Schwachstellen: Durch die nur einmal tägliche Überprüfung und ihre Beschränkung auf den Intensivstationsaufenthalt ergibt sich die Möglichkeit, Patienten falsch negativ zu diagnostizieren, wohingegen die Möglichkeit einen Patienten falsch positiv zu diagnostizieren, relativ gering ist, da ein einmaliges Vorliegen des deliranten Zustandes bereits für die Diagnose „Delir“ ausreichend ist, unabhängig von der Dauer dieses Zustandes. Die zweite Fehlerquelle betrifft die Zuordnung der deliranten Patienten hinsichtlich eines Subtyps. Hierbei besteht die Gefahr, den hypoaktiven Subtyp auf Kosten des gemischten und hyperaktiven Subtyps zu überschätzen. Ist ein Patient beispielsweise in der ersten postoperativen Nacht neuerdings sehr unruhig und entsprechend dem Bild eines hyperaktiven Delirs, wird das intensivmedizinische Personal zum Schutze des Patienten angemessene, häufig auch medikamentöse Maßnahmen treffen. Bei der Diagnose mittels CAM-ICU am nächsten Morgen könnte unter dem pharmakologischen Einfluss fälschlicherweise z.B. ein gemischtes Delir, statt eines rein hyperaktiven Delirs diagnostiziert werden. Zur Beseitigung dieser Fehlerquelle müsste innerhalb jeder Schicht ein Ansprechpartner, welcher mit der Studie vertraut ist, existieren, der vor entsprechenden Situationen konsultiert wird. Jedoch wäre auch dann, aufgrund der individuell unterschiedlichen Reaktionen auf Sedativa, nicht immer eine sichere Unterscheidung zwischen medikamentös induzierter Verringerung des RASS

und überlagernder deliranter Symptomatik möglich (beispielsweise ein zunächst hyperaktiv beginnendes Delir, welches im Verlauf in ein gemischtes Delir übergeht). Dies stellt jedoch ein prinzipielles Problem dar. Die Verteilung der Subtypen innerhalb unserer Studie ist mit den Angaben in der Literatur gut vergleichbar (s. Kapitel 4.7).

Weiterhin besteht die theoretische Möglichkeit, ein Delir nicht zu diagnostizieren, falls der Patient dieses erst nach Entlassung von der Intensivstation entwickelt. Robinson et al. (2009) wiesen jedoch nach, dass sich das Delir in 77 % der Fälle in den ersten beiden postoperativen Tagen entwickelt und sich nach 4 Tagen 92 % der Delir-Syndrome bereits manifestiert haben. Auch wenn 5 % der deliranten Patienten in der genannten Studie, erst am 7. Tag positiv getestet wurden, wird jedoch nicht erwähnt, wann diese drei Patienten extubiert worden sind. Die Entwicklung eines deliranten Syndroms nach Entlassung von der Intensivstation, ohne dass zuvor ein Hinweis in der Untersuchung erhältlich gewesen wäre, ist daher im Rahmen unserer Studie als eher unwahrscheinlich einzustufen.

4.17.4 BIS-Monitoring

Es ist zu betonen, dass die Messung am präoperativen Tag zwar standardisiert durchgeführt wurde, das BIS-Monitoring jedoch ursprünglich für narkotisierte Patienten entwickelt wurde und die Filterung von Artefakten bei wachen Patienten eventuell nicht adäquat vorgenommen werden kann. Da das BIS-Monitoring im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch lediglich zum Aufdecken von potenziellen Unterschieden zwischen Patienten eingesetzt wurde, wäre es für die aktuelle Fragestellung irrelevant ob beispielsweise die BIS-Werte entsprechend dem Bewusstseinszustand des Patienten plausibel erscheinen, solange die Bedingungen für Patienten beider Gruppen gleich sind. Während der Aufzeichnung der signifikanten Unterschiede der BIS-Parameter in der intraoperativen Periode bzw. während der Sedierungsphase lagen jedoch optimale und streng standardisierte Bedingungen für eine BIS-Messung vor. Die im Einleitungskapitel erwähnten Artefaktquellen ließen sich nicht vollständig vermeiden, jedoch sei auch hier auf die für beide Gruppen gleich gestalteten Bedingungen sowie die vorgestellten Filtermethoden verwiesen.

Es ist zu bemerken, dass trotz präoperativ ausbleibender Unterschiede bezüglich der BIS-Parameter, diese Ergebnisse keinen sicheren Ausschluss von elektroencephalographischen Veränderungen präoperativ zu einem Delir bedeuten, da es sich bei der präoperativen Messung um eine einmalige zwanzigminütige Messung handelt. Zudem wäre es denkbar, dass deutliche EEG-Veränderungen bestehen, welche jedoch nicht durch eine fronto-temporal lokalisierte Ableitung erfasst werden können. In Kapitel 1.13 wurde jedoch bereits die Plausibilität von intradeliranten fronto-temporalen EEG-Veränderungen erläutert. Bei der fronto-temporalen Messung der elektroencephalographischen Aktivität handelt es sich also um einen Kompromiss der auch eine potentielle Anwendbarkeit im Alltag hinsichtlich praktikabler Aspekte ermöglichen soll.

4.18 Schlussfolgerung und Bewertung

Die drei BIS-Parameter, BIS-Wert, *Suppression Ratio* und Asymmetrie, wurden in den unterschiedlichen perioperativen Phasen untersucht und bewertet. Aus den gewonnenen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass

- delirante Patienten präoperativ eine tendenziell stärkere Asymmetrie aufzeigen (stärkere EEG-Leistung auf der rechten Seite),
- das Auftreten eines postoperativen Delirs signifikant mit einer intraoperativ höheren *Suppression Ratio* bzw. längeren *Burst Suppression*, insbesondere vor HLM-Einsatz, assoziiert ist und
- der linksseitige BIS-Wert in der ca. zwölfstündigen postoperativen Sedierungsphase auf der Intensivstation in der Delir-Gruppe signifikant niedriger lag und der Zeitraum mit einem BIS unter 45 für beide Seiten signifikant länger war.

Bezüglich der Vitalparameter und der intensivmedizinischen Scores ist zu bemerken, dass

- delirante Patienten präoperativ eine tendenziell niedrigere Sauerstoffsättigung besaßen und signifikant länger eine Sättigung unter 90 % aufwiesen und
- der postoperative GCS und der APACHE-II der Delir-Gruppe signifikant höhere Werte anzeigten.

Die Studienlage bezüglich einer Assoziation von *Burst Suppression* und postoperativem Delir ist für eine finale Bewertung noch unzureichend, da in der vorliegenden Studie erstmals dieser expliziten Fragestellung nachgegangen wurde. Auch dürfen die Ergebnisse, welche für eine bestimmte Studienpopulation erhoben wurden, nicht ohne weiteres extrapoliert oder verallgemeinert werden. Einige Ansatzpunkte, welche für eine weitere Validierung im Rahmen zukünftiger Untersuchungen geeignet erscheinen, lassen sich jedoch bereits jetzt festhalten:

- Es existieren Hinweise darauf, dass eine Erhöhung der *Burst Suppression* mit einem verschlechterten Behandlungsergebnis verbunden ist. Dies betrifft sowohl das postoperative Delir, postoperative neuropsychologische Symptome als auch die Mortalität von beatmeten Patienten (vorliegende Studie; Roach et al., 1999; Seder et al., 2010; Watson et al., 2008).
- Eine erhöhte *Burst Suppression* ist in der Literatur einerseits mit verminderter cerebraler Durchblutung und Sauerstoffmetabolisierung (Newman et al. 1995; Wallenborn et al., 2004) und andererseits mit der Applikation von Propofol bzw. Isofluran assoziiert (Loomis et al., 1986; Roach et al., 1999; Schwartz et al., 1989).
- Die *Suppression Ratio* ist ein bekannter Subparameter bei der Berechnung des BIS-Wertes, welcher jedoch in unterschiedlicher Gewichtung in die Berechnung einfließt. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich die Vermutung ableiten, dass die *Suppression Ratio* in bestimmten, beispielsweise niedrigeren, BIS-Bereichen für gewisse Fragestellungen empfindlicher sein könnte.

Sollten sich unsere Ergebnisse bestätigen und sich eine Kausalität nachweisen lassen, wären bei der Frage nach der Ursache der erhöhten *Burst Suppression* bzw. der weiteren Veränderungen in der Delir-Gruppe verschiedene Szenarien oder eine Kombination bzw. Teilaspekte daraus vorstellbar.

1. These: Die Ursache des postoperativen Delirs ist iatrogen durch eine zu tiefe Narkose bedingt, welche durch die reinen BIS-Werte nicht detektiert werden kann. Eine, bei etwaig vorliegender Prädisposition, relativ zu hohe Isofluran-Dosierung führt direkt oder indirekt zu intracerebralen Veränderungen, welche sich postoperativ als delirantes Syndrom manifestieren. Die *Suppression Ratio* bietet die Möglichkeit eines intraoperativen Monitorings dieser Veränderungen.
2. These: Kardiochirurgische Operationstechniken und Verfahren der Kardioanästhesie bergen ein vergrößertes Risiko für eine cerebrale Unterversorgung mit Sauerstoff, welche vermutlich mit einer erhöhten *Suppression Ratio* oder mit einem verlängerten Zeitraum mit vorliegender *Burst Suppression* einhergeht und bei hierfür empfänglichen Patienten ein postoperatives Delir begünstigen kann.
3. These: Prädisponierte Patienten mit einer unterdurchschnittlichen peripheren Sauerstoffsättigung sind im Rahmen kardiochirurgischer Operationen im Sinne des Vulnerabilität-Stress-Modells mit einem erhöhten Risiko einer stärkeren *Burst Suppression* behaftet, welche das elektroencephalographische Korrelat des Prodromalstadiums eines postoperativen Delirs darstellt.
4. These: Die verstärkte *Burst Suppression* ist ein Merkmal von für ein postoperatives Delir prädisponierten Patienten, welches sich in der intraoperativen Umgebung präsentiert, jedoch als vom perioperativen Management und der Narkoseführung nicht zu beeinflussender Risikoindikator zu verstehen ist.

Solche Überlegungen sind jedoch von spekulativem Charakter. Vor einer pathophysiologischen Erklärung müssen Anstrengungen hinsichtlich der Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse und der Klärung der wichtigen Frage, ob es sich um eine bloße Assoziation oder eine vorliegende Kausalität von *Burst Suppression* und postoperativem Delir handelt stehen. Die Studie bezüglich des „triple low“ von Sessler et al. (2012) ist in

diesem Zusammenhang ein gutes Beispiel dafür, dass die Interaktion von verschiedenen Aspekten und Faktoren ein bestimmtes Outcome bedingt. So dürfen die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht isoliert betrachtet werden, sondern sollen Anlass zu weiteren Untersuchungen geben, welche zum Ziel haben, die, am ehesten multikausale, Genese des postoperativ auftretenden deliranten Syndroms weiter zu entschlüsseln.

Sollten sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen, kann die Inzidenz eines Delirs durch ein entsprechendes Monitoring und gegebenenfalls ergriffene Gegenmaßnahmen möglicherweise reduziert werden. Hierbei sei nochmals auf die in Kapitel 4.9 erwähnten Untersuchungen von Chan et al. (2013) sowie Radtke et al. (2013) verwiesen, welche bereits bezüglich der BIS-Werte von einer signifikant geringeren Inzidenz deliranter Patienten in den jeweiligen Gruppen mit einer BIS-unterstützten Anästhesieführung berichten konnten. Für kardiochirurgische Patienten existieren derzeit noch keine direkt vergleichbaren Untersuchungen, jedoch konnten Palmbergen et al. (2012) einen positiven Effekt eines perioperativen neurologischen Monitorings von kardiochirurgischen Patienten auf die Inzidenz des postoperativen Delirs nachweisen.

4.19 Zukünftige Untersuchungen

Es wäre interessant, bei zukünftigen Untersuchungen bezüglich der Parameter die in unserer Studie mit dem postoperativen Delir assoziiert waren, eine Einteilung der deliranten Patienten nach Subtypen vorzunehmen. Eventuell sind nicht alle Parameter gleich stark mit jedem Subtyp korreliert. Eine unterschiedliche Ausprägung im Phänotyp könnte theoretisch auch durch andersartige elektroencephalographische Befunde repräsentiert sein. Eine umfassende Aussage bezüglich der Prädiktion des Delir im Allgemeinen wäre zwar gegebenenfalls wertvoller, evtl. kann aber eine höhere Sensitivität bzw. Spezifität durch die Beschränkung auf einzelne Subtypen erlangt werden. Aufgrund der naturgemäß ungleichmäßigen Verteilung der Subtypen könnte hier besonders von einem größeren Patientenkollektiv profitiert werden.

Isoliert von elektroencephalographischen Untersuchungen könnte in Zukunft, mit vergleichsweise geringem Aufwand, die Korrelation von postoperativem Delir und erniedrigter präoperativer Sauerstoffsättigung im Rahmen eines größeren Patientenkollektivs untersucht werden. Sollte sich der beobachtete Trend bestätigen lassen, wäre eine kosten- und zeiteffiziente Methode zur Prädiktion eines postoperativen Delirs in Aussicht.

Bezüglich der Auffälligkeiten im Rahmen der *Suppression Ratio* wäre, bei bekanntem Algorithmus, eine Messung mit einem alternativen Monitoring-System denkbar. Hierbei sollte jedoch bedacht werden, dass etwaig auftretende Unterschiede der anderen EEG-Parameter nicht detektiert werden können. Das BIS Vista Monitoring-System ist für die klinische Anwendung zugelassen und, wenn auch für andere Indikationen, etabliert. Die Studienergebnisse sollten, im Rahmen einer besseren Vergleichbarkeit, gegebenenfalls zunächst validiert werden, bevor alternative Messmethoden eingesetzt werden.

Der nächste Schritt wäre, wie in Kapitel "4.10 Intraoperative Suppression Ratio" erwähnt, die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien um eine etwaige Kausalität der Ergebnisse zu überprüfen und gegebenenfalls weitere Hinweise auf Methoden zur Beeinflussung der Entstehung eines deliranten Syndroms zu erhalten.

5. Zusammenfassung

Das postoperative Delir ist eine häufige Komplikation, die mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität sowie einem verlängerten intensivmedizinischen Aufenthalt einhergeht. Die vorliegende prospektive Observationsstudie ging der Frage nach, ob ein perioperatives bilaterales BIS-Monitoring bei kardiochirurgischen Patienten Hinweise zur Prädiktion eines postoperativen Delirs liefern kann. Hierbei wurde insbesondere der Frage nachgegangen, ob bereits vor der klinischen Manifestation des Delirs bestimmte Parameter (u.a. BSR, Asymmetrie, BIS, periphere Sauerstoffsättigung etc.) auf seine Entstehung hindeuten können. Die 32 % deliranten Patienten der insgesamt 81 in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer wiesen eine signifikant höhere intraoperative *Burst Suppression Ratio* auf als nicht-delirante Patienten und verbrachten einen signifikant längeren Zeitraum mit intraoperativ vorliegender *Burst Suppression*. Diese Unterschiede fielen in der intraoperativen Phase zwischen Einleitung und Einsatz der HLM noch deutlicher aus. Präoperativ war ein tendenziell niedrigerer Asymmetrie-Wert im BIS-Monitoring auffällig. Zusätzlich konnte bei deliranten Patienten präoperativ sowohl eine tendenziell niedrigere Sauerstoffsättigung als auch ein verlängerter Zeitraum mit einer vorliegenden Sauerstoffsättigung unter 90 % beobachtet werden. Anhand der untersuchten BIS-Werte konnten keine Hinweise auf ein prädiktives Potential bezüglich des postoperatives Delirs festgestellt werden.

Ob es sich bei den dargestellten Unterschieden um eine reine Assoziation oder eine Kausalität handelt, sollte in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Aufgrund des dargestellten Sachverhaltes ist jedoch festzustellen, dass ein perioperatives elektroencephalographisch gestütztes Monitoring von Patienten hinsichtlich einer etwaigen Prädiktion eines postoperativen Delirs sehr vielversprechend erscheint und weitere Untersuchungen hinsichtlich dieser Thematik unternommen werden sollten. Sollten sich die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, und eine Prädiktion des postoperativen Delirs mit dieser Methode möglich sein, könnten, durch Kenntnis des individuellen Risikos, entsprechende präventive Maßnahmen getroffen werden, welche die Schwere des deliranten Syndroms gegebenenfalls mildern könnten.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die präoperative Messung der EEG-Asymmetrie und der peripheren Sauerstoffsättigung, sowie die intraoperative Messung

der *Suppression Ratio* vielversprechende potentielle Methoden zur Prädiktion eines postoperativen Delirs darstellen und in weiteren Studien untersucht werden sollten.

APACHE II Score Erhebungsbogen (Deutsch)

Anhang 1 : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)
 Quelle: <http://www.intensivcareunit.de/download/apache2.pdf> am 14.3.2013

NEGATIVSTE WERTE	ERHOBENE VARIABLEN	ABWEICHUNGEN NACH OBEN					ABWEICHUNGEN NACH UNTEN					Punkte
		+4	+3	+2	+1	+0	+1	+2	+3	+4		
	Temperatur – rektal (°C)	○ ≥ 41°C	○ 39-40,9°C		○ 38,5-38,9°C	○ 36-38,4°C	○ 34-35,9°C	○ 32-33,9°C	○ 30-31,9°C	○ ≤ 29,9°C		
	Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	○ ≥ 160	○ 130-159	○ 110-129		○ 70-109		○ 50-69		○ ≤ 49		
	Herzfrequenz HF /min	○ ≥ 180	○ 140-179	○ 110-139		○ 70-109		○ 55-69	○ 40-54	○ ≤ 39		
	Atemfrequenz AF /min <i>Beimtet und nicht beimtet</i>	○ ≥ 50	○ 35-49		○ 25-34	○ 12-24	○ 10-11	○ 6-9	○	○ ≤ 5		
	Oxygenierung <small>Wenn der FIO2=0,5 ist, dann wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO2 berücksichtigt¹⁾</small>	○ ≥ 500	○ 350-499	○ 200-349		○ < 200						
	<small>Bei einem FIO2<0,5 wird der arterielle Sauerstoffdruck (paCO2 mmHg) berücksichtigt</small>					○ > 70	○ 61-70		○ 55-60	○ ≤ 55		
	pH arteriell	○ ≥ 7,7	○ 7,6-7,69		○ 7,5-7,59	○ 7,33-7,49		○ 7,25-7,32	○ 7,15-7,24	○ ≤ 7,15		
	Natrium mmol/l	○ ≥ 180	○ 160-179	○ 155-159	○ 150-154	○ 130-149		○ 120-129	○ 111-119	○ ≤ 110		
	Kalium mmol/l	○ ≥ 7	○ 6-6,9		○ 5,5-5,9	○ 3,5-5,4	○ 3-3,4	○ 2,5-2,9		○ ≤ 2,5		
	Kreatinin mg/100ml <small>Bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppeln!</small>	○ ≥ 3,5	○ 2-3,4	○ 1,5-1,9		○ 0,6-1,4		○ < 0,6				
	Hämatokrit %	○ ≥ 60		○ 50-59,9	○ 46-49,9	○ 30-45,9		○ 20-29,9		○ ≤ 20		
	Leukozyten (x1000)	○ ≥ 40		○ 20-39,9	○ 15-19,9	○ 3-14,9		○ 1-2,9	○	○ ≤ 1		
	Glasgow-Coma-Scala (GCS)	Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score										
										Punkte gesamt:		

¹⁾Sie berechnet sich aus AaDO₂ (mmHg) = paO₂-paO₂ oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt

Age Points:	≤ 44 Jahre = 0 Punkte	45-54 = 2 Punkte	55-64 = 3 Punkte	65-74 = 5 Punkte	≥ 75 = 6 Punkte
--------------------	-----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------

Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
New York Health Association (NYHA) Class IV	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
chronische Dialyse	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)	Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Nicht-operierter Patient	bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP	bei einem JA 2 Punkte	sonst 0 Punkte

APACHE II Score:	+	+	=
-------------------------	---	---	---

SAPS II

maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit dem zur Intensiv-Aufnahme führenden Ereignis (Unfall, OP, Komplikation)

	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				„normal“	Punkte bei abnormal hohen Werten				
Alter (Jahre)					<40	40-59 7	60-69 12	70-74 15	75-79 16	≥80 18
Herzfrequenz (pro Min.)			<40 11	40-69 2	70-119	120-159 4	≥160 7			
Blutdruck (syst., mmHg)			<70 13	70-99 5	100-199	≥200 2				
Temperatur (°C)					<39.0	≥39.0 3				
nur bei Beatmung o. Pulmonalis-Katheder PaO₂ (mmHg) / FiO₂	<100 11	100-199 9	≥200 6		-					
Urinausscheidung (L/Tag)			<0.5 11	0.5-0.99 4	≥1,0					
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)					<60 <28	60-179 28-83 6	≥180 ≥84 10			
Leukozyten (10 ³ /mm ³)				<1.0 12	1.0-19,9	≥20 3				
Kalium (mmol/L)				<3 3	3.0-4.9	≥5.0 3				
Natrium (mmol/L)				<125 5	125-144	≥145 1				
Serum Bikarbonat (mEq/L)			<15 6	15-19 3	≥20					
Bilirubin (mg/dl)					<4.0	4.0-5.9 4	≥6.0 9			
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	<6 26	6-8 13	9-10 7	11-13 5	14-15					
Vorerkrankungen					-	metastas. Karzinom 9	maligne hämatolog. Erkr. 10		AIDS 17	
Zuweisung auf ICU					elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP) 6	ungeplant chirurgisch 8			

Le Gall et al. „A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.“ JAMA (1993) 270: 2957-63

BASIS		Punkte
Standard-Monitoring	- regelmäßige Vitalzeichenkontrolle, d.h. mind. alle 4 Std. Messung und Dokumentation von Herzfrequenz + RR) UND - tägliche Berechnung der Flüssigkeitsbilanz (auch ohne Katheter)	5
Labor	- biochemische Bestimmungen (auch K+, BZ) und/oder - Mikrobiologie (Blutkultur) am Tag der Abnahme	1
Medikation	- jedes Medikament incl. Studienmedikation; jede Dosierung; - jede Applikationsform (i.v., i.m., subcutan, Magenschlauch, oral) - z.B. Sedierung, Antibiotika, Heparin, Kalium, H ₂ -Blocker, Bicarbonat, ... - nicht : vasoaktiven Medikamente, Diuretika etc (siehe andere TISS-Items)	ein Med. 2 2 o. mehr 3
Verbandswechsel	- Verbandswechsel (auch Dekubituspflege) - Routine heißt 1-2 mal täglich - häufig heißt mind. 3 mal täglich und/oder ausgedehnte Wundpflege	Routine 1 häufig 2
Drainagen	- Pflege aller Drainagen, auch Spül-Saug-Drainage (nicht Magenschlauch)	3
LUNGE		
Beatmung	- jegliche Beatmungsform mit maschineller Unterstützung, mechanisch / assistiert, auch Spontanatmung mit PEEP - Atemunterstützung: Spontanatmung über Tubus ohne PEEP, O ₂ -Maske oder -Nasenschlauch	5 2
künstliche Luftwege	- Pflege der künstlichen Luftwege - Endotracheal-Tubus, Tracheostoma	1
Atemtherapie	Behandlung zur Verbesserung der Lungenfunktion: Physiotherapie (Atemgymnastik), endotracheales Absaugen, aktive längerzeitige Vernebelung über Tubus o. Maske (z.B. Acetylzystein; aber nicht Dosieraerolsole)	1
HERZ-KREISLAUF		
Vasoaktive Medikamente	- Katecholamine: jedes Medikament, jede Dosis - z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Doputamin, Dopamin, Dopexamin, Neosynephrin und Analoga (nicht : Nitro, ACE-Hemmer)	ein Med. 3 2 o. mehr 4
Flüssigkeitstherapie	- großer Volumenersatz i.v., mind. 6 Liter pro Tag (Gesamtmenge incl Blutprodukten, aber nicht bei Hämodialyse) ODER - mind. 1 Liter Blutprodukte (EK=250 ml, GFP=200 ml, TK=100 ml aber nicht Humanalbumin)	4
Arterie	- peripherer arterieller Katheter	5
Pulmonalkath	- Pulmonalkatheter; mit oder ohne Cardiac Output Messung	8
ZVK	- zentral venöser Katheter	2
Reanimation	- kardiopulmonale Reanimation nach Herzstillstand (nicht einzelner präcordialer Faustschlag)	3
NIERE		
Dialyse	- Hämofiltration, Dialyse (diverse Techniken)	3
Ausfuhr	- quantitative Bestimmung der Urinmenge (mit oder ohne Katheter)	2
Diurese	- aktive medikamentös unterstützte Diurese (z.B. Furosemid > 1 mg / kg KG oder analoge Medikation)	3
ZNS		
ICP	- Messung des intracraniellen Druckes	4
METABOLISMUS		
Azidose / Alkalose	- Behandlung einer komplizierten metabolischen Azidose/Alkalose (pH ≤ 7,33 oder pH ≥ 7,49) ODER - mindestens 2 mval/kg KG BiKarbonat	4
Ernährung	- i.v. Alimentation mit Glucose UND Aminosäuren (ggf Fette)	3
enterale Ernährung	- mind 500 ml/Tag Sondenkost über Magenschlauch oder PEG (et sim.)	2
INTERVENTIONEN		
Interventionen auf der ICU*	- z.B. endotracheale Intubation, Einsetzen e. Schrittmachers, Cardioversion, Endoskopie, Notfall-OP auf ICU, Magenspülung, TEE, Bronchoskopie - keine Routine-Interventionen wie Röntgen der Lunge, ...	eine Interv. 3 2 o. mehr 5
Interventionen außerhalb ICU*	- besondere Interventionen außerhalb der Intensivstation - Operationen oder Diagnostik (z.B. CT)	5

Anhang 3: Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28)

Quelle: <http://www.divi-org.de/fileadmin/pdfs/sektionen/tiss28.pdf> am 14.3.2013

Erkrankung	Bewertung	Punkte
Myokardinfarkt ¹	1	
Herzinsuffizienz ²	1	
periphere arterielle Verschlusskrankheit ³	1	
cerebrovaskuläre Erkrankungen ⁴	1	
Demenz ⁵	1	
chronische Lungenerkrankung ⁶	1	
Kollagenose ⁷	1	
Ulkuskrankheit ⁸	1	
leichte Lebererkrankung ⁹	1	
Diabetes mellitus ohne Endorganschäden ¹⁰	1	
Hemiplegie	2	
mäßig schwere/schwere Nierenerkrankung ¹¹	2	
Diabetes mellitus mit Endorganschäden ¹²	2	
solider Tumor ohne Metastasen ¹³	2	
Leukämie ¹⁴	2	
Lymphom ¹⁵	2	
mäßig schwere / schwere Lebererkrankung ¹⁶	3	
metastasierter solider Tumor	6	
AIDS	6	
Summe		

- 1 Patienten mit Hospitalisierung wegen elektrokardiographisch und/oder enzymatisch nachgewiesenem Herzinfarkt
- 2 Patienten mit nächtlicher oder durch Anstrengung induzierte Dyspnoe mit Besserung der Symptomatik unter Therapie
- 3 Patienten mit claudicatio intermittens, nach peripherer Bypass-Versorgung, mit akutem arteriellem Verschluss o. Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellen oder thorakalen Aortenaneurysma > 6cm
- 4 Patienten mit TIA oder Apoplex ohne schwerwiegenden Residuen
- 5 Patienten mit chronischem kognitiven Defizit
- 6 Patienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)
- 7 Polymyalgie rheumatica, Lupus erythematodes, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis
- 8 Patienten die bereits einmal wegen Ulcera behandelt wurden
- 9 Leberzirrhose ohne portale Hypertonie
- 10 Patienten mit Diab. mell. und medikamentöser Therapie
- 11 Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl
- 12 oder zurückliegender Krankenhausaufnahmen wegen hyperosmolarem Koma oder Ketoazidose
- 13 Sämtliche solide Tumore ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten fünf Jahre
- 14 Akute und chronische Leukosen
- 15 Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom
- 16 Leberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

Anhang 4: Charlson Comorbidity Index (CCI) nach Charlson et al., 1987
 Quelle: modifiziert nach <http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/geriatriische-onkologie/Charlson.pdf> am 14.3.2013

ADCS-MCI-ADL (Fortsetzung)

5. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen ihre / seine Kontoauszüge oder die Kreditkartenabrechnung geprüft?	Ja Nein Weiß nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, wie sie / er das normalerweise getan hat?	3 = ohne Aufsicht oder fremde Hilfe 2 = unter Aufsicht 1 = mit fremder Hilfe		

6. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen etwas aufgeschrieben ? <small>Hinweis: auch wenn Patientin / Patient nur nach Ermunterung oder mit Hilfe geschrieben hat, soll die Antwort „ja“ sein.</small>	Ja Nein Weiß nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten die kompliziertesten Dinge, die sie / er geschrieben hat?	3 = Briefe oder lange Notizen, die andere verstehen konnten 2 = kurze Notizen oder Botschaften, die andere verstehen konnten 1 = ihre / seine Unterschrift oder ihren / seinen Namen		

7. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen Wäsche gewaschen ?	Ja Nein Weiß nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, wie sie / er das normalerweise getan hat?	3 = ohne Aufsicht oder Hilfestellung 2 = unter Aufsicht 1 = mit Hilfestellung		

8. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen Verabredungen oder Termine mit anderen, z. B. mit Verwandten, einem Arzt, dem Friseur usw. eingehalten?	Ja Nein Weiß nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, inwieweit sie / er vorher an die Verabredung dachte?	3 = hat normalerweise daran gedacht, ohne schriftlich oder mündlich daran erinnert zu werden 2 = hat normalerweise in Notizen, im Terminplaner oder im Kalender nachgesehen 1 = hat nur an die Verabredung gedacht, wenn man sie / ihn an dem Tag mehrfach mündlich daran erinnerte 0 = hat normalerweise nicht an die Verabredung gedacht, auch wenn man sie / ihn an dem Tage mehrmals mündlich daran erinnerte		

Alzheimer's Disease Cooperative Study MCI Activities of Daily Living Scale

ADCS-MCI-ADL (Galasko et al., 1997)

Hinweis: Angaben über Aktivitäten des täglichen Lebens sollen möglichst von einer Bezugsperson des Patienten eingeholt werden. Falls die Bezugsperson nicht zum Studienort kommen kann, ist ein telefonisches Interview mit ihr akzeptabel.

1. War die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen in der Lage, ihre / seine persönlichen Gegenstände zu Hause zu finden?	Ja Nein Weiß nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, wie sie / er das normalerweise getan hat?	3 = ohne Aufsicht oder fremde Hilfe 2 = unter Aufsicht 1 = mit fremder Hilfe		

2. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen ihre / seine Kleidung für den Tag selbst ausgesucht ?	Ja Nein Weiß nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, wie sie / er normalerweise ihre / seine Kleidung ausgesucht hat?	3 = ohne Aufsicht oder fremde Hilfe 2 = unter Aufsicht 1 = mit fremder Hilfe		

3. Was das Anlegen der Kleidung anbetrifft, was beschreibt am besten, was die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen normalerweise leisten konnte?	4 = hat sich ohne Aufsicht oder Hilfestellung vollständig angezogen 3 = hat sich unter Aufsicht, aber ohne Hilfestellung vollständig angezogen 2 = hat nur bei Knöpfen, Verschlüssen oder Schnürsenkeln Hilfestellung benötigt 1 = hat sich ohne fremde Hilfe angezogen, wenn die Kleidung nicht zugemacht oder geknöpft werden musste 0 = jemand anderes hat sie / ihn angezogen	Bewert.
--	---	----------------

4. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen das Wohnzimmer sauber gemacht ?	Ja Nein Weiß nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, wie sie / er das normalerweise getan hat?	3 = ohne Aufsicht oder Hilfestellung 2 = unter Aufsicht 1 = mit Hilfestellung		

ADCS-MCI-ADL (Fortsetzung)

12. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen über aktuelle Ereignisse gesprochen (damit sind Ereignisse oder Vorfälle gemeint, die in den letzten 4 Wochen passiert sind)?	Ja	<input type="checkbox"/>
	Nein	<input type="checkbox"/>
	Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, stellen Sie die Fragen 12a, 12b, 12c und 12d:

		Bewert.
12a) Hat die Patientin / der Patient über regionale, nationale oder internationale Ereignisse gesprochen (Sport eingeschlossen)?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
12b) Hat die Patientin / der Patient über Ereignisse gesprochen, die außerhalb ihrer / seiner Wohnung stattfanden und bei denen Familienmitglieder, Freunde oder Nachbarn beteiligt waren?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
12c) Hat die Patientin / der Patient über Ereignisse gesprochen, die zu Hause passiert sind und an denen sie / er teilgenommen hat oder bei denen sie / er zugehört hat?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
12d) Hat sich die Patientin / der Patient unterhalten, ohne sich zu wiederholen oder dieselben Fragen immer wieder zu stellen?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>

ADCS-MCI-ADL (Fortsetzung)

9. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen telefoniert ?	Ja	<input type="checkbox"/>
	Nein	<input type="checkbox"/>
	Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

		Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, wie sie / er im besten Fall telefoniert hat?	4 = hat alle notwendigen Anrufe gemacht, z. B. nachdem sie / er die Nummern im Telefonbuch nachgeschlagen oder bei der Auskunft erfragt hat 3 = hat nur ihr / ihm bekannte Nummern angerufen, ohne im persönlichen Telefonbuch nachzuschlagen oder auf einer Liste nachzusehen 2 = hat nur ihr / ihm gut bekannte Nummern angerufen und dabei ein persönliches Telefonbuch benutzt oder auf einer Liste nachgesehen 1 = hat Anrufe entgegengenommen und mit den Anrufern gesprochen, hat nicht selbst angerufen 0 = hat keine Anrufe entgegengenommen, aber gesprochen, wenn man ihr / ihm den Hörer gab	<input type="checkbox"/>

10. Hat die Patientin / der Patient sich in den letzten 4 Wochen zu Hause eine Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit zubereitet?	Ja	<input type="checkbox"/>
	Nein	<input type="checkbox"/>
	Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

		Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, wie sie / er dies im besten Fall getan hat?	3 = hat ohne oder mit wenig Hilfe Essen gekocht oder erwärmt (auch in der Mikrowelle) 2 = hat mit viel Hilfe Essen gekocht oder erwärmt (auch in der Mikrowelle) 1 = hat Nahrungsmittel gemischt oder kombiniert, ohne zu kochen oder die Mikrowelle zu benutzen (hat z. B. ein belegtes Brot gemacht) 0 = hat sich selbst Essen genommen, ohne es zu mischen oder zu kochen	<input type="checkbox"/>

11. Hat sich die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen außerhalb ihrer / seiner Wohnung bewegt (oder ist gereist)?	Ja	<input type="checkbox"/>
	Nein	<input type="checkbox"/>
	Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

		Bewert.
Wenn ja, was beschreibt am besten, wie sie / er dies im besten Fall getan hat?	3 = war alleine unterwegs, hat sich mindestens 1 Kilometer von zu Hause entfernt 2 = war alleine unterwegs, hat sich aber nicht weiter als 1 Kilometer von zu Hause entfernt 1 = war nur mit Begleitperson unterwegs, ganz gleich welche Strecke 0 = war nur mit fremder Hilfe unterwegs, ganz gleich welche Strecke	<input type="checkbox"/>

ADCS-MCI-ADL (Fortsetzung)

15. Ging die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen in einem Geschäft einkaufen?	Ja	<input type="checkbox"/>
	Nein	<input type="checkbox"/>
	Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, stellen Sie die Fragen 15a und 15b:

		Bewert.
15a) Hat die Patientin / der Patient normalerweise ohne Aufsicht oder fremde Hilfe die richtigen Artikel gewählt?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
15b) Hat die Patientin / der Patient normalerweise ihre / seine Einkäufe selbstständig bezahlt?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>

16. Wurde die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen jemals allein gelassen?	Ja	<input type="checkbox"/>
	Nein	<input type="checkbox"/>
	Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, stellen Sie die Fragen 16a, 16b und 16c:

		Bewert.
16a) War die Patientin / der Patient tagsüber außerhalb ihrer / seiner Wohnung 15 Minuten oder länger allein?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
16b) War die Patientin / der Patient tagsüber zu Hause eine Stunde oder länger allein?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
16c) War die Patientin / der Patient tagsüber zu Hause weniger als eine Stunde allein?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>

ADCS-MCI-ADL (Fortsetzung)

13. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen länger als 5 Minuten am Stück in einer Zeitschrift, einer Zeitung oder einem Buch gelesen?	Ja	<input type="checkbox"/>
	Nein	<input type="checkbox"/>
	Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, stellen Sie die Fragen 13a, 13b und 13c:

		Bewert.
13a) Hat sich die Patientin / der Patient normalerweise etwas zu lesen ausgesucht oder danach gefragt?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
13b) Hat die Patientin / der Patient normalerweise beim oder kurz nach dem Lesen (weniger als eine Stunde) über das gesprochen, was sie / er gelesen hat?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
13c) Hat die Patientin / der Patient normalerweise 1 Stunde oder mehr nach dem Lesen über das gesprochen, was sie / er gelesen hat?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>

14. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen ferngesehen?	Ja	<input type="checkbox"/>
	Nein	<input type="checkbox"/>
	Weiß nicht	<input type="checkbox"/>

Wenn ja, stellen Sie die Fragen 14a, 14b und 14c:

		Bewert.
14a) Hat sich die Patientin / der Patient normalerweise selbst die verschiedenen Sendungen oder ihre / seine Lieblingssendung ausgesucht oder danach gefragt?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
14b) Hat die Patientin / der Patient normalerweise über den Inhalt der Sendung gesprochen, während sie / er die Sendung sah?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>
14c) Hat die Patientin / der Patient im Laufe eines Tages (24 Stunden) über den Inhalt einer Sendung gesprochen, nachdem sie / er die Sendung gesehen hat?	1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>

ADCS-MCI-ADL (Fortsetzung)

18. Hat sich die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen mit einem Zeitvertreib, Hobby oder Spiel beschäftigt?	Ja	
	Nein	
	Weiß nicht	

Wenn ja, fragen Sie nach allen folgenden Dingen und kreuzen Sie alle an, die zutreffen:

- Karten- oder Brettspiele (z. B. Rommé, Schach, Dame)
- Bingo
- Kreuzwörtertsel
- Kunst (Zeichnen oder Malen)
- Musikinstrument
- Stricken
- Nähen
- Lesen
- Gartenarbeit
- Kegeln
- Tennis
- Heimwerken
- Angeln
- Andere: _____

Hinweis: Spazierengehen gilt in dieser Frage NICHT als Hobby / Zeitvertreib.

Wenn ja, stellen Sie die Fragen 18a und 18b:

	Bewert.
18a) Hat die Patientin / der Patient Aufsicht oder Hilfe bei der Ausübung dieser Hobbys benötigt?	3 = keine Aufsicht benötigt 2 = Aufsicht 1 = Hilfe

18b) Geben Sie hier die Hobbys an, die die Patientin / der Patient inzwischen nicht mehr ausführen kann:

ADCS-MCI-ADL (Fortsetzung)

17. Hat die Patientin / der Patient in den letzten 4 Wochen bei der Hausarbeit ein Elektrogerät benutzt (Fernsehergeräte gehören nicht dazu)?	Ja	
	Nein	
	Weiß nicht	

Wenn ja, fragen Sie nach allen folgenden Dingen und kreuzen Sie alle an, die zutreffen:

- Waschmaschine
- Wäschetrockner
- Staubsauger
- Geschirrspüler
- Elektrowerkzeuge
- Grill
- Herd
- Mikrowelle
- Küchenmaschine
- Andere: _____

Wenn ja, stellen Sie Frage 17a:

Hinweis: Gerät einstecken und einschalten = 3
Einschalten und Stärke / Geschwindigkeit regeln = 4

	Bewert.
17a) Was beschreibt für die ein oder zwei am häufigsten benutzten Haushaltsgeräte am besten, wie die Patientin / der Patient sie normalerweise benutzt hat?	4 = ohne fremde Hilfe, hat alle notwendigen Schalter und Regler bedient 3 = ohne fremde Hilfe, hat aber nur den Ein-/Aus-schalter bedient 2 = unter Aufsicht / mit Anleitung, aber ohne fremde Hilfe 1 = mit fremder Hilfe

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Inzidenzen von postoperativem Delir in ausgewählten Studien sortiert nach Patientenkollektiv und Inzidenz des Delirs	16
Tab. 2: Übersicht über orientierende BIS-Werte mit korrelierenden Bewusstseinszuständen, klinischen Erscheinungen und EEG-Morphologie	43
Tab. 3: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	49
Tab. 4: Alter, Größe und Gewicht der Patienten	56
Tab. 5: Geschlecht der Patienten; Exakter Test nach Fisher, zweiseitig	57
Tab. 6: Operationsverfahren; Exakter Test nach Fisher, zweiseitig	57
Tab. 7: Kardioplegieverfahren; Exakter Test nach Fisher, zweiseitig.....	58
Tab. 8: Mortalität nach 6 Monaten; Exakter Test nach Fisher, zweiseitig	58
Tab. 9: Dauer der Operation und versch. Operationsabschnitte in Minuten	59
Tab. 10: Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation	59
Tab. 11: BIS-Werte am Tag vor der Operation	60
Tab. 12: BIS-Werte kurz vor Beginn der Narkose im Einleitungssaal	60
Tab. 13: Differenzen BIS-Werte zwischen Vortag und im Einleitungssaal.....	61
Tab. 14: intraoperative BIS-Werte und Asymmetrie	61
Tab. 15: Vergleich von intraoperativen Seitendifferenzen im BIS und Asymmetrie in der Kontroll-Gruppe	62
Tab. 16: Vergleich von intraoperativen Seitendifferenzen im BIS und Asymmetrie in der Delir-Gruppe.....	62
Tab. 17: Vergleich von intraoperativen Seitendifferenzen im BIS und Asymmetrie in beiden Gruppen zusammen	65
Tab. 18: intraoperative Suppression Ratio (Intubation bis Hautnaht nach BIS)	67
Tab. 19: Intraoperativer Zeitraum mit vorliegender Burst Suppression in Minuten bzw. prozentualer Anteil an der gesamten Dauer der Operation.....	68
Tab. 20: Suppression Ratio zwischen Intubation und HLM.....	68
Tab. 21: Zeitraum mit vorliegender Burst Suppression in Minuten intraoperativ vor Einsatz der HLM.....	68
Tab. 22: Anteil der Minuten mit vorliegender Burst Suppression am intraoperativen Zeitraum vor Einsatz der HLM.....	69

Tab. 23: BIS und Asymmetrie während der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation	72
Tab. 24: Suppression Ratio während der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation	72
Tab. 25: BIS-Werte während der Sedierungsphase auf der Intensivstation.....	73
Tab. 26: BIS-Werte unter 45 während d. Sedierungsphase auf d. Intensivstation	73
Tab. 27: BIS-Werte nach der Extubation bis zur Entlassung	74
Tab. 28: durchschnittliche BIS-Werte während der gesamten Phase auf der Intensivstation	74
Tab. 29: Sauerstoffsättigung der prämedizierten Patienten im Einleitungsraum vor Beginn der medikamentösen Einleitungsmaßnahmen	78
Tab. 30: Systolischer arterieller Blutdruck und intraoperative Blutdruckabfälle.....	80
Tab. 31: intraoperative Herzfrequenz und Temperatur	84
Tab. 32: Erlangter Punktwert im GCS und APACHE-II bzw. APACHE-II ohne GCS am ersten postoperativen Tag	86
Tab. 33: Erlangter Punktwert im SAPS auf der Intensivstation	86
Tab. 34: Erlangter Punktwert im TISS auf der Intensivstation.....	87
Tab. 35: Erreichter Punktwert in der ADL-Befragung prä- und postoperativ	87
Tab. 36: Durchschnittsalter d. Patienten mit kardiochir. Patientenkollektiv	88
Tab. 37: Inzidenzen von postoperativem Delir in ausgewählten Studien.....	90
Tab. 38: Vergleich der Häufigkeit der Delir-Subtypen	93

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CAM-ICU Flow Sheet in der deutschen Übersetzung	48
Abb. 2: Linker und rechter BIS in der Kontroll-Gruppe im Zeitverlauf	63
Abb. 3: Linker und rechter BIS in der Delir-Gruppe im Zeitverlauf	64
Abb. 4: Linker und rechter BIS des gesamten Patientenkollektivs im Zeitverlauf.....	66
Abb. 5: Suppression Ratio [%] der linken Seite im zeitlichen Verlauf	70
Abb. 6 Suppression Ratio der rechten Seite im zeitlichen Verlauf	71
Abb. 7: BIS auf der linken Seite für beide Patienten-Gruppen im Zeitverlauf	75
Abb. 8: BIS auf der rechten Seite für beide Patienten-Gruppen im Zeitverlauf.....	76
Abb. 9: Gemittelter bilateraler BIS-Wert für beide Patienten-Gruppen im Zeitverlauf ...	77
Abb. 10: Pulsoxymetrisch gemessene arterielle Sauerstoffsättigung im perioperativen Zeitverlauf	79
Abb. 11: Systolische Werte des arteriellen Blutdrucks im perioperativen Zeitverlauf ...	81
Abb. 12: Mittlerer arterieller Blutdruck im perioperativen Zeitverlauf	83
Abb. 13: Herzfrequenz im perioperativen Zeitverlauf.....	85

9. Literaturverzeichnis

Abu-Omar Y, Cifelli A, Matthews PM, Taggart DP. The role of microembolisation in cerebral injury as defined by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 586–591

Adamis D, Meagher D. Insulin-Like Growth Factor I and the Pathogenesis of Delirium: A Review of Current Evidence. *J Aging Res* 2011; 2011: Article ID 951403, 11 pages doi:10.4061/2011/951403

Afonso A, Scurlock C, Reich D, Raikhelkar J, Hossain S, Bodian C, Krol M, Flynn B. Predictive Model for Postoperative Delirium in Cardiac Surgical Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 14: 212-217

Agha A, Bein T, Fröhlich D, Höfler S, Krenz D, Jauch KW. „Simplified Acute Physiology Score“ (SAPS II) zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei chirurgischen Intensivpatienten. *Chirurg* 2002; 73: 739-442

Alkire MT. Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 89: 323-333

Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. *N Engl J Med* 2008; 358: 1097-1108

Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, Evers AS, Gradwohl S, Lin N, Palanca BJ, Mashour GA. Prevention of Intraoperative Awareness in a High-Risk Surgical Population. *N Engl J Med* 2011; 365: 591-600

Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-864

Besch G, Liu N, Samain E, Pericard C, Boichut N, Mercier M, Chazot T, Pili-Floury S. Occurrence of and risk factors for electroencephalogram burst suppression during propofol-remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 107: 749-756

Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Förstl H. High Risk of Cognitive and Functional Decline after Postoperative Delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 26-31

Bischoff P, Rundshagen I. Unerwünschte Wachheit während der Narkose. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:1-7

Bokeriia LA, Golukhova EZ, Breskina NY, Polunina AG, Davydov DM, Begachev AV, Kazanovskaya. Asymmetric cerebral embolic load and postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 50-56

Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA. Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors for Postoperative Delirium After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 555-559

Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: Revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit* 2000; 16: 593-596

Capuzzo M, Valponi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, Candini G, Gritti G, Alvisi R. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1779-1785

Ceriana P, Fanfulla F, Mazzacane F, Santoro C, Nava S. Delirium in patients admitted to a step-down unit: Analysis of incidence and risk factors. *J Crit Care* 2010; 25: 136-143

Chan MTV, Ho SS, Gin T. Performance of the Bispectral Index During Electrocautery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012; 24: 9-13

Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 33-42

Chang Y, Tsai Y, Lin P, Chen M, Liu C. Prevalence and Risk Factors for Postoperative Delirium in a Cardiovascular Intensive Care Unit. *Am J Crit Care* 2008; 17: 567-575

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-383

Christensen S, Johansen MB, Christiansen CF, Jensen R, Lemeshow S. Comparison of Charlson comorbidity index with SAPS and APACHE Scores for prediction of mortality following intensive care. *Clinical Epidemiology* 2011; 3: 203-211

Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara L. Therapeutic Intervention Scoring System: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 1974; 2: 57-60

Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005; 101: 765-773

Davidson AJ, Smith KR, Blussé van Oud-Alblas HJ, Lopez U, Malviya S, Bannister CF, Galinkin JL, Habre W, Ironfield C, Voepel-Lewis T, Weber F. Awareness in children: a secondary analysis of five cohort studies. *Anaesthesia*, 2011; 66: 446-454

de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007; 62: 521-525

Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med* 2007; 33: 929-940

Ebe M, Homma I, Yamada M, Mizuki Y, Kugler J, Spatz R. Leitfaden für die EEG-Praxis. München: Urban & Fischer, Elsevier, 2002

Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the Incidence of Awareness Using BIS Monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 20-26

Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA* 2001a; 286: 2703-2710

Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard G, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001b; 29: 1370-1379

Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard GR, Inouye SK. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001c; 27: 1892-1900

Ely EW, Truman Pun B, Putensen C, Günther U, 2002: Die „Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU) - Übungsleitfaden. http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_training_German.pdf (Zugriffsdatum: 11.07.2011)

Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients - Reliability and Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289: 2983-2991

Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA* 2004a; 291: 1753-1762

Ely EW, Truman B, Manzi DJ, Sigl JC, Shintani A, Bernard GR. Consciousness monitoring in ventilated patients: bispectral EEG monitors arousal not delirium. *Intensive Care Med* 2004b; 30: 1537-1543

Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Bettin K, Kiely DK, Wei J. The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 31-41

Fricchione GL, Nejad SH, Esses JA, Cummings Jr. TJ, Querques J, Cassem NH, Murray GB. Postoperative Delirium. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 803-812

Friedrich I, Simm A, Kötting J, Thölen F, Fischer B, Silber RE. Der alte Patient in der Herzchirurgie. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 416-422

Froom SR, Malan CA, Mecklenburgh JS, Price M, Chawathe MS, Hall JE, Goodwin N. Bispectral index asymmetry and COMFORT score in paediatric intensive care patients. *Br J Anaesth* 2008; 100: 690-696

Fudickar A, Voß D, Serocki G, Jeckström W, Ambrosch P, Steinfath M, Bein B. Clinically relevant asymmetra of bispectral index during recovery from anaesthesia for ear-nose-throat surgery in adults and children. *Anaesthesia* 2011; 936-941

Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S and the Alzheimer's Disease Cooperative Study. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's Disease. *Alz Dis Assoc Dis* 1997; 11: S33-S39

Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral Index Monitoring Allows Faster Emergence and Improved Recovery from Propofol, Alfentanil, and Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 87: 808-815

Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness During Anesthesia: Risk Factors, Causes and Sequelae: A Review of Reported Cases in the Literature. *Anesth Analg* 2009; 108: 527-535

Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Review - Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12: Suppl 3

Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral Analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 836-847

Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, Selnes OA, McKhann GM. Delirium after Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Late Mortality. *Ann Neurol* 2010; 67: 338-344

Graubner B. In: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Hrsg. ICD-10-GM 2010 - Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - 10. Revision - German Modification. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2010: 166

Günther U, Putensen C. Postoperatives Delir und kognitives Defizit. AINS 2010; 45: 118-122

Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C. Validity and Reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. Journal of Critical Care 2010; 25: 144-151

Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S, Scheidemann M, Putensen C, Popp J. Predisposing and Precipitating Factors of Delirium After Cardiac Surgery. Ann Surg 2013; 00: 1-8

Grözinger M, Röschke J. Psychiatrische Symptome und Erkrankungen. In: Berlit P, Hrsg. Klinische Neurologie, 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006: 1287-1319

Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz, Primeau F, Élie M. Use of Medications with Anticholinergic Effect Predicts Clinical Severity of Delirium Symptoms in Older Medical Inpatients. Arch Intern Med 2001; 161: 1099-1105

Hekmat K, Doerr F, Kroener A, Heldwein M, Bossert T, Badreldin AMA, Lichtenberg A. Prediction of mortality in intensive care unit cardiac surgical patients. *Eur j cardiothorac surg* 2010; 38: 104-109

Hemmerling TM. BIS sensor electrodes can cause skin lesions: case report. *Anesth Analg* 2004; 98: 1811–1812

Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 58-69

Hilger E, Fischer P. Pathophysiologische Korrelate deliranter Syndrome. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002; 3: 32-40

Inoue S, Kawaguchi M, Sasaoka N, Hirai K, Furuya H. Effects of neuromuscular block on systemic and cerebral hemodynamics and bispectral index during moderate or deep sedation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 391-397

Inouye SK. A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients. *Cleve Clin J Med* 2004; 71: 890-896

Jacobsen SA, Leuchter AF, Walter DO. Conventional and quantitative EEG in the diagnosis of delirium among the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 153-158

Jenewein J, Büchi S. Neurobiologische und pathophysiologischen Grundlagen des Delirs. Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2007; 158: 360-367

Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. Anesthesiology 2000; 93: 1336-1344

Kalisvaart KJ, de Jonghe JFM, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TCG, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Haloperidol Prophylaxis for Elderly Hip-Surgery Patients at Risk for Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Study. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 1658-1666

Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from the IPDACS Study. J Psychosom Res 2010; 69: 179-185

Kelley SD. Monitoring Consciousness - Using the Bispectral Index During Anaesthesia, Second Edition. Covidien AG. 2010. <http://www.biseducation.com/uploadedfiles/assets/0000000012.pdf> (Zugriffdatum: 20.02.2013)

Kertai MD, Pal N, Palanca BJA, Lin N, Searleman SA, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Avidan MS. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware trial. Anesthesiology 2010; 112: 1116-1127

Klugkist M, Sedemund-Adib B, Schmidtke C, Schmucker P, Sievers HH, Hüppe M. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) – Diagnostik des postoperativen Delirs bei kardiochirurgischen Patienten. *Anaesthesist* 2008; 57: 464-474

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Car Med* 1985; 13: 818-829

Koponen H, Partanen J, Pääkkönen A, Mattila E, Riekkinen PJ. EEG spectral analysis in Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 980-985

Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Risk factors for delirium in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *BMC Geriatrics* 2005; 5: 1-8

Koster S, Oosterveld FGJ, Henses AG, Wijma A, van der Palen J. Delirium after Cardiac Surgery and Predictive Validity of a Risk Checklist. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1883-1887

Koster S, Henses AG, van der Palen J. The Long-Term Cognitive and Functional outcomes of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1469-1474

Koster S, Henses AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Risk factors of delirium after cardiac surgery - A systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011; 10: 197-204

Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, van der Palen J. Prediction of delirium after cardiac surgery and the use of a risk checklist. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013; 12: 284-292

Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, Ehtisham A, Nold J, Agarwal S, Azocar R, Burke P. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med* 2009; 37: 1898-1905

Lefering R, Zart M, Neugebauer EAM. Retrospective evaluation of the simplified Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1794-1802

Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MTV. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-Aware trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 816-822

Lin S, Liu C, Wang C, Lin H, Huang C, Huang P, Fang Y, Shieh M, Kuo H. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2254-2259

Liu N, Chazot T, Mutter C, Fischler M. Elevated Burst Suppression Ratio: The possible role of hypoxemia. *Anesth Analg* 2006; 103: 1609-1610

Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Art. No.: CD005594

Loomis CW, Brunet D, Milne B, Cervenko FW, Johnson GD. Arterial isoflurane concentration and EEG burst suppression during cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 304-313

Loponen P, Luther M, Wistbacka JO, Nissinen J, Sintonen H, Huhtala H, Tarkka MR. Postoperative delirium and health related quality of life after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 337-344

Maldonado JR, Wyszog A, van der Starre PJA, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the Reduction of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery. *Psychosomatics* 2009; 50: 206-217

Marcantonio ER. In the Clinic: Delirium. *Ann Intern Med* 2011; 154: No. 11

Marcantonio ER, Goldman L, Orav J, Cook EF, Lee TH. The Association of intraoperative Factors with the Development of Postoperative Delirium. *Am J Med* 1998; 105: 380-384

Mariz J, Santos NC, Afonso H, Rodrigues P, Faria A, Sousa N, Teixeira J. Risk and clinical-outcome indicators of delirium in an emergency department intermediate care unit (EDIMCU): an observational prospective study. *BMC Emerg Med* 2013; 13: 1-8

Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L, Scholten T, Lorenz C. Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Critical Care* 2001; 5: 31-36

Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz J, Schröder S, Schreiter D, Schüttler J, Schwarzmann G, Stingele R, Tonner P, Tränkle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Spies C. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care – short version. *GMS Ger Med Sci* 2010; 8: Doc02

Mashour GA. Posttraumatic Stress Disorder After Intraoperative Awareness and High-Risk Surgery. *Anesth Analg* 2010; 110: 668-670

McPherson JA, Wagner CE, Boehm LM, Hall JD, Johnson DC, Miller LR, Burns KM, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW, Pandharipande PP. Delirium in the Cardiovascular ICU: Exploring Modifiable Risk Factors. *Crit Care Med* 2013; 41: 405-413

Messner M, Beese U, Romstöck J, Dinkel M, Tschakowsky K. The bispectral index declines during neuromuscular block in fully awake persons. *Anesth Analg* 2003; 97: 488-491

Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, Truman B, Bernard G, Dittus RS, Ely EW. Cost associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 955-962

Morandi A, Jackson JC, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Int Rev Psychiatr* 2009; 231: 43-58

Morimoto Y, Yoshimura M, Utada K, Setoyama K, Matsumoto M, Sakabe T. Prediction of Postoperative Delirium After Abdominal Surgery in the Elderly. *J Anesth* 2009; 23: 51-56

Mu DL, Wang DX, Li LH, Shan GJ, Li J, Y QJ, Shi CX. High serum Cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary bypass artery graft surgery: a prospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14: R238

Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral Index Monitoring to Prevent Awareness During Anesthesia: The B-Aware Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-1763

Newman MF, Murkin JM, Roach G, Croughwell ND, White WD, Clements FM, Reves JG. Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995; 81: 452-457

Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A, Uzdavinys G. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 180-185

Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 66-73

O'Keeffe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Ageing* 1999a; 28: 115-119

O’Keeffe ST. Clinical Subtypes of Delirium in the Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999b; 10: 380–385

Palmbergen WAC, van Sonderen A, Keyhan-Falsafi AM, Keunen RWM, Wolterbeek R. Improved perioperative neurological monitoring of coronary artery bypass graft patients reduces the incidence of postoperative delirium: the Haga Brain Care Strategy. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012; 15: 671-677

Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 360-368

Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Truman Pun B, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21-26

Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, Dittus R, Ely EW. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1726-1731

Pavlin DJ, Hong JY, Freund PR, Koerschgen ME, Bower JO, Bowdle TA. The Effect of Bispectral Index Monitoring on End-Tidal Gas Concentration and Recovery Duration After Outpatient Anesthesia. *Anesth Analg* 2001; 93: 613-619

Pedrosa H, De Sa A, Guerreiro M, Maroco J, Simoes MR, Galasko D, De Mendonca A. Functional evaluation distinguishes MCI Patients from healthy elderly people - the ADCS/MCI/ADL Scale. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 703-709

Pernecky R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Tosic N, Grimmer T, Heitele S, Kurz A. Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 158-162

Plaschke K, Hill H, Engelhardt R, Thomas C, von Haken R, Scholz M, Kopitz J, Bardenhauer HJ, Weisbrod M, Weigand MA. EEG changes and serum anticholinergic activity measured in patients with delirium in the intensive care unit. *Anaesthesia* 2007; 62: 1217-1223

Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, Karck M, Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased Cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med* 2010; 36: 2081-2089

Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 714-719

Quach S, Hennessy DA, Faris P, Fong A, Quan H, Doig C. A comparison between the APACHE II and Charlson Index Score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC Health Serv Res* 2009; 9: 129

Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013; 110: i98 - i105

Rampil IJ. A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology* 1998; 89: 980 - 1002

Reis Miranda D, De Rijk A, Schaufeli W. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items - results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 64-73

Reischies FM, Neuhaus AH, Hansen ML, Mientus S, Mulert C, Gallinat J: Electrophysiological and neuropsychological analysis of a delirious state: the role of the anterior cingulate gyrus. *Psychiatry Res* 2005; 138: 171-181

Roach GW, Newman MF, Murkin JM, Martzke J, Ruskin A, Li J, Guo A, Wisniewski A, Mangano DT. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. *Anesthesiology* 1999; 90: 1243-1247

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative Delirium in the Elderly. *Ann Surg* 2009; 249: 173-178

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of Postoperative Delirium in older Adults. *Arch Surg* 2011; 146: 295-300

Roccaforte WH, Burke WJ, Bayer BL, Wengel SP. Validation of a telephone version of the mini-mental state examination. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 697-702

Rudolph JL, Richard NJ, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER. Derivation and Validation of a Preoperative Prediction Rule for Delirium after Cardiac Surgery. *Circulation* 2009; 119: 229-236

Rudra A, Chatterjee S, Kirtania J, Sengupta S, Moitra G, Sirohia S, Wankhade R, Banerjee S. Postoperative delirium. *Indian J Crit Care Med* 2006; 10: 235-240

Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; 367: 30-39

Santarpino G, Fasol R, Sirch J, Ackermann B, Pfeiffer S, Fischlein T. Impact of bispectral index monitoring on postoperative delirium in patients undergoing aortic surgery. *Anesthesia* 2011; 3: 47-58

Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care* 2011; 15: R218

Schmitt TK, Pajonk FG. Postoperatives Delir beim Intensivpatienten. *Anaesthesist* 2008; 57: 403-431

Schwartz AE, Tuttle RH, Poppers PJ. Electroencephalographic burst suppression in elderly and young patients anesthetized with isoflurane. *Anesth Analg* 1989; 68: 9-12

Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, Smith NT, Glass PSA, Manberg P. A Multicenter Study of Bispectral Electroencephalogram Analysis for Monitoring Anesthetic Effect. *Anesth Analg* 1997; 84: 891-899

Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. The incidence of Awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg* 2004; 99: 833-839

Seder DB, Fraser GL, Robbins T, Libby L, Riker RR. The bispectral index and suppression ratio are very early predictors of neurological outcome during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2010; 36: 281-288

Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale - Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338-1344

Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology* 2012; 116: 1195-1203

Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: a study from India. *Gen Hosp Psychiat* 2012; 34: 639-646

Siegemund M, Massarotto P, Reuthebuch O, Pargger H. Postoperatives Delirium: Prophylaxe und Therapie - Teil 2. Schweiz Med Forum 2011; 11: 367-369

Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin Monit 1994; 10: 392-404

Smith LW, Dimsdale JE. Postcardiotomy Delirium: Conclusions After 25 Years? Am J Psychiatry 1989; 146: 452-458

Soehle M, Ellerkmann RK, Grube M, Kuech M, Wirz S, Hoeft A, Bruhn J. Comparison between Bispectral Index and Patient State Index as Measures of the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane. Anesthesiology 2008; 109: 799–805

Soehle M, Kuech M, Grube M, Wirz S, Kreuer S, Hoeft A, Bruhn J, Ellerkmann RK. Patient state index vs bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of propofol. Br J Anaesth 2010; 105: 172–178

Song D, Joshi GP, White PF. Titration of volatile anesthetics using bispectral index facilitates recovery after ambulatory anesthesia. Anesthesiology 1997; 87: 842-848

Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, Grossmann E, Haneya A, Moritz S, Raffer M, Schmid C, Graf BM, Trabold B. Hypoactive Delirium After Cardiac Surgery as an Independent Risk Factor for Prolonged Mechanical Ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth 2011; 25: 968-974

Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, Mundt C, Weisbrod M. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: An EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neuroscience* 2008; 8: 86

Trzepacz PT. Update von the Neuropathogenesis of Delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 330-334

Tucker GJ, Popkin M, Caine ED, Folstein M, Gottlieb GL, Grant I, Liptzin B. Delirium, Dementia, and Amnestic and Other Cognitive Disorders. In: Frances A, Pincus HA, First MB, eds. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - Text revision - Fourth edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000: 135-147

Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and Delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 342-344

Turner JS, Mudaliar YM, Chang RW, Morgan CJ. Acute physiology and chronic health Evaluation (APACHE II) scoring in a cardiothoracic intensive care unit. *Crit Care Med* 1991; 19: 1266-1269

Unertl K, Kottler BM. Prognostische Scores in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 1997; 46: 471-480

Van der Mast RC, Roest FHJ. Delirium after cardiac surgery: A critical review. *J Psychosom Res* 1996; 41: 13-30

Van der Mast RC, Van den Broek WW, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Habbema JDF. Incidence of and preoperative predictors for Delirium after cardiac surgery. *J Psychosom Res* 1999; 46: 479-483

Van der Mast RC, van den Broek WW, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Habbema JDF. Is Delirium After Cardiac Surgery Related to Plasma Amino Acids and Physical Condition? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 57-63

Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijzen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R77

Von Haken R, Groß M, Plaschke K, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, Weigand MA. Delir auf der Intensivstation. *Anaesthesist* 2010; 59: 235-247

Veliz-Reissmüller G, Aquero Torres H, van der Linden J, Lindblom D, Jönhagen ME. Pre-operative mild cognitive dysfunction predicts risk for post-operative delirium after elective cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 172-177

Von Bierbauer A, Riedel S, Cassel W, Von Wiechert P. Validierung des Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III Scoring systems und Vergleich mit APACHE II auf einer deutschen Intensivstation. *Anaesthesist* 1998; 47: 30-38

Wallenborn J, Graefe K, Richter O, Schaffranietz L, Olthoff D. The burst suppression ratio as an EEG-derived parameter for ischaemia detection in carotid surgery: A-119. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 30

Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW. Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2008; 36: 3171-3177

Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in Elderly Patients and the Risk of Postdischarge Mortality, Institutionalization, and Dementia. *JAMA* 2010; 304: 443-451

Yamashita S, Mizutani T, Shimizu T, Tanaka M. Skin lesions associated with BIS monitoring in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *J Anesth* 2011; 25: 477-478

Zhang C, Xu L, Ma Y, Sun Y, Li Y, Zhang L, Feng C, Luo B, Zhao Z, Guo J, Jin Y, Wu G, Yuan Z, Yue Y. Bispectral index monitoring prevent awareness during total intravenous anesthesia: a prospective, randomized, double-blinded, multi-center controlled trial. *Chin Med J* 2011; 124: 3664-3669

10. Danksagung

Ich möchte herzlich Herrn Privatdozent Dr. med. Söhle für die Überlassung des Dissertationsthemas und die ausgezeichnete inhaltliche und organisatorische Betreuung danken. Insbesondere danke ich für seine tatkräftige Unterstützung und Geduld sowie sein unermüdliches Engagement, wodurch diese Arbeit erst möglich wurde und ich viel lernen konnte.

Ebenfalls möchte ich Herrn Privatdozent Dr. Ulf Günther für die freundliche Kooperation und Unterstützung bei der Durchführung und Datengewinnung im Rahmen dieser Studie danken.

Zudem danke ich Herrn Privatdozent Dr. Ellerkmann, Herrn Prof. Baumgarten und Herrn Prof. Putensen sowie Herrn Prof. Hoeft von der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn.

Ich bedanke ich mich außerdem bei den freundlichen und hilfreichen Mitarbeitern der Anästhesiepflege von OP und Intensivstation sowie allen beteiligten Ärzten für die tatkräftige Unterstützung und Hilfestellung bei der Durchführung der Studie.

Dank gebührt auch den kardiochirurgischen Kollegen von der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn unter der Leitung von Prof. Welz, welche die entstandenen zusätzlichen Untersuchungen im perioperativen Ablauf unterstützt haben.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Patienten und Angehörigen, welche trotz der anspruchsvollen Situation bereit waren, an den durchgeführten Untersuchungen engagiert mitzuwirken.

Ich danke meiner Familie für ihre tatkräftige Unterstützung in allen Lebenslagen, die mir das Studium der Humanmedizin und die Anfertigung der Dissertation ermöglicht haben.

Zudem danke ich herzlichst meiner Freundin Hannah für ihr allgegenwärtiges Verständnis und ihre Geduld im Rahmen der Anfertigung dieser Arbeit.