

Einfluss der intraoperativen zielgerichteten EEG–prozessierten
Hypnosetiefenmessung auf den intraoperativen Katecholaminbedarf in Patienten mit
kardiochirurgischen Eingriffen unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

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

von Christina Alexandra Schuwirth
geboren am 28.03.1994 in Leverkusen

Gutachter:

1. PD Dr. med. Christoph Sponholz, Jena
2. Prof. Dr. med. Torsten Doenst, Jena
3. Prof. Dr. med. Sascha Treskatsch, Berlin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.10.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. <u>Zusammenfassung</u>	<u>7</u>
2. <u>Einleitung</u>	<u>9</u>
2.1. Besonderheiten der Kardioanästhesie	9
2.2. Narkose in der Kardioanästhesie	9
2.3. Die Herz-Lungen-Maschine	11
2.4. Prozessiertes EEG-Monitoring	15
2.5. Katecholamintherapie	18
2.6. Volumentherapie	20
2.7. Extubationszeit	22
2.8. Delir	23
2.9. Awareness	24
3. <u>Ziele der Arbeit</u>	<u>26</u>
4. <u>Methodik</u>	<u>28</u>
4.1. Studiendesign	28
4.2. Planung, Ein- und Ausschlusskriterien, Randomisierung	28
4.3. Anästhesiemanagement und HLM	30
4.4. EEG-Monitoring	31
4.5. Postoperatives Vorgehen	32
4.6. Statistik	33
5. <u>Ergebnisse</u>	<u>34</u>
5.1. Vergleichbarkeit der Gruppen	34
5.2. Primärer Endpunkt – Katecholaminbedarf	35
5.3. Sekundäre Endpunkte	38
5.3.1. Volumentherapie	38
5.3.2. Extubationszeit	40
5.3.3. Postoperatives Delir	40
5.3.4. Flache Narkose und Awareness	41
5.4. Weitere Ergebnisse	43
5.4.1. Anästhetika	43
5.4.2. Narkosetiefe	44
5.4.3. Antihypertensiva	48
5.4.4. Mortalität	48

6. <u>Diskussion</u>	50
6.1. Primärer Endpunkt – Katecholaminbedarf	50
6.2. Sekundäre Endpunkte	54
6.2.1. Volumentherapie	54
6.2.2. Extubationszeit	56
6.2.3. Postoperatives Delir	57
6.2.4. Flache Narkose und Awareness	59
6.3. Weitere Ergebnisse	63
6.3.1. Anästhetika	63
6.3.2. Narkosetiefe	66
6.3.3. Antihypertensiva	70
6.3.4. Mortalität	71
6.4. Limitationen	75
7. <u>Schlussfolgerungen</u>	76
Literatur- und Quellenverzeichnis	78
<u>Anhang</u>	89
I. Abbildungsverzeichnis	89
II. Tabellenverzeichnis	90
III. CRF-Bogen	91
IV. Ehrenwörtliche Erklärung	99

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated clotting time, aktivierte Koagulationszeit
ASA	American Society of Anesthesiologists ASA-Klassifikation (Heck et al. 2017):
ASA I	gesunder Patient
ASA II	leichte Systemerkrankung
ASA III	schwere Systemerkrankung mit Leistungsminderung
ASA IV	schwerste Systemerkrankung, konstante Lebensbedrohung
ASA V	moribunder Patient
ASA VI	hirntoter Patient zur Organspende
BIS	Bispectral Index
BMI	Body Mass Index
CAM-ICU	Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit
CPB	cardiopulmonaler Bypass
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
DDS	Delirium Detection Score
EEG	Elektroenzephalogramm
h	Stunde
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICD	International Classification of Diseases
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
IMC	Intermediate Care
IMSID	Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften
IQB	Interquartilbereich
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

Nr	Nummer
NU-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OP	Operation
OPCAB	Off-pump coronary artery bypass
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	Standard Operating Procedure, Standardvorgehensweise
TCI	target-controlled infusion
t-PA	tissue plasminogen activator, Gewebs-Plasminogenaktivator
vs	versus

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Das stetig steigende Alter und die vielfältigen Vorerkrankungen herzchirurgischer Patienten bei gleichzeitig zunehmender Komplexität der Eingriffe stellen die Behandler vor besondere Herausforderungen. Die Notwendigkeit einer höherdosierten intraoperativen Therapie mit Vasopressoren ist dabei mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Weis et al. 2006). Eine individualisierte Anästhesie mit Sicherstellung einer geeigneten Narkosetiefe bei geringerer Kreislaufdepression gelingt möglicherweise durch die Verwendung eines prozessierten EEG-Monitorings. Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch intraoperatives EEG-Monitoring der Verbrauch an Narkotika sowie die Inzidenzen von Awareness und postoperativem Delir vermindert werden können (Myles et al. 2004, Chan et al. 2013, Punjasawadwong et al. 2014).

Fragestellung und Ziele

In dieser Arbeit wird der Einfluss der intraoperativen Verwendung eines prozessierten EEG-Monitorings auf den Noradrenalinbedarf bei kardiochirurgischen Eingriffen an der Herz-Lungen-Maschine untersucht. Sekundäre Endpunkte sind der intraoperative Volumenbedarf, die Zeit bis zur Extubation, die Entwicklung eines Delirs und das Auftreten von Awarenessereignissen.

Methodik

Die Studie NarcoHeart (ID DRKS00009232) wurde als prospektive randomisierte kontrollierte monozentrische Studie angelegt. Im Zeitraum von Oktober 2015 bis Juni 2016 wurden am Universitätsklinikum Jena insgesamt 252 kardiochirurgische Patienten mit Eingriffen an den Herzklappen und bzw. oder den Koronararterien eingeschlossen. Alle Patienten erhielten intraoperativ ein prozessiertes EEG-Monitoring (Narcotrend) zur Messung der Narkosetiefe. In der Interventionsgruppe sollte die Narkoseführung auf das Erreichen des Narcotrend-Stadiums D ausgerichtet werden. In der Kontrollgruppe erfolgte die Narkose bei verblindetem EEG-Monitor wie bisher anhand von üblichen Dosierungsvorgaben und klinischen Eindrücken. Die Daten wurden perioperativ mittels eines CRF-Bogens erfasst und anschließend pseudonymisiert. Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics 24.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Daten von 125 Patienten (Interventionsgruppe: n=62, Kontrollgruppe: n=63), bei denen planmäßig intraoperativ die Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kam.

Ergebnisse und Diskussion

Durch die Verwendung des Narcotrend-Monitors konnte der intraoperative Noradrenalinbedarf um 40,7 Prozent, entsprechend 2,13 µg/kg KG, gesenkt werden ($p=0,003$, 95% Konfidenzintervall 0,71-3,80 µg/kg KG). Dieser Effekt ließ sich noch zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation nachweisen (Reduktion um 49,1%, $p=0,047$). Bezüglich des Volumenbedarfs, der Extubationszeit und der Delirinzidenz konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. In der Kontrollgruppe trat ein Fall von Awareness auf, der mit hohen Narcotrendindices, aber ohne klinische Zeichen einer zu flachen Narkose einherging. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten intraoperativ geringere Dosierungen des Hypnotikums Propofol (Reduktion des Medians bis 24,9%, $p=0,001$) und hatten höhere Narcotrendindices. Diese Aspekte erreichten besonders im fortgeschrittenen Operationsverlauf statistische Signifikanz. Dennoch lag in beiden Gruppen der überwiegende Teil der EEG-Messwerte unterhalb des angestrebten Zielbereichs. Weiterhin wurde mehr Patienten der Interventionsgruppe während des Eingriffs Urapidil zur Blutdrucksenkung verabreicht (38,7% vs. 19%, $p=0,015$).

Vier Patienten, ausschließlich aus der Kontrollgruppe, verstarben postoperativ auf der Intensivstation. Der Unterschied in der Mortalität war statistisch signifikant ($p=0,044$).

Schlussfolgerungen

Die Sichtbarkeit des prozessierten EEG-Monitors hat in der Interventionsgruppe eine Dosisreduktion der Hypnotika und dadurch eine etwas flachere Narkosetiefe ermöglicht. Dies hat offensichtlich eine stabilere hämodynamische Situation bewirkt, was sich in einem signifikant geringeren Noradrenalinbedarf ausdrückte. Trotz der höheren Narcotrendindices kam es nicht zu Awarenessereignissen in der Interventionsgruppe. Der aufgetretene Awarenessfall in der Kontrollgruppe wäre bei Sichtbarkeit des Monitors wahrscheinlich vermeidbar gewesen.

Als Limitation muss die fehlende direkte Betrachtung des arteriellen Blutdrucks angesehen werden. Möglicherweise wäre die Einsparung von Propofol und Noradrenalin noch größer, wenn mehr Indexwerte im Zielbereich realisiert worden wären.

Insgesamt scheint die EEG-prozessierte Narkosetiefenmessung ein sinnvolles Monitoring für kardiochirurgische Eingriffe unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine zu sein und sich günstig auf den Noradrenalin- und Anästhetikabedarf, die Vermeidung von Awareness und auf das postoperative Überleben auszuwirken.

2. Einleitung

2.1. Besonderheiten der Kardioanästhesie

Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 185.270 Operationen am Herzen durchgeführt, davon 81.527 unter Anwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Dabei steigt das Alter der Patienten, der zunehmenden Lebenserwartung folgend, immer mehr an: Die Gruppe der über 70-Jährigen wuchs von 13,4% im Jahr 1990 auf 50,6% im Jahr 2015, wobei bereits 14,1% älter als 80 Jahre waren (Meinertz et al. 2017). Patienten mit behandlungspflichtigen Erkrankungen der Herzklappen und arteriosklerotischen Veränderungen der Koronargefäße weisen teils vielfältige gesundheitliche Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas oder Nikotinkonsum auf. Im Vergleich mit der perkutanen Koronarintervention werden Patienten mit ausgedehnten, komplexen Koronarbefunden oder nach bereits stattgehabter erfolgloser Koronarintervention eher der Kardiochirurgie zugeführt (Meinertz et al. 2017). Die Herausforderungen der Multimorbidität und der physiologischen Veränderungen älterer Patienten gewinnen in diesem Fachbereich daher zunehmend an Bedeutung. Gerade im Rahmen von Herzoperationen treten vielfältige Belastungen für den Körper auf: Nicht nur das oft ausgedehnte operative Trauma, auch die Narkose und der extrakorporale Kreislauf über die HLM bringen diverse Veränderungen der Homöostase mit sich, die ein vorerkrankter Patient nur eingeschränkt zu kompensieren vermag (Heck et al. 2017). Folglich ist es bedeutsam, für dieses risikobehaftete Patienten Klientel sichere und schonende Behandlungsmethoden zu etablieren, um das Auftreten perioperativer Komplikationen zu vermindern. Dies gilt nicht nur für den Fachbereich der Herzchirurgie, in dem beispielsweise durch den Trend zu minimalinvasiven Eingriffen oder Operationen am schlagenden Herzen ohne HLM diesem Aspekt Rechnung getragen wird, sondern auch für die Seite der Kardioanästhesie.

2.2. Narkose in der Kardioanästhesie

Jeder chirurgische Eingriff an den Herzklappen oder Koronargefäßen, ob über einen minimalinvasiven Zugangsweg oder mittels kompletter Sternotomie durchgeführt, erfordert eine suffiziente Allgemeinanästhesie. Bewusstsein, Schmerzempfinden, Spontanbewegungen sowie vegetative Reaktionen werden durch Hypnotika,

Analgetika und Muskelrelaxanzien gezielt unterdrückt. Dies bringt immer auch Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System mit sich. Insbesondere viele der gebräuchlichen volatilen und intravenösen Hypnotika führen zu einem Abfall des arteriellen Blutdrucks. Das aufgrund vieler Vorteile weit verbreitete Hypnotikum Propofol reduziert sowohl das Herzzeitvolumen als auch den totalen peripheren Widerstand. Dies geschieht durch direkte Wirkung an der Gefäßmuskulatur sowie eine zentral vermittelte Herabsetzung des Sympathikotonus. Die Folge ist ein dosisabhängiger Blutdruckabfall (Krassioukov et al. 1993, Hoka et al. 1998, Kaushal et al. 2015). Dieser kann bei Propofol stärker ausgeprägt sein als bei volatilen Anästhetika wie Sevofluran (Sukhupragarn et al. 2015, Chavan et al. 2017). Eine Narkose durch Propofol ist entsprechend immer mit einer Beeinflussung der Kreislaufsituation verbunden, deren Ausprägung aber variabel ist.

Der herzchirurgische Patient weist nun besondere Risiken auf. Oft ist die Auswurfleistung des Herzens durch ein bereits abgelaufenes Infarktgeschehen, eine Kardiomyopathie, strukturelle Veränderungen oder Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern ohnehin eingeschränkt. Das Myokard kann durch arteriosklerotische Koronargefäße in seiner Sauerstoffversorgung beeinträchtigt sein; Klappenvitien und eine Hypertrophie können jedoch gleichzeitig den Sauerstoffbedarf erhöhen. Angst und Aufregung vor der Operation können sich im Rahmen einer Sympathikusaktivierung zusätzlich negativ auswirken. Eine dauerhafte Medikation mit Antihypertensiva, Antikoagulantien oder Plättchenaggregationshemmern ist unter dem Aspekt des Risikos für intraoperative Hypotonien und Blutungen besonders zu beachten, ebenso wie häufige Komorbiditäten und teilweise hohes Alter. (Striebel 2017)

Die durch Propofol vermittelte Kreislaufdepression kann durch diese Prädispositionen stärker ausfallen. Dementsprechend wird in der Fachinformation von Propofol für Patienten, die nach der Risikoklassifizierung der American Society of Anesthesiologists (ASA) Grad III oder IV zuzuordnen sind, bei höherem Alter sowie insbesondere bei kardialer Vorschädigung eine Dosisreduktion empfohlen (Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018). Eine Überdosierung kann zu vermeidbaren Hypotonien mit negativen Auswirkungen auf verschiedene Organfunktionen führen, auf die im Verlauf eingegangen wird. Gleichzeitig besteht die erhöhte Gefahr einer unzureichenden Narkosetiefe bis hin zu Awarenessereignissen – einerseits durch

Verschleiern hinweisender Symptome wie Tachykardie und Hypertonie aufgrund von Vorerkrankungen oder verabreichten Medikamenten, andererseits durch zu sparsame Dosierung, um etwaiger hämodynamischer Instabilität vorzubeugen oder entgegenzuwirken (Shepherd et al. 2013, Söhle 2014). Die Risiken einer inadäquaten Narkosetiefe sind daher nicht unerheblich. Das Erzielen einer individuell angemessenen Dosierung unter Berücksichtigung der genannten Aspekte stellt dementsprechend in der Kardioanästhesie eine besondere Herausforderung dar.

2.3. Die Herz-Lungen-Maschine

Das heutige Eingriffsspektrum der Kardiochirurgie ist vielfältig und erfasst vor allem Operationen an den Koronararterien, den Herzklappen, dem Aortenbogen sowie die Korrektur angeborener Herzfehlbildungen. Für viele dieser Eingriffe, insbesondere bei der Eröffnung der Herzhöhlen, ist die Unterbrechung der Herzaktion und die Auskopplung aus dem Blutkreislauf unerlässlich, um übersichtliche Operationsbedingungen zu schaffen und den Blutverlust gering zu halten. Um die Perfusion des Körpers und speziell des Gehirns weiterhin zu gewährleisten, kann für die Zeit des operativen Eingriffs der Blutkreislauf durch die HLM aufrechterhalten werden. Sie übernimmt die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lunge. Eine in den rechten Vorhof oder in die Hohlvenen eingebrachte Kanüle leitet das venöse Blut durch ein Schlauchsystem in ein Reservoir der HLM. Zusätzlich wird über mehrere Sauger das Blut aus dem OP-Gebiet zugeführt. Im Oxygenator wird es mit Sauerstoff aufgesättigt und das Kohlendioxid eliminiert. Eine Rollerpumpe führt das arterialisierte Blut über einen Schlauch in die kanülierte Aorta, sodass ein geschlossener Kreislauf unter Umgehung von Herz und Lunge entsteht: die extrakorporale Zirkulation. Zwischengeschaltete Filtersysteme schützen vor Embolien durch Gasblasen oder Blutkoagel. Ein Wärmetauscher ermöglicht die genaue Steuerung der Körpertemperatur, sodass unter dem Aspekt der Neuroprotektion auch gezielt in Hypothermie operiert werden kann. Dieses Verfahren erlaubt sogar einen intraoperativen vollständigen Kreislaufstillstand, der mitunter bei Eingriffen am Aortenbogen erforderlich sein kann. (Smul et al. 2014)

Der Aufbau der HLM ist in Abbildung 1 schematisiert dargestellt.

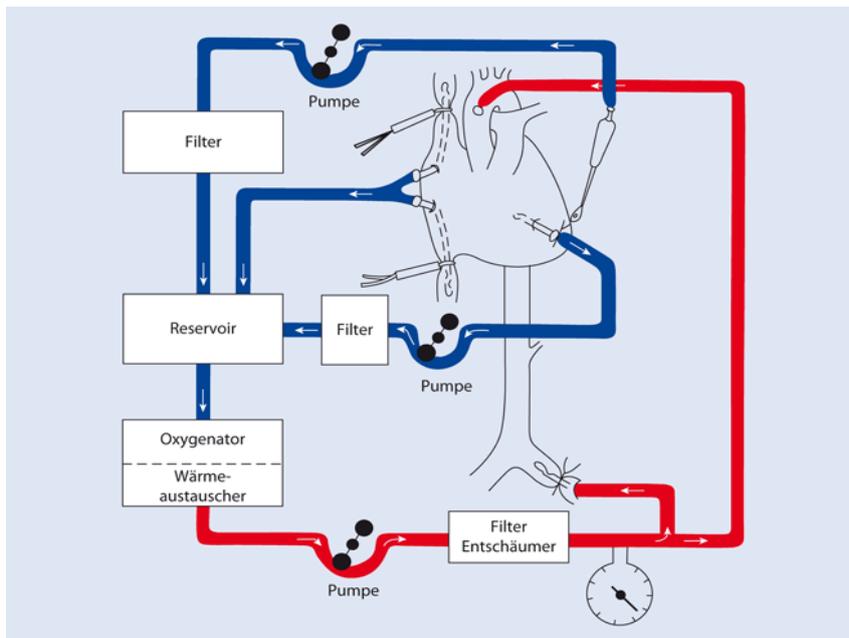


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der HLM (Larsen 2012)

Da die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes in der HLM erfolgen, muss der Patient während der extrakorporalen Zirkulation nicht beatmet werden. Ohnehin gelangt in dieser Zeit nur sehr wenig venöses Blut in die Lungenstrombahn. Arteriell wird die Lunge in dieser Zeit weiterhin durch die Vasa privata versorgt. Das Herz hingegen wird von seiner Blutversorgung abgeschnitten: Durch das Abklemmen der Aortenwurzel proximal der arteriellen Kanüle gelangt kein Blut in die Koronararterien. Um die Ischämietoleranz des Myokards zu steigern, wird eine Kardioplegielösung in die Koronargefäße eingebracht. Die enthaltenen Elektrolytkonzentrationen führen zu einer vorübergehenden Asystolie, sodass der Sauerstoffbedarf des Myokards enorm gesenkt wird. Durch eine Kühlung der Kardioplegielösung wird der Stoffwechsel der Kardiomyozyten zusätzlich gedrosselt. (Striebel 2017)

Die HLM ist zweifelsfrei ein großer Gewinn und in der modernen Herzchirurgie unverzichtbar. Die extrakorporale Zirkulation bringt jedoch auch vielfältige Abweichungen von der normalen Physiologie des Kreislaufs mit sich, die komplexe Auswirkungen u.a. auf das Immunsystem und die Blutgerinnung haben und der besonderen Beachtung bedürfen. Die Pumpfunktion des Herzens durch regelmäßige Kontraktion des Myokards führt zu einem pulsatilen Blutfluss mit unterschiedlichen Drücken und Flussgeschwindigkeiten in der Systole und Diastole. Die maschinelle Pumpe bedingt hingegen einen nicht-pulsatilen, kontinuierlichen Fluss, was möglicherweise zur Beeinträchtigung der Mikrozirkulation führt (Millar et al. 2016). Das

Blut ist in den Schlauchsystemen und Pumpen unphysiologischen Kräften mit Scherbelastungen ausgesetzt, die die zellulären Bestandteile schädigen und so zur Hämolyse führen können. Ein weiterer Faktor ist die erhebliche Hämodilution, die durch Vorfüllung der HLM mit kristalloider Lösung zustande kommt. Dadurch werden zunächst relevante Plasmaproteine verdünnt; anschließend kommt es zum Volumenshift zwischen den Kompartimenten mit folgender Flüssigkeitsretention (Warren et al. 2009).

Der Kontakt des Blutes mit den nicht-endothelialen Oberflächen der Schlauchsysteme und des Oxygenators aktiviert die Blutgerinnung; dies wird durch das operative Trauma zusätzlich verstärkt. Zelltrümmer und körperfremde Oberflächen setzen hierbei sowohl die extrinsische als auch die intrinsische Gerinnungskaskade in Gang. In einer gemeinsamen Endstrecke wird letztendlich Thrombin generiert, das Fibrinogen zu Fibrin umsetzt. Durch Netze aus Fibrinpolymeren entstehen Thromben, die, wenn sie in den Kreislauf gelangen, zu thrombembolischen Ischämien verschiedener Gewebe führen können. Um dies zu unterbinden, wird – zusätzlich zum Gebrauch von Koagelfiltern - dem Patienten vor dem Anschluss an die HLM Heparin verabreicht. Heparin bildet Komplexe mit Antithrombin III und verstärkt dessen Funktion, Thrombin zu inaktivieren. So wird zwar effektiv die Fibrin- und Thrombenbildung blockiert, nicht jedoch der vorherige Ablauf der Gerinnungskaskade, sodass es weiterhin zum Verbrauch verschiedener Faktoren kommt (Day und Taylor 2005). Der Abgang von der HLM erfordert wiederum die Antagonisierung von Heparin durch die Gabe von Protamin. Die gebildeten Heparin-Protamin-Komplexe induzieren durch Aktivierung des Komplementsystems einen Teil der komplexen Immunantwort auf die extrakorporale Zirkulation (Millar et al. 2016). Gleichzeitig mit der Gerinnungskaskade wird auch das fibrinolytische System aktiviert. Dabei kommt es zur Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin, vermittelt durch den Gewebs-Plasminogenaktivator (tissue plasminogen activator, t-PA). Plasmin spaltet Fibrinpolymere zu D-Dimeren. Entsprechend lassen sich bei Anwendung der HLM erhöhte Werte für D-Dimere und t-PA nachweisen (Day und Taylor 2005).

Auch das Immunsystem ist auf komplexe Weise von einer extrakorporalen Zirkulation betroffen. Die körperfremden Oberflächen der HLM führen zu einer Aktivierung des Komplementsystems, von Monozyten und neutrophilen Granulozyten, die wiederum mit Endothelzellen und Thrombozyten interagieren. Die einzelnen Mechanismen

verstärken sich dabei gegenseitig und werden von der Freisetzung verschiedener Mediatoren begleitet. Die Komplementfaktoren können sowohl durch die HLM als auch durch Heparin-Protamin-Komplexe oder die Reperfusion des vorübergehend ischämischen Myokards aktiviert werden und dann beispielsweise als Membrane Attack Complex Körperzellen schädigen. Weiterhin beeinflussen sie Tonus und Permeabilität der Gefäße, Thrombenbildung, Apoptose und wirken chemotaktisch auf Leukozyten. Monozyten und Neutrophile werden u.a. durch Komplementfaktor C5a, Thrombin, Interleukine und Heparin aktiviert. Bei Ausschüttung der neutrophilen Granula gelangen zytotoxische Enzyme und Sauerstoffradikale ins Gewebe, zudem werden Endothelzellen aktiviert. Die Permeabilität des Endothels erhöht sich und eine verstärkte Transmigration der Leukozyten in das Gewebe findet statt (Day und Taylor 2005). Diese Durchlässigkeit des Endothels führt ebenso zu einem Flüssigkeitsverlust aus dem Intravasalraum. Auch die Blut-Hirn-Schranke kann in ihrer Funktion beeinträchtigt sein, wodurch die Entstehung eines Hirnödems begünstigt wird (Salameh et al. 2016).

Warren et al. beschreiben zwei Phasen der inflammatorischen Reaktion auf die extrakorporale Zirkulation: In der frühen Phase kommt es durch den Blutkontakt mit den Oberflächen der HLM zu einer Aktivierung von Endothelzellen, Monozyten, Neutrophilen, Lymphozyten und Thrombozyten, des Komplementsystems, der Gerinnungskaskaden und der Fibrinolyse. Die späte Phase kommt durch die Reperfusion ischämischen Gewebes und eine Endotoxämie zustande, die vor allem bei Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet mit Ischämie des Darmes auftritt. Dabei wird die Darmwand in ihrer Barrierefunktion geschädigt und Bakterien bzw. deren Toxine gelangen ins Blut. An der späten Phase sind die Interaktion von Neutrophilen und Endothelzellen wie auch die Freisetzung von Zytokinen, Prostaglandinen, Leukotrienen, Sauerstoffradikalen und Stickstoffmonoxid beteiligt. (Warren et al. 2009, Evora et al. 2016)

Die beschriebenen Mechanismen dienen ursprünglich dazu, den Körper vor traumatischen und infektiösen Schädigungen zu schützen. In der Situation eines großen operativen Eingriffs und der Anwendung der HLM kann das beschriebene Ungleichgewicht dieser Systeme jedoch das Risiko einer Schädigung der Organfunktionen mit sich bringen. Eine gestörte Blutgerinnung kann intra- oder postoperativ zu thrombotischen Ereignissen und Hämorrhagien führen; die Ausschüttung vasoaktiver Zytokine und NO kann eine systemische Vasodilatation

bewirken, die nach Blutverlusten noch schwieriger zu kompensieren ist. Gleichzeitig können verschiedene Gewebe durch oxidativen Stress und zytotoxische Aktivität des Immunsystems geschädigt werden, wodurch ein sich immer weiter verstärkender Kreislauf entsteht, der nicht auf die Dauer der Operation beschränkt bleibt. In den meisten Fällen sind diese Dysfunktionen nur vorübergehend und können kompensiert werden. Dennoch besteht die Möglichkeit des Auftretens größerer Komplikationen mit verlängertem Intensivaufenthalt bis hin zum Tod. (Warren et al. 2009)

Ein weiterer nicht zu vernachlässigender Punkt ist die Auswirkung der HLM auf die Pharmakodynamik von Propofol: Die extrakorporale Zirkulation führt zu einer schnelleren Eliminierung des Propofols mit folglich verringerter Plasmakonzentration, wobei gleichzeitig niedrige Werte im prozessierten EEG-Monitoring vorliegen können. Dies ist wahrscheinlich über eine durch die HLM bewirkte geringere Plasmaproteinbindung des Propofols zu erklären, wodurch trotz der kürzeren Halbwertszeit eine höhere Wirksamkeit erreicht wird (Barbosa et al. 2009).

Es ist von Bedeutung, sich der Besonderheiten kardiochirurgischer Eingriffe mit Anwendung der HLM bewusst zu sein. Um den Patienten bestmögliche Voraussetzungen zu geben, die beschriebenen außergewöhnlichen Belastungen zu kompensieren, sollten beeinflussbare Faktoren möglichst schonend gestaltet werden. Ein wichtiger Teil davon ist ein angemessenes Anästhesiemanagement. Kreislaufdepression und Volumenverschiebungen als Auswirkungen einer Narkose können sich mit den ablaufenden Prozessen möglicherweise multiplizieren und verstärkt zu Komplikationen führen. Eine Option, die Narkose individuell gezielt auszurichten, kann die intraoperative Narkosetiefenmessung durch die Verwendung eines prozessierten EEG-Monitorings sein. Es ist denkbar, dass hiermit kreislaufwirksame Nebenwirkungen der Narkose vermindert und das Outcome der Patienten verbessert werden können.

2.4. Prozessiertes EEG-Monitoring

Eine Möglichkeit, die Narkosetiefe eines Patienten zu beurteilen, ist die Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG). Die elektrische Aktivität des Gehirns ändert sich mit zunehmender Narkosetiefe in charakteristischer Weise. Die Erstellung eines Roh-EEGs unter Operationsbedingungen ist jedoch kaum praktikabel und dessen

Auswertung durch einen darin ungeübten Anästhesisten wenig erfolgversprechend. Erleichtert wird dies durch die Verwendung spezieller Monitore, die über frontal angebrachte Elektroden ein fokales EEG ableiten und das Wellenmuster automatisch auswerten. Die daraufhin angegebenen Zahlen- und Buchstabenwerte ermöglichen eine schnelle und einfache Beurteilung der hypnotischen Komponente der Allgemeinanästhesie (Söhle 2014).

Einer dieser Monitore ist Narcotrend. Hierbei werden drei Klebeelektroden, davon eine Referenzelektrode, auf der Stirn des Patienten nahe dem Haaransatz angebracht und darüber ein kontinuierliches EEG-Signal abgeleitet. Die Prozessierung des Signals erfolgt nach automatischen Algorithmen. Nach der Auswertung wird sowohl ein Zahlenwert zwischen 0 und 100 (der Narcotrend-Index) als auch eine Buchstabenbezeichnung der Narkosestadien von A bis F



Abbildung 2: Ansicht des Narcotrend-Monitors

angegeben. Der Monitor ist beispielhaft in Abbildung 2 dargestellt. Die Zuordnung des EEGs zu den Stadien A, B, C, D, E und F erfolgt nach der Ausprägung der α -, β -, θ - und δ -Wellen im ausgewerteten Zeitabschnitt, wobei die Stadien B bis F zusätzlich jeweils in zwei bis drei Unterstadien unterteilt werden. Ein Wert von 100 bzw. Stadium A entspricht völliger Wachheit, B einer sehr flachen Narkose bzw. Müdigkeit, C einer flachen bis mittleren Narkose, D einer mittleren bis tiefen Narkose, E einer tiefen Narkose und Stadium F erfasst eine sehr tiefe Narkose mit fast vollständig supprimierter EEG-Aktivität bis zum Wert 0. Altersbedingte Veränderungen der Wellenamplituden werden bei der Darstellung und Bewertung des EEGs berücksichtigt. (Schultz et al. 2006). Einen Überblick über die Narkosestadien gibt Abbildung 3.

Die Festlegung der jeweiligen Zieltiefe einer Allgemeinanästhesie muss anhand des Ausmaßes des operativen Eingriffs und patientenspezifischer Faktoren erfolgen. Durch die Verwendung eines prozessierten EEG-Monitorings lässt sich beurteilen, ob sich der Patient während der Narkose in einem angemessenen Hypnosestadium befindet. Dies ist insbesondere bei total intravenöser Anästhesie von Vorteil, bei der sich die Zielkonzentration der Hypnotika nur abschätzen und nicht messen lässt (Heck et al. 2017). So kann eine zu tiefe oder zu flache Narkose durch Dosisänderungen der verabreichten Anästhetika vermieden werden.

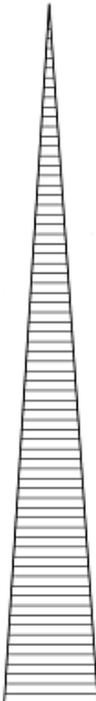
Anästhetikadosis/ Narkosetiefe	Vigilanz/ Hypnoselevel	BIS-Wert	NI-Stadium	NI-Wert
	Wachheit	100 - 90	A	100 - 95
	Müdigkeit / Sedierung	89 - 70	B ₀	94 - 90
			B ₁	89 - 85
			B ₂	84 - 80
	Sedierung / oberfläche Anästhesie	69 - 61	C ₀	79 - 75
			C ₁	74 - 70
			C ₂	69 - 65
	Allgemeinanästhesie	60 - 40	D ₀	64 - 57
			D ₁	56 - 47
			D ₂	46 - 37
	tiefe Allgemeinanästhesie	< 40	E ₀	36 - 27
			E ₁	26 - 20
			E ₂	19 - 13
	Burst-Suppression-EEG bis Nulllinie	0	F ₀	12 - 5
F ₁			4 - 0	

Abbildung 3: Narkosetiefe im Narcotrend- und BIS-Monitoring (aus Wallenborn 2012)

Der Narcotrend-Monitor wurde, wie andere Systeme zur Narkosetiefenmessung durch EEG-Prozessierung, umfassend validiert (Schultz et al. 2002; Kreuer und Wilhelm 2006). Das schließt allerdings nicht aus, dass äußere Einflüsse auf die EEG-Ableitung die angegebenen Indexwerte verändern können. Unter anderem wirken sich Muskelaktivitäten des Patienten, insbesondere Augenbewegungen, Veränderung des Hautkontaktes der Elektroden sowie Elektrokauterisation auf das abgeleitete Signal aus, auch wenn der Narcotrend-Monitor mit einem Algorithmus zur Erkennung von Artefakten ausgestattet ist (Casella 2016). Dementsprechend ist besonders bei

Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich, wie in der Neuro- und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie oder der Augen- und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde das Risiko für Störfaktoren erhöht. Weiterhin ist die Interpretation des Indexwertes bei vorbestehenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems erschwert (Shepherd et al. 2013). Auch zerebrale Durchblutungsstörungen können die elektrische Aktivität verändern und die angegebenen Werte beeinflussen (Söhle 2014). Insbesondere bei plötzlichen Sprüngen des Index ohne offensichtlich auslösende Veränderungen im Anästhesieregime oder der chirurgischen Manipulation sollten mögliche andere Ursachen bedacht werden.

Mit Narcotrend vergleichbare Systeme zur EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung sind unter anderem der Bispectral Index-Monitor und E-Entropy. Bispectral Index (BIS) wird vor allem im englischsprachigen Raum weit verbreitet genutzt, sodass hierzu die meiste Literatur vorliegt. Auch wenn den Systemen unterschiedliche Algorithmen der EEG-Verarbeitung zugrunde liegen und die angegebenen Indexwerte entsprechend nicht identisch sind, sind die Funktionalität und die angegebenen Narkosestadien im Allgemeinen vergleichbar (Kreuer et al. 2001, vgl. Abbildung 3).

Eine angemessene Narkosetiefe, die den Patienten ausreichend vom operativen Eingriff abschirmt und gleichzeitig die Nebenwirkungen so gering wie möglich hält, sollte Ziel einer jeden Allgemeinanästhesie sein. Wie bereits genannt ist dies insbesondere in der Kardioanästhesie eine wichtige Herausforderung, da hier die Risiken einer zu tiefen oder zu flachen Narkose größer sind als in anderen Bereichen. Die intraoperative Verwendung eines EEG-prozessierten Narkosetiefenmonitorings wie Narcotrend kann möglicherweise dazu beitragen, durch das Erreichen einer Narkose im Zielbereich Nebenwirkungen zu vermindern und das Outcome der Patienten zu verbessern.

2.5. Katecholamintherapie

Katecholamine sind im menschlichen Körper gebildete sowie synthetisch hergestellte sympathomimetische Substanzen. Zu den natürlichen Katecholaminen zählen Adrenalin, Noradrenalin sowie Dopamin. Ihre Wirkungen entfalten sie durch Bindung an die G-Protein-gekoppelten α - und β -Adrenozeptoren bzw. verschiedene Dopaminrezeptoren.

Noradrenalin wird im Nebennierenmark synthetisiert und hat eine Halbwertszeit von nur einer bis drei Minuten. Seine wichtigste Bedeutung ist die Steigerung des systemischen Gefäßwiderstands durch Vasokonstriktion. Dies wird durch die Bindung an α -Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Blutgefäße vermittelt. In geringerem Maße wirkt Noradrenalin durch die Stimulation von β 1-Rezeptoren am Herzen positiv inotrop und prinzipiell auch positiv chronotrop. Durch den Anstieg des arteriellen Blutdrucks und der kardialen Nachlast kann es jedoch zur reflektorischen Bradykardie kommen (Heck et al. 2017).

Noradrenalin ist das Katecholamin der Wahl zum Anheben des arteriellen Blutdrucks bei erniedrigtem peripherem Widerstand (Sponholz et al. 2014, Bignami et al. 2016). Insbesondere während des extrakorporalen Kreislaufs an der HLM ist dies von Bedeutung, da in dieser Situation der arterielle Perfusionsdruck bei konstantem Perfusionszeitvolumen der HLM unmittelbar vom peripheren Widerstand abhängt (Striebel 2017). Da intraoperative Hypotonien mit Komplikationen einhergehen können, ist die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdrucks bedeutsam. Eine große retrospektive Studie mit über 23.000 Patienten fand bei Werten von unter 90mmHg systolischem, 65mmHg mittlerem und 50mmHg diastolischem Blutdruck eine erhöhte Inzidenz von akutem Nierenversagen und Myokardischämien. Je länger diese Hypotonien anhielten, desto größer war das Risiko (Ahuja et al. 2020). Walsh et al. bezifferten bei über 30.000 Patienten hingegen eine Grenze von 55mmHg arteriellen Mitteldrucks für die gleichen Endpunkte (Walsh et al. 2013). Bezüglich intraoperativer Schlaganfälle insbesondere während der extrakorporalen Zirkulation steigt das Risiko, je länger und deutlicher ein Mitteldruck von 65mmHg unterschritten wird (Sun et al. 2018). Ausgeprägte intraoperative Hypotonien sind im Gegensatz zur Hypertonie mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität assoziiert (Monk et al. 2015).

Zweifelsfrei besteht also die Notwendigkeit, intraoperative Hypotonien entsprechend zu behandeln. Dazu ist der Einsatz von Vasopressoren und Inotropika auch im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe indiziert und führt zu einer Senkung der Mortalität, wie in einer Metaanalyse nachgewiesen wurde (Belletti et al. 2015). Die therapeutische Gabe hat allerdings auch Nachteile: Durch die systemische Vasokonstriktion kann der Blutfluss in der Niere und im Gastrointestinaltrakt eingeschränkt sein. Der kardiale Sauerstoffverbrauch steigt mit der zunehmenden Nachlast. Ebenso ist die Gefahr von Herzrhythmusstörungen unter Noradrenalingabe

erhöht (Heck et al. 2017). Dementsprechend kann der hochdosierte intraoperative und prolongierte Gebrauch mit einem komplizierten Verlauf verbunden sein. Zum Einfluss von Vasopressoren auf das postoperative Outcome untersuchte Weis 1.558 Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen an der HLM. Bei einem länger bestehenden intraoperativen Noradrenalinbedarf von über 0,1 µg/kg/min fanden sich häufiger Komplikationen wie eine längere Beatmungspflichtigkeit und die Notwendigkeit der Reintubation, akutes Nierenversagen und eine erhöhte Mortalität. Dies wurde vor allem bei Patienten mit vorbestehenden Einschränkungen der linksventrikulären Pumpfunktion beobachtet (Weis et al. 2006). In einer ähnlichen Studie ging ein Noradrenalinbedarf von mindestens 0,1 µg/kg/min am ersten postoperativen Tag ebenfalls mit einer deutlich gesteigerten Mortalität (Odds Ratio=6,78) einher (Gomes et al. 2007). Weiterhin konnte eine Assoziation des intra- und früh postoperativen Noradrenalinbedarfs mit dem Auftreten spezieller Komplikationen mit hoher Mortalität wie der akuten Mesenterialischämie (Sastry et al. 2014; Mothes et al. 2016) und der akuten Pankreatitis (Chung et al. 2013) gezeigt werden.

Strategien zur Verminderung des intra- und postoperativen Noradrenalinbedarfs sind daher möglicherweise geeignet, sich günstig auf die postoperative Morbidität und Mortalität auszuwirken.

2.6. Volumentherapie

Ein weiterer Ansatz zur Behandlung intraoperativer Hypotonie ist die Volumensubstitution. Intraoperativer Volumenbedarf entsteht durch chirurgischen Blutverlust, Flüssigkeitsverluste durch Verdunstung und Beatmung, Vasodilatation und Verschiebungen ins Interstitium bei entstandenem Kapillarleck. Klinische Zeichen einer intravasalen Hypovolämie sind unter anderem die Undulation der arteriellen Druckkurve (Pulsdruckvariation, PPV), sichtbar unzureichende Füllung in der transösophagealen Echokardiographie und eine verminderte Urinproduktion. Zur Volumensubstitution können kristalloide und kolloide Infusionslösungen verwendet werden, wobei sich die Standards in den herzchirurgischen Zentren teils deutlich unterscheiden (Sponholz et al. 2014). In der Frage nach der richtigen Menge der Volumentherapie gibt es immer noch kontroverse Ergebnisse. Viele Studien haben restriktive und liberale Ansätze miteinander verglichen, wobei deren Definitionen oft uneinheitlich sind.

Für restriktive Volumetherapie von effektiv 6,5 gegenüber 10,9 ml/kgKG/h Kristalloidlösung perioperativ belegte eine internationale Studie mit etwa 3.000 abdominalchirurgischen Patienten eine erhöhte Inzidenz des akuten Nierenversagens und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sowie OP-abhängiger Infektionen, was sich allerdings nicht auf das Ein-Jahres-Gesamtüberleben auswirkte (Myles et al. 2018). In vergleichenden Metaanalysen mit gemischtem Patientenklientel wurde bei liberalem Volumenregime unter anderem ein vermehrtes Auftreten von Pneumonien, Lungenödemem, Darmmotilitäts- und Wundheilungsstörungen, eine erhöhte Infektions- und Transfusionsrate sowie eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer berichtet (Corcoran et al. 2012; Schol et al. 2016). Insbesondere bei kritisch Kranken scheint eine Volumenüberladung die Mortalität zu erhöhen (Claure-Del Granado und Mehta 2016). Jia et al. fanden in einer weiteren Metaanalyse hingegen lediglich kürzere Krankenhausverweildauern bei restriktivem Flüssigkeitsregime ohne unterschiedliche Raten an postoperativen Komplikationen (Jia et al. 2017).

In der Kardioanästhesie muss auf das Volumenmanagement besonderes Augenmerk gelegt werden. Dazu tragen zum einen die vorbestehende kardiale Erkrankung mit oft eingeschränkter Pumpfunktion, Klappenvitien und vaskulärer Dysfunktion mit zunächst oft erhöhtem systemischen Widerstand bei. Des Weiteren wirken sich Aspekte der Operation wie Trauma, Inflammation, Hypothermie, Hämodilution, Ischämie und Reperfusion, Mikroembolien und Gerinnungsstörungen, die durch den Gebrauch der HLM verstärkt werden, komplex auf die Mikrozirkulation aus und können im Verlauf zu einer deutlichen Verringerung des systemischen Widerstands führen. Hier ist eine angemessene Volumetherapie von zentraler Bedeutung, um eine ausreichende Vorlast als Voraussetzung für den kardialen Output zu erhalten (Bignami et al. 2017).

Insbesondere bei Patienten mit relevanten Grunderkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems muss also für eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution gesorgt sein, ohne dabei eine Volumenüberladung zu riskieren. Da die Kreislaufverhältnisse auch wesentlich durch die Narkose beeinflusst werden, sind möglicherweise durch eine angepasste Narkoseführung auch Auswirkungen auf den intraoperativen Volumenbedarf zu erreichen. Zum Einfluss des prozessierten EEG-Monitorings auf das Volumenmanagement liegen bisher keine konkreten Daten vor.

2.7. Extubationszeit

Der Zeitpunkt der Extubation nach kardiochirurgischen Eingriffen hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen ist eine ausreichende Erholung von langandauernder Muskelrelaxation und oft hochdosierter Opioidtherapie nötig. Weiterhin werden Kriterien wie Normothermie, eine ausreichende hämodynamische Stabilität mit geringem bis moderatem Katecholaminbedarf und ausreichender Pumpfunktion ohne Notwendigkeit mechanischer Unterstützungssysteme sowie ein geringes Nachblutungsrisiko als Voraussetzungen genannt (Probst et al. 2014). Respiratorische Insuffizienz, Kreislaufinstabilität, Vigilanzstörungen mit eingeschränkten Schutzreflexen, ein bekannt schwieriger Atemweg sowie postoperative Blutungen sind hingegen Indikationen, die kontrollierte Beatmung auf der Intensivstation fortzuführen (Salah et al. 2015). Häufig werden Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen zunächst intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt, um dort innerhalb einiger Stunden von der Beatmung entwöhnt zu werden. In den letzten Jahren kam zunehmend die Frage auf, ob dieses Verfahren tatsächlich nötig ist oder ob Patienten, die vor dem Eingriff nicht beatmungspflichtig waren, vielleicht von einer frühen Extubation profitieren könnten (Salah et al. 2015). Eine zügige Beendigung der invasiven Beatmung nach Abschluss der Operation ist besonders im Rahmen von Fast-Track-Konzepten ein wichtiger Aspekt der Therapie. Hierzu ist bereits belegt, dass eine rasche Extubation nach kardiochirurgischen Eingriffen die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation verkürzen kann (Probst et al. 2014; Salah et al. 2015; Totonchi et al. 2018). Metaanalysen zu Fast-Track-Protokollen in der Herzchirurgie zeigen weiterhin, dass diese nicht mit einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen, Blutungen oder Reintubationen einhergeht. Die Krankenhausverweildauer wird trotz kürzerer Intensivtherapie nicht signifikant beeinflusst; dennoch sind derartige Verfahren kosteneffizienter. Ebenso konnte belegt werden, dass eine niedrigere Opioidtherapie während der Operation eher eine frühzeitige Extubation ermöglicht, mit den gleichen Ergebnissen bzgl. postoperativer Komplikationen und Krankenhausaufenthalt (Zhu et al. 2012; Wong et al. 2016). Es liegt also nahe, auch andere Aspekte der Narkoseführung, wie die Nutzung einer EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung, im Hinblick auf die Dauer der nötigen Nachbeatmung zu betrachten.

2.8. Delir

Ein Delir ist nach ICD-10 ein unspezifisches hirnorganisches Syndrom, das durch eine Bewusstseinsstörung sowie mindestens zwei weitere Störungen der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder des Schlaf-Wach-Rhythmus charakterisiert ist. Die Dauer und der Schweregrad der Symptomatik können deutlich variieren (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information und W. Kohlhammer GmbH 2019). Typisch sind eine akute Entwicklung und eine fluktuierende Symptomatik. Nach dem Vorliegen einer produktiv-psychotischen Symptomatik und Agitation bzw. einer Negativsymptomatik mit Hypokinese und Somnolenz lassen sich eine hyperdynamische bzw. hyperkinetische, eine hypodynamische bzw. hypokinetische sowie eine gemischte Form unterscheiden (Heck et al. 2017). Die Entstehung ist multifaktoriell und nicht abschließend geklärt. Ursächlich könnten unter anderem Störungen von Neurotransmittern wie Acetylcholin und Dopamin und eine Neuroinflammation mit Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke sein (O'Neal und Shaw 2016).

Das postoperative Delir ist – in Abhängigkeit vom Patientenkollektiv - häufig und von großer klinischer Relevanz. Für die Kardioanästhesie sind mit die höchsten Inzidenzen von etwa 25 bis über 50 Prozent beschrieben, wobei sich ein großer Teil als hypodynames Delir äußert und leicht zu übersehen ist, wenn man es nicht gezielt erfasst (Brown et al. 2016). Die Detektion gelingt zuverlässig mithilfe von Scores wie Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit (CAM-ICU), Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC) oder Delirium Detection Score (DDS) (Tomasi et al. 2012, Nishimura et al. 2016, Heck et al. 2017). Die Diagnosestellung ist vor allem aufgrund der weitreichenden Konsequenzen wichtig: Vielfach konnte die Assoziation des Delirs mit weiteren Komplikationen im postoperativen Verlauf, einer längeren Krankenhausverweildauer, einem funktionell schlechten Outcome mit bleibenden kognitiven Einschränkungen und einer höheren Mortalität belegt werden. Dies ist auch mit hohen Behandlungskosten verbunden (Brown et al. 2016, O'Neal und Shaw 2016).

Risikofaktoren sind unter anderem ein fortgeschrittenes Alter, bereits vorbestehende kognitive Einschränkungen, Unterernährung und Anämie, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie der präoperative Gebrauch verschiedener Medikamente, insbesondere mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem (O'Neal und Shaw 2016).

Auch das Ausmaß des OP-Traumas, Schmerzen, Immobilisierung, Schlafentzug, Isolation und unbekannte bzw. wechselnde Umgebungen begünstigen die Entstehung eines Delirs (Heck et al. 2017). Therapiemöglichkeiten beinhalten daher primär das Bemühen um frühzeitige postoperative Reorientierung und Mobilisierung der Patienten, die Korrektur von Volumenstatus, Elektrolyten und Anämie, die Umsetzung eines deutlichen Tag-Nacht-Rhythmus sowie eine geeignete Schmerztherapie und Sedierung. Eine medikamentöse Therapie mit Neuroleptika ist möglich, sollte aber bei fehlendem pathophysiologischen Verständnis der Entstehung eines Delirs zumindest hinterfragt werden (O'Neal und Shaw 2016).

Die hohe Inzidenz des postoperativen Delirs in der Kardioanästhesie, seine teils gravierenden Folgen und auch wirtschaftliche Aspekte drängen dazu, Behandlungsstrategien zu finden, die der Entstehung eines Delirs vorbeugen können. Aufgrund der multifaktoriellen Genese müssen dabei viele verschiedene Aspekte bedacht werden. Auch die Narkose zum chirurgischen Eingriff ist, gerade durch ihre unmittelbare Wirkung auf das zentrale Nervensystem, ein möglicher Baustein davon.

2.9. Awareness

Awareness ist definiert als ein unbeabsichtigtes Erlangen von Bewusstsein während der Narkose, das nach dem Eingriff erinnert werden kann. Damit ist Awareness als ernsthafte, wenn auch seltene anästhesiologische Komplikation zu verstehen, die für die betroffenen Patienten schwerwiegende psychische Folgen bis hin zur posttraumatischen Belastungsstörung und einen massiven Vertrauensverlust in die medizinische Versorgung bewirken kann. Am häufigsten werden akustische Wahrnehmungen von Geräuschen oder Unterhaltungen im OP sowie Atemnot beschrieben, ebenso können Berührungen und Schmerz empfunden werden (Errando et al. 2008, Ghoneim et al. 2009, Chung 2014).

Das Risiko für eine intraoperative Awareness wird nach Nunes von patientenabhängigen, eingriffsabhängigen und anästhesieabhängigen Faktoren beeinflusst. Unter anderem sind als patientenseitige Risikofaktoren die Zugehörigkeit zu den ASA-Klassen III und IV, eine antihypertensive Medikation und schwierige Kreislaufverhältnisse mit entsprechend zurückhaltender Anästhetikadosierung zu nennen. In der Kardiochirurgie, insbesondere mit Einsatz der HLM, und beispielsweise

auch bei Notkaiserschnitten ist das eingriffsabhängige Risiko generell erhöht. Die anästhesieabhängigen Faktoren betreffen unter anderem die Anwendung einer totalen intravenösen Anästhesie und den Gebrauch von Muskelrelaxanzien (Nunes et al. 2012). Kertai beschreibt hingegen Major- und Minorkriterien für Awareness. Als Majorkriterien werden unter anderem die ASA-Klassen IV und V genannt, eine eingeschränkte Pumpfunktion mit Ejektionsfraktion kleiner 40 Prozent, Erkrankungen wie Aortenklappenstenose, pulmonale Hypertonie und fortgeschrittene Lungenerkrankungen sowie geplante offene Herzoperationen. Minorkriterien sind eine präoperative Medikation mit Betablockern, COPD und Adipositas. Auch eine generelle schlechte Belastbarkeit, die nicht durch muskuloskelettale Beschwerden begründet ist, scheint das Risiko für Awareness zu erhöhen (Kertai et al. 2010).

Klinische Hinweise auf eine zu flache Narkose und ein mögliches Bewusstseinswachen des Patienten sind Spontanbewegungen, Augenöffnen, die Pupillenweite, Tränenfluss und Schwitzen sowie ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck. Solche Situationen können jedoch teils schwierig zu erkennen sein. Der Gebrauch von Muskelrelaxanzien kann motorische Reaktionen gänzlich unterbinden und eine bestehende Therapie mit Antihypertensiva, insbesondere Betablocker und Calciumantagonisten, vermindert Tachykardie und Hypertonie als Zeichen einer Sympathikusaktivierung (Chung 2014).

Für herzchirurgische Eingriffe ist also von einem überdurchschnittlich hohen Awarenessrisiko auszugehen, da viele der genannten Faktoren gleichzeitig auf die Patienten bzw. die genutzten Verfahren zutreffen. Um diesem erhöhten Risiko zu begegnen, sollten Maßnahmen ergriffen werden, die die Awarenessinzidenz senken können – dazu gehört die Gewährleistung einer ausreichenden Narkosetiefe. Da diese durch den Gebrauch eines prozessierten EEG-Monitorings besser abgeschätzt werden kann, lassen sich so möglicherweise Fälle von Awareness verhindern.

3. Ziele der Arbeit

Kardiochirurgische Patienten weisen häufig durch fortgeschrittenes Alter und vorbestehende Multimorbidität ein hohes perioperatives Risiko auf. Gleichzeitig sind die operativen Eingriffe teilweise mit hoher Invasivität, ausgeprägtem Trauma und insbesondere durch den Gebrauch der Herz-Lungen-Maschine mit großen Auswirkungen auf die gesamte Hämodynamik verbunden. Narkotika, Volumenschwankungen, Hämodilution, Immunaktivierung, Ischämie und Reperfusion können die Kreislauftsituation enorm beeinträchtigen. Für kardiovaskulär vorerkrankte Patienten ist dabei neben schonenden, z.B. minimalinvasiven OP-Verfahren auch eine adäquate anästhesiologische Betreuung von Bedeutung.

Eine zu tiefe Allgemeinanästhesie kann als Nebenwirkung der Anästhetika zu einer übermäßigen Vasodilatation mit entsprechend ausgeprägter Kreislaufdepression führen. Dies verursacht einen erhöhten Bedarf an Vasopressoren und bedingt teils erhebliche Volumengaben, um einen für eine ausreichende Gewebepfusion nötigen mittleren arteriellen Blutdruck von 65 mmHg aufrechtzuerhalten. Um dies insbesondere unter den genannten Aspekten zu vermeiden, lassen sich intraoperativ diverse prozessierte EEG-Monitore nutzen. Diese messen die Narkosetiefe durch automatische Prozessierung von EEG-Signalen. So kann es gelingen, durch Anpassung der Anästhetikadosierungen eine definierte angemessene Narkosetiefe mit möglicherweise geringeren hämodynamischen Auswirkungen zu erreichen. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob eine EEG-prozessierte Hypnosetiefenmessung während kardiochirurgischer Eingriffe unter Anwendung der HLM zu einer Reduktion des Katecholaminbedarfs führt. Dies ist von klinischer Relevanz, da für einen erhöhten intraoperativen Noradrenalinbedarf eine Assoziation mit postoperativen Komplikationen belegt ist (Weis et al. 2006). Eine angemessene Narkosetiefe wirkt sich also möglicherweise positiv auf den weiteren postoperativen Verlauf aus.

Ein sekundärer Endpunkt der Auswertung ist der intraoperative Volumenbedarf. Die Volumensubstitution ist neben der Gabe von Vasopressoren ein wichtiger Ansatz zur Behandlung intraoperativer Hypotonie. Da übermäßige Volumengaben aber ebenfalls negative Folgen haben können (Schol et al. 2016), soll der Einfluss der EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung auf den Volumenbedarf untersucht werden.

Als weiterer Punkt soll die Zeit bis zur Extubation verglichen werden. Möglicherweise führt die Verwendung eines prozessierten EEG-Monitorings durch die Vermeidung einer zu tiefen Narkose zu einer schnelleren Erholung und kann so die Intensität und Dauer der postoperativen Intensivbehandlung verkürzen.

Auch das Auftreten des postoperativen Delirs soll als sekundärer Endpunkt untersucht werden. Dieser Aspekt ist durch die weitreichenden medizinischen, wirtschaftlichen und individuellen Folgen von großer Bedeutung. Eine Assoziation mit Hypnosetiefe im Burst-suppression-Bereich ist in der Literatur bereits beschrieben (Soehle et al. 2015), sodass eine angepasste Narkose potenziell zu einer geringeren Delirinzidenz führt.

Beim Thema Narkosetiefe ist als letzter Punkt die Betrachtung von Awareness unvermeidbar. Das erinnerbare Bewusstseinerlangen während eines Eingriffs ist zwar eine seltene anästhesiologische Komplikation, hat für die betroffenen Patienten jedoch oft schwerwiegende psychische Folgen und ist daher unbedingt zu vermeiden. In der Kardioanästhesie ist das Risiko dafür aus mehreren Gründen deutlich erhöht (Nunes et al. 2012). Durch die intraoperative Hypnosetiefenmessung soll also nicht nur die zu tiefe, hämodynamisch problematische Narkose, sondern auch die zu flache Narkose mit Awarenessgefahr besser erkannt und entsprechend behandelt werden.

Insgesamt soll also versucht werden, durch die Verwendung des prozessierten EEG-Monitorings eine Narkose zu gestalten, die mit möglichst geringen Neben- und Nachwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und das zentrale Nervensystem einhergeht und gleichzeitig eine suffiziente Allgemeinanästhesie für den kardiochirurgischen Eingriff unter Anwendung der HLM bietet. Als primärer Parameter für die hämodynamische Stabilität wird der Noradrenalinbedarf untersucht. Das Ziel ist, das perioperative Risiko der Patienten zu senken und möglicherweise günstige Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf zu erreichen.

4. Methodik

4.1. Studiendesign

Die NarcoHeart-Studie wurde als prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene Interventionsstudie geplant und in den Jahren 2015 und 2016 monozentrisch am Universitätsklinikum Jena durchgeführt. Nach einem positiven Votum der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena an der Medizinischen Fakultät (Vorlage-Nr. 4468-06/15) erfolgte am 19.08.2015 die Registrierung im Deutschen Register klinischer Studien (ID DRKS00009232), wo das Studienprotokoll eingesehen werden kann. Die Studie wurde aus Mitteln der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Jena finanziert. Die Firma Narcotrend unterstützte die Umsetzung durch die Bereitstellung der Narcotrend-Module, hatte dabei jedoch keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenerhebung oder -auswertung.

4.2. Planung, Ein- und Ausschlusskriterien, Randomisierung

Im Vorfeld der Studie wurde für die Fallzahlplanung auf Daten von 23 kardiochirurgischen Patienten zurückgegriffen, von denen 13 mit und 10 ohne Anwendung der HLM operiert wurden. Der kumulative Noradrenalinbedarf lag hier bei $8,4 \pm 6,60 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht (mit HLM $7,4 \pm 6,14 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG, ohne HLM $9,8 \pm 7,23 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG). Als klinisch relevant wurde eine relative Reduktion der Noradrenalinindosis um 30 Prozent betrachtet, das entspricht absolut $2,55 \mu\text{g}/\text{kg}$ KG. Um eine solche Reduktion mit einer Power von 80% auf dem Signifikanzniveau von 5% (zweiseitig) mittels t-Test für unabhängige Stichproben statistisch belegen zu können, war ein Stichprobenumfang von jeweils 107 Patienten in der Interventions- und der Kontrollgruppe notwendig. Mit Berücksichtigung von Studienausschlüssen wurde eine Anzahl von 126 Patienten pro Gruppe, also von insgesamt 252 Patienten, festgelegt. Diese umfassten volljährige Männer und Frauen, die sich einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff unter Anwendung der HLM oder einer elektiven kardialen Bypassoperation ohne Anwendung der HLM (OPCAB) unterzogen. Die Eingriffe mit Anwendung der HLM beinhalteten Operationen an den Herzklappen sowie kombinierte Herzklappen- und Bypassoperationen, jeweils mit einer voraussichtlichen HLM-Zeit unter 3 Stunden und ohne intraoperative Hypothermie oder Kreislaufstillstand.

Ausschlusskriterien waren die Ablehnung der Studienteilnahme, die Teilnahme an einer konkurrierenden Interventionsstudie und eine absehbare HLM-Zeit von mehr als 3 Stunden. Patienten mit unvorhersehbaren intraoperativen Komplikationen mit folgender HLM-Zeit über 3 Stunden, ungeplant nötigem Wechsel an die HLM bei OPCAB, Massivtransfusion bei enormen Blutverlusten oder intraoperativer Reanimation wurden von der Datenauswertung ausgeschlossen.

Nach Abschluss der Interventionsphase wurden insgesamt 14 Patienten aufgrund der genannten Protokollverletzungen von der Datenanalyse ausgeschlossen. Somit kamen Daten von 238 Patienten zur Auswertung. In der Interventionsgruppe (mit Narcotrend-Monitoring, N=119) gab es 62 Eingriffe unter Anwendung der HLM und 57 OPCABs, in der Kontrollgruppe (ohne Narcotrend-Monitoring, N=119) 63 HLM-Eingriffe und 56 OPCABs. Die Rekrutierung ist in Abbildung 4 veranschaulicht.

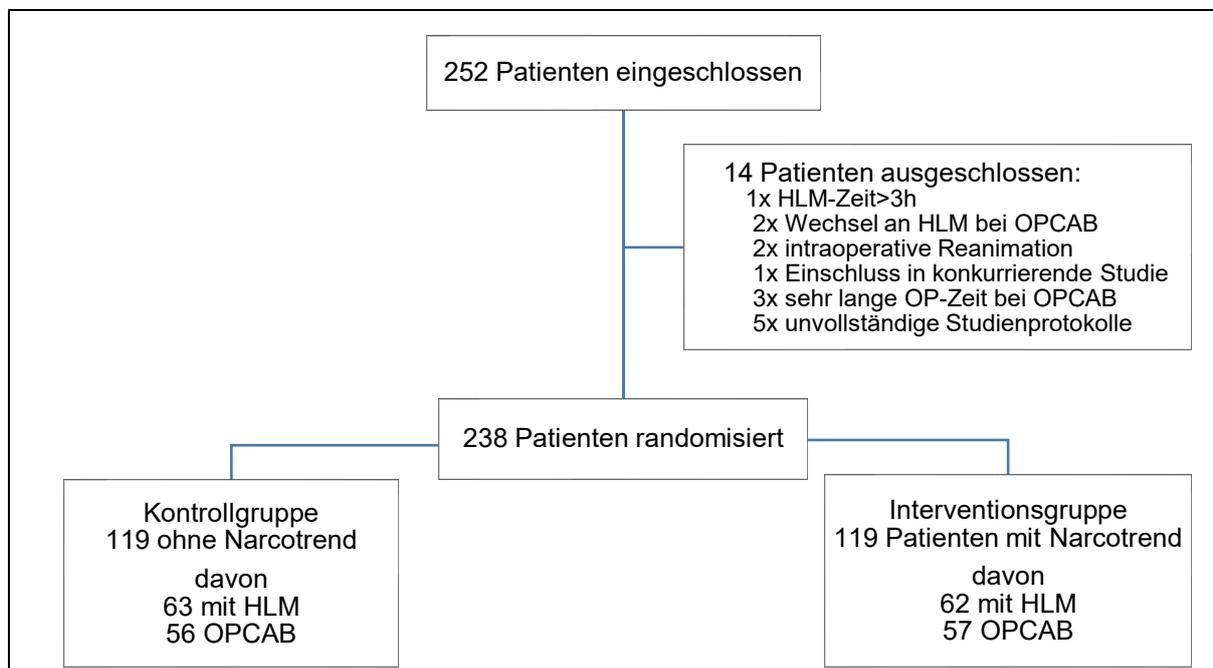


Abbildung 4: Rekrutierungsdiagramm

Alle Patienten wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite mündlich und schriftlich über die Studienteilnahme aufgeklärt und gaben bei Teilnahmewunsch eine Einverständniserklärung ab. Die Datenerhebung für die rekrutierten Patienten begann gemäß dem erarbeiteten CRF-Bogen (siehe Anhang) mit der Erhebung von Alter, Größe, Gewicht, geplantem Eingriff und den jeweiligen Parametern des EuroScore. Am OP-Tag erfolgte die Randomisierung in die Interventions- oder Kontrollgruppe vor Anästhesiebeginn mithilfe eines Computeralgorithmus (nQuery Advisor 7.0), durchgeführt von einer unabhängigen Mitarbeiterin.

4.3. Anästhesiemanagement und HLM

Im Vorfeld der Operation erhielten die Patienten, sofern keine Kontraindikationen wie ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, schwere Lungen- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder ein hohes Alter über 75 Jahre vorlagen, eine orale Prämedikation mit Diazepam 3,75 oder 7,5 mg. Im OP-Saal wurden vor Einleitung der Narkose der Herzrhythmus, Hämoglobinwert und die jeweilige Prämedikation notiert. Mithilfe des Nu-Desc- und des CAM-ICU-Score wurde der psychische Zustand im Hinblick auf ein eventuell bereits präoperativ vorliegendes Delir überprüft. Die perioperative Überwachung der Patienten erfolgte durch permanente EKG-Aufzeichnung, invasive arterielle Blutdruckmessung (in Abhängigkeit des operativen Eingriffs entweder radial, femoral oder axillär), periphere Pulsoxymetrie, Messung der Körpertemperatur sowie regelmäßige Blutgasanalysen. Nach Präoxygenierung wurde die Narkose intravenös mit Sufentanil, Propofol und Pancuronium bzw. Rocuronium eingeleitet. Anschließend erfolgten die endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung. Inhalatives Sevofluran und intravenöses Sufentanil dienten der Narkoseaufrechterhaltung. Für die Zeit des Einsatzes der HLM und der damit verbundenen Umgehung des Lungenkreislaufs wurde Sevofluran durch die intravenöse Gabe von Propofol mittels eines Perfusors ersetzt. Die Auswahl der in der Studie verwendeten Standardmedikamente und ihre Dosierungen richteten sich nach den gültigen Standard Operating Procedures (Standardvorgehensweise, SOP) der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Jena und sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Narkosemedikamente	Interventionsgruppe mit Narcotrend Mindestdosierungen	Kontrollgruppe ohne Narcotrend Dosierungen nach SOP der KAI UKJ
Sufentanil zur Einleitung [$\mu\text{g}/\text{kg KG}$]	0,5	bis 1
Sufentanil zur Aufrechterhaltung [$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{h}$]	0,5	50 $\mu\text{g}/\text{h}$
Propofol zur Einleitung [$\text{mg}/\text{kg KG}$]	0,5	bis 2
Propofol zur Aufrechterhaltung [$\text{mg}/\text{kg KG}/\text{h}$]	2,5	5
Sevofluran zur Aufrechterhaltung [MAC]	0,4	0,5-1
Muskelrelaxanzien [$\text{mg}/\text{kg KG}$]: Pancuronium bei normaler Nierenfunktion Rocuronium bei Niereninsuffizienz	0,1 0,5-1 (ggf. Nachrelaxation)	0,1 0,5-1 (ggf. Nachrelaxation)

Tabelle 1: Dosisvorgaben der verwendeten Narkosemedikamente

Als Richtwert für die Dosierungen von Volumenersatz, Vasopressoren und Inotropika sollte ein mittlerer arterieller Blutdruck von 65 bis 85 mmHg angestrebt werden. Die Wahl des primären Therapieansatzes zur Blutdruckeinstellung blieb dabei der Einschätzung des behandelnden Anästhesisten überlassen.

Die Operationen mit Verwendung der HLM umfassten Eingriffe an der Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe, teils kombiniert mit der Anlage von koronaren Bypässen. Der chirurgische Zugang erfolgte dabei entsprechend der jeweiligen Indikation über eine mediane Sternotomie oder eine laterale Thorakotomie. Vor dem Anschluss an die HLM erhielten die Patienten eine Dosis von 400 IU/kg Körpergewicht unfraktioniertes Heparin, bis eine aktivierte Koagulationszeit (activated clotting time, ACT) von mindestens 400 Sekunden erreicht war, um einer Thrombenbildung während der extrakorporalen Zirkulation entgegenzuwirken. Das System der HLM war mit einer Lösung aus 1100 ml Ringer-Laktat-Lösung, 200 ml Mannitol-10%-Lösung, weiteren 1000 IU unfraktioniertes Heparin, 20 ml Natriumbikarbonat-8,4%-Lösung und 1000 mg Tranexamsäure vorgefüllt. Nach dem Abgang von der HLM wurden das Heparin durch eine entsprechende Dosis Protamin neutralisiert und zusätzlich weitere 1000 mg Tranexamsäure verabreicht, um Blutungskomplikationen vorzubeugen. Weder die behandelnden Herzchirurgen noch die beteiligten Kardiotechniker waren über die Randomisierung der Patienten informiert.

4.4. Prozessiertes EEG-Monitoring

Alle randomisierten Patienten erhielten perioperativ das prozessierte EEG-Monitoring, abgeleitet über drei frontale Klebeelektroden. Die Narkosetiefenmessung begann bereits vor der Narkoseeinleitung mit der Notierung eines Indexwertes im Wachzustand und wurde bis zum Ende des Eingriffs ununterbrochen fortgesetzt. In der Interventionsgruppe war der Narcotrendindex während der gesamten Operation für den Anästhesisten sichtbar, sodass eine Anpassung der Narkoseführung an die gemessene Schlaftiefe unter Beachtung der vorgegebenen Mindestdosierungen jederzeit möglich war. Als Zielbereich galt hierbei ein Indexwert zwischen 37 und 64, was einer mittleren bis tiefen Allgemeinanästhesie im Narcotrend-Stadium D entspricht. War die Narkose zu tief, also der Indexwert zu niedrig, sollte die Dosis der Anästhetika reduziert werden; bei zu flacher Narkose mit hohem Indexwert hingegen wäre eine Dosiserhöhung erforderlich. In der Kontrollgruppe war der Monitor nicht

sichtbar, die Indexwerte wurden für die spätere Auswertung jedoch automatisch aufgezeichnet. Hier erfolgte die Narkoseführung nach den bisher üblichen Dosierungsvorgaben (vgl. Tabelle 1) und anderen Anhaltspunkten wie z.B. vegetativen Reaktionen des Patienten.

Nach der Narkoseeinleitung wurden zu definierten Zeitpunkten im Verlauf (Intubation, Freigabe, Schnitt, Heparin-gabe, HLM-Beginn, 30/60/90/120/150/180 Minuten nach Heparin-gabe, HLM-Ende, Protamin-gabe, OP-Ende) der aktuelle Narcotrendindex und die entsprechenden Perfusorlauf-raten für Propofol, Sufentanil und Noradrenalin bzw. der MAC-Wert für Sevofluran auf dem CRF-Bogen notiert. Für die Kontrollgruppe wurden die gespeicherten Indexwerte im Nachhinein auf dem Protokoll ergänzt. Während der Operation wurden außerdem verabreichte Volumen- und Gerinnungspräparate, Blutprodukte sowie Medikamente dokumentiert. Für alle Patienten wurde die genaue OP-Dauer bestimmt. Bei den Eingriffen unter Anwendung der HLM erfolgte zusätzlich die Erfassung der Dauer der extrakorporalen Zirkulation (HLM-Zeit) und der Aorten-klemmzeit sowie der über die HLM gesteuerten Volumenbilanz.

4.5. Postoperatives Vorgehen

Alle Patienten wurden analgosediert, intubiert und beatmet aus dem OP auf die anästhesiologisch geführte operative Intensivstation verlegt. Dort erfolgte eine umfangreiche intensivmedizinische Betreuung der Patienten. Für die Studie wurden hier die nach einem Aufenthalt von sechs und zwölf Stunden verabreichten Dosen von Propofol und Noradrenalin sowie die Gaben weiterer Blutprodukte, Volumen- und Gerinnungspräparate erfasst. Weiterhin wurden die Entwicklung des Hämoglobinwertes und der Urinausscheidung sowie die Zeit bis zur Extubation festgehalten. Mithilfe des CAM-ICU-Scores wurde das Auftreten eines postoperativen Delirs überprüft. Nach Stabilisierung ihres Zustands wurden die Patienten zunächst auf eine anästhesiologisch geführte Intermediate-Care-Station (IMC) und später auf die Normalstation der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie verlegt. Innerhalb der ersten drei Tage nach Extubation fand ein Gespräch mit den Patienten statt, in dem der Awareness-Score nach Brice erhoben wurde, um einen Anhalt auf eine intraoperative Awareness des Patienten zu erfragen. Das behandelnde Personal der Intensiv-, IMC- und Normalstation war nicht über die Randomisierung der Patienten informiert.

Über die Dauer des Aufenthalts wurden der Verlauf der Laborparameter Kreatinin, Bilirubin, CRP und Leukozytenzahl sowie der SOFA-Score erfasst. Retrospektiv erfolgte die Bestimmung der Aufenthaltstage auf der Intensivstation und insgesamt im Krankenhaus.

4.6. Statistik

Alle erhobenen Daten wurden zur Auswertung aus dem CRF-Bogen in pseudonymisierter Form in eine Exceltabelle überführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 24. Als Signifikanztests kamen der Mann-Whitney-Test und der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung, wobei $p < 0,05$ als signifikant angesehen wurde. Für die Ermittlung der Reduktion des Noradrenalinbedarfs wurde der Hodges-Lehman-Schätzer genutzt. Die statistische Auswertung erfolgte in Abstimmung mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften (IMSID) des Universitätsklinikums Jena.

5. Ergebnisse

5.1. Vergleichbarkeit der Gruppen

In der NarcoHeart-Studie wurden die Daten von 238 Patienten analysiert. Die Gesamtergebnisse sind bereits publiziert (Sponholz et al. 2020). Bei 125 Patienten kam die Herz-Lungen-Maschine geplant zum Einsatz; auf diese Gruppe beziehen sich die vorliegende Arbeit und die folgenden Ergebnisse. Durch Randomisierung wurden 62 Patienten der Interventionsgruppe mit sichtbarem EEG-Monitoring und 63 der Kontrollgruppe mit verblindetem EEG-Monitoring zugeordnet.

Zunächst konnte die Vergleichbarkeit von Interventions- und Kontrollgruppe gezeigt werden. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Verteilung von Alter, Geschlecht, BMI, EuroScore, Herzrhythmus, Dauer der OP-, HLM- und Aortenklemmzeit sowie bezüglich der Häufigkeiten der verschiedenen operativen Eingriffe (vgl. Tabelle 2). Die Differenzen der OP- und HLM-Dauer sind jedoch für die weitere Betrachtung durchaus erwähnenswert: Im Median erforderten die Eingriffe in der Interventionsgruppe 15 Minuten mehr Zeit, davon sind etwa zehn Minuten der extrakorporalen Zirkulation zuzuordnen.

Patientencharakteristiken	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63
Alter [Jahre], Median (IQB)	68 (57-75)	70 (63-76)
Männliches Geschlecht, n (%)	45 (72,5)	36 (57,1)
Größe [m], Median (IQB)	1,73 (1,68-1,80)	1,70 (1,64-1,78)
Gewicht [kg], Median (IQB)	80,5 (70,75-94,0)	83,4 (70,0-90,0)
BMI [kg/m ²], Median (IQB)	26,7 (25,1-29,4)	27,6 (24,4-30,8)
EuroScore, Median (IQB)	4 (3-7)	5 (3-8)
COPD, n (%)	7 (11,3)	6 (9,5)
Extrakardiale Arteriopathie, n (%)	9 (14,5)	15 (23,8)
Neurologische Dysfunktion, n (%)	7 (11,3)	3 (4,8)
Frühere Herzoperation, n (%)	3 (4,8)	6 (9,5)
Kreatinin >200 µmol/l, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)
Aktive Endokarditis, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)
Kritischer Zustand präoperativ, n (%)	0 (0)	1 (1,6)
Instabile Angina pectoris, n (%)	1 (1,6)	3 (4,8)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, n (%)		
>50%	41 (66,1)	50 (79,4)
30-50%	18 (29,0)	11 (17,4)
<30%	3 (4,8)	1 (1,6)
Myokardinfarkt vor <90 Tage, n (%)	5 (8,1)	1 (1,6)
Pulmonale Hypertonie, n (%)	15 (24,2)	17 (27,0)
Notfalleingriff, n (%)	0 (0)	0 (0)
Zusatzeingriff zur Bypass-OP, n (%)	12 (19,4)	12 (19,0)
Eingriff an der thorakalen Aorta, n (%)	3 (4,8)	5 (7,9)
Ventrikelseptumdefekt nach Infarkt, n (%)	0 (0)	0 (0)

Herzrhythmus, n (%)		
Sinusrhythmus	46 (74,2)	47 (74,6)
AV-Block II	1 (1,6)	0 (0)
Absolute Arrhythmie	12 (19,4)	13 (20,6)
Schrittmacher	2 (3,2)	2 (3,2)
Sonstige	1 (1,6)	1 (1,6)
OP-Charakteristiken	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63
OP-Dauer [min], Median (IQB)	178,5 (146-222)	163,5 (133-198)
HLM-Dauer [min], Median (IQB)	117,5 (93,75-144,5)	108 (94-128)
Aortenklemmzeit [min], Median (IQB)	66 (52-82)	64 (47-78)
OP-Kategorie, n (%)		
Einfache Herzklappen-OP	31 (50)	32 (50,8)
Zweifache Herzklappen-OP	9 (14,5)	7 (11,1)
Dreifache Herzklappen-OP	1 (1,6)	1 (1,6)
Bypass-OP	7 (11,3)	6 (9,5)
Bypass + einfache Herzklappen-OP	11 (17,7)	9 (14,3)
Bypass +zweifache Herzklappen-OP	2 (3,2)	2 (3,2)
Aorta-ascendens-Ersatz	0 (0)	1 (1,6)
Aorta-ascendens-Ersatz + einfache Herzklappen-OP	1 (1,6)	5 (7,9)

Tabelle 2: Vergleich der Patienten- und OP-Charakteristiken
IQB – Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile

5.2. Primärer Endpunkt – Katecholaminbedarf

Bei den 63 Patienten der Kontrollgruppe mit verblindetem Narcotrend-Monitor lag die kumulativ intraoperativ verabreichten Noradrenalinosis im Median bei 5,23 µg/kg Körpergewicht (Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile 2,94 - 11,46 µg/kgKG). In der Interventionsgruppe mit sichtbarem Narcotrendindex und entsprechend angepasster Narkoseführung lag dieser Wert hingegen bei 3,32 µg/kgKG (IQB 25.-75. Perzentile 1,02 – 6,48 µg/kgKG). Die Differenz von 1,91 µg/kgKG entspricht einer Senkung des Medians um 36,5 Prozent. Im Hodges-Lehman-Schätzer ergibt sich eine Reduktion von 2,13 µg/kgKG (95% Konfidenzintervall 0,71-3,80 µg/kgKG), dies entspricht einer Senkung um 40,7 Prozent. Die Reduktion des kumulativen intraoperativen Noradrenalinbedarfs durch die EEG-prozessierte Narkosetiefenmessung ist im Mann-Whitney-Test statistisch signifikant (p=0,003) und wird in Abbildung 5 dargestellt. Dieses Ergebnis lässt sich auch an den vorab definierten Analysezeitpunkten während des operativen Eingriffs zeigen. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten an jedem dieser Zeitpunkte weniger Noradrenalin als die Patienten der Kontrollgruppe; an acht analysierten Zeitpunkten ist die Differenz mit p-Werten < 0,05 im Mann-Whitney-Test statistisch signifikant (vgl. Tabelle 3).

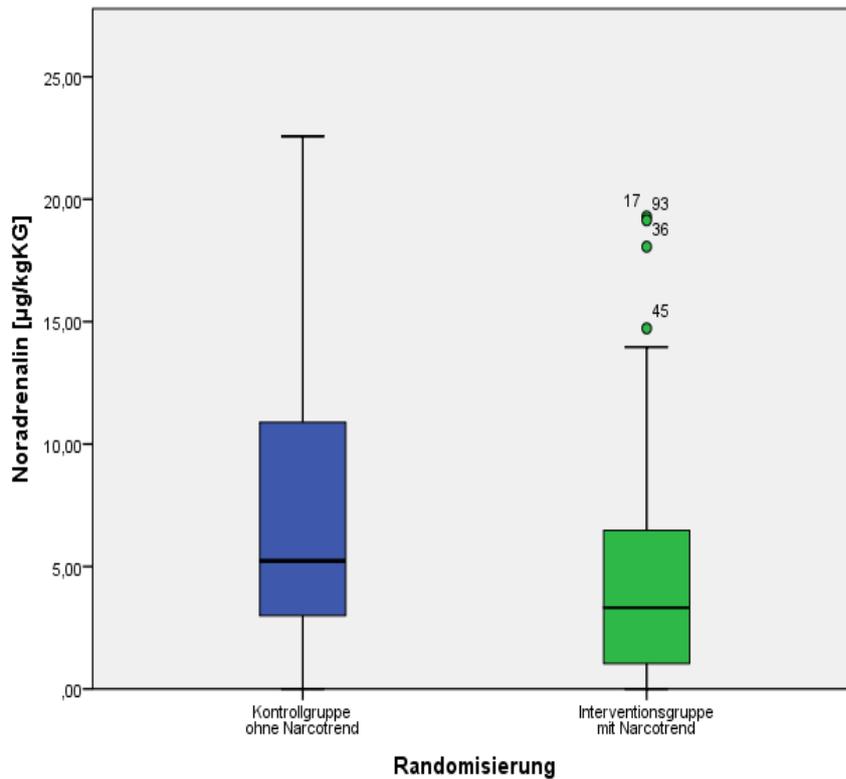


Abbildung 5: Vergleich der kumulativen intraoperativen Noradrenalinindosis

Intraoperativer Noradrenalinbedarf [µg/kgKG/min], Median (IQB)	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Mann-Whitney-Test	Reduktion Median (%)
Intubation	0 (0-0)	0 (0-0)	0,375	
Freigabe	0 (0-0,017)	0 (0-0,030)	0,144	
Schnitt	0 (0-0,023)	0,020 (0-0,039)	0,010	
Heparingabe	0 (0-0,025)	0 (0-0,034)	0,464	
Beginn HLM	0 (0-0,024)	0,019 (0-0,039)	0,028	
30 min nach Heparingabe	0 (0-0,036)	0,030 (0-0,060)	0,012	
60 min nach Heparingabe	0 (0-0,019)	0,011 (0-0,048)	0,004	
90 min nach Heparingabe	0 (0-0,019) N=56	0,006 (0-0,037) N=56	0,022	
120 min nach Heparingabe	0 (0-0,020) N=40	0 (0-0,039) N=29		
150 min nach Heparingabe	0 (0-0,038) N=23	0,037 (0-0,079) N=17		
180 min nach Heparingabe	0 (0-0,007) N=9	0,055 (0,024-0,075) N=5		
Ende HLM	0,011 (0-0,035)	0,030 (0-0,076)	0,006	60%
Protamingabe	0,017 (0-0,045)	0,034 (0-0,067)	0,031	53%
OP-Ende	0,020 (0-0,044)	0,045 (0,018-0,077)	0,004	55%
Kumulative intraoperative Noradrenalinindosis [µg/kgKG]	3,32 (1,02-6,48)	5,23 (2,94-11,46)	0,003	36,5%

Tabelle 3: Vergleich des intraoperativen Noradrenalinbedarfs
IQB – Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile

Postoperativ wurden die Patienten analgosediert, intubiert und beatmet auf die Intensivstation aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Verlegung hatten die Patienten der Kontrollgruppe im Median einen Noradrenalinbedarf von 0,051 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$, das kontinuierlich über einen Perfusor appliziert wurde (IQB 25.-75. Perzentile 0,019-0,084 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$). In der Interventionsgruppe lag diese Dosis bei 0,026 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ (IQB 25.-75. Perzentile 0,008-0,068 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$). Die Reduktion um 0,025 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ist im Mann-Whitney-Test ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,047$) und entspricht einer Senkung um 49,1 Prozent (vgl. Abbildung 6).

Zu den weiteren analysierten Zeitpunkten, sechs bzw. zwölf Stunden nach Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des Katecholaminbedarfs mehr. Allgemein benötigten weniger Patienten aus der Interventionsgruppe nach dem Eingriff einen Noradrenalinperfusor als in der Kontrollgruppe, dieser Unterschied ist im Chi-Quadrat-Test jedoch nicht signifikant (vgl. Tabelle 4).

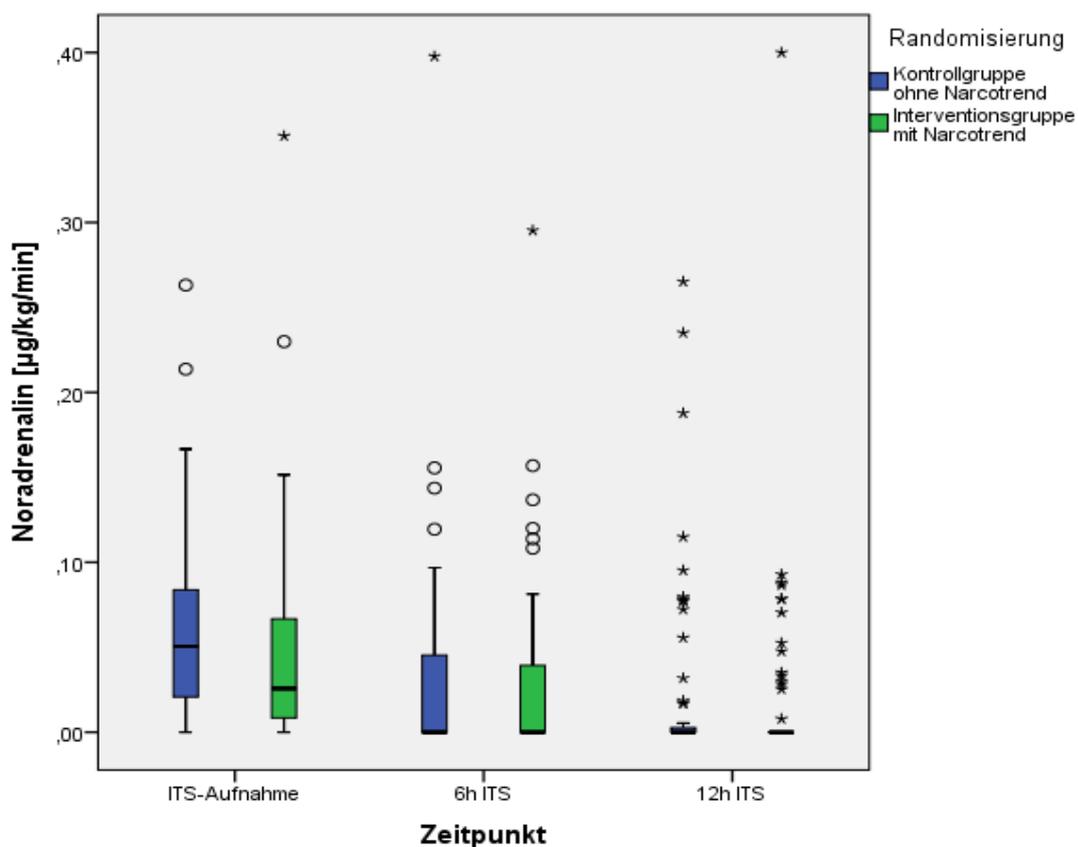


Abbildung 6: Vergleich des postoperativen Noradrenalinbedarfs

Postoperativer Noradrenalinbedarf	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Mann-Whitney- Test
Dosis Noradrenalin bei Aufnahme auf ITS [$\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$], Median (IQB)	0,026 (0,008-0,068)	0,051 (0,019-0,084)	0,047
Dosis Noradrenalin 6h nach Aufnahme auf ITS [$\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$], Median (IQB)	0 (0-0,043)	0 (0-0,047)	0,484
Dosis Noradrenalin 12h nach Aufnahme auf ITS [$\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$], Median (IQB)	0 (0-0,002)	0 (0-0,005)	0,812
			Chi ² -Test
Noradrenalinperfusor nötig bei Aufnahme auf ITS, n (%)	50 (80,6)	56 (88,9)	0,199
Noradrenalinperfusor nötig 6h nach Aufnahme auf ITS, n (%)	23 (37,1)	30 (47,6)	0,234
Noradrenalinperfusor nötig 12h nach Aufnahme auf ITS, n (%)	15 (24,2)	16 (25,4)	0,876

Tabelle 4: Vergleich des postoperativen Noradrenalinbedarfs
IQB – Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile

Für den unmittelbar postoperativen Verlauf konnte eine Korrelation zwischen Noradrenalin- und Propofoldosis festgestellt werden: Die Noradrenalinosis zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation stieg mit der erhaltenen Gesamtdosis Propofol an ($r=0,228$, $p=0,011$). Der intraoperative Gesamtnoradrenalinbedarf und die Gesamtdosis des Hypnotikums Propofol in mg/kgKG korrelierten jedoch nicht miteinander. Weiterhin fanden sich signifikante Korrelationen des Vasopressorbedarfs mit dem Mittelwert der Narcotrendindices über den OP-Verlauf ($r=-0,235$, $p=0,015$), dem jeweiligen Alter ($r=0,197$, $p=0,027$) und EuroScore ($r=0,247$, $p=0,005$).

5.3. Sekundäre Endpunkte

5.3.1. Volumentherapie

Beide Gruppen erhielten ähnliche Volumina Ringer-Lactat-Infusion zur intraoperativen Flüssigkeitssubstitution. Unterschiede fallen nur in der über die HLM gesteuerten Volumenbilanz auf: In der Kontrollgruppe liegt diese Bilanz im Median bei +1.054 ml (IQB 25.-75. Perzentile 408-1.802 ml), in der Interventionsgruppe bei +732 ml (IQB 25.-75. Perzentile 237-1.608 ml). Diese Differenz ist mit einem p-Wert von 0,08 im exakten einseitigen Mann-Whitney-Test jedoch nicht als signifikant zu werten (vgl. Abbildung 7). Das Gleiche gilt, wenn man die Bilanz im Verhältnis zum Körpergewicht betrachtet: In der Kontrollgruppe ergibt sich ein Wert von 13,84 ml/kgKG (IQB 25.-75. Perzentile 4,73-21,88 ml/kgKG), in der Interventionsgruppe von 9,40 ml/kgKG (IQB 25.-75. Perzentile 2,25-19,97 ml/kgKG). Hier ergibt sich im exakten einseitigen Mann-

Whitney-Test ein p-Wert von 0,066. Für Infusionsvolumen und HLM-Bilanz konnte nur eine schwache Korrelation miteinander festgestellt werden ($r=0,142$, $p=0,115$). Beide Größen korrelierten jedoch signifikant mit der erhaltenen Gesamtmenge Propofol ($r=0,262$, $p=0,003$ bzw. $r=0,221$, $p=0,013$).

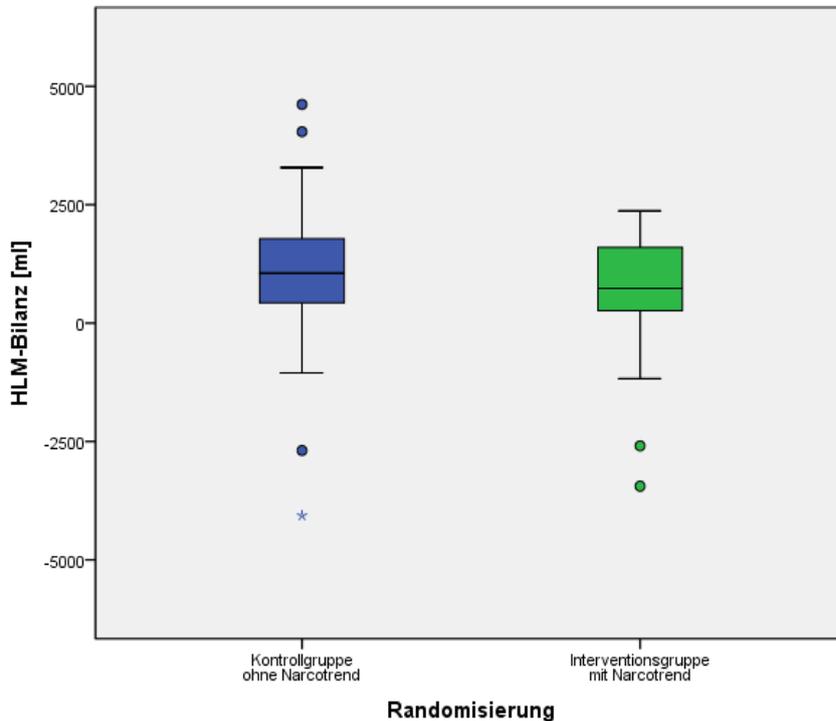


Abbildung 7: Vergleich der HLM-Bilanz

In den ersten zwölf Stunden nach dem Eingriff auf der Intensivstation erhielten beide Gruppen im Median rund 2.500 ml Ringer-Lactat-Infusion. Betrachtet man insgesamt die Volumentherapie aus Operation und den ersten zwölf Stunden Intensivtherapie, finden sich dementsprechend ebenfalls keine relevanten Unterschiede (vgl. Tabelle 5).

Volumentherapie	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Mann-Whitney- Test
Bilanz HLM [ml], Median (IQB)	731,75 (236,75-1607,5)	1053,5 (408-1802)	0,159
Bilanz HLM/Gewicht [ml/kg], Median (IQB)	9,40 (2,25-19,97)	13,84 (4,73-21,88)	0,131
Ringerinfusion OP [ml], Median (IQB)	1300 (1000-2000)	1250 (1000-2000)	0,831
Ringerinfusion 12h ITS [ml], Median (IQB)	2502 (1503-3338,75)	2500 (1690-3500)	0,892
Gesamtvolumen [ml], Median (IQB)	4786,5 (3823,75-6079,5)	5094 (3644-6511)	0,553

Tabelle 5: Vergleich der intra- und postoperativen Volumentherapie
IQB – Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile

5.3.2. Extubationszeit

Im Median wurden die Patienten der Kontrollgruppe nach 305 Minuten postoperativer maschineller Beatmung auf der Intensivstation extubiert (IQB 25.-75. Perzentile 240-480 min). In der Interventionsgruppe lag der Medianwert der Dauer bis zur Extubation bei 278 Minuten (IQB 25.-75. Perzentile 208-465 min). Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,191 im Mann-Whitney-Test nicht als signifikant zu betrachten. Die Extubationszeiten sind in Abbildung 8 dargestellt.

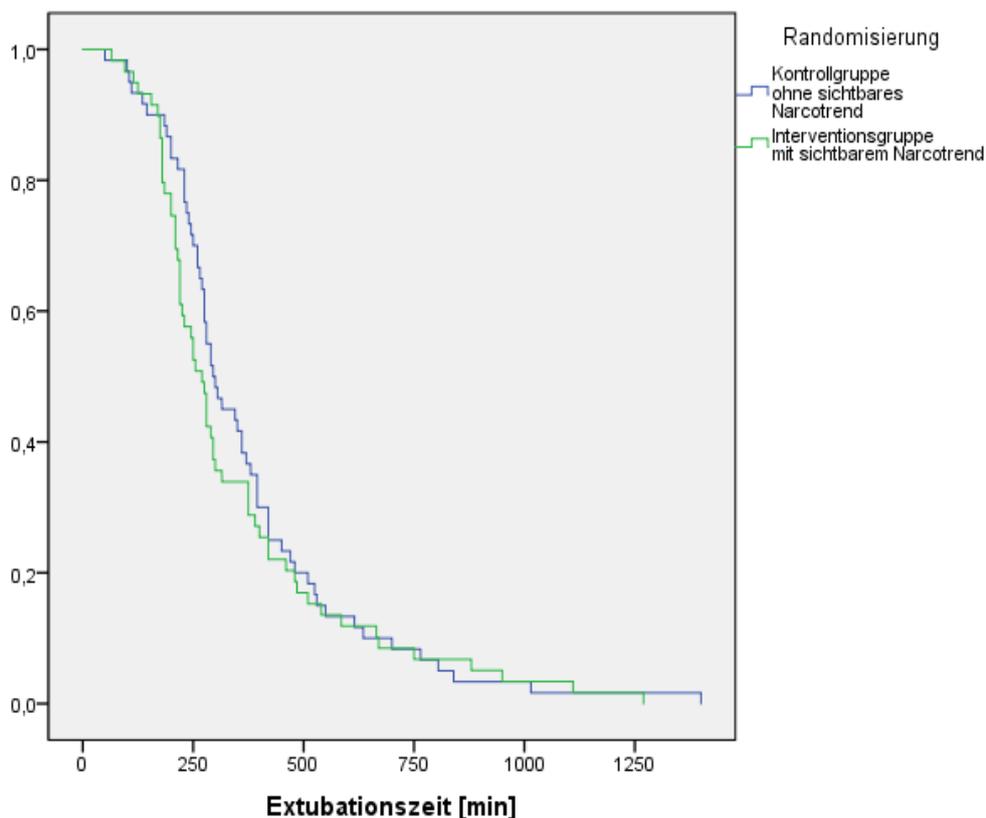


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Extubationszeiten <24h, n=119

5.3.3. Postoperatives Delir

In Folge des operativen Eingriffs wurde bei 27 der 125 Patienten anhand des CAM-ICU-Scores ein Delir diagnostiziert. Dies entspricht einer Inzidenz von 21,6 Prozent. In elf Fällen (40,7%) lag ein hypodynames Delir vor, in zehn Fällen (37,0%) ein hyperdynames und in sechs Fällen (22,2%) ein Delir vom gemischten Typ. Zwischen den Gruppen konnte dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Jeweils 47 Patienten pro Gruppe entwickelten kein Delir. Bei 12 Patienten aus der Kontrollgruppe und 15 Patienten aus der Interventionsgruppe wurde postoperativ ein

Delir diagnostiziert. Bei weiteren vier Patienten aus der Kontrollgruppe war die Beurteilung nicht möglich (vgl. Tabelle 6).

Postoperatives Delir	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Chi ² -Test
Delir diagnostiziert, n (%)	15 (24,2)	12 (19,0)	0,115
Kein Delir, n (%)	47 (75,8)	47 (74,6)	
Nicht beurteilbar, n (%)	0 (0)	4 (6,3)	

Tabelle 6: Auftreten eines postoperativen Delirs

Für Patienten, die nach dem CAM-ICU-Score ein postoperatives Delir entwickelten, fanden sich in der Analyse bestimmte Charakteristika. Sie waren signifikant älter (Median 73, IQB 25.-75. Perzentile 66-77 Jahre vs. Median 68, IQB 25.-75. Perzentile 57-74 Jahre, $p=0,014$), wurden später extubiert (Median 360, IQB 25.-75. Perzentile 275-700 Minuten vs. Median 275, IQB 25.-75. Perzentile 210-405 Minuten, $p=0,008$), lagen länger auf der Intensivstation (Median 7, IQB 25.-75. Perzentile 4-19 Tage vs. Median 3, IQB 25.-75. Perzentile 2-5 Tage, $p=0,001$) und im Krankenhaus (Median 14, IQB 25.-75. Perzentile 9-27 Tage vs. Median 9, IQB 25.-75. Perzentile 8-13 Tage, $p=0,005$). Als Maß für die Morbidität wiesen sie einen höheren EuroScore auf, jedoch knapp ohne statistische Signifikanz (Median 6, IQB 25.-75. Perzentile 4-8 vs. Median 4, IQB 25.-75. Perzentile 3-7, $p=0,072$).

5.3.4. Flache Narkose und Awareness

Bezüglich des Auftretens von Awarenessereignissen wurden Auffälligkeiten während der Narkose sowie die Ergebnisse der Brice-Interviews analysiert.

Insgesamt wurden Narcotrendindices über 64, also oberhalb des Zielbereichs, für fünf Patienten aus der Kontrollgruppe und acht Patienten der Interventionsgruppe dokumentiert. Motorische Reaktionen wie Husten, Pressen und Spontanbewegungen traten in zwei bzw. sechs Fällen auf; starkes Schwitzen als vegetative Reaktion wurde bei einem Patienten je Gruppe beobachtet. Eine Assoziation von motorischen Reaktionen mit einem hohen Narcotrendindex konnte nur bei einem Patienten aus der Kontrollgruppe festgestellt werden. Hier traten intraoperativ bei aufgezeichneten Werten von 83 bzw. 88 für die Zeitpunkte „Schnitt“ und „Heparinabgabe“ Spontanbewegungen auf. Drei Patienten aus der Interventionsgruppe wiesen

intraoperativ sprunghafte Anstiege des Narcotrendindex auf, von denen zwei mit einem Blutdruckanstieg einhergingen.

Im postoperativen Interview nach Brice ließ sich bei 57 Patienten aus der Kontrollgruppe und 53 Patienten aus der Interventionsgruppe kein Anhalt auf eine intraoperative Awareness finden. Bei fünf Patienten aus der Kontrollgruppe und neun aus der Interventionsgruppe war eine zeitgerechte Erhebung bei andauernder Analgosedierung und Beatmung oder Versterben nicht möglich bzw. aufgrund eines Delirs oder mangelnden Sprachverständnisses nicht verlässlich zu beurteilen.

Eine Patientin aus der Kontrollgruppe berichtete im postoperativen Gespräch über Wahrnehmungen während der Narkose. Sie habe verschiedene Stimmen gehört und erinnerte sich an eine Unterhaltung im OP-Saal. In ihrem Fall gab es während der Narkose keine klinischen Auffälligkeiten wie Husten, Bewegungen, Blutdruck- oder Herzfrequenzanstiege. Die Aufzeichnungen des Narcotrend-Moduls belegen jedoch eine vor dem Schnitt inadäquate Narkosetiefe. Das entsprechende Cerebrogramm ist in Abbildung 9 dargestellt. Dieser Fall ist als Awareness zu betrachten. Sonst berichtete kein Patient, insbesondere auch niemand mit intraoperativen klinischen Auffälligkeiten, von Erinnerungen an die Zeit des Eingriffs.

Insgesamt ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Awarenessereignissen feststellen. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse im Überblick dargestellt.

Intraoperative Aspekte	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Chi ² -Test
Keine Auffälligkeiten, n (%)	47 (75,8)	55 (87,3)	0,346
Narcotrendindex >64, n (%)	8 (12,9)	5 (7,9)	
Motorische Reaktionen, n (%)	6 (9,7)	2 (3,2)	
Vegetative Reaktionen, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)	
Postoperative Aspekte			
Kein Anhalt auf Awareness, n (%)	53 (85,5)	57 (90,5)	0,320
Nicht beurteilbar, n (%)	9 (14,5)	5 (7,9)	
Awareness, n (%)	0 (0)	1 (1,6)	

Tabelle 7: Intra- und postoperative Hinweise auf unzureichende Narkosetiefe

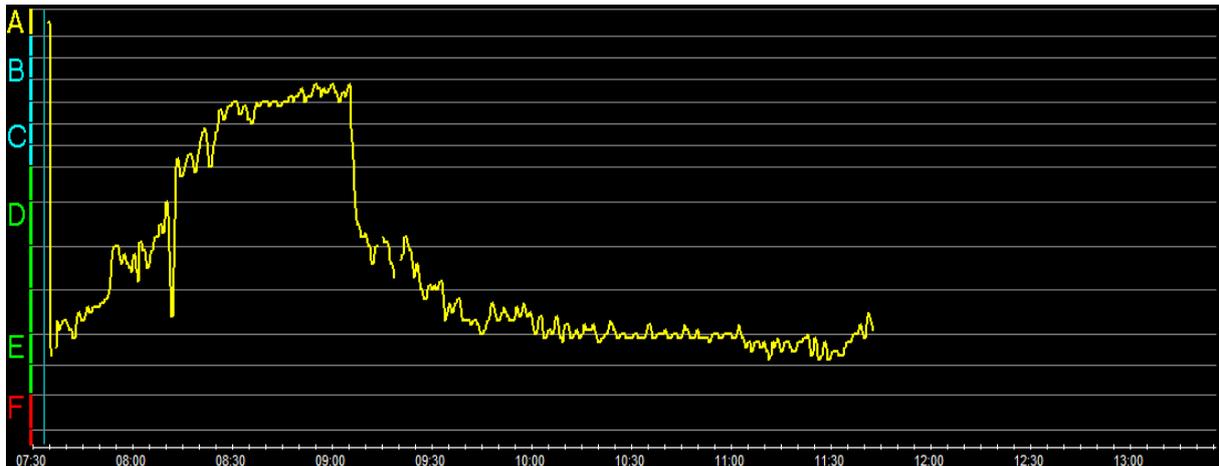


Abbildung 9: Cerebrogramm der Patientin mit intraoperativer Awareness
 Beginn 7:14, Einleitung 7:35, Freigabe 8:00, Schnitt 8:57, Naht 11:39 Uhr

5.4. Weitere Ergebnisse

5.4.1. Anästhetika

Bezüglich der kumulativen Dosen von Propofol und Sufentanil zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung weisen Interventions- und Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede auf (vgl. Tabelle 8). Jedoch war die Dauer von Operation und extrakorporaler Zirkulation in der Interventionsgruppe im Median 15 bzw. 10 Minuten länger. Vergleicht man daher die Dosierungen zu den definierten Analysezeitpunkten, ergeben sich durchaus signifikante Unterschiede.

Kumulative Propofol- und Sufentanildosen	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Mann-Whitney- Test
Einleitungs-dosis Propofol [mg], Median (IQB)	80 (60-100)	80 (60-120)	0,584
Propofol intraoperativ [mg], Median (IQB)	783 (641-971)	812 (668-988)	0,630
Einleitungs-dosis Sufentanil [µg], Median (IQB)	50 (50)	50 (50)	0,459
Sufentanil intraoperativ [µg], Median (IQB)	182 (139-216)	170 (127,5-197,5)	0,187

Tabelle 8: Kumulative Propofol- und Sufentanildosen zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung
 IQB – Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile

Die Narkosen wurden nach intravenöser Einleitung zunächst mittels inhalativem Sevofluran aufrechterhalten. Hier unterschieden sich die MAC-Werte der zwei Gruppen nicht signifikant voneinander (vgl. Tabelle 9).

Sevofluran [MAC] Median (IQB)	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Mann-Whitney- Test
Freigabe	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-0,8)	0,377
Schnitt	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,387
Heparungabe	0,6 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,240

Tabelle 9: Vergleich der intraoperativen MAC-Werte
IQB – Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile

Mit Beginn des Einsatzes der HLM erfolgte die Aufrechterhaltung der Narkose durch kontinuierlich über einen Perfusor appliziertes Propofol. An jedem der elf analysierten Zeitpunkte im Operationsverlauf erhielten die Patienten der Interventionsgruppe geringere Propofoldosierungen als die der Kontrollgruppe. Dabei ließ sich der Medianwert um bis zu 25 Prozent reduzieren. Im Mann-Whitney-Test ist die Differenz an fünf Zeitpunkten signifikant. Eine Übersicht dazu gibt Tabelle 10. Die Unterschiede der Propofoldosierungen über den zeitlichen Verlauf der OP ist in Abbildung 10 dargestellt.

Propofoldosierung [mg/kgKG/h], Median (IQB)	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Mann- Whitney- Test	Reduktion Median
Beginn HLM	3,74 (3,16-4,55)	4,00 (3,41-4,80)	0,218	6,5%
30 min nach Heparungabe	3,86 (3,16-4,29)	4,06 (3,45-4,80)	0,074	4,9%
60 min nach Heparungabe	3,52 (2,86-4,23)	4,05 (3,40-4,80)	0,001	13,1%
90 min nach Heparungabe	3,33 (2,75-4,16) N=56	4,02 (3,37-4,69) N=56	0,001	17,2%
120 min nach Heparungabe	3,11 (2,63-4,00) N=40	3,97 (3,22-4,33) N=29	0,010	21,6%
150 min nach Heparungabe	2,86 (2,53-4,03) N=23	3,53 (3,05-4,10) N=17		19,0%
180 min nach Heparungabe	2,91 (2,62-3,75) N=9	3,33 (2,77-4,17) N=5		12,6%
Ende HLM	3,02 (2,65-3,93)	4,02 (3,39-4,65)	0,001	24,9%
Protamingabe	3,02 (2,65-3,93)	4,00 (3,35-4,78)	0,001	24,5%
OP-Ende	3,00 (2,62-3,63)	3,33 (2,71-3,95)	0,134	9,9%

Tabelle 10: Vergleich der intraoperativen Propofoldosierungen
IQB – Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile

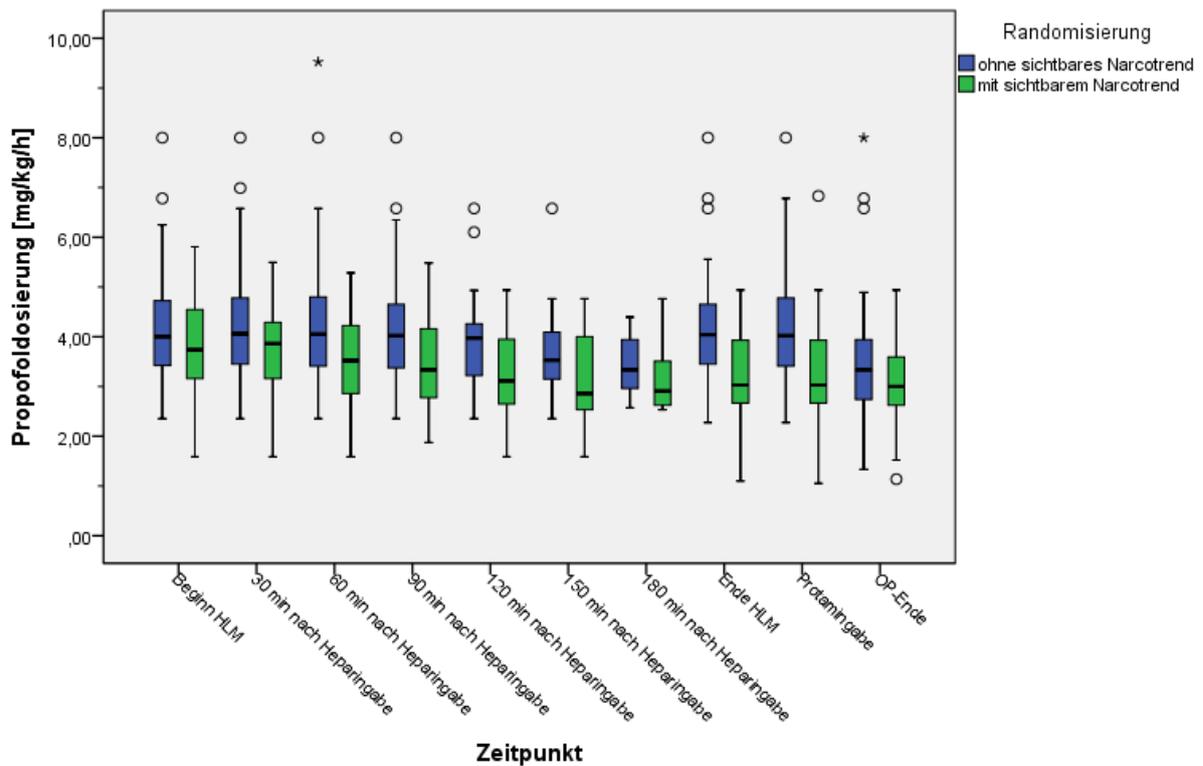


Abbildung 10: Darstellung der Propofoldosierungen über den OP-Verlauf

5.4.2. Narkosetiefe

Durch die intraoperative Verwendung des EEG-Monitorings konnten Unterschiede in der erreichten Narkosetiefe zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Werte der 25., 50. und 75. Perzentilen der Narcotrendindices an den 14 analysierten Zeitpunkten im Operationsverlauf sind in Tabelle 11 aufgeführt. Mit Ausnahme der Messungen „Schnitt“ und „Heparingabe“ sind die Indexwerte der Kontrollgruppe niedriger als die der Interventionsgruppe, was einem tieferen Narkosezustand der Kontrollgruppe entspricht. An 5 von 14 Zeitpunkten sind die Unterschiede in der Narkosetiefe mit p-Werten $<0,05$ statistisch signifikant. Dies betrifft ausschließlich den zeitlich fortgeschrittenen Operationsverlauf ab 60 Minuten nach Heparingabe. Der Verlauf der Narcotrendindices während der Eingriffe ist in Abbildung 11 dargestellt.

Insgesamt wurde jedoch der angestrebte Narcotrendindex-Zielbereich zwischen 37 und 64 in beiden Gruppen größtenteils nicht erreicht. Nur 22,1 Prozent aller Messwerte der Kontrollgruppe liegen im Zielstadium D; in der Interventionsgruppe sind es 26,5 Prozent. Stattdessen liegen jeweils über 70 Prozent aller Messwerte im tiefen Narkosestadium E. Ein Burst-Suppression-Stadium lag in 5,3 Prozent der

Kontrollgruppenwerte und 1,1 Prozent der Interventionsgruppenwerte vor, Indexwerte über 64 in 1,2 bzw. 2,1 Prozent. Den Vergleich der Narcotrend-Stadien zu den betrachteten Zeitpunkten zeigt Tabelle 12.

In 20 Fällen konnte der Narcotrend-Verlauf postoperativ nicht ausgelesen werden. Demnach stehen aus der Kontrollgruppe 43 Datensätze zu den Narcotrendindices für die Auswertung zur Verfügung.

Narcotrend-Index, Median (IQB)	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Mann-Whitney- Test
Intubation	31 (29-37)	31 (26-34) N=36	0,077
Freigabe	37 (34-44)	35 (31-41) N=41	0,066
Schnitt	38 (33-44)	40 (35-46) N=42	0,320
Heparingabe	37 (33-43)	38 (35-48) N=43	0,303
Beginn HLM	35 (31-40)	34 (16-38) N=43	0,137
30 min nach Heparingabe	31 (26-33)	30 (25-35) N=43	0,888
60 min nach Heparingabe	30 (26-33)	26 (23-29) N=42	0,009
90 min nach Heparingabe	28 (24-30) N=56	25 (21-30) N=37	0,129
120 min nach Heparingabe	26 (24-32) N=40	24 (21-29) N=21	0,036
150 min nach Heparingabe	30 (25-33) N=23	21 (14-25) N=12	0,001
180 min nach Heparingabe	29 (24-33) N=9	22 N=3	
Ende HLM	27 (25-31) N=55	25 (22-32) N=43	0,099
Protamingabe	28 (25-33) N=57	25 (22-29) N=42	0,002
OP-Ende	29 (26-35) N=54	26 (20-32) N=41	0,013

Tabelle 11: Vergleich der intraoperativen Narcotrendindices
IQB – Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile

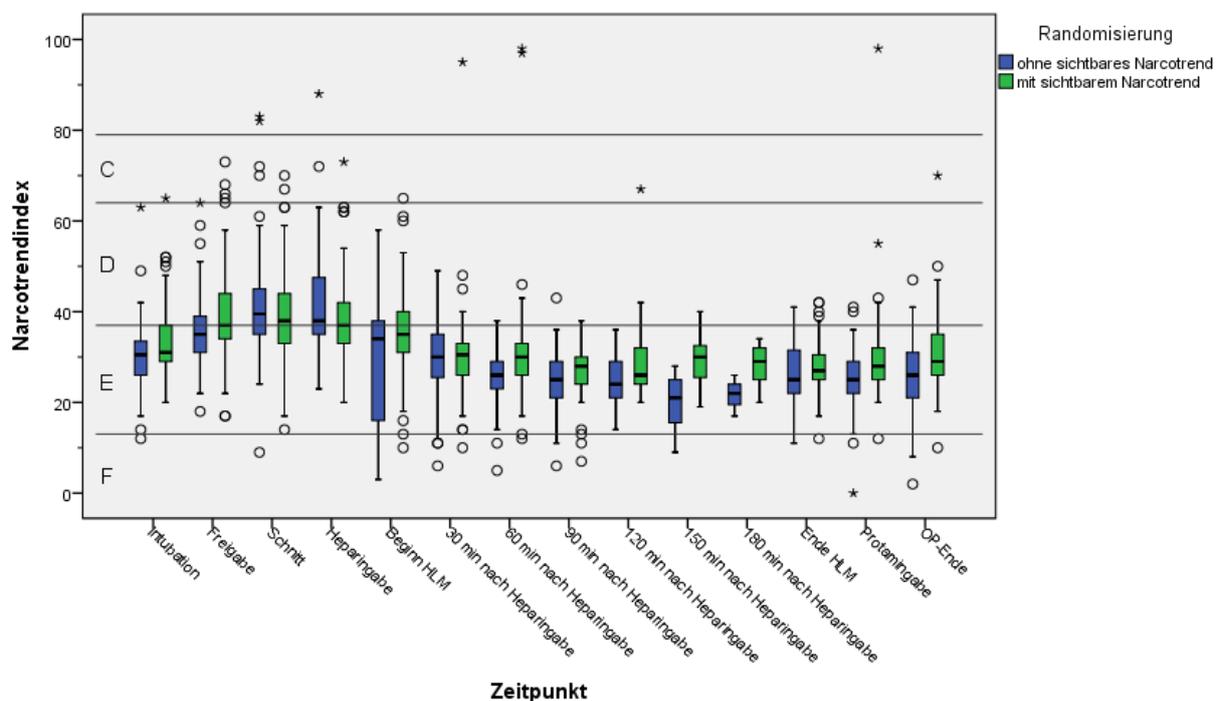


Abbildung 11: Darstellung der Narcotrendindices über den OP-Verlauf

Narcotrend-Stadien n (%)	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=36	Signifikanz (p) Chi ² -Test
Intubation - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	0 (0) 44 (71,0) 17 (27,4) 1 (1,6)	1 (2,8) 30 (83,3) 5 (13,9) 0 (0)	0,202
Freigabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	0 (0) 25 (40,3) 33 (53,2) 4 (6,4)	0 (0) 26 (63,4) 15 (36,6) 0 (0)	0,034
Schnitt - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	0 (0) 24 (38,7) 36 (58,1) 2 (3,2)	1 (2,4) 13 (31,0) 24 (57,1) 4 (9,5)	0,305
Heparin-gabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	0 (0) 28 (45,2) 33 (53,2) 1 (1,6)	0 (0) 16 (37,2) 25 (58,1) 2 (4,7)	0,518
Beginn HLM - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	1 (1,6) 36 (58,1) 24 (38,7) 1 (1,6)	8 (18,6) 17 (39,5) 18 (41) 0 (0)	0,012
30 min nach Heparin-gabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	1 (1,6) 52 (83,9) 8 (12,9) 1 (1,6)	4 (9,3) 31 (72,1) 8 (18,6) 0 (0)	0,184
60 min nach Heparin-gabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	1 (1,6) 53 (85,5) 6 (9,7) 2 (3,2)	2 (4,8) 38 (90,5) 2 (4,8) 0 (0)	0,380
90 min nach Heparin-gabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	2 (3,6) 49 (87,5) 5 (8,9) 0 (0)	N=56 2 (5,4) 34 (91,9) 1 (2,7) 0 (0)	N=37 0,458
120 min nach Heparin-gabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	0 (0) 34 (0,85) 5 (12,5) 1 (2,5)	N=40 0 (0) 21 (100) 0 (0) 0 (0)	N=21 0,174
150 min nach Heparin-gabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	0 (0) 19 (82,6) 4 (17,4) 0 (0)	N=23 2 (16,7) 10 (83,3) 0 (0) 0 (0)	N=12 0,052
180 min nach Heparin-gabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	0 (0) 9 (100) 0 (0) 0 (0)	N=9 0 (0) 3 (100) 0 (0) 0 (0)	N=3
Ende HLM - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	1 (1,8) 49 (89,1) 5 (9,1) 0 (0)	N=55 1 (2,3) 39 (90,7) 3 (7,0) 0	N=43 0,919
Protamin-gabe - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	1 (1,8) 47 (82,5) 8 (14,0) 1 (1,8)	N=57 2 (4,8) 38 (90,5) 2 (4,8) 0 (0)	N=42 0,296
OP-Ende - F 0-12 - E 13-36 - D 37-64 - >D	1 (1,9) 43 (79,6) 9 (16,7) 1 (1,9)	N=54 3 (7,3) 33 (80,5) 5 (12,2) 0 (0)	N=41 0,435

Tabelle 12: Vergleich der intraoperativen Narcotrend-Stadien

Es konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen Narcotrendindex und Noradrenalinindosis nachgewiesen werden. Niedrigere EEG-Indexwerte gingen mit einem höherem Vasopressorbedarf einher ($r = -0,235$, $p = 0,015$). Ebenso korrelierte der Narcotrend-Mittelwert signifikant mit Alter und EuroScore der Patienten ($r = -0,323$, $p = 0,001$ sowie $r = -0,345$, $p < 0,001$).

5.4.3. Antihypertensiva

Ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe besteht in der Häufigkeit der intraoperativen Verabreichung von Urapidil zur Behandlung von hypertensiven Kreislaufzuständen. Dies war insbesondere zur Kanülierung der Aorta vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation notwendig, wofür ein systolischer Blutdruck unter 100 mmHg angestrebt wurde. In der Kontrollgruppe war dies bei zwölf Patienten nötig, in der Interventionsgruppe hingegen erhielten 24 Patienten Urapidil ($p = 0,015$ im Chi-Quadrat-Test). Auch Glyceroltrinitrat wurde in der Interventionsgruppe häufiger verabreicht (drei Patienten) als in der Kontrollgruppe (kein Patient). Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,77 im Chi-Quadrat-Test jedoch nicht als signifikant zu betrachten (vgl. Tabelle 13).

Antihypertensiva	Interventionsgruppe N=62	Kontrollgruppe N=63	Signifikanz (p) Chi ² -Test
Urapidil erhalten, n (%)	24 (38,7)	12 (19,0)	0,015
Glyceroltrinitrat erhalten, n (%)	3 (4,8)	0 (0)	0,077

Tabelle 13: Intraoperativer Gebrauch von Antihypertensiva

5.4.4. Mortalität

Von den 63 Patienten der Kontrollgruppe sind vier Patienten auf der Intensivstation verstorben; zwei am dritten sowie am 26. und 32. postoperativen Tag. In der Interventionsgruppe ist während des Krankenhausaufenthalts kein Todesfall aufgetreten. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,044 im Chi-Quadrat-Test als statistisch signifikant zu werten. Einen Überblick über die Todesfälle gibt Tabelle 14.

Signifikante Unterschiede zwischen den Verstorbenen und den überlebenden Patienten lassen sich bezüglich des intraoperativen Noradrenalinbedarfs (Median 15,59 µg/kg, IQB 25-75. Perzentile 8,10-21,40 µg/kg vs. Median der Gesamtkohorte 4,37 µg/kg, IQB 25-75. Perzentile 1,72-8,11 µg/kg, $p = 0,013$) und des postoperativen

Noradrenalinbedarfs 6 bzw. 12 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (Median 0,081 bzw. 0,096 µg/kg/min vs. 0 µg/kg/min, p=0,005) feststellen. Die Mittelwerte der aufgezeichneten Narcotrendindices der Verstorbenen lagen bei 20, 26 und 29 und unterscheiden sich damit signifikant von den überlebenden Patienten (Median 31, p=0,042). Postoperativ wurde eine deutlich verlängerte Extubationszeit (p=0,003) sowie eine signifikant geringere Urinausfuhr dokumentiert (Median 6h 300ml, IQB 25.-75. Perzentile 165-420ml vs. Median 830ml, IQB 25.-75. Perzentile 575-1165ml, p=0,004; Median 12h 685ml, IQB 25.-75. Perzentile 290-795ml vs. Median 1290ml, IQB 25.-75. Perzentile 975-1685ml, p=0,005).

Fall 1	Alter, Geschlecht, EuroScore	80 Jahre, männlich, 13
	Operation	Aortocoronarer Venenbypass, Mitralklappenersatz
	Intraoperativer Noradrenalinbedarf	13,3 µg/kg
	Tage Intensivstation	26
	Besonderheiten	Niedrigster Narcotrendindex 13, Postoperatives Delir
	Todesursache	Comfort Care bei Ablehnung Tracheotomie bei schwerer COPD, Wundinfektion
Fall 2	Alter, Geschlecht, EuroScore	82 Jahre, männlich, 7
	Operation	Aortocoronarer Venenbypass, Kryoablation, Mitralklappenersatz, Trikuspidalklappenrekonstruktion
	Intraoperativer Noradrenalinbedarf	17,9 µg/kg
	Tage Intensivstation	3
	Besonderheiten	Intraoperativ größtenteils Narcotrend-Stadium F, niedrigster Index 2, postoperativ oligurisch
	Todesursache	Pericardtamponade, Low cardiac output syndrome mit ECMO-Therapie
Fall 3	Alter, Geschlecht, EuroScore	65 Jahre, männlich, 5
	Operation	Minimalinvasive Trikuspidalklappenrekonstruktion
	Intraoperativer Noradrenalinbedarf	22,6 µg/kg
	Tage Intensivstation	32
	Besonderheiten	Keine Narcotrendaufzeichnung erfolgt; postoperativ oligurisch, Extubationszeit 6 Tage
	Todesursache	Multiorganversagen
Fall 4	Alter, Geschlecht, EuroScore	60 Jahre, weiblich, 6
	Operation	Trikuspidalklappenersatz (Re-OP)
	Intraoperativer Noradrenalinbedarf	6,4 µg/kg
	Tage Intensivstation	3
	Besonderheiten	Extubationszeit 17h
	Todesursache	Rezidivierende Hämatothoraces, Multiorganversagen bei Darmischämie

Tabelle 14: Übersicht über die Todesfälle innerhalb der NarcoHeart-Studie

6. Diskussion

6.1. Primärer Endpunkt – Katecholaminbedarf

In der NarcoHeart-Studie konnte gezeigt werden, dass der Katecholaminbedarf bei kardiochirurgischen Eingriffen an der HLM durch die intraoperative Verwendung eines EEG-Monitorings signifikant verringert wird. Die Patienten, deren Narkosetiefe durch das Narcotrend-Monitoring überwacht wurde, erhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe insgesamt etwa 40 Prozent weniger Noradrenalin während der gesamten Operation, um einen mittleren arteriellen Zielblutdruck von 65 bis 85 mmHg zu erreichen. Besonders zu den Zeitpunkten im fortgeschrittenen OP-Verlauf ist die Differenz groß. Zum Abgang von der HLM bis zum OP-Ende ließ sich eine Reduktion der medianen Noradrenalinindosierungen von jeweils deutlich über 50 Prozent nachweisen. Auch für die ersten postoperativen Stunden auf der Intensivstation konnte bei den Patienten der Interventionsgruppe ein geringerer Noradrenalinbedarf festgestellt werden.

Das Ergebnis lässt sich mit den Resultaten einer Hamburger Studie zum Einfluss des EEG-Monitorings bei Operationen an der HLM vereinbaren. Hier konnte durch die Verwendung des BIS-Monitors und eine entsprechende Anpassung der mit Sevofluran geführten Narkose eine Reduktion des Noradrenalinbedarfs um fast 70 Prozent erreicht werden. Dabei wurde eine positive Korrelation zwischen Noradrenalinbedarf und kumulativer Sevofluran-Plasmakonzentration festgestellt. Trotz der deutlich geringeren Unterstützung durch Vasopressoren hatten die Patienten der BIS-Gruppe signifikant höhere mittlere arterielle Blutdruckwerte. Der beobachtete Zusammenhang von Noradrenalinbedarf und Sevofluran-Plasmakonzentration ist klar auf die dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung des Anästhetikums und die darauf entsprechend erfolgende Vasopressortherapie zurückzuführen. Die Sevofluran-Plasmakonzentration wurde durch Anwendung des EEG-Monitorings etwa halbiert (Nitzschke et al. 2014).

In der NarcoHeart-Studie konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem intraoperativen Gesamtnoradrenalinbedarf und der Gesamtdosis des Hypnotikums Propofol nachgewiesen werden. Dennoch ist festzuhalten, dass die Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl kumulativ als auch zu den ausgewerteten Zeitpunkten weniger Propofol erhielten. Bezüglich der MAC-Werte während der inhalativen Anästhesie mit Sevofluran vor Beginn des extrakorporalen

Kreislaufs gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Dennoch konnte bereits zum Zeitpunkt „Schnitt“, an dem die Narkose bei allen Patienten noch inhalativ erfolgte, ein signifikant geringerer Noradrenalinbedarf unter prozessiertem EEG-Monitoring festgestellt werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der gleiche MAC-Wert für eine gewisse Spanne von Narkosegaskonzentrationen angegeben wird. Es ist also durchaus möglich, beim gleichen MAC-Wert unterschiedliche kreislaurelevante Narkosegaskonzentrationen zu haben, wenn auch nur in geringem Maße.

Für den unmittelbar postoperativen Verlauf konnte jedoch tatsächlich eine Korrelation zwischen Noradrenalin- und Propofoldosis festgestellt werden: Die Noradrenalinosis zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation war umso höher, je mehr Propofol die Patienten intraoperativ erhalten hatten. Möglicherweise kam dieser verzögerte hämodynamische Effekt durch eine verstärkte Kumulation des Propofols nach der Dauerinfusion mit höherer Dosierung über längere Zeit zustande. Ebenso kann sich eine intraoperativ begonnene Mikrozirkulationsstörung durch höhere Propofoldosen mit der Zeit verstärken und sich auch verzögert in einem erhöhten Vasopressorbedarf geäußert haben.

Der Vasopressorbedarf korrelierte signifikant mit dem Mittelwert der Narcotrendindices über den OP-Verlauf. Offensichtlich ging also eine zunehmende Narkosetiefe mit hämodynamischen Auswirkungen einher, die eine vermehrte Unterstützung durch Vasopressoren erforderten. Dass kardiochirurgische Eingriffe in tieferer Narkose mehr Noradrenalin erforderten, konnte bereits durch Verwendung des BIS-Monitors gezeigt werden (Bauer et al. 2004). Dieser Effekt kann auf erhöhte Anästhetikadosen zurückzuführen sein, die neben einem stärkeren Einfluss auf das zentrale Nervensystem auch ausgeprägtere hämodynamische Auswirkungen mit sich bringen. Diese beiden Wirkungen der Anästhetika auf Bewusstsein und Hämodynamik gehen oft eng miteinander einher – je tiefer die Narkose, desto ausgeprägter die Kreislaufdepression. Andererseits gibt es Patienten, die bereits auf geringe Mengen hypnotischer Medikamente mit niedrigen EEG-Indices und einem massiven Blutdruckabfall empfindlich reagieren. Dieses Phänomen wird in der Literatur als „Triple-low-Status“ beschrieben und scheint mit einer erhöhten Mortalität assoziiert zu sein (Sessler et al. 2012, Willingham et al. 2015, Cheng et al. 2016).

Die besondere Herausforderung des Kreislaufmanagements bei älteren, multipel vorerkrankten Patienten unterstreichen die positiven Korrelationen des Noradrenalinbedarfs mit dem jeweiligen Alter und EuroScore. Je älter und kränker die Patienten, desto intensiver mussten hämodynamische Auswirkungen der Narkose behandelt werden. Ebenso fiel eine Assoziation zwischen dem intraoperativen Noradrenalinbedarf und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation auf. Dies spricht für länger andauernde Auswirkungen einer intraoperativen Kreislaufinstabilität und die potenzielle Bedeutung von Maßnahmen, die die Hämodynamik möglichst wenig stören und den Katecholamingebrauch vermindern.

Bei der Betrachtung der absolut verabreichten Noradrenalinmengen in der NarcoHeart-Studie ist festzuhalten, dass es sich insgesamt um relativ geringe bis moderate Dosierungen handelt. In der Studie von Nitzsche wurde in der Kontrollgruppe ein kumulativer Noradrenalinbedarf von 16,93 µg/kgKG erfasst, um einen arteriellen Mitteldruck von 50-60 mmHg aufrechtzuerhalten. Das EEG-Monitoring führte zu einer Dosisreduktion auf 5,84 µg/kgKG. Dieser Wert ist vergleichbar mit den hier beschriebenen Zahlen. Anzumerken ist, dass die Kontrollgruppe in der Studie von Nitzsche permanent eine festgelegte inspiratorische Sevoflurankonzentration von 1,8 Volumenprozent erhielt und keine Änderung nach klinischen Gesichtspunkten stattfand (Nitzschke et al. 2014), also auch keine Reduktion des Sevoflurans bei zunehmendem Vasopressorbedarf. In der NarcoHeart-Studie waren hingegen über die Hälfte der Patienten mit Neuromonitoring zu allen betrachteten OP-Zeitpunkten bis zum Abgang von der HLM überhaupt nicht katecholaminpflichtig. Die höchsten Noradrenalin Dosen wurden in beiden Gruppen postoperativ bei der Aufnahme auf die Intensivstation verzeichnet. Hier benötigten unter der postoperativ fortgeführten Analgosedierung und Beatmung jeweils über 80 Prozent der Patienten eine kontinuierliche Vasopressortherapie. Innerhalb der ersten Stunden nach der Aufnahme konnte beim größten Teil der Patienten mit der Extubation auch die Kreislaufunterstützung reduziert werden, sodass nach zwölf Stunden nur noch jeweils etwa ein Viertel der Patienten noradrenalinpflichtig war.

Auch wenn die Vasopressortherapie überwiegend im gemäßigten bis unteren Dosisbereich erfolgen konnte, ist eine weitere Reduktion des Katecholamingebrauchs ein erstrebenswertes Ergebnis. Insbesondere die wenigen „Ausreißer“ am oberen Rand der Normalverteilung mit einem länger andauernden Noradrenalinbedarf von

mehr als 0,1 µg/kg/min, für die eine ungünstigere Prognose belegt ist (Weis et al. 2006; Gomes et al. 2007, vgl. 2.5.), könnten möglicherweise relevant von Behandlungsformen profitieren, die eine bessere Kreislaufstabilität erreichen.

Als Limitation der Aussagekraft muss die fehlende direkte Betrachtung des arteriellen Blutdrucks angesehen werden. Für die Studie wurde ein Zielbereich von 65 bis 85 mmHg für den mittleren arteriellen Blutdruck vorgegeben, um eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten. Das Einhalten dieser Vorgabe wurde nicht kontrolliert. Es ist allerdings davon auszugehen, dass bei signifikant häufigeren oder ausgeprägteren Hypotonien durch die geringe Noradrenalinosis in der Interventionsgruppe möglicherweise vermehrt typische Komplikationen wie akutes Nierenversagen und eine erhöhte Mortalität aufgetreten wären, die in verschiedenen Studien als Folgen intraoperativer Hypotonie bei kardiochirurgischen Patienten identifiziert wurden (Reich et al. 1999, Aronson et al. 2013, Haase-Fielitz et al. 2017). Dies war nicht der Fall; stattdessen ist sogar eine signifikant geringere Mortalität in der Interventionsgruppe aufgefallen (vgl. 5.4.5.). Weiterhin gibt es zwischen den Gruppen Unterschiede bezüglich der Notwendigkeit einer intraoperativen antihypertensiven Therapie, die besonders zum Zeitpunkt der aortalen Kanülierung für einen höheren mittleren arteriellen Blutdruck in der Interventionsgruppe sprechen (vgl. 5.4.3.). Die Ergebnisse zum Gebrauch von Noradrenalin und Antihypertensiva ähneln zudem deutlich denen der bereits erwähnten Studie von Nitzsche et al., die den Blutdruck während des Eingriffs direkt erfasste und analysierte. In der dortigen Betrachtung war der mediane arterielle Mitteldruck in der Interventionsgruppe stets höher als in der Kontrollgruppe, zu acht von zwölf analysierten intraoperativen Zeitpunkten war die Differenz statistisch signifikant (Nitzschke et al. 2014). Insgesamt gibt es daher keinen Hinweis darauf, dass die Blutdruckwerte durch die reduzierte Vasopressorgabe in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe bzw. nicht im Zielbereich gewesen wären. Ob der arterielle Mitteldruck höher oder vergleichbar zur Kontrollgruppe war, spielt für die Aussagekraft der Studie, dass durch das prozessierte EEG-Monitoring eine deutliche Reduktion des Katecholaminbedarfs in kardiochirurgischen Patienten zu erreichen ist, eine untergeordnete Rolle.

Wie bereits erwähnt ist der Einsatz von Vasopressoren bei richtiger Indikation eine sinnvolle und angemessene Therapie. Ein wichtiger Aspekt des Kreislaufmanagements ist es jedoch, Ursachen für einen besonders hohen Bedarf, der

weitere Komplikationen mit sich bringen kann, zu identifizieren und nach Möglichkeit zu vermeiden. So können eine stabilere Hämodynamik und ein komplikationsärmerer postoperativer Verlauf erreicht werden. Ein Ansatz dafür ist die Anwendung einer intraoperativen EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung, die in der NarcoHeart-Studie durch eine individualisierte Narkoseführung zu einer deutlichen Senkung des intraoperativen Noradrenalinbedarfs führte.

6.2. Sekundäre Endpunkte

6.2.1. Volumentherapie

Bezüglich des Volumenmanagements sind keine signifikanten Unterschiede aufgefallen. Beide Gruppen erhielten zur Flüssigkeitssubstitution während des Eingriffs und in den ersten zwölf Stunden auf der Intensivstation fast die identischen Mengen kristalloide Vollelektrolytlösung. Hierzu wurden intraoperative Flüssigkeitsverluste durch Blutungen und Verdunstung sowie zusätzlicher Volumenbedarf abgeschätzt, wobei zur Orientierung meist Standardvorgaben, das Körpergewicht und der klinische Eindruck der Kreislaufsituation herangezogen werden. In der HLM-Bilanz zeigen sich hingegen Unterschiede, wenn auch bei großer Streubreite ohne Signifikanz: Hier musste bei den Patienten der Interventionsgruppe weniger Volumen substituiert werden, um eine ausreichende Füllung der Maschine bzw. eine Normovolämie zum Abgang von der HLM zu gewährleisten. Die Bilanz der HLM ist als vergleichsweise objektive Beurteilungsmöglichkeit der Volumensituation des Patienten zu werten. Änderungen des intravasalen Volumens werden im Reservoir der HLM sofort ersichtlich (Schmid und Philipp 2011). Bei Hypovolämie zum Abgang von der HLM wird zudem Restvolumen aus der Maschine gegeben (Heck et al. 2017). Die entsprechende ständige Regulierung und Anpassung der Volumenverhältnisse durch Zugabe oder Entzug ist Aufgabe eines Kardiotechnikers, der nicht über die Randomisierung informiert war. So ergibt sich für jeden Patienten eine individuelle Volumenbilanz mit einer dementsprechend großen Streuung der Werte.

Bei beiden Aspekten der Volumentherapie fällt auf, dass die höchsten Werte jeweils in der Kontrollgruppe zu finden sind: HLM-Bilanzen von mehr als +2.500ml (bis Maximum 4.618 ml) wurden für sieben Patienten dokumentiert, alle aus der Kontrollgruppe. 16 Patienten erhielten über 2.500 ml Kristalloidlösung infundiert, davon zehn aus der

Kontrollgruppe. Die drei höchsten Infusionsvolumina (4.200, 4.260 und 5.000 ml) sind ebenfalls der Kontrollgruppe zuzuordnen. Da die beiden betrachteten Größen statistisch nur schwach miteinander korrelieren, lohnt sich ein Blick auf die Verrechnung beider Werte zu einer Gesamtbilanz. Hier zeigt sich ein ähnliches Bild: Von den 17 Patienten, die eine Bilanz von mindestens +4.000 ml hatten, waren zwölf in der Kontrollgruppe. Sechs Bilanzen lagen über +5.000 ml (5.042 bis 7.618 ml), diese sind ausschließlich der Kontrollgruppe zuzuordnen. In den Bereichen niedriger bis negativer Volumenbilanzen ist hingegen kein Unterschied zwischen den Gruppen zu finden. Insbesondere Negativbilanzierungen waren vor allem durch die Art des operativen Eingriffs, nämlich vorrangig Rekonstruktionen der Trikuspidalklappe, bedingt.

Die niedrigeren Bilanzen der Patienten der Interventionsgruppe und die geringeren Maximalwerte des Volumenersatzes können als ein weiterer Hinweis auf eine etwas stabilere Kreislaufsituation während der Narkose aufgefasst werden. Insbesondere die Fälle massiver Vasoplegie mit besonders hohem Volumenbedarf konnten offensichtlich vermindert werden. Dazu passt, dass sowohl das intraoperativ infundierte Volumen als auch die HLM-Bilanz signifikant mit der erhaltenen Gesamtmenge Propofol korrelieren, die ja durch das EEG-Monitoring verringert werden konnte. Dagegen spricht jedoch, dass keine Assoziation mit den Narcotrendindices nachgewiesen werden konnte.

Zum Einfluss der EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung auf das Volumenmanagement in kardiochirurgischen Patienten liegen aktuell keine gezielten Untersuchungen vor. Auch in Studien zu anderen primären Endpunkten ist der Aspekt der Volumentherapie als Nebenbetrachtung nicht aufgeführt. Bidd führt allerdings die Bedeutung des Neuromonitorings als Zusatz zum hämodynamischen Monitoring für die Kreislauftherapie bei Hochrisikopatienten aus. Einer inadäquaten Narkosetiefe als wichtige Ursache für eine therapiepflichtige intraoperative Hypotonie entgegenzuwirken, erscheine sinnvoller, als stattdessen ausschließlich mit Katecholaminen und großen Mengen Volumenersatz zu behandeln. So könnten der perioperative Umfang von Katecholamin- und Volumenbedarf verringert und damit verbundene Komplikationen möglicherweise vermindert werden (Bidd et al. 2013).

6.2.2. Extubationszeit

In der NarcoHeart-Studie wurde die Dauer der postoperativen Analgosedierung und invasiven Beatmung durch die Verwendung des EEG-Monitorings nicht signifikant verkürzt. Der Zeitpunkt der Extubation lag im Ermessen des behandelnden Personals der Intensivstation, auf die die Patienten aus dem OP verlegt wurden. Es fand keine Information über die Randomisierung innerhalb der Studie statt. Ebenso wurden keine speziellen Parameter als Extubationsvoraussetzungen im Studienprotokoll definiert.

Signifikant kürzere Aufwach- und Extubationszeiten unter prozessiertem EEG-Monitoring, verbunden mit einer zügigeren Verlegung aus dem Aufwachraum, konnten für nicht kardiochirurgische Patienten bereits in großen Metaanalysen belegt werden (Punjasawadwong et al. 2014, Oliveira et al. 2017, Chiang et al. 2018). Leslie berichtet, dass neben dem Einsatz eines EEG-Monitors auch das weibliche Geschlecht, ein niedriger ASA-Status und kurze Narkosezeiten die Aufwachzeiten nach Allgemeinanästhesie verringern und die Verlegung aus dem Aufwachraum beschleunigen. Eine zügigere Extubation bei postoperativ intensivtherapiepflichtigen Patienten konnte hingegen nicht belegt werden (Leslie et al. 2005). Für herzchirurgische Eingriffe unter Inhalationsanästhesie konnte durch die Verwendung des BIS-Monitorings im Vergleich zur Orientierung am MAC-Wert in mehreren Studien keine signifikante Verminderung der Zeit bis zur Extubation festgestellt werden (Villafranca et al. 2013, Vance et al. 2014). Für die intravenös geführte Narkose, wie sie hier zur Anwendung kam und bei der die Einschätzung der Narkosetiefe ohne Neuromonitoring bekanntermaßen erschwert ist, liegen leider keine vergleichbaren Studien vor.

Aus einem Zentrum in Peking werden als Faktoren für die Notwendigkeit einer verlängerten Nachbeatmung nach herzchirurgischen Eingriffen unter anderem der Bedarf an Inotropika und Vasopressoren sowie Störungen des Volumenstatus genannt, dazu Alter, Tiefe der Hypothermie, Gerinnungs- und Leberwerte. Längere Nachbeatmung ist mit höherer Morbidität und Mortalität und assoziiert (Luo et al. 2019). Dementsprechend ist die Extubationszeit unter anderem wegen des Zusammenhangs mit der Länge der postoperativen Intensivtherapie von Interesse (vgl. 2.7.). Auch in der NarcoHeart-Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen Extubationszeit und Dauer des Intensivaufenthalts gefunden werden, auch wenn beide Punkte nicht durch die intraoperative Narkosetiefe beeinflusst wurden.

Insgesamt scheint durch das prozessierte EEG-Monitoring eine Verkürzung der Aufwach- und Extubationszeiten möglich zu sein, wenn auch in eher geringem Ausmaß und in Abhängigkeit von Patientenkollektiven und Narkoseverfahren. Für kardiochirurgische Eingriffe unter Anwendung der HLM konnte hier keine Verkürzung der Dauer bis zur Extubation nachgewiesen werden. Anzumerken ist jedoch, dass das Neuromonitoring nur intraoperativ bis zur Verlegung auf die Intensivstation angewendet wurde. Die zunächst fortgeführte Analgosedierung wurde damit nicht mehr überwacht. Auch die dabei verabreichten Sedativa wurden nicht in der Analyse betrachtet.

6.2.3. Postoperatives Delir

Bezüglich des Auftretens eines postoperativen Delirs gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Insgesamt lag die Inzidenz mit 27 von 125 Fällen bei 21,6 Prozent. In der Kontrollgruppe gab es vier Patienten, die aufgrund des frühzeitigen Versterbens oder Komplikationen mit lang andauernder Beatmungspflichtigkeit und Analgosedierung nicht im zeitlichen Rahmen des Studienprotokolls beurteilbar waren.

Patienten mit nach dem CAM-ICU-Score diagnostiziertem postoperativen Delir waren signifikant älter, hatten einen höheren EuroScore und wurden später extubiert. Die Behandlungsdauern auf der Intensivstation und im Krankenhaus waren signifikant verlängert gegenüber den Patienten, die postoperativ kein Delir entwickelten.

Ein höheres Alter und ausgeprägtere Morbidität sind als vorbestehende Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs bekannt (Hirsch et al. 2015, Brown et al. 2016, O'Neal und Shaw 2016), ebenso ist die Assoziation mit der längeren Nachbeatmungszeit beschrieben (Plaschke et al. 2010). Auch die verlängerte Aufenthaltszeit auf der Intensivstation und insgesamt im Krankenhaus sowie das Auftreten weiterer Komplikationen und Erkrankungen, verbunden mit deutlich gesteigerten Behandlungskosten und einer höheren Mortalität, scheinen generelle Folgen von Delirzuständen zu sein (Brown et al. 2016, Nishimura et al. 2016, Rudiger et al. 2016).

In der NarcoHeart-Studie hatten die Dauer der Operation und des extrakorporalen Kreislaufs sowie auch die intraoperativ erhaltene Menge Noradrenalin keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs. In anderen Studien werden hingegen eine lange OP-

Zeit als prädisponierender Faktor genannt (Radtke et al. 2013, Hirsch et al. 2015); Wesselink beschreibt eine deutliche Assoziation mit der intraoperativen Abhängigkeit von Vasopressoren (Wesselink et al. 2015). Bezüglich der Geschlechterverteilung unterschieden sich die Patienten mit und ohne Delir nicht voneinander. Zu diesem Punkt werden in der Literatur wenige Ergebnisse berichtet, lediglich Hirsch fand eine höhere Inzidenz bei Frauen (Hirsch et al. 2015).

Ein interessanter Aspekt ist der Einfluss der Narkosetiefe auf die Entstehung eines Delirs. Die NarcoHeart-Studie konnte keine Unterschiede hinsichtlich der Narcotrendindices zwischen den Patienten mit und ohne postoperativem Delir feststellen. Auch das Vorkommen von Phasen im Burst-suppression-Stadium ging nicht mit einer erhöhten Delirinzidenz einher. In der Literatur werden dazu verschiedene Ergebnisse berichtet. Die Assoziation einer längeren Burst suppression mit einer erhöhten Delirrate konnte für kardiochirurgische Patienten nachgewiesen werden (Soehle et al. 2015). Gegenüber einer Orientierung am MAC-Wert ist durch die Verwendung des BIS-Monitors für Eingriffe in der Herz- und Thoraxchirurgie eine Verminderung der Delirrate von 28 auf 18,8 Prozent beschrieben worden (Whitlock et al. 2014). Chan konnte bei nicht kardiochirurgischen Eingriffen durch das prozessierte EEG-Monitoring die postoperative Delirinzidenz signifikant von 24,1 auf 15,6 Prozent senken (Chan et al. 2013). Ein ähnliches Ergebnis findet sich bei Radtke mit einer Reduktion der Inzidenz von 21,4 auf 16,7 Prozent, ebenfalls mithilfe des BIS-Monitors. Hier stellte sich der Anteil von Episoden mit BIS-Werten unter 20 als unabhängiger signifikanter prädiktiver Faktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs heraus (Radtke et al. 2013). Eine Metaanalyse zu Fällen außerhalb der Kardio- und Neurochirurgie fand moderate Evidenz, dass eine durch EEG-Prozessierung optimierte Narkoseführung die Delirrate unter Patienten über 60 Jahren vermindert (Punjasawadwong et al. 2018). An anderer Stelle wird geschrieben, dass EEG-Monitore die Delirinzidenz nicht senken könnten, aber in der Lage wären, besonders empfindliche Patienten mit einem geringen Anästhetikabedarf zu identifizieren. Diese hätten ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung eines Delirs (O'Neal und Shaw 2016).

Die NarcoHeart-Studie war nicht auf die Senkung der Delirinzidenz in kardiochirurgischen Patienten gepowert und konnte die berichteten Ergebnisse nicht nachvollziehen. Dennoch scheint das prozessierte EEG-Monitoring durchaus in der

Lage zu sein, durch die Detektion und Vermeidung einer unangemessenen Narkosetiefe die Inzidenz des postoperativen Delirs nach kardiochirurgischen Eingriffen senken zu können. Dies ist von Bedeutung, um delirassozierte Erkrankungen und Komplikationen, die Dauer und Intensität der Krankenhausbehandlung und schlussendlich auch die Mortalität nach derartigen Operationen zu vermindern und so das Outcome der Patienten zu verbessern.

6.2.4. Flache Narkose und Awareness

Während der Eingriffe im Rahmen der Studie wurden mehrfach Narcotrendindices oberhalb des Zielbereichs von 37 bis 64 sowie klinische Hinweise auf eine zu flache Narkose dokumentiert. Darunter zählen sowohl motorische Reaktionen wie Husten, Pressen, Atem- und Abwehrbewegungen als auch vegetative Reaktionen wie Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg, Schwitzen und Tränenfluss. Hohe Narcotrendindices und klinische Auffälligkeiten traten nicht signifikant häufiger in der Interventionsgruppe mit an das EEG-Monitoring angepasster Narkoseführung auf. In keinem der Fälle wurden intraoperative Auffälligkeiten von den Patienten nach dem Eingriff erinnert oder zogen anderweitige Folgen mit sich.

Interessant ist die geringe Assoziation von hohen Narcotrendindices und klinischen Auffälligkeiten. EEG-Werte von über 80 waren einigen Patienten trotz umfassenden Monitorings nicht anzumerken, andere zeigten motorische und vegetative Reaktionen bei Indexwerten im Zielbereich. Nur in einem Fall waren Spontanbewegungen zum OP-Beginn mit Narcotrendindices über 80 assoziiert. Bei zwei Patienten spiegelten sich Indexanstiege in einer Blutdruckerhöhung wider.

Differenzen zwischen einer EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung und dem klinischen Eindruck der Narkose wurden bereits beschrieben, bis hin zu Fällen von postoperativ diagnostizierten Awarenessereignissen unter EEG-Monitoring, das eine Narkosetiefe im Zielstadium angab (Avidan et al. 2008, Shanks et al. 2015, Cascella et al. 2016). Dieser Aspekt sollte sicherlich dazu veranlassen, die Verlässlichkeit eines solchen Monitorings kritisch zu hinterfragen.

In der Gesamtheit des anästhesiologischen Monitorings findet sich wahrscheinlich kein einziges Verfahren, dessen Aussage jederzeit völlig unkritisch hingenommen werden kann. Auf bekannte Limitationen und Fehlerquellen der EEG-Ableitung wurde bereits

unter 2.4. eingegangen. Auch das intraoperative Basismonitoring unterliegt vielfältigen Störfaktoren: Ein Flimmern oder eine Nulllinie der EKG-Ableitung wird sehr viel seltener von realen Herzrhythmusstörungen als von Elektrodenproblemen und Elektrokauterisation verursacht. Auch die periphere Pulsoxymetrie sowie die invasive und nichtinvasive arterielle Blutdruckmessung zeigen aus verschiedenen Gründen hin und wieder Werte, die vom Anästhesisten als unrealistisch eingestuft werden und folgerichtig zu einer Überprüfung der Messung führen müssen. Solche Situationen treten im anästhesiologischen Alltag wohl häufig auf, ohne dass damit die Sicherheit der Patienten gefährdet oder das Monitoringverfahren in Frage gestellt wird. Die EEG-prozessierte Narkosetiefenmessung ist hingegen vielerorts auch für kardiochirurgische Eingriffe keine routinemäßig angewendete Maßnahme (Erdös et al. 2009). Auch im Universitätsklinikum Jena fand das Narcotrend-Monitoring erst mit Beginn der NarcoHeart-Studie regelmäßige Anwendung in der Kardioanästhesie. Das hat möglicherweise zufolge, dass langfristige Erfahrungen in der Interpretation der Indexwerte fehlen und falsche Erwartungsmaßstäbe an das Monitoring gestellt werden. Keinesfalls soll es losgelöst vom klinischen Eindruck des Anästhesisten betrachtet werden, sondern in der Zusammenschau mit anderen Parametern die Narkoseführung ergänzen. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle hat das Monitoring die Narkosetiefe offenbar zuverlässig beurteilt und konnte das anästhesiologische Management positiv beeinflussen.

In der NarcoHeart-Studie, auch einschließlich der Patienten, die ohne Anwendung der HLM operiert wurden, ist ein konkreter Fall von intraoperativer Awareness aufgetreten. Die betroffene Patientin war zu dem Zeitpunkt 73 Jahre alt, in die Kontrollgruppe mit verblindetem Narcotrend-Monitor randomisiert und erhielt einen Aortenklappenersatz unter Verwendung der HLM. Sie berichtete im postoperativen Interview, während des Eingriffs Stimmen gehört zu haben und erinnerte sich an eine Unterhaltung im OP-Saal. Von visuellen, taktilen oder schmerzhaften Wahrnehmungen konnte sie nicht berichten. Dennoch empfand sie den Vorfall als unangenehm und war verunsichert, was es damit auf sich hatte und wie es dazu kommen konnte.

In der späteren Auswertung ihrer aufgezeichneten Narcotrendindices fiel eine inadäquate Narkosetiefe auf. Nach regelrechter Narkoseeinleitung stiegen unter inhalativer Anästhesie mit Sevofluran die Indexwerte langsam immer weiter an, bis sie zum Zeitpunkt „Schnitt“ einen Wert von 82 erreichten. In diesem Moment wurde ein MAC-Wert von 0,7 dokumentiert, was dem Median beider Gruppen zu diesem

Zeitpunkt entspricht. Insgesamt verbrachte sie etwa eine halbe Stunde im Stadium C und B, bis sie kurz nach dem OP-Beginn, wahrscheinlich im Rahmen der Umstellung auf die intravenöse Anästhesie, wieder in Stadium D und schließlich E abfiel (vgl. Abbildung 9 in Abschnitt 5.3.4.). Dieser Vorfall ist klar als Awarenessereignis zu definieren. Die Patientin zeigte jedoch intraoperativ keine klinischen Auffälligkeiten, die auf eine zu flache Narkose schließen lassen konnten. Es stellt sich also die Frage, ob dieser Fall durch die Verwendung des Narcotrend-Monitorings vermeidbar gewesen wäre.

Der kontinuierliche Anstieg des Index nach der Einleitung und die folgende längere Zeit mit stabilen Werten über 80 in einem insgesamt wenig sprunghaften Kurvenverlauf sind relativ eindeutig als realistische Messung zu beurteilen. Bei Sichtbarkeit des Index für einen mit dem Monitoring vertrauten Anästhesisten wäre die vorliegende deutlich zu flache Narkose mit hoher Wahrscheinlichkeit erkannt worden. Dies hätte definitiv als Konsequenz eine Vertiefung der Narkose nach sich ziehen müssen, um spätestens zu Beginn des chirurgischen Eingriffs eine adäquate Anästhesie im Zielbereich zu gewährleisten. Es ist also davon auszugehen, dass dieser Fall von expliziter Awareness durch die Kenntnis einer EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung zu vermeiden gewesen wäre. Ob die Komplikation für die Patientin längerfristige Folgen hatte, wurde nicht nachverfolgt. Fraglich ist die mögliche Dunkelziffer von Awarenessereignissen außerhalb der Studie, da das postoperative Interview nach Brice nicht standardmäßig geführt wird.

Dennoch liegt die Awarenessinzidenz in der NarcoHeart-Studie mit 0,4 Prozent in einem zufriedenstellenden Bereich, insbesondere unter dem in der Kardioanästhesie erhöhten Risikoaspekt (vgl. 2.9.). Bei nicht selektierten chirurgischen Patienten wurde eine Inzidenz von 0,1 bis 0,6 Prozent berichtet (Sebel et al. 2004, Errando et al. 2008, Shanks et al. 2015). In der Kardiochirurgie werden höhere Zahlen berichtet. Chinesische Studien beschreiben Inzidenzen von 2,5 (Zheng et al. 2016) bis sogar 4,7 Prozent. In letzterer äußerte sich Awareness, ähnlich zum hier beschriebenen Fall, vorwiegend in akustischen Wahrnehmungen im frühen OP-Verlauf vor dem Beginn des extrakorporalen Kreislaufs (Wang et al. 2005).

Zum Einfluss des intraoperativen EEG-Monitorings auf die Inzidenz von Awareness wurden positive und neutrale Ergebnisse gefunden. In einer prospektiven randomisierten multizentrischen Studie mit 2.463 Patienten mit hohem Risiko für

Awareness wurde eine Inzidenz von 0,91 Prozent beobachtet, die durch die Verwendung des BIS-Monitorings auf 0,17 Prozent gesenkt werden konnte, was einer Risikoreduktion von 82 Prozent entspricht (Myles et al. 2004). Ekman et al. erreichten, ebenfalls durch Verwendung des BIS-Monitorings, eine Reduktion von 0,18 Prozent bei 7.826 Patienten auf 0,04 Prozent bei 4.945 Patienten (Ekman et al. 2004). Willig beschreibt in einer multizentrischen Studie zwei Awarenessfälle unter 472 Patienten mit nach klinischen Kriterien geführter Narkose, bei 3.070 Patienten mit Narcotrend-Monitor trat hingegen kein einziges derartiges Ereignis auf (Willig et al. 2010). In einer weiteren randomisierten Studie konnte zwar keine signifikante Reduktion gegenüber einer MAC-Begrenzung gezeigt werden, jedoch traten im Vergleich zur Standardbehandlung ohne MAC-Mindestvorgaben 4,7-mal weniger Awarenessfälle unter BIS-Monitoring auf (Mashour et al. 2012). Avidan et al. fanden in zwei Studien, die ebenfalls das BIS-Monitoring mit MAC-Vorgaben von 0,7 bis 1,3 zur Narkoseführung verglichen, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Avidan et al. 2008, 2011).

In der Zusammenschau der eben genannten Literatur scheint das EEG-Monitoring in der Lage zu sein, auch bzw. gerade in Risikopopulationen zuverlässig zur Vermeidung intraoperativer Awareness beitragen zu können. Dazu zählen wie bereits beschrieben kardiochirurgische Patienten, insbesondere bei Anwendung der extrakorporalen Zirkulation und intravenöser Narkoseführung. Wird hingegen ein Protokoll mit geeigneten MAC-Wertvorgaben eingehalten, ist durch eine EEG-prozessierte Narkosetiefenmessung offenbar keine weitere Risikoreduktion zu erreichen.

Die hier betrachtete Studie war nicht darauf gepowert, eine aussagekräftige Information über den Einfluss des EEG-Monitorings auf diese seltene anästhesiologische Komplikation zu bieten. Festzuhalten ist jedoch, dass dem einen Fall von expliziter Awareness in der Kontrollgruppe kein einziger Fall in der Interventionsgruppe mit sichtbarem Narcotrend-Monitor gegenübersteht und dass das beschriebene Ereignis durch das Monitoring wahrscheinlich vermeidbar gewesen wäre. Die beobachtete Inzidenz liegt dennoch in einem für kardiochirurgische Eingriffe zufriedenstellenden Bereich.

6.3. Weitere Ergebnisse

6.3.1. Anästhetika

In der NarcoHeart-Studie wurde die Narkose bei Eingriffen mit Anwendung der HLM zunächst inhalativ mit Sevofluran begonnen. Hier zeigten sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede bezüglich des MAC-Wertes. Auch die Narcotrendindices waren in dieser Phase ähnlich. Mit dem Beginn des extrakorporalen Kreislaufs an der HLM erfolgte die Narkoseaufrechterhaltung durch Propofol. Die nun applizierten Dosierungen konnten durch die Verwendung des prozessierten EEG-Monitorings im fortgeschrittenen OP-Verlauf zum Abgang von der HLM um bis zu 25 Prozent vermindert werden. Diese Reduktion ist durchaus relevant, zumal sie sich in einer signifikanten Erhöhung der Narcotrendindices zeigte und gerade zum OP-Ende einen nur noch halb so großen Noradrenalinbedarf bewirkte. Insbesondere die hohen Maximaldosierungen in der Kontrollgruppe konnten durch das Monitoring abgefangen werden, wie Abbildung 10 unter 5.4.1. eindrücklich zeigt. Zur intraoperativen Schmerztherapie wurde kontinuierlich Sufentanil über einen Perfusor verabreicht. Diesbezüglich unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander, sodass die Einsparung von Propofol nicht auf eine erhöhte Opiatdosis zurückzuführen sein kann.

Ein verminderter Anästhetikaverbrauch bei Anwendung eines prozessierten EEG-Monitorings wurde schon in vielen Studien an unterschiedlichen Patientenkohorten festgestellt. Eine große Cochrane-Metaanalyse über 36 Studien bemisst die mittlere Reduktion der Propofoldosis mit 1,32 mg/kgKG/h und fand auch einen geringeren Verbrauch von volatilen Anästhetika für den BIS-Monitor bei gleichzeitig verminderter Awarenessinzidenz in Risikopatienten gegenüber einer konventionellen Narkoseführung (Punjasawadwong et al. 2014). Kreuer berichtet bei orthopädischen Patienten mit Narcotrend über eine Senkung von 6,8 auf 4,5 mg/kgKG/h Propofol zur Narkoseaufrechterhaltung (Kreuer et al. 2003). Für nicht-kardiochirurgische Eingriffe konnte bei über 900 Patienten mit BIS-Monitoring eine Reduktion von Propofol um 21 Prozent und von Inhalationsanästhetika um 30 Prozent erreicht werden (Chan et al. 2013). In einer anderen Studie über mit Sevofluran geführte Herzoperationen an der HLM betrug die Einsparung 57 Prozent (Nitzschke et al. 2014). Bauer et al. zeigten, dass durch prozessiertes EEG-Monitoring in der Kardioanästhesie auch im Vergleich zur Propofolapplikation durch TCI-Pumpe (target-controlled infusion), die eine individuell geeignete Propofolkonzentration im Patienten erzielen soll, die benötigte

Propofoldosis von 6,8 auf 4,3 mg/kgKG/h reduziert werden konnte. Dabei konnten zu tiefe BIS-Werte, die mit höherem Noradrenalinbedarf einhergingen, vermieden und die Aufwachzeit nach dem Eingriff verkürzt werden (Bauer et al. 2004). Eine große multizentrische Studie mit über 3.500 nicht-kardiochirurgischen Patienten sah bei Verwendung des Narcotrend-Monitors hingegen weniger eine Reduktion als vielmehr eine Angleichung des vorher weit gestreuten Dosierverhaltens zwischen den einbezogenen 32 Zentren und eine Individualisierung der Dosis in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Opioideneinfluss und ASA-Status (Willig et al. 2010). Ähnliches sagen auch die Ergebnisse einer Studie über den direkten Einfluss des Monitorings auf das Dosierverhalten in der Kardioanästhesie aus: Die Kenntnis des BIS-Wertes führte in knapp 80 Prozent der Fälle zu einer Änderung der ohne diese Kenntnis getroffenen Dosisentscheidung (Vretzakis et al. 2005). Wallenborn merkt an, dass die Höhe der Einspareffekte von Anästhetika und die Verkürzung von Erholungszeiten nicht nur vom Einsatz eines Hypnosetiefenmonitorings, sondern auch von der Steuerbarkeit des gewählten Anästhesieverfahrens abhängig sind (Wallenborn 2012).

Der Einfluss des prozessierten EEG-Monitorings auf den Anästhetikaverbrauch scheint also kohortenübergreifend groß zu sein. Neben dem wirtschaftlichen Aspekt der Medikamenteneinsparung sind dadurch insbesondere eine Reduktion der Nebenwirkungen wie hämodynamische Instabilität mit erhöhtem Katecholaminbedarf und potenziell verkürzte Aufwachzeiten aus der Narkose als wichtige Effekte zu nennen. Bei älteren Patienten mit hohem Risiko für derartige Nebenwirkungen und Komplikationen, zu denen kardiochirurgische Patienten zweifelsfrei zählen, ist die therapeutische Breite von Anästhetika scheinbar geringer. Schon bei geringen Abweichungen der individuell erforderlichen Dosis nach oben oder nach unten treten vermehrt hämodynamische Reaktionen oder andererseits ein Awarenessrisiko auf. Ein prozessiertes EEG-Monitoring ist offenbar ein wirkungsvolles Mittel, um Anästhetika einzusparen und dennoch eine angemessene Narkosetiefe sicherzustellen (Bidd et al. 2013), im Sinne einer individualisierten Narkose.

Die in dieser Studie verabreichten Propofoldosierungen sind in beiden Gruppen sehr gering: An zwei Zeitpunkten erhielt die Kontrollgruppe im Median etwa 4 mg/kgKG/h, die Interventionsgruppe etwa 3 mg/kgKG/h. Das ist streng genommen eine Abweichung vom Studienprotokoll, in dem als Mindestdosierung zur intravenösen Narkoseaufrechterhaltung für die Kontrollgruppe 5 mg/kgKG/h genannt waren, um zu

flache Narkosen mit Awarenessrisiko zu vermeiden. Möglicherweise geschah dies im Rahmen eines Hawthorne-Effekts, da die behandelnden Anästhesisten über den Hintergrund und die Ziele der Studie Kenntnis hatten.

Rückblickend ist jedoch festzustellen, dass anhand der gemessenen Narcotrendindices, den klinischen und hämodynamischen Aspekten bei keinem der Patienten in der Zeit des extrakorporalen Kreislaufs die Narkose zu flach war. Das Gegenteil ist der Fall: Der eigentliche Zielbereich im Narcotrend-Stadium D wurde an der HLM nur zu geringem Anteil und im fortgeschrittenen Verlauf fast gar nicht mehr erreicht. In dieser Phase der Operation waren also fast alle Narkosen tiefer als eigentlich vorgesehen. Dies ist möglicherweise auf den Einfluss der HLM auf die Pharmakokinetik von Propofol zurückzuführen. Barbosa berichtet von einer schnelleren Eliminierung des Propofols mit geringeren Plasmakonzentrationen bei Anwendung der HLM. Dies ist am ehesten mit der Drängung aus der Bindung an Plasmaproteine zu erklären, wodurch gleichzeitig die Wirkstärke des Hypnotikums steigt und so trotz verminderter Halbwertszeit niedrigere Werte im prozessierten EEG zu messen sind (Barbosa et al. 2009).

In der Interventionsgruppe konnte der Einfluss der HLM auf die Narkosetiefe durch das EEG-Monitoring offenbar detektiert werden und führte in richtiger Konsequenz zu einer Reduktion der verabreichten Propofoldosis. Dennoch waren die Narcotrendindices größtenteils unterhalb des Zielbereichs. Fraglich bleibt, ob eine weitere Reduktion der Dosis bezüglich der intraoperativen Hämodynamik und des Outcomes relevante Vorteile bringt, ohne dass dabei das Risiko einer Awareness zu groß wird. Sicher ist zu sagen, dass die Dosierungsvorgabe von mindestens 5 mg/kgKG/h Propofol zur Narkoseaufrechterhaltung an der HLM deutlich zu hoch gegriffen ist und nach unten korrigiert werden sollte. Dies ist am Uniklinikum Jena bereits geschehen: Nach den Erkenntnissen der NarcoHeart-Studie wurden bereits gute Erfahrungen mit Dosisrichtlinien von 3,5 mg/kgKG/h Propofol zur Narkoseaufrechterhaltung bei Anwendung der HLM in der Kardioanästhesie gemacht.

6.3.2. Narkosetiefe

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde intraoperativ ein kontinuierliches prozessiertes EEG-Monitoring abgeleitet und so die Narkosetiefe gemessen. Bei 20 Patienten der Kontrollgruppe gelang die Speicherung und spätere Analyse der Narcotrend-Daten nicht, sodass für die Kontrollgruppe 43 Datensätze für die Auswertung zur Verfügung standen.

Die Sichtbarkeit des Monitorings für den Anästhesisten hat zu einer etwas flacheren Narkose in der Interventionsgruppe geführt. Signifikante Unterschiede der Narcotrendindices zwischen den Gruppen zeigten sich vor allem im fortgeschrittenen Operationsverlauf ab 60 Minuten nach Heparinabgabe. Zu Beginn der Operation an den Zeitpunkten „Intubation“ und „Freigabe“ sind die Differenzen mit p-Werten von 0,077 und 0,066 knapp als nicht signifikant zu bezeichnen.

Ähnliche Ergebnisse konnten bereits in einigen Studien festgestellt werden. Bei über 900 nicht-kardiochirurgischen Patienten wurde durch die Verwendung des BIS-Monitors der mediane EEG-Index von 36 auf 53 erhöht, wobei 20 bis 30 Prozent der Anästhetika eingespart werden konnten (Chan et al. 2013). Nitzsche et al. sahen bei mit Sevofluran geführten Eingriffen an der HLM bei sichtbarem BIS-Monitoring an neun von zwölf betrachteten intraoperativen Zeitpunkten signifikant geringere Narkosetiefen und konnten das Auftreten von BIS-Werten unter 40 von 53,7 auf 14,8 Prozent der Messungen vermindern, ohne dass begleitend zu flache Werte über 60 auftraten (Nitzschke et al. 2014).

Trotz des sichtbaren Monitorings liegt in unserer Studie ein Großteil der gemessenen Werte nicht im Zielbereich des Stadiums D, sondern im Stadium E, also der tiefen Narkose. Die erreichte Erhöhung der Narcotrendindices ist dabei zwar signifikant, aber gering. Es konnte jedoch die Anzahl von Messwerten im sehr tiefen Narkosestadium F vermindert werden, in dem die EEG-Aktivität fast vollständig supprimiert ist. 25 von 489 analysierten Indices der Kontrollgruppe (5,11 Prozent) entfallen auf das Stadium F; dem gegenüber stehen nur 8 von 728 Werten bei sichtbarem Narcotrend-Monitor in der Interventionsgruppe (1,10 Prozent). Von den betroffenen 15 Patienten, für die Werte im Stadium F aufgezeichnet wurden, stammen 12 aus der Kontrollgruppe, was einer Signifikanz von $p=0,015$ im Chi-Quadrat-Test entspricht. Für solch tiefe Narkose ist ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs belegt, insbesondere wenn dieser Zustand nicht auf wenige Minuten beschränkt ist.

Inwiefern ein Kausalzusammenhang zwischen tiefer Narkose und Delir besteht, konnte dabei jedoch noch nicht geklärt werden (Radtke et al. 2013, Soehle et al. 2015). Eine Assoziation zwischen intraoperativer Burst suppression und postoperativem Delir konnte in der NarcoHeart-Studie nicht nachvollzogen werden; dafür war die Studie auch nicht ausgelegt. Signifikant war jedoch ein unter diesen 15 Patienten im Vergleich zur Gesamtkohorte höherer kumulativer Katecholaminbedarf (Median 7,98 µg/kgKG vs. 4,10 µg/kgKG, $p=0,03$), der wohl auf eine höhere Propofoldosis (Median 922 mg vs. 792 mg, $p=0,052$) zurückzuführen war. Die längere Extubationszeit nach intraoperativer Burst suppression (Median 395 min, IQB 25.-75. Perzentile 260-550 min vs. 280 min, IQB 25.-75. Perzentile 219-430 min) erreichte keine statistische Signifikanz und wirkte sich nicht auf die Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus aus.

In der Interventionsgruppe wurde etwas häufiger eine Narkosetiefe oberhalb des Stadiums D beobachtet: Hier waren 15 von 728 Werten (2,06 Prozent) zu hoch gegenüber 6 von 489 (1,23 Prozent) in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist gering und nicht signifikant. Zwar ist bei höheren Werten immer von einem gesteigerten Awarenessrisiko auszugehen, jedoch trat der tatsächliche Awarenessfall bei verblindetem Narcotrend-Monitor auf und wäre bei Kenntnis der Indices wahrscheinlich zu vermeiden gewesen (vgl. 6.2.4.).

Die Narkosetiefe korrelierte signifikant negativ mit dem Alter und EuroScore der Patienten: Je älter und kränker, desto tiefer war die Narkose und desto mehr Noradrenalin benötigten die Patienten für einen ausreichenden Perfusionsdruck. Dieser Zusammenhang ist nicht verwunderlich, unterstreicht aber den Sinn einer Narkosetiefenmessung unter den entsprechenden patienten- und eingriffsseitigen Bedingungen.

Interessant ist der zeitliche Verlauf der Narkosetiefe, dargestellt in Abbildung 11 (siehe 5.4.2.). Bereits zur Intubation liegt die mediane Narkosetiefe beider Gruppen im Stadium E, um dann langsam wieder zu steigen. In dieser Phase findet die weitere Vorbereitung der Operation statt, für die keine tiefe Narkose erforderlich ist. Die höchsten Werte werden, mitbedingt durch den plötzlichen nozizeptiven Reiz nach der langen Vorbereitungsdauer, zum Zeitpunkt „Schnitt“ erreicht. Sechs Patienten, davon vier aus der Kontrollgruppe, hatten hier Werte oberhalb des Stadiums D. Bei solch hohen Indices ist von einem erhöhten Risiko für Awarenessereignisse auszugehen.

Ähnlich dazu berichteten Wang et al. von einer höheren Awarenessinzidenz während der ersten Zeit der Operation vor Beginn des extrakorporalen Kreislaufs (Wang et al. 2005). Auch der unter 6.5. näher beschriebene Awarenessfall der NarcoHeart-Studie ist dieser Phase zuzuordnen. Hier kann das prozessierte EEG-Monitoring ein hilfreiches Mittel sein, um rechtzeitig zum Schnitt eine angemessene Narkosetiefe zu gewährleisten.

Mit dem Anschluss der HLM und der Umstellung des Hypnotikums von Sevofluran auf Propofol fallen die medianen Indices beider Gruppen aus dem Zielbereich in das Stadium der tiefen Narkose. Zunächst befindet sich sogar fast ein Fünftel der Patienten der Kontrollgruppe im Burst-suppression-Stadium. Im weiteren Verlauf der extrakorporalen Zirkulation weisen die Patienten der Interventionsgruppe zwar signifikant höhere Narcotrendindices auf, dennoch sind die Werte beider Gruppen zum überwiegenden Teil deutlich zu tief. Es ist also zu hinterfragen, warum trotz der Sichtbarkeit des Monitorings in der Interventionsgruppe so viele Werte außerhalb des Zielstadiums liegen konnten.

Eine mögliche Ursache sind die bereits extrem geringen Propofoldosierungen an der HLM. Bei langen OP-Zeiten wurden hier im Median sogar weniger als 3 mg/kgKG/h Propofol appliziert. Es hat also durchaus bereits eine Anpassung an die niedrigen Indexwerte stattgefunden. Zu einer weiteren Reduktion des Medikaments gehört sicherlich ein großes Vertrauen des Anästhesisten in die Verlässlichkeit des Monitorings, um eine plötzliche Unterdosierung mit daraus resultierenden Risiken für den Patienten zu vermeiden. Da die Narcotrend-Monitore am Uniklinikum Jena erst im Rahmen dieser Studie eingeführt wurden, war die Arbeitserfahrung der meisten Anästhesisten mit diesen Geräten im Alltag zu diesem Zeitpunkt noch relativ gering. Möglicherweise könnte sich das Narkosemanagement mit zunehmender Routine im Umgang mit dem prozessierten EEG-Monitoring dahingehend ändern.

Dazu kommt, dass die Patienten der Interventionsgruppe gerade während der extrakorporalen Zirkulation offensichtlich sehr kreislaufstabil waren. Über die Hälfte von ihnen benötigte an der HLM kein Noradrenalin. Hämodynamische Instabilität wäre ein Parameter, der auch ohne Neuromonitoring über eine Reduktion der Narkosetiefe nachdenken lassen sollte. Dieser Faktor traf auf viele Patienten aber nicht zu, sodass es offensichtlich schlichtweg nicht nötig war, im Rahmen des Kreislaufmanagements die Narkose flacher zu gestalten.

Versuche einer weiteren Anästhetikareduktion sollten auch unter prozessiertem EEG-Monitoring sicherlich nur mit großer Vorsicht und unter Betrachtung aller Aspekte geschehen, die Hinweise auf die Narkosetiefe geben können. Unterdosierungen bieten schließlich mit möglichen Awarenessereignissen oder Gefährdungen bei Spontanbewegungen für den Patienten ebenso Risiken wie zu tiefe Narkosen. Dennoch scheint das Narcotrend-Monitoring dazu beigetragen zu haben, eine individuell angemessenere Narkosetiefe zu erreichen. Auch wenn die erlangten Differenzen relativ gering sind und klinisch für sich betrachtet nicht von großer Relevanz zu sein scheinen, sind die Auswirkungen auf die betrachteten Endpunkte bereits durchaus deutlich. Fortführend wäre es interessant zu untersuchen, welche Folgen eine weitergehende Reduktion der Narkosetiefe hätte. Möglicherweise sind bei Erreichen des eigentlichen Zielstadiums noch bessere Ergebnisse zu erzielen.

Der Einfluss der Narkosetiefe auf das postoperative Outcome ist weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Bereits belegt ist, dass längere Phasen mit niedrigen Werten im prozessierten EEG mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einhergehen. Für das Auftreten von BIS-Werten unter 40 bei großen bauchchirurgischen Eingriffen konnte ein etwa vierfach erhöhtes Risiko für postoperative kardiovaskuläre, pulmonale und gastroenterologische Komplikationen sowie Wundheilungsstörungen gefunden werden (Petsiti et al. 2015). In einer Untersuchung des Einflusses von Phasen mit BIS-Werten unter 40 auf das postoperative Langzeitüberleben zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle (Leslie et al. 2010). Ein Kausalzusammenhang dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt: Ist eine inadäquate Narkosetiefe ursächlich für derartige Komplikationen oder ist eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Anästhetika, die in einer tieferen Narkose resultiert, ein Merkmal von kränkeren Patienten, bei denen sich der postoperative Verlauf dann problematischer gestaltet? Um dieser Frage auf den Grund zu gehen, hat die Arbeitsgruppe um Short und Leslie in einer randomisierten, multizentrischen prospektiven Studie mit 6.644 Patienten den Einfluss von zwei verschiedenen Narkosetiefen (BIS 35 vs. BIS 50) auf das Outcome untersucht. Alle Patienten waren mindestens 60 Jahre alt und den ASA-Kategorien III und IV zuzuordnen. Die Gruppen erzielten mediane BIS-Werte von 38,8 bzw. 47,2. Es wurden in der BIS-35-Gruppe eine Einsparung der gebrauchten inhalativen Anästhetika sowie ein etwas höherer arterieller Mitteldruck erreicht. Bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Short et al. 2019). Es wird also

Gegenstand weiterer Forschung bleiben müssen, welche Auswirkungen eine tiefe Narkose tatsächlich hat, wie genau diese zustande kommen, welche Patienten dafür prädisponiert sind und wie sich mögliche negative Folgen vermeiden lassen.

6.3.3. Antihypertensiva

Ergänzend zum intraoperativen Vasopressorbedarf wurde die antihypertensive Therapie betrachtet. Bei Verwendung des EEG-Monitorings erhielten die Patienten signifikant häufiger Urapidil oder Glyceroltrinitrat, um den mittleren arteriellen Blutdruck in den Zielbereich von 65 bis 85 mmHg zu bringen. Dies lässt sich gut mit dem deutlich geringeren Noradrenalinbedarf der Interventionsgruppe vereinbaren. Insgesamt wirkte sich die flachere Narkose in der Interventionsgruppe offensichtlich weniger blutdrucksenkend aus als in der Kontrollgruppe. Wie bereits u.a. unter 6.1. beschrieben, ist dieser Effekt am ehesten auf eine etwas geringere Dosis Propofol mit entsprechend schwächer ausgeprägter hypnotischer und vasodilatierender Wirkung zurückzuführen. In der Folge waren weniger vasopressorische und zu bestimmten Phasen der OP vermehrt antihypertensive Interventionen nötig. Auch in der bereits erwähnten Hamburger Studie wurde unter EEG-Monitoring zusätzlich zum verminderten Noradrenalinbedarf eine häufigere Gabe von Glyceroltrinitrat beobachtet (Nitzschke et al. 2014).

Intraoperative Hypertonie sollte aus mehreren Gründen behandelt werden. Während der extrakorporalen Zirkulation kann es zu einer vermehrten Hämolyse kommen, da bei höherem Druck größere Kräfte auf die Blutzellen wirken. Auch der chirurgische Blutverlust kann erhöht sein. Zudem ist intraoperative Hypertonie bei kardiochirurgischen Patienten ein Risikofaktor für Schlaganfälle (Sun et al. 2018), aber nicht für Mortalität (Monk et al. 2015).

Es stellt sich die Frage, warum eine Einsparung an Vasopressoren erstrebenswert ist, wenn stattdessen der Verbrauch von Antihypertensiva ansteigt. Die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Gewebepfusion unter der Narkose und insbesondere während der extrakorporalen Zirkulation ist von entscheidender Bedeutung. Welcher Blutdruck dafür nötig ist, kann nicht für alle Patienten gleich beantwortet werden. Ono konnte zeigen, dass die renalen und zerebralen Autoregulationsgrenzen individuell so verschieden sind, dass willkürliche Blutdruckvorgaben wenig aussagekräftig über mögliche Folgen sind. Stattdessen bestimmen die Dauer und das Ausmaß von

Blutdruckabfällen unter die individuelle Autoregulationsgrenze über das Ausmaß der Gewebepерfusionstörung. Folgende Konsequenzen sind akutes Nierenversagen, Hirnischämien, Inotropikabedarf, längere Nachbeatmungspflicht und eine erhöhte Mortalität (Ono et al. 2013, 2014). Die jeweiligen Autoregulationsgrenzen, unterhalb derer die Durchblutung und Oxygenierung des Gewebes nicht mehr ausreichend sind, sind nur durch zusätzliches Monitoring und daher nicht routinemäßig zu erfassen. Es erscheint also sinnvoll, den arteriellen Blutdruck möglichst wenig zu beeinflussen, um die Homöostase weitestgehend aufrechtzuerhalten. Je näher man sich an die Ausgangswerte hält, desto sicherer könnte man sich sein, innerhalb des mutmaßlichen Autoregulationsbereichs zu bleiben. Unmittelbar vor Narkoseeinleitung gemessene Blutdruckwerte sagen nach Saugel jedoch wenig über den individuell „normalen“ Blutdruck und die Toleranz niedrigerer intraoperativer Werte aus. Die Variabilität dieses Parameters ist groß (Saugel et al. 2019). Eine definitive Antwort auf die Frage nach dem individuell geeigneten intraoperativen Blutdruck kann man unter den üblichen klinischen Gegebenheiten wohl nicht erhalten. Möglicherweise ist es also ein guter Weg, durch eine individualisierte Narkoseführung die Kreislaufsituation so wenig wie möglich zu beeinflussen, um Autoregulationsgrenzen nicht zu unterschreiten und potenziell weniger Mikrozirkulationsstörungen und Vasopressorbedarf zu verursachen. Sollte der Blutdruck trotz der vasodilatierenden Wirkungen von Hypnotika und HLM höher sein, als es für die extrakorporale Zirkulation geeignet ist, kann gezielt mit Antihypertensiva eingegriffen werden.

6.3.4. Mortalität

Im Rahmen der NarcoHeart-Studie sind vier Patienten nach der Operation auf der Intensivstation verstorben. Die Betrachtung der Mortalität war nach dem Studienprotokoll kein sekundärer Endpunkt. Auf diesen Aspekt war die NarcoHeart-Studie auch nicht ausgelegt. Dennoch fiel in der Analyse auf, dass die Todesfälle ausschließlich der Kontrollgruppe zuzuordnen sind und dieses Ergebnis statistische Signifikanz erreicht. Es wurden nur Todesfälle bis zur Krankenhausentlassung erfasst; diese sind in Tabelle 14 unter 5.4.4. im Überblick dargestellt. Die Langzeitmortalität wurde nicht nachverfolgt. An dieser Stelle soll zunächst eine Betrachtung der perioperativen Auffälligkeiten im Vergleich zur Gesamtkohorte erfolgen.

Bezüglich des Alters und Body Mass Index wiesen die Verstorbenen keine relevanten Unterschiede zu den überlebenden Patienten auf. Im EuroScore, der bestehende Vorerkrankungen und eingriffsabhängige Faktoren berücksichtigt und als Maß für das perioperative Risiko in der Kardiochirurgie dient, lässt sich im Mann-Whitney-Test ebenfalls keine statistisch signifikante Differenz nachweisen. Hier liegt der Median der verlegten Patienten bei 5 (Interquartilbereich 25. bis 75. Perzentile: 3-7), die Verstorbenen wiesen Werte von 5, 6, 7 und 13 auf. Bei letzterem Wert, dem höchsten in der Studie dokumentierten, wird von einer perioperativen Mortalität von etwa 40 Prozent ausgegangen.

Die OP-Dauern sowie die Zeiten des extrakorporalen Kreislaufs unterschieden sich nicht zwischen den Verstorbenen und den überlebenden Patienten. Auch bezüglich des infundierten Volumens bzw. der HLM-Bilanz gab es keine signifikanten Differenzen.

In Bezug auf den primären Endpunkt der Studie konnte für die verstorbenen Patienten ein deutlich höherer intraoperativer Noradrenalinbedarf festgestellt werden. Auch postoperativ wurden für die Zeitpunkte sechs bzw. zwölf Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation signifikant höhere Noradrenalinindosierungen dokumentiert. Dies lässt auf eine bereits intraoperativ bestehende und im Verlauf progrediente instabile hämodynamische Situation schließen, für die verschiedene Ursachen in Betracht kamen.

In drei der vier Fälle konnten im Nachhinein die intraoperativ aufgezeichneten EEG-Daten ausgewertet werden. Hier zeigten sich bei den Verstorbenen auffallend niedrige Narcotrendindices während der Operation. Zu den Zeitpunkten 60 Minuten nach Heparinabgabe, Abgang von der HLM und Protamingabe ergaben sich bezüglich der gemessenen Narkosetiefe signifikante Unterschiede zur Gesamtkohorte. Einem Verstorbenen ist mit einem Wert von 2 der niedrigste in der Studie dokumentierte Narcotrendindex zuzuordnen. Er verbrachte einen Großteil der Operation im Burst-suppression-Stadium bei einer Propofoldosierung von durchgängig 6,58 mg/kgKG/h (Medianwerte Gesamtkohorte 3-4 mg/kgKG/h). Die Mittelwerte der aufgezeichneten Narcotrendindices der Verstorbenen lagen bei 20, 26 und 29 und unterscheiden sich damit signifikant von den überlebenden Patienten. Insgesamt konnten im fortgeschrittenen OP-Verlauf höhere Propofoldosierungen im Vergleich zum Median

der verlegten Patienten festgestellt werden, allerdings liegen hierbei mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,1 im Mann-Whitney-Test keine signifikanten Ergebnisse vor.

Ein weiterer Parameter, der für eine gestörte hämodynamische Situation mit unmittelbarer Organdysfunktion spricht, ist die schlechtere Diurese. Für die verstorbenen Patienten wurde im Vergleich zur Gesamtkohorte während der ersten sechs bzw. zwölf Stunden eine signifikant geringere Urinausfuhr dokumentiert. Im Weiteren wenig überraschend sind die Unterschiede der Extubationszeit: Die Zeiten zwischen 530 und 8890 Minuten (entspricht gut sechs Tagen) liegen deutlich über dem Median der Gesamtkohorte von 280 Minuten.

Bei zwei dieser Patienten haben unmittelbar chirurgische Komplikationen (Perikardtamponade bzw. Hämatothorax) zweifellos eine Rolle für den letalen Ausgang gespielt. Jedoch sind auch bei weiteren Patienten, auch aus der Interventionsgruppe, vergleichbare chirurgische Komplikationen aufgetreten. Die beiden anderen Fälle sind auf respiratorische Insuffizienz sowie eine massive Kreislaufinstabilität mit folgendem Multiorganversagen zurückzuführen. Der bereits intraoperativ signifikant erhöhte Noradrenalinbedarf der Verstorbenen deutet auf eine frühzeitig entstandene Dekompensation hin. Es ist abschließend nicht zu sagen, inwiefern sich die Narkoseführung konkret auf den Verlauf ausgewirkt haben kann. Zumindest bei einem Patienten ist jedoch denkbar, dass die unangemessen hohe Propofoldosierung von 6,58 mg/kgKG/h mit lang andauernder Burst suppression die Kreislaufsituation unnötigerweise verschlechtert haben könnte. Dieser Umstand wäre durch die Sichtbarkeit des Narcotrend-Monitors sicherlich aufgefallen und hätte zu einer umgehenden Dosisanpassung führen müssen.

Bekannt Risikofaktoren, die die Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen beeinflussen können, sind ein höherer EuroScore, Anämie, der Noradrenalinbedarf, die Dauer der Allgemeinanästhesie, der Operation und der extrakorporalen Zirkulation sowie die Dauer des Intensivaufenthalts. Auch das längere Vorliegen eines sogenannten „Triple-low-Status“ aus niedrigen EEG-Indices und Hypotonie trotz geringer Anästhetikadosierung ist laut einigen Studien mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert (Sessler et al. 2012, Cheng et al. 2016). Weiterhin steht die tiefe Narkose für sich, oft definiert durch BIS-Werte unter 45, im Verdacht, sich negativ auf das Langzeitüberleben auszuwirken (Monk et al. 2005, Kertai et al. 2010, Leslie et al. 2010, Zorrilla-Vaca et al. 2017). Es gibt jedoch auch kontroverse Ergebnisse, die für

nichtkardiochirurgische Patienten keinen Zusammenhang von Narkosetiefe bzw. EEG-prozessierter Narkosetiefenmessung und Mortalität belegen (Kertai et al. 2011, 2014). Auch in einer aktuellen großen Studie hat eine bewusst tiefe Narkose mit BIS-Werten von 35-40 gegenüber normalen BIS-Werten um 50 in Risikopatienten kein signifikant schlechteres Ein-Jahres-Überleben gebracht (Short et al. 2019). Die Frage nach den tatsächlichen Auswirkungen von Aspekten der Narkose auf das postoperative Outcome bleibt also weiterhin nicht vollständig geklärt. Insbesondere in Risikobereichen wie der Kardioanästhesie sollte dieser Ansatz aber im Interesse der Patienten weiterverfolgt werden.

Unter den 125 hier betrachteten Patienten mit Operationen an den Herzklappen, Koronargefäßen und kombinierten Eingriffen beträgt die innerklinische Mortalität 3,2 Prozent. Dies liegt in einem üblichen Bereich. Die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie berichtete in den letzten Jahren für die deutschen Herzzentren innerklinische Mortalitäten von 2,7 bis 2,9 Prozent für isolierte koronare Bypassoperationen und 4,0 bis 4,4 Prozent für isolierte Eingriffe an den Herzklappen (Beckmann et al. 2016, 2017, 2018, 2019). Die Fallzahl der NarcoHeart-Studie war zu gering und das Studiendesign nicht ausgelegt, um eine verwertbare Erkenntnis zum Einfluss der intraoperativen EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung auf die Mortalität in kardiochirurgischen Patienten zu gewinnen. Im Studienarm der OPCAB-Patienten, die ohne Anwendung der HLM operiert wurden, gab es zwei weitere Todesfälle – ebenfalls aus der Kontrollgruppe. Auch zusammen betrachtet ist das Ergebnis mit $p=0,013$ klar signifikant. Diese Daten sprechen also dafür, dass durch eine EEG-prozessierte Narkosetiefenmessung in kardiochirurgischen Patienten insbesondere unter Anwendung der HLM eine angemessene Narkosetiefe erreicht werden kann, die möglicherweise eine bessere Kompensationsfähigkeit für die perioperativen Belastungen bietet und sich potentiell günstig auf das Überleben auswirken könnte.

6.4. Limitationen

Die NarcoHeart-Studie wurde als prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene Interventionsstudie geplant. Eine Verblindung bezüglich der Randomisierung für den Behandler war aufgrund der untersuchten Intervention, den intraoperativen Einsatz des prozessierten EEG-Monitorings, nicht durchführbar. Die zuständigen Anästhesisten dokumentierten ihr Narkosemanagement selbst auf den vorbereiteten CRF-Bögen und im digitalen Narkoseprotokoll. Sie hatten Kenntnis über die Hintergründe, Ziele und das Protokoll der NarcoHeart-Studie. Das Personal der Intensivstationen war hingegen nicht über die Randomisierung der Patienten informiert. Die postoperativ fortgeführte Analgosedierung wurde nicht mehr durch das prozessierte EEG-Monitoring erfasst.

Die Studie war auf den primären Endpunkt, die Reduktion des Katecholaminbedarfs, gepowert. Für die sekundären Endpunkte, insbesondere die Betrachtung von Delir und Awareness, sowie die weiteren betrachteten Aspekte wie die Mortalität war die Auslegung weniger geeignet. Entsprechend sind diese Ergebnisse als Anhaltspunkt für konkretere Untersuchungen zu sehen.

In Bezug auf den primären Endpunkt ist die fehlende direkte Betrachtung des arteriellen Blutdrucks als limitierend zu erwähnen. Dennoch ist das Ergebnis in seiner Eindeutigkeit und in Übereinstimmung mit den weiteren Endpunkten als valide zu betrachten.

7. Schlussfolgerungen

In der NarcoHeart-Studie ist es gelungen, durch die Nutzung einer intraoperativen EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung bei herzchirurgischen Operationen unter Anwendung der HLM eine signifikante Reduktion des Noradrenalinbedarfs zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Blutdrucks von 65 bis 85 mmHg zu erreichen. Die etwas flachere Narkose unter geringeren Propofoldosierungen führte zu einer stabileren Kreislaufsituation mit entsprechend geringerer Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren. Damit lässt sich auch die gleichzeitig häufigere Gabe von Antihypertensiva zu bestimmten Zeitpunkten der OP gut vereinbaren. Limitierend ist die fehlende direkte Erfassung des arteriellen Blutdrucks. Dennoch ist durch die klaren Unterschiede in vasokonstriktiver und antihypertensiver Medikation sowie die vergleichbaren Parameter von Volumentherapie, Nierenfunktion und postoperativem Verlauf nicht davon auszugehen, dass die Blutdruckwerte in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe waren. In Bezug auf die Mortalität bis zur Krankenhausentlassung scheint sich die Anwendung des prozessierten EEG-Monitorings potenziell positiv auswirken zu können, auch wenn für verlässlichere Aussagen dazu die Fallzahl hier zu gering war.

Trotz des sichtbaren Narcotrend-Monitorings liegt ein großer Anteil der Indexwerte der Interventionsgruppe nicht im definierten Zielbereich des Stadiums D. Insbesondere im fortgeschrittenen Operationsverlauf waren viele Narkosen trotz bereits sehr geringer Propofoldosierungen weiterhin zu tief. Möglicherweise wären bei einem konsequenteren Erreichen des Zielstadiums noch deutlichere Ergebnisse der betrachteten Aspekte zu verzeichnen gewesen. Andererseits hätte eine weitere Reduktion des Hypnotikums potenziell zu mehr klinischen Auffälligkeiten einer zu flachen Narkose führen können. Im Anschluss an die Studie wurden am Universitätsklinikum Jena die Standardvorgabe der Propofoldosierung für kardiochirurgische Eingriffe an der HLM an die Ergebnisse angepasst und von 5 auf 3,5 mg/kgKG/h gesenkt. Weitere Dosisanpassungen sollten sicherlich nur unter großer Vorsicht und stetiger EEG-Kontrolle geschehen.

Insgesamt scheint der Einsatz der EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung bei kardiochirurgischen Eingriffen mit Anwendung der HLM aus verschiedenen Gründen sinnvoll zu sein. Das risikobehaftete Patienten Klientel profitiert von Maßnahmen, die zu einer besseren Kreislaufstabilität beitragen. Dies hat der deutlich gesunkene

Noradrenalinbedarf und die höhere Überlebensrate gezeigt. Der Gebrauch der totalen intravenösen Anästhesie erschwert die korrekte Einschätzung der Hypnosetiefe. Hier konnte das Neuromonitoring zumindest teilweise zu einer Korrektur des Narkosestadiums beitragen. Das in der Kardioanästhesie allgemein erhöhte Awarenessrisiko hat sich in einem aufgetretenen Fall in der Kontrollgruppe gezeigt, der sicherlich vermeidbar gewesen wäre, wenn die Narcotrendindices für den Anästhesisten sichtbar gewesen wären. Die genannte Literatur zeigt zwar, dass eine Orientierung an MAC-Mindestvorgaben ähnlich effektiv zur Vermeidung von Awareness ist, jedoch rechtfertigt die intravenöse Narkoseführung während der extrakorporalen Zirkulation die Anwendung des prozessierten EEG-Monitorings. Auch wenn es in der NarcoHeart-Studie nicht nachvollzogen werden konnte, scheint das prozessierte EEG-Monitoring die Inzidenz des postoperativen Delirs als bedeutsame und häufige Komplikation insbesondere in der Kardioanästhesie senken zu können. Wichtig für den sicheren Einsatz des Monitorings scheint der routinierte Umgang und die Erfahrung des Anästhesisten damit zu sein, um Störfaktoren und Artefakte verlässlich zu erkennen.

Aus den genannten Gründen wird der Gebrauch der EEG-prozessierten Narkosetiefenmessung bei totalintravenöser Anästhesie, bei tiefem hypothermem Kreislaufstillstand und bei Risikopatienten für Awareness, definiert u.a. durch das Vorliegen einer Ejektionsfraktion von unter 30 Prozent, einer hochgradigen Aortenklappenstenose, einer pulmonalen Hypertension, bei Operationen am offenen Herzen oder bei Zustand nach Awareness, von den wissenschaftlichen Arbeitskreisen Kardioanästhesie und Neuroanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin empfohlen (Söhle 2014).

Die Frage nach kurz- und langfristigen Auswirkungen einer unangemessenen intraoperativen Hypnosetiefe bleibt auch durch aktuelle Studien nicht vollumfänglich geklärt. Es gibt klare Ergebnisse, die ein schlechteres Outcome nach tieferer Narkose belegen (Kertai et al. 2010, Leslie et al. 2010). Eine randomisierte Applikation unterschiedlicher Narkosetiefen hat aber nicht zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt (Short et al. 2019). Möglicherweise müssen insbesondere Risikopatienten mit hoher Empfindlichkeit gegenüber Anästhetika weiter in das Zentrum der Forschung gerückt werden, um gezielt sicherere Behandlungsmethoden anbieten zu können.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Ahuja S, Mascha EJ, Yang D, Maheshwari K, Cohen B, Khanna AK, Ruetzler K, Turan A, Sessler DI. 2020. Associations of Intraoperative Radial Arterial Systolic, Diastolic, Mean, and Pulse Pressures with Myocardial and Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 132(2):291–306.
- Aronson S, Phillips-Bute B, Stafford-Smith M, Fontes M, Gaca J, Mathew JP, Newman MF. 2013. The association of postcardiac surgery acute kidney injury with intraoperative systolic blood pressure hypotension. *Anesthesiology Research and Practice*, 2013:174091.
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, et al. 2008. Anesthesia awareness and the bispectral index. *The New England Journal of Medicine*, 358(11):1097–1108.
- Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, Burnside BA, Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, O'Connor M, et al. 2011. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *The New England Journal of Medicine*, 365(7):591–600.
- Barbosa RAG, Santos SRCJ, White PF, Pereira VA, Silva Filho CR, Malbouisson LMS, Carmona MJC. 2009. Effects of cardiopulmonary bypass on propofol pharmacokinetics and bispectral index during coronary surgery. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 64(3):215–221.
- Bauer M, Wilhelm W, Kraemer T, Kreuer S, Brandt A, Adams HA, Hoff G, Larsen R. 2004. Impact of bispectral index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*, 101(5):1096–1104.
- Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Welz A. 2016. German Heart Surgery Report 2015: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 64(6):462–474.
- Beckmann A, Funkat A-K, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Harringer W. 2017. German Heart Surgery Report 2016: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 65(7):505–518.

- Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Frie M, Markewitz A, Harringer W. 2018. German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 66(8):608–621.
- Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Harringer W. 2019. German Heart Surgery Report 2018: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 67(5):331–344.
- Bidd H, Tan A, Green D. 2013. Using bispectral index and cerebral oximetry to guide hemodynamic therapy in high-risk surgical patients. *Perioperative Medicine (London, England)*, 2(1):11.
- Bignami E, Belletti A, Moliterni P, Frati E, Guarnieri M, Tritapepe L. 2016. Clinical practice in perioperative monitoring in adult cardiac surgery: is there a standard of care? Results from an national survey. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(3):347–365.
- Bignami E, Guarnieri M, Gemma M. 2017. Fluid management in cardiac surgery patients: pitfalls, challenges and solutions. *Minerva Anestesiologica*, 83(6):638–651.
- Brown CH, Laflam A, Max L, Lyman D, Neufeld KJ, Tian J, Shah AS, Whitman GJ, Hogue CW. 2016. The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. *The Annals of Thoracic Surgery*, 101(5):1663–1669.
- Cascella M, Bifulco F, Viscardi D, Tracey MC, Carbone D, Cuomo A. 2016. Limitation in monitoring depth of anesthesia: a case report. *Journal of Anesthesia*, 30(2):345–348.
- Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T, CODA Trial Group. 2013. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 25(1):33–42.
- Chavan SG, Mandhyan S, Gujar SH, Shinde GP. 2017. Comparison of sevoflurane and propofol for laryngeal mask airway insertion and pressor response in patients undergoing gynecological procedures. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 33(1):97–101.
- Cheng X-Q, Wu H, Zuo Y-M, Mei B, Zhang L, Cai Y-Z, Zhao Q, Lu X-F, Liu X-S, Gu E-W. 2016. Perioperative risk factors and cumulative duration of „triple-low“ state associated with worse 30-day mortality of cardiac valvular surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*.

- Chiang M-H, Wu S-C, Hsu S-W, Chin J-C. 2018. Bispectral Index and non-Bispectral Index anesthetic protocols on postoperative recovery outcomes. *Minerva Anesthesiologica*, 84(2):216–228.
- Chung HS. 2014. Awareness and recall during general anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*, 66(5):339–345.
- Claire-Del Granado R, Mehta RL. 2016. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC nephrology*, 17(1):109.
- Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, Myles PS, Ho KM. 2012. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*, 114(3):640–651.
- Day JRS, Taylor KM. 2005. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *International Journal of Surgery (London, England)*, 3(2):129–140.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, W. Kohlhammer GmbH. 2019. ICD-10-GM Version 2020 Band I: Systematisches Verzeichnis.
- Ekman A, Lindholm M-L, Lennmarken C, Sandin R. 2004. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(1):20–26.
- Erdös G, Tzanova I, Schirmer U, Ender J. 2009. [Neuromonitoring and neuroprotection in cardiac anaesthesia. Nationwide survey conducted by the Cardiac Anaesthesia Working Group of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine]. *Der Anaesthetist*, 58(3):247–258.
- Errando CL, Sigl JC, Robles M, Calabuig E, García J, Arocas F, Higuera R, Del Rosario E, López D, Peiró CM, et al. 2008. Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *British Journal of Anaesthesia*, 101(2):178–185.
- Evora PRB, Bottura C, Arcêncio L, Albuquerque AAS, Évora PM, Rodrigues AJ. 2016. Key Points for Curbing Cardiopulmonary Bypass Inflammation. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31 Suppl 1:45–52.
- Fresenius Kabi Deutschland GmbH. 2018. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Propofol 1% (10 mg/1 ml) MCT Fresenius.
- Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. 2009. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesthesia and Analgesia*, 108(2):527–535.

- Gomes RV, Tura B, Mendonça Filho HTF de, Almeida Campos LA de, Rouge A, Matos Nogueira PM de, Oliveira Fernandes MA de, Rocha Dohmann HF da, Cunha AB. 2007. A first postoperative day predictive score of mortality for cardiac surgery. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 13(3):159–164.
- Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, Calzavacca P, Spura A, Baraki H, Kutschka I, Albert C. 2017. Perioperative Hemodynamic Instability and Fluid Overload are Associated with Increasing Acute Kidney Injury Severity and Worse Outcome after Cardiac Surgery. *Blood Purification*, 43(4):298–308.
- Heck M, Fresenius M, Busch C, Hrsg. 2017. *Repetitorium Anästhesiologie: für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom. 8., komplett überarbeitete Auflage 8., komplett überarbeitete Auflage.* Berlin Heidelberg: Springer.
- Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. 2015. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 115(3):418–426.
- Hoka S, Yamaura K, Takenaka T, Takahashi S. 1998. Propofol-induced increase in vascular capacitance is due to inhibition of sympathetic vasoconstrictive activity. *Anesthesiology*, 89(6):1495–1500.
- Jia F-J, Yan Q-Y, Sun Q, Tuxun T, Liu H, Shao L. 2017. Liberal versus restrictive fluid management in abdominal surgery: a meta-analysis. *Surgery Today*, 47(3):344–356.
- Kaushal RP, Vatal A, Pathak R. 2015. Effect of etomidate and propofol induction on hemodynamic and endocrine response in patients undergoing coronary artery bypass grafting/mitral valve and aortic valve replacement surgery on cardiopulmonary bypass. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 18(2):172–178.
- Kertai MD, Pal N, Palanca BJA, Lin N, Searleman SA, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Avidan MS, B-Unaware Study Group. 2010. 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*, 112(5):1116–1127.
- Kertai MD, Palanca BJA, Pal N, Burnside BA, Zhang L, Sadiq F, Finkel KJ, Avidan MS, B-Unaware Study Group. 2011. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology*, 114(3):545–556.

- Kertai MD, White WD, Gan TJ. 2014. Cumulative duration of „triple low“ state of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia is not associated with increased mortality. *Anesthesiology*, 121(1):18–28.
- Krassioukov AV, Gelb AW, Weaver LC. 1993. Action of propofol on central sympathetic mechanisms controlling blood pressure. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D’anesthesie*, 40(8):761–769.
- Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Schoth S, Altmann S, Wilhelm W. 2001. The Narcotrend--a new EEG monitor designed to measure the depth of anaesthesia. A comparison with bispectral index monitoring during propofol-remifentanil-anaesthesia. *Der Anaesthesist*, 50(12):921–925.
- Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. 2003. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanil anesthesia. *Anesthesiology*, 99(1):34–41.
- Larsen R. 2012. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MTV, Short TG, Swallow SK. 2005. Recovery from bispectral index-guided anaesthesia in a large randomized controlled trial of patients at high risk of awareness. *Anaesthesia and Intensive Care*, 33(4):443–451.
- Leslie K, Myles PS, Forbes A, Chan MTV. 2010. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesthesia and Analgesia*, 110(3):816–822.
- Luo Q, Su Z, Jia Y, Liu Y, Wang H, Zhang L, Li Y, Wu X, Liu Q, Yan F. 2019. Risk Factors for Prolonged Mechanical Ventilation After Total Cavopulmonary Connection Surgery: 8 Years of Experience at Fuwai Hospital. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*.
- Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, Kheterpal S, Turner CR, Ramachandran SK, Picton P, Schueller C, Morris M, Vandervest JC, et al. 2012. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population: a randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology*, 117(4):717–725.
- Meinertz T, Hamm C, Schlensak C, Fleck E, Cremer J, Stiller B, Schmaltz AA, Wegscheider K, Friede T, Heinemann M, et al. 2017. *Deutscher Herzbericht 2016 28. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland*.

- Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. 2016. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care (London, England)*, 20(1):387.
- Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. 2005. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 100(1):4–10.
- Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping STJ, Bentt DR, Nguyen JD, Richman JS, Meguid RA, Hammermeister KE. 2015. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 123(2):307–319.
- Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. 2004. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 363(9423):1757–1763.
- Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, et al. 2018. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *The New England Journal of Medicine*, 378(24):2263–2274.
- Narcotrend-Gruppe. 2020. <https://narcotrend.de/deutsch/eeg-monitoring/narcotrend-compact.html>. Zugriff am 25.5.2020
- Nishimura K, Yokoyama K, Yamauchi N, Koizumi M, Harasawa N, Yasuda T, Mimura C, Igita H, Suzuki E, Uchiide Y, et al. 2016. Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: A single-center study in Japan. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, 45(1):15–20.
- Nitzschke R, Wilgusch J, Kersten JF, Trepte CJ, Haas SA, Reuter DA, Goepfert MS. 2014. Bispectral index guided titration of sevoflurane in on-pump cardiac surgery reduces plasma sevoflurane concentration and vasopressor requirements: a prospective, controlled, sequential two-arm clinical study. *European Journal of Anaesthesiology*, 31(9):482–490.
- Nunes RR, Porto VC, Miranda VT, de Andrade NQ, Carneiro LMM. 2012. Risk factor for intraoperative awareness. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 62(3):365–374.
- Oliveira CRD, Bernardo WM, Nunes VM. 2017. [Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis]. *Revista Brasileira De Anestesiologia*, 67(1):72–84.

- O'Neal JB, Shaw AD. 2016. Predicting, preventing, and identifying delirium after cardiac surgery. *Perioperative Medicine (London, England)*, 5:7.
- Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, Brown C, Katz NM, Grams ME, Hogue CW. 2013. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, 41(2):464–471.
- Ono M, Brady K, Easley RB, Brown C, Kraut M, Gottesman RF, Hogue CW. 2014. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 147(1):483–489.
- Petsiti A, Tassoudis V, Vretzakis G, Zacharoulis D, Tepetes K, Ganeli G, Karanikolas M. 2015. Depth of Anesthesia as a Risk Factor for Perioperative Morbidity. *Anesthesiology Research and Practice*, 2015:829151.
- Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, Karck M, Kopitz J. 2010. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Medicine*, 36(12):2081–2089.
- Probst S, Cech C, Haentschel D, Scholz M, Ender J. 2014. A specialized post anaesthetic care unit improves fast-track management in cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Critical Care (London, England)*, 18(4):468.
- Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. 2014. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6):CD003843.
- Punjasawadwong Y, Chau-In W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-On P. 2018. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5:CD011283.
- Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. 2013. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia*, 110 Suppl 1:i98-105.
- Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM. 1999. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 89(4):814–822.

- Rudiger A, Begdeda H, Babic D, Krüger B, Seifert B, Schubert M, Spahn DR, Bettex D. 2016. Intra-operative events during cardiac surgery are risk factors for the development of delirium in the ICU. *Critical Care* (London, England), 20:264.
- Salah M, Hosny H, Salah M, Saad H. 2015. Impact of immediate versus delayed tracheal extubation on length of ICU stay of cardiac surgical patients, a randomized trial. *Heart, Lung and Vessels*, 7(4):311–319.
- Salameh A, Dhein S, Dähnert I, Klein N. 2016. Neuroprotective Strategies during Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(11).
- Saugel B, Reese PC, Sessler DI, Burfeindt C, Nicklas JY, Pinnschmidt HO, Reuter DA, Südfeld S. 2019. Automated Ambulatory Blood Pressure Measurements and Intraoperative Hypotension in Patients Having Noncardiac Surgery with General Anesthesia: A Prospective Observational Study. *Anesthesiology*, 131(1):74–83.
- Schmid C, Philipp A, Hrsg. 2011. Leitfaden extrakorporale Zirkulation. Heidelberg: Springer.
- Schol PBB, Terink IM, Lancé MD, Scheepers HCJ. 2016. Liberal or restrictive fluid management during elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 35:26–39.
- Schultz B, Büttner NA, Schönberg G, Bezler C, Schultz A. 2006. EEG-gestützte Narkoseüberwachung: Untersuchung hinsichtlich einer EEG-adaptierten Propofoldosierung. *Klinische Neurophysiologie*, 37(01):1–5.
- Sebel PS, Bowdle TA, Ghoneim MM, Rampil IJ, Padilla RE, Gan TJ, Domino KB. 2004. The incidence of awareness during anesthesia: a multicenter United States study. *Anesthesia and Analgesia*, 99(3):833–839, table of contents.
- Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, Kurz A, Greenwald S. 2012. 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*, 116(6):1195–1203.
- Shanks AM, Avidan MS, Kheterpal S, Tremper KK, Vandervest JC, Cavanaugh JM, Mashour GA. 2015. Alerting thresholds for the prevention of intraoperative awareness with explicit recall: A secondary analysis of the Michigan Awareness Control Study. *European Journal of Anaesthesiology*, 32(5):346–353.

- Shepherd J, Jones J, Frampton G, Bryant J, Baxter L, Cooper K. 2013. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of depth of anaesthesia monitoring (E-Entropy, Bispectral Index and Narcotrend): a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 17(34):1–264.
- Short TG, Campbell D, Frampton C, Chan MTV, Myles PS, Corcoran TB, Sessler DI, Mills GH, Cata JP, Painter T, et al. 2019. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 394(10212):1907–1914.
- Smul T, Hoffmann J, Roewer N, Lazarus M. 2014. Herz- und thorakale Gefäßchirurgie – Gefäßkanülierung bei HLM-Einsatz und hämodynamisches Monitoring. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 49(01):60–69.
- Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. 2015. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC anesthesiology*, 15:61.
- Söhle M. 2014. Neuromonitoring in der Kardioanästhesie - Eine gemeinsame Stellungnahme der: Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) Cardiovascular and Thoracic Anaesthesia Group (CTA) der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Anästh Intensivmed*, 55:521–538.
- Sponholz C, Schelenz C, Reinhart K, Schirmer U, Stehr SN. 2014. Catecholamine and volume therapy for cardiac surgery in Germany--results from a postal survey. *PloS One*, 9(8):e103996.
- Sponholz C, Schuwirth C, Koenig L, Hoyer H, Coldewey SM, Schelenz C, Doenst T, Kortgen A, Bauer M. 2020. Intraoperative reduction of vasopressors using processed electroencephalographic monitoring in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 34(1):71–80.
- Striebel HW. 2017. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: für Studium und Ausbildung*. 9., vollständig überarbeitete Auflage 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Schattauer.

- Sukhupragarn W, Leurcharusmee P, Sotthisopha T. 2015. Cardiovascular effects of volatile induction and maintenance of anesthesia (VIMA) and total intravenous anesthesia (TIVA) for laryngeal mask airway (LMA) anesthesia: a comparison study. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, 98(4):388–393.
- Sun LY, Chung AM, Farkouh ME, van Diepen S, Weinberger J, Bourke M, Ruel M. 2018. Defining an Intraoperative Hypotension Threshold in Association with Stroke in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 129(3):440–447.
- Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, Soares M, Giombelli VR, Cascaes S, Macedo RC, de Souza Constantino L, Biff D, Ritter C, et al. 2012. Comparison of CAM-ICU and ICDS-C for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *Journal of Critical Care*, 27(2):212–217.
- Vance JL, Shanks AM, Woodrum DT. 2014. Intraoperative bispectral index monitoring and time to extubation after cardiac surgery: secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*, 14(1).
- Villafranca A, Thomson IA, Grocott HP, Avidan MS, Kahn S, Jacobsohn E. 2013. The impact of bispectral index versus end-tidal anesthetic concentration-guided anesthesia on time to tracheal extubation in fast-track cardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 116(3):541–548.
- Vretzakis G, Ferdi E, Argiriadou H, Papaziogas B, Mikroulis D, Lazarides M, Bitzikas G, Bougioukas G. 2005. Influence of bispectral index monitoring on decision making during cardiac anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 17(7):509–516.
- Wallenborn J. 2012. Neuromonitoring in der Anästhesiologie. *Anästhesiologie Intensivmedizin*, 53:151–167.
- Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI. 2013. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 119(3):507–515.
- Wang Y, Yue Y, Sun Y, Wu A, Wu Q, Zhang Y, Feng C. 2005. Investigation and analysis of incidence of awareness in patients undergoing cardiac surgery in Beijing, China. *Chinese Medical Journal*, 118(14):1190–1194.
- Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PLB, Jawad N, Vincent C, Darzi AW, Athanasiou T. 2009. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 23(2):223–231.

- Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J. 2006. Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia*, 61(10):938–942.
- Wesselink EM, Kappen TH, van Klei WA, Dieleman JM, van Dijk D, Slooter AJC. 2015. Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 115(3):427–433.
- Whitlock EL, Torres BA, Lin N, Helsten DL, Nadelson MR, Mashour GA, Avidan MS. 2014. Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesthesia and Analgesia*, 118(4):809–817.
- Willig M, Schultz B, Kneif T, Schultz A. 2010. Einfluss des EEG-Monitorings auf das Dosierverhalten bei intravenöser Anästhesie – Eine multizentrische Analyse. *Klinische Neurophysiologie*, 41(01):28–32.
- Willingham MD, Karren E, Shanks AM, O'Connor MF, Jacobsohn E, Kheterpal S, Avidan MS. 2015. Concurrence of Intraoperative Hypotension, Low Minimum Alveolar Concentration, and Low Bispectral Index Is Associated with Postoperative Death. *Anesthesiology*, 123(4):775–785.
- Zheng Q, Wang Q, Wu C, Wang Z, Ao H. 2016. Is hyperlipidemia a potential protective factor against intraoperative awareness in cardiac surgery? *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 11(1):60.
- Zorrilla-Vaca A, Healy RJ, Wu CL, Grant MC. 2017. Relation between bispectral index measurements of anesthetic depth and postoperative mortality: a meta-analysis of observational studies. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 64(6):597–607.

Anhang

I. Abbildungsverzeichnis

Nr.	Titel	Abschnitt	Seite
1	Schematischer Aufbau HLM (aus Larsen 2012)	2.3.	12
2	Ansicht des Narcotrend-Monitors (Narcotrend-Gruppe)	2.4.	16
3	Narkosetiefe im Narcotrend- und BIS-Monitoring (aus Wallenborn 2012)	2.4.	17
4	Rekrutierungsdiagramm	4.2.	29
5	Vergleich der kumulativen intraoperativen Noradrenalinindosis	5.2.	36
6	Vergleich des postoperativen Noradrenalinbedarfs	5.2.	37
7	Vergleich der HLM-Bilanz	5.3.1.	39
8	Kaplan-Meier-Kurve der Extubationszeiten <24h	5.3.2.	40
9	Cerebrogramm der Patientin mit intraoperativer Awareness	5.3.4.	43
10	Darstellung der Propofoldosierungen über den OP-Verlauf	5.4.1.	45
11	Darstellung der Narcotrendindices über den OP-Verlauf	5.4.2.	46

II. Tabellenverzeichnis

Nr.	Titel	Abschnitt	Seite
1	Dosisvorgaben der verwendeten Narkosemedikamente	4.3.	30
2	Vergleich der Patienten- und OP-Charakteristiken	5.1.	34
3	Vergleich des intraoperativen Noradrenalinbedarfs	5.2.	36
4	Vergleich des postoperativen Noradrenalinbedarfs	5.2.	38
5	Vergleich der intra- und postoperativen Volumentherapie	5.3.1.	39
6	Auftreten eines postoperativen Delirs	5.3.3.	41
7	Intra- und postoperative Hinweise auf unzureichende Narkosetiefe	5.3.4.	42
8	Kumulative Propofol- und Sufentanildosen zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung	5.4.1.	43
9	Vergleich der intraoperativen MAC-Werte	5.4.1.	44
10	Vergleich der intraoperativen Propofoldosierungen	5.4.1.	44
11	Vergleich der intraoperativen Narcotrendindices	5.4.2.	46
12	Vergleich der intraoperativen Narcotrend-Stadien	5.4.2.	47
13	Intraoperativer Gebrauch von Antihypertensiva	5.4.3.	48
14	Übersicht über die Todesfälle innerhalb der NarcoHeart-Studie	5.4.4.	49

III. CRF-Bogen

1

Einfluss des intraoperativen zielgerichteten EEG – prozessierten Hypnosetiefenmessung auf den intraoperativen
Katecholaminbedarf in Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen –
eine Interventionsstudie am UKJ

NARCOHEART

Präoperativ zu erhebende Parameter

Pat.-ID			
---------	--	--	--

Patientenaufkleber	Größe	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	cm	Gewicht	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	kg
	Geplante OP: _____								<input type="radio"/> mit HLM <input type="radio"/> ohne HLM	

EuroScore	Alter	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Jahre
	Geschlecht	<input type="radio"/> w	<input type="radio"/> m	
	COPD	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	Extrakardiale Arteriopathie Claudicatio, Carotisstenose o.ä.	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	Neurologische Dysfunktion	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	Frühere Herzoperation	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	Serum-Kreatinin >200µmol/l letzter präoperativer Wert	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	Aktive Endokarditis	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	Kritischer präoperativer Status z.B. Reanimation, Beatmung, IABP, ANV	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	Instabile Angina	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	LV-Dysfunktion - LVEF 30-50%	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	- LVEF <30%	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> o	
	Kürzlicher Myokardinfarkt <90 Tage	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
	Pulmonale Hypertonie	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Erhebungsdatum: _____ Name: _____ Unterschrift: _____
	Notfall	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Zusatzeingriffe zur BypassOP	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein		
Eingriff an der thorakalen Aorta	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein		
Post-Infarkt-VSD	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein		

NARCOHEART

Patientenaufkleber

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

Vor-Narkoseeinleitung:

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

CAM-ICU *: Delir kein Delir Narcotrendstadium: _____ z.B. D2
 Nu-Desc **: _____ Narcotrendwert: _____ Wert zwischen 0 - 100
 HB [mmol/l] _____, _____ Herzrhythmus: SR AA Anderer: _____

Einleitmedikation:

Propofol: _____ mg Midazolam: _____ mg
 Sufentanil: _____ µg
 Pancuronium: _____ mg Rocuronium: _____ mg
 Sonstiges: _____
 Sonstiges: _____

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

Ringerlaktat: _____ ml Bei angefangenen Flaschen Menge schätzen, z.B. 200 ml
 Erythrozyten: _____ Stck Wenn keine Gerinnungspräparate, dann „0“ eintragen
 FFP: _____ ml PPSB: _____ IE
 Fibrinogen: _____ g F-XIII: _____ IE
 Sonstiges: _____
 Sonstiges: _____

Intraoperative Medikation (gesamte OP):

P-Sufentanil (5µg/ml), kumulative Dosis (ml) _____, _____ **Am fm-Monitor ablesen !**
 P-Noradrenalin (20µg/ml), kumulative Dosis (ml) _____, _____ **Am fm-Monitor ablesen !**
 P-Propofol (20mg/ml), kumulative Dosis (ml) _____, _____ **Am fm-Monitor ablesen !**

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

Urapidil mg Nitro , mg

Intraoperativ HLM ? ja nein

HLM-Dauer			Min.	Durchgeführte OP: _____
Aortenklammzeit			Min.	

* Hilfe zum Ausfüllen der CAM-ICU auf Seite 7

** Hilfe zum Ausfüllen des Nu-Desc auf Seite 7

Verlaufsdaten während der OP:

Zeiten:	An-Beginn (hh:mm)		Freigabe (hh:mm)		Schnitt (hh:mm)		Naht (hh:mm)		Verlassen-OP (hh:mm)	
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:

Zeitpunkt/ Laufzeiten - Werte	ITN	Frei- gabe	Schnitt	Heparin- Gabe	HLM- an	Nach Heparin-gabe						HLM- Ende	Protamin- Gabe	OP- Ende	
						30 Minuten	60 Minuten	90 Minuten	120 Minuten	150 Minuten	180 Minuten				
Narcotrend-Wert, z.B. 38															
Narcotrend-Stadium, z.B. D2															
P-Propofol 2% [ml/h]															
P-Sufentanil (5µg/ml) [ml/h]															
P-Noradrenalin (1mg/50 ml) [ml/h]															
Sevofluran (MAC)															
Hb-Wert [mmol/l]															

Bemerkungen:	Name:
	Datum:
Unterschrift:	

NARCOHEART

Patientenaufkleber

Postoperativ zu erhebende Parameter
– auf ITS

	Ankunft	6 h-ITS	12 h-ITS												
P-Propofol 2%	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml/h</td></tr></table>				ml/h	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml/h</td></tr></table>				ml/h	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml/h</td></tr></table>				ml/h
			ml/h												
			ml/h												
			ml/h												
P-Noradrenalin 1mg/50ml	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml/h</td></tr></table>				ml/h	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml/h</td></tr></table>				ml/h	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml/h</td></tr></table>				ml/h
			ml/h												
			ml/h												
			ml/h												
HB-Wert	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">mmol/l</td></tr></table>				mmol/l	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">mmol/l</td></tr></table>				mmol/l	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">mmol/l</td></tr></table>				mmol/l
			mmol/l												
			mmol/l												
			mmol/l												
CAM-ICU *		<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; text-align: center;">o Delir</td><td style="width: 50%; text-align: center;">o kein Delir</td></tr></table>	o Delir	o kein Delir	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; text-align: center;">o Delir</td><td style="width: 50%; text-align: center;">o kein Delir</td></tr></table>	o Delir	o kein Delir								
o Delir	o kein Delir														
o Delir	o kein Delir														
Nu-Desc **		<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 100%;"></td></tr></table>		<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 100%;"></td></tr></table>											
Applizierte Kristalloide			<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml</td></tr></table>				ml								
			ml												
Erythrozytenkonzentrate			<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">Stck.</td></tr></table>				Stck.								
			Stck.												
Gerinnungspräparate															
FFP			<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml</td></tr></table>				ml								
			ml												
PPSB			<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">IE</td></tr></table>				IE								
			IE												
Fibrinogen			<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">g</td></tr></table>				g								
			g												
Faktor XIII			<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">IE</td></tr></table>				IE								
			IE												
Sonstiges: _____			<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td></tr></table>												
Urinausscheidung [ml]		<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml</td></tr></table>				ml	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">ml</td></tr></table>				ml				
			ml												
			ml												
Zeit bis Extubation:	<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%;"></td><td style="width: 25%; text-align: right;">Minuten</td></tr></table>				Minuten										
			Minuten												

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

1. Was ist das Letzte, an das Sie sich erinnern, bevor Sie eingeschlafen sind?

2. Was ist das Erste, an das Sie sich erinnern, nachdem Sie wieder aufgewacht sind?

3. Erinnern Sie sich an etwas zwischen diesen Zeitpunkten?

4. Hatten Sie Träume während Ihrer Operation? Wenn ja - angenehm oder unangenehm?

5. Was war das Unangenehmste im Zusammenhang mit Ihrer Operation?

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

Bemerkungen:

Datum: _____ Name: _____ Unterschrift: _____

NARCOHEART

Patientenaufkleber

Vor bzw. nach Krankenhausentlassung zu erhebende Parameter-

Postoperatives Delir

ja nein
o o

ITS-Tage

--	--	--

KH-Tage

--	--	--

Verlegungsart

verlegt nach Hause / anderes KH / Reha
 verstorben ITS
 verstorben Station

Bemerkungen:

Datum: _____ Name: _____ Unterschrift: _____

NARCOHEART

- HILFSTELLUNGEN -

CAM-ICU: Confusion Assessment Method für Intensivstation

RASS:	+4	Streitlustig	Offenkundig aggressives und gewalttätiges Verhalten, unmittelbare Gefahr für das Personal
	+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter, 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, aber erwacht (Augen öffnen/Blickkontakt) anhaltend bei Ansprache (> 10 Sekunden)
	-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Blickkontakt bei Ansprache (< 10 Sekunden)
	-3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung bei Ansprache (aber ohne Blickkontakt)
	-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
	-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder körperlichen Reiz

- RASS-Wert -4 oder -5: STOP, Patient später erneut untersuchen
 → RASS-Wert -3 bis +4: Ein Delir liegt vor, wenn 1,2 und 3 oder 1,2 und 4 positiv sind

1. Akuter Beginn oder schwankender Verlauf

Akute geistige Veränderung (vgl. prä-OP)?

Ändert sich das Verhalten im Tagesverlauf?

→ nein: STOP, **kein Delir**

↓ ja

2. Aufmerksamkeitsstörung

Lesen Sie dem Patienten die Buchstaben A N A N A S B A U M vor

Fehler: Pat. drückt bei „A“ nicht die Hand

Pat. drückt bei anderem Buchstaben als „A“

→ <3 Fehler: STOP, **kein Delir**

↓ ≥3 Fehler

3. Bewusstseinsveränderung (aktueller RASS)

Falls aktueller RASS-Wert=0, weiter zu 4.

→ aktueller RASS≠0: **DELIR!**

↓ RASS=0

4. unorganisiertes Denken

Fragen: Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?

Gibt es Fische im Meer?

Wiegt ein Kilo mehr als zwei Kilo?

Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen?

Anweisung: „Halten Sie so viele Finger hoch!“ (Untersucher hält zwei Finger hoch)

„Nun machen Sie dasselbe mit der anderen Hand!“ (Nicht Anzahl der Finger wiederholen)

Falls Pat. nicht beide Arme bewegen kann: „Fügen Sie einen Finger hinzu!“

↓ <2 Fehler

STOP, **kein Delir**

↓ ≥2 Fehler

DELIR!

NARCOHEART

- HILFSTELLUNGEN -

Nu-DESC: Nursing Delirium Screening Scale

Symptome: - Desorientierung

Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen

Bewertung: 0 1 2

- Unangemessenes Verhalten

Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person, z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen u.s.w.

Bewertung: 0 1 2

- Unangemessene Kommunikation

Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation, unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen

Bewertung: 0 1 2

- Illusionen/Halluzinationen

Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke

Bewertung: 0 1 2

- Psychomotorische Retardierung

Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität/Äußerung

Bewertung: 0 1 2

Summe: _____

Summe ≥ 2 : ja - Delir

nein - kein Delir

IV. Ehrenwörtliche Erklärung

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

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

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- PD Dr. Christoph Sponholz, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena
- Dr.-Ing. Heike Hoyer, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften, Universitätsklinikum Jena,

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

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

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

Erfurt, 23.11.21

C.Schuwirth

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers