

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

DISSERTATION

**Blutdruckfluktuationen während der reinen Anästhesiezeit
als unabhängige Prädiktoren für ein postoperatives Delir**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Torsten Wulfekammer

aus Georgsmarienhütte

Datum der Promotion: 14.09.2018

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Wulfekammer T, Radtke F, Franck M, Stukenberg S, Spies C, Neuner B. Absolute values of blood pressure fluctuation as an independent risk factor for postoperative delirium: secondary, exploratory analysis of the randomized controlled "Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive Outcome"- (SuDoCO) trial. *European Journal of Anaesthesiology* 2016;33 e54:46-7.

und

Neuner B, Weiss B, Wulfekammer T, Radtke F, Franck M, Spies C. Absolute values of blood pressure fluctuation as an independent risk factor for postoperative delirium: secondary, exploratory analysis of the randomized controlled 'Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive Outcome'- (SuDoCO) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;68:C185.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Zusammenfassung/Abstract.....	X
1 Einleitung.....	1
1.1.Postoperatives Delir.....	1
1.1.1.Definition des Delirs.....	1
1.1.2.Epidemiologie.....	2
1.1.3.Subtypen des Delirs.....	2
1.1.4.Diagnostik.....	3
1.1.5.Ursachen.....	4
1.1.6.Risikofaktoren für POD.....	5
1.1.7.Therapie.....	6
1.1.8.Folgen.....	7
1.1.9.Hypertonie und Hypotonie als Risikofaktoren für POD.....	7
1.2.Blutdruckfluktuationen.....	8
1.2.1.Operationalisierung und Outcome im nicht-perioperativen Bereich.....	8
1.2.2 Operationalisierung und Outcome im perioperativen Bereich.....	10
1.2.2.1 Blutdruckfluktuationen und POD.....	11
1.3 Fragestellung.....	12
2 Methoden.....	13
2.1 Studienpopulation.....	13
2.2 Primärstudie: SuDoCo.....	13
2.2.1 Studiendesign.....	13
2.2.2 Einschlusskriterien.....	14
2.3 Datenerhebung.....	14
2.3.1 Variablen der Primärstudie.....	14
2.3.2 Blutdruckbezogene Werte der Anästhesieprotokolle.....	15
2.4 Statistik.....	16

2.4.1	Blutdruckbezogene Berechnungen.....	16
2.4.2	Statistische Berechnungen.....	19
3	Ergebnisse.....	21
3.1	Basischarakteristika.....	21
3.1.1	Basischarakteristika der gesamten Studienpopulation.....	21
3.1.2	Basischarakteristika der Patientengruppen mit und ohne POD.....	21
3.2	Blutdruckwerte.....	25
3.2.1	Blutdruckwerte präoperativ.....	25
3.2.2	Blutdruckwerte während der reinen Anästhesiezeit.....	25
3.2.2.1	Gesamtpopulation.....	25
3.2.2.2	Patientengruppen mit und ohne POD.....	25
3.3	Unabhängige Prädiktoren für POD in der multivariaten Analyse.....	32
4	Diskussion.....	36
4.1	Wichtigstes Ergebnis.....	36
4.2	Blutdruckfluktuationen.....	36
4.2.1	Operationalisierung im Vergleich mit anderen Studien.....	36
4.2.2	Interpretation der Assoziation von Blutdruckfluktuationen und POD.....	39
4.3	Stärken und Schwächen der Arbeit.....	40
4.3.1	Stärken und Limitationen der Operationalisierung dieser Studie.....	40
4.3.2	Studiendesign – Sekundäranalyse.....	42
4.3.3	Datenerhebung und -verarbeitung.....	43
4.3.4	Population.....	43
4.3.5	Validität der POD-Diagnose.....	43
4.3.6	Blutdruckwerte der Sekundäranalyse.....	44
4.3.7	Blutdruckmessung und -führung.....	46
4.4	Ausblick.....	47
4.4.1	Präoperative Blutdruckanalyse.....	47
4.4.2	Randomisierte Studie mit kontrollierter Blutdruckführung.....	47
4.4.2.1	Intervention.....	48
4.5	Schlussfolgerung.....	49
5	Literaturverzeichnis.....	50
6	Eidesstattliche Versicherung.....	61

7 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen.....	62
8 Lebenslauf.....	63
9 Publikationsliste.....	65
10 Danksagung.....	66

Abkürzungsverzeichnis

ACE	engl.: angiotensin converting enzyme; Angiotensin-Konversionsenzym
ARV	engl.: average real variability; durchschnittliche absolute Variabilität
ASA	engl.: American Society of Anesthesiologists; Amerikanische Gesellschaft der Anästhesisten
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AUC	engl.: Area under the curve; Fläche unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BIS	bispektraler Index
BMI	engl.: Body Mass Index; Körpermasseindex
BP	engl.: blood pressure; Blutdruck
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the ICU; Confusion Assessment Methode für Intensivstationen
CCM	Campus Charité Mitte
CV	engl.: coefficient of variation; Variationskoeffizient
CVK	Charité Campus Virchow-Klinikum
DRS-98	Delirium Rating Scale-Revised-98
DSM-IV	engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition; Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, vierte Edition
DSM-5	engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition; Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, fünfte Edition
ESA	engl.: European Society of Anaesthesiology; europäische Gesellschaft für Anästhesiologie
ICD	engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

IOH	Intraoperative Hypotension
ISRCTN	engl.: International Standard Randomised Controlled Trial Number; internationale Studienregisternummer für randomisierte kontrollierte Studien
KI	Konfidenzintervall; engl.: confidence interval, CI
MAP	engl.: mean arterial pressure; mittlerer arterieller Blutdruck
Max.	Maximum
MDAS	Memorial Delirium Assessment Scale
Min.	Minimum
MMD	Differenz aus Blutdruck- Maximum und Minimum
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMSE	engl.: Mini-Mental State Examination; Mini-Mental-Status-Test
NEECHAM	Neelon and Champagne Confusion Scale
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OR	Odds Ratio
PMA	Prämediaktionsambulanz
POCD	engl.: postoperative cognitive dysfunction; postoperative kognitive Funktionsstörung
POD	Postoperatives Delir
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RAnZ	Reine Anästhesiezeit
SAS	<i>Statistical Analysis Systems</i> , Eigenname des Statistikprogramm des SAS-Institutes
SD	engl.: Standard deviation; Standardabweichung
SuDoCo	engl.: <i>Surgery Depth of anaesthesia Cognitive outcome</i> ; Studie zur Narkosetiefe und kognitiver Auswirkung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienteilnehmer, n = 962.....	22
Tabelle 2: Operationsbezogene Parameter der Studienteilnehmer, n = 962.....	23
Tabelle 3: Antihypertensive Medikation der Studienteilnehmer, n = 962.....	24
Tabelle 4: Blutdruckwerte erhoben in der Prämedikationsambulanz, n = 962.....	27
Tabelle 5: Blutdruck und Herzfrequenz während der reinen Anästhesiezeit, n = 962. . .	28
Tabelle 6: Differenzen der Blutdruckwerte der reinen Anästhesiezeit zum Blutdruck in der Prämedikationsambulanz, n = 962.....	29
Tabelle 7: Zentrale Momente der Blutdruckwerte während der reinen Anästhesie- zeit, n = 962.....	30
Tabelle 8: (Durchschnittliche absolute) Fluktuationen des Blutdrucks während der reinen Anästhesiezeit, n = 962.....	31
Tabelle 9: Systolische Fluktuationen als unabhängige Prädiktoren für ein post- operatives Delir, multiple adjustierte binär-logistische Regression, n = 924	33
Tabelle 10: Diastolische Fluktuationen als unabhängige Prädiktoren für ein post- operatives Delir, multiple adjustierte binär-logistische Regression, n = 924	34
Tabelle 11: Fluktuationen des MAPs als unabhängige Prädiktoren für ein post- operatives Delir, multiple adjustierte binär-logistische Regression, n = 924	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Delir-Kriterien der vierten Editin des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen, DSM-IV.....	1
Abbildung 2: Darstellung der Blutdruckfluktuationen.....	18
Abbildung 3: Blutdruckschwankungen in Abhängigkeit vom Blutdruckprofil/ -verlauf.....	40
Abbildung 4: Blutdruckschwankungen in Abhängigkeit von der reinen Anästhesiezeit	41

Zusammenfassung/Abstract

Hintergrund

Das postoperative Delir (POD) ist eine häufig auftretende und oft unerkannt bleibende hirnorganische Störung nach Operationen. Neben zahlreichen prädisponierenden und präzipitierenden Risikofaktoren sind auch blutdruckabhängige Risikofaktoren wie eine intraoperative Hypotonie (IOH) mit POD assoziiert. POD kann zu einer erhöhten Mortalität, höheren Behandlungskosten und einer Demenz führen. Eine Studie zeigte eine Assoziation von intraoperativen Blutdruckfluktuationen, operationalisiert anhand der Varianz, mit POD. In der Literatur existiert keine einheitliche Definition bzw. keine etablierte Operationalisierung von Blutdruckfluktuationen. Die meisten Operationalisierungen von Blutdruckfluktuationen erfolgten in Abhängigkeit vom mittleren Blutdruck bzw. dem zeitlichen Verlauf. Daher war es Ziel dieser Arbeit einen Zusammenhang von Blutdruckfluktuationen und POD unabhängig vom Mittelwert des intraoperativen Blutdrucks und pathologischen Blutdruckwerten zu untersuchen.

Methoden

Die hier vorliegende Arbeit ist eine Sekundäranalyse der „Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive Outcome“ (SuDoCo)–Studie, registriert unter der International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) 36437985, die bei 1277 Patienten einen Einfluss der Narkosetiefe auf die Inzidenz von POD untersuchte. Aus dieser Studienpopulation erfolgte eine randomisierte Auswahl von 1000 Patienten. Anhand der intraoperativen Blutdruckwerte wurde die Summe der absoluten Betragsänderungen zwischen jeweils zwei aufeinanderfolgenden Messungen berechnet. Diese Summe wird im Weiteren „Blutdruckfluktuationen“ bezeichnet. Die multivariate Analyse der Assoziation von Blutdruckfluktuationen und POD beinhaltete insgesamt 12 Adjustiervariablen (u.a. Länge der Anästhesiezeit, intraoperative Hypotonie, Einnahme einer antihypertensiven Medikation sowie Variablen zum Gesundheitsstatus des Patienten).

Ergebnisse

Von 962 Patienten waren Daten zum POD vorhanden und von 924 Patienten lagen vollständige Daten zu allen Adjustierungsvariablen vor. Insgesamt erlitten 206 Patienten (21,4 %) ein POD. Blutdruckfluktuationen des intraoperativen systolischen, diastolischen und des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) waren in der Gruppe mit POD signifikant höher als in der Gruppe ohne POD. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine Assoziation von systolischen intraoperativen Blutdruckfluktuationen mit POD (pro 100 mmHg: Odds ratio (OR) 1,12 (95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 1,01–1,23), $p = 0,03$) sowie eine tendenziell signifikante Assoziation von Fluktuationen des MAPs mit POD (pro 100 mmHg: OR 1,17 (95%-KI 0,99–1,37), $p = 0,07$). Weitere signifikante Prädiktoren eines PODs waren eine längere Anästhesiezeit und eine längere Krankenhausverweildauer, ein erhöhtes Alter, eine höhere Anzahl von Nebendiagnosen, das Vorhandensein eines arteriellen Katheters sowie eine erhöhte ASA-Klasse.

Schlussfolgerung

Intraoperative Fluktuationen des systolischen Blutdrucks waren unabhängig mit POD assoziiert, während Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdrucks tendenziell mit POD assoziiert waren. Zukünftige Studien sollten zeigen, ob eine Minimierung der intraoperativen systolischen Blutdruckfluktuationen mit einer Verminderung der POD-Inzidenz einhergeht.

Abstract

Background

Postoperative delirium (POD) is a common and often unrecognized cerebral dysfunction following surgery. Among predisposing and precipitating risk factors, blood pressure-related aspects, such as intraoperative hypotension (IOH), were associated with a higher incidence of POD. POD has been shown to increase mortality rates, treatment costs and dementia. One study used variance to link blood pressure fluctuations to higher rates of POD. The literature cannot provide a definition nor an operationalization of these fluctuations. Most operationalizations are based on the mean blood pressure or chronological trends. The aim of this study was to investigate an association between blood pressure fluctuations, independent of the mean and pathological blood pressure values, and POD.

Methods

This study is a secondary analysis of the "Surgery Depth of anesthesia and Cognitive Outcome" (SuDoCo)-study, registered under International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) 36437985, which assessed an association between the depth of anesthesia and POD in 1277 patients. From this study population, 1000 patients were randomly selected. Using the intraoperative blood pressure values, we defined blood pressure fluctuations as the sum of the absolute magnitude changes between every two successive measurements. The multivariate analysis of the association between blood pressure fluctuations and POD had a total of 12 adjustment variables, including length of anesthesia, intraoperative hypotension, the use of antihypertensive medication, and variables describing patient health status.

Results

Data on POD was available for 961 patients, and complete data sets for all adjustment variables were available for 924 patients. In total, POD was detected in 206 patients (21.4%). Intraoperative systolic, diastolic, and mean arterial blood pressure (MAP) fluctuations were significantly higher in the POD group. In the multivariate analysis, there was a significant association between intraoperative systolic blood pressure

fluctuations and POD (per 100 mmHg: odds ratio (OR) 1.12 (95% confidence interval (95% CI) 1.01-1.23), $p = 0.03$) and a tendency between MAP fluctuations and POD (per 100 mmHg: OR 1.17 (95% CI 0.99-1.37), $p = 0.07$). Other significant predictors of a POD included longer duration of anesthesia and hospitalization periods, increased age, higher number of secondary diagnoses, the use of an arterial catheter, higher ASA scores, and the use of antihypertensive medication.

Conclusion

Intraoperative fluctuations in systolic blood pressure were independently associated with a POD, while MAP fluctuations showed a tendency towards higher POD rates. Future studies should be performed to assess whether minimization of intraoperative systolic blood pressure fluctuations reduce the incidence of POD.

1 Einleitung

1.1. Postoperatives Delir

1.1.1. Definition des Delirs

Das Delir allgemein, unabhängig davon, ob es postoperativ auftritt, ist ein ätiologisch unspezifisches, hirnormales Syndrom¹. Definierend sind derzeit die Kriterien der fünften Edition des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition) der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft (American Psychiatric Association, APA)². Zum Zeitpunkt der Primärstudie definierten die in Abbildung 1 dargestellten Kriterien der vierten Edition des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition) das Delir³.

<ul style="list-style-type: none">• Eine Bewusstseinsstörung mit reduzierter Klarheit der Umgebungswahrnehmung und eingeschränkter Fähigkeit Aufmerksamkeit zu richten, aufrecht zu erhalten oder zu verlagern.
<ul style="list-style-type: none">• Eine Veränderung der kognitiven Funktion, die sich durch Gedächtnisstörung, Desorientiertheit oder Sprachstörung kennzeichnet oder die Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die sich nicht besser durch eine schon vorher bestehende, manifeste oder sich entwickelnde Demenz erklären lässt.
<ul style="list-style-type: none">• Die Symptomatik entwickelt sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne und fluktuiert häufig im Tagesverlauf.
<ul style="list-style-type: none">• Weiterhin finden sich Hinweise aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Laborbefunden, dass das Störungsbild durch die direkten körperlichen Folgeerscheinungen eines medizinischen Krankheitsfaktors verursacht ist.

Abbildung 1: Delir-Kriterien der vierten Edition des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition)³, die zur Diagnosestellung des Delirs alle erfüllt sein müssen.

Diese Kriterien der APA entsprechen weitgehend denen der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), die noch um die Störung der Psychomotorik, des Schlaf-Wach-Rhythmus' und der Emotionalität erweitert sind und das Delir als ein nicht durch Alkohol oder anderen psychotropen Substanzen hervorgerufenes Syndrom definieren¹. Beim postoperativen Delirium (POD) (F05.8 nach ICD-10) bezieht sich das Adjektiv „postoperativ“ auf die zeitliche Komponente des Auftretens¹.

1.1.2. Epidemiologie

Die POD-Inzidenz variiert abhängig vom Alter der Patienten und der Art des operativen Eingriffs. Die Inzidenz für ein POD wird in der Literatur mit einer weiten Spannweite von 3,6–70,0 % angegeben^{4,5,6}. Nach Bucht et al.⁷ ist davon auszugehen, dass ca. 15 % aller hospitalisierten Patienten, unabhängig vom Fachbereich und Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes, von einem Delir betroffen sind.

Unterscheidet man hinsichtlich des operativen Eingriffs, verzeichnen Eingriffe im orthopädischen Bereich eine hohe Inzidenz des PODs. Nach Hüftoperationen liegt diese am höchsten zwischen 4,0–65,0 %^{6,8} bzw. nach Hüft- und Knieoperationen bei 17,3 %⁹ und nach gastrointestinal-chirurgischen Eingriffen bei 8–54 %¹⁰. Die Inzidenz nach Gefäß- und Bypass-Operationen liegt zwischen 30–52 %⁸. Elektive Operationen zeigen gegenüber Notfall-Operationen eine niedrigere Inzidenz⁸. Diese liegt im Rahmen geplanter aortoiliakaler Eingriffe bei etwa 14 % und damit deutlich niedriger im Vergleich mit notfallmäßig durchgeführten Eingriffen, für die eine Inzidenz von etwa 59 % angegeben wird¹¹. Im orthopädischen Bereich beträgt die Inzidenz bei elektiven Operationen zwischen 4 und 28 % gegenüber 4 und 53 % nach Notfall-Operationen⁶. Die POD-Inzidenz kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen liegt bei 31,8 %¹².

1.1.3. Subtypen des Delirs

Anhand der Beurteilung der Psychomotorik kann das Delir in drei Subtypen unterteilt werden¹³. Das hypoaktive Delir ist gekennzeichnet durch lethargisches Verhalten,

Sprachverlangsamung und Bewegungsarmut¹⁴. Bei Yang et al.¹⁵ lag der Anteil des hypoaktiven Subtyps unter allen deliranten Patienten bei 46 %. Diese Studienpopulation bestand aus Patienten sowohl mit POD als auch mit einem Delir im Rahmen eines nicht-chirurgischen Krankenhausaufenthalts¹⁵. Der hypoaktive Subtyp weist die höchste Mortalitätsrate auf¹⁵. Das hyperaktive Delir geht mit Bewegungsdrang, Agitiertheit und Halluzinationen^{16,14} einher und trat bei Yang et al.¹⁵ unter allen deliranten Patienten zu 21 % auf. Liegen Symptome beider Subtypen vor, spricht man von einer gemischten Form¹⁷. Diese Form wurde in weiteren Studien unter allen deliranten Patienten mit einem Anteil von 25–50 %^{16,17} festgestellt und bleibt am seltensten unerkannt¹⁶.

1.1.4. Diagnostik

Die Diagnosestellung des PODs erfolgt derzeit klinisch anhand der als Goldstandard geltenden Kriterien des DSM-5 bzw. der ICD-10.

Neben einer psychiatrischen Exploration sind standardisierte und durch nicht psychiatrisch-geschultes Personal durchzuführende Screening-Testmethoden (Screeningtools) etabliert¹⁸. Screeningtools guter Validität sind im Folgenden aufgeführt¹⁹. Am häufigsten wird als klinisches Screeningtool die Confusion Assessment Methode (CAM) bzw. die für die Intensivstationen angepasste Version (CAM-ICU) verwendet²⁰. Dieser in wenigen Minuten anwendbare Screeningtool²¹ besteht aus vier vom DSM-III abgeleiteten Fragen²⁰ deren Anwendung geschult werden sollte. Studien zeigten eine gute Validität des CAMs bei einem Screening für POD (Sensitivität 94–100 %, Spezifität 90–95 %)²¹. Für den CAM-ICU werden eine Sensitivität von 80–81 % und eine Spezifität von 96 % angegeben^{22,23}.

Ein weiteres klinisches, von ungeschultem Pflegepersonal anwendbares Screeningtool, die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC), basiert auf der Beurteilung von Desorientierung, unangepasstem Verhalten, Halluzinationen sowie von Störungen der Psychomotorik und Kommunikation. Oberhalb eines definierten cut-offs ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines Delirs stark erhöht²⁴. Die Validität ist etwas geringer als die des CAMs (Sensitivität 29–85,7 %, Spezifität 80–86,8 %)^{24,25}. Als weitere Screeningtools seien die Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-98)²⁶, die Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS)²⁷ oder die Neelon and Champagne (NEECHAM) Confusion Scale genannt²⁸. Die europäische Gesellschaft für

Anästhesiologie (European Society of Anaesthesiology, ESA) empfiehlt das Screening aller Patienten für POD im Aufwachraum sowie bis zu fünf Tage postoperativ. Dieses Screening sollte einmal pro Schicht und mittels eines validierten Screeningtools durchgeführt werden⁵. Bei Testungen im Aufwachraum oder im Intensivstationsbereich wird zusätzlich ein Assessment der Sedationstiefe und Agitiertheit mittels der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) empfohlen^{5,29}, da entsprechend des DSM-5 ein stark reduzierter Erregungszustand, sofern vom Koma abgrenzbar, als Delir gewertet wird². Auch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) empfiehlt eine regelmäßige Anwendung des CAM-ICUs in der Intensivmedizin³⁰.

So reduzierte eine Implementierung des CAMs in die klinische Routine die Anzahl der Patienten mit nicht diagnostiziertem Delir und führt zu besseren Behandlungsergebnissen mit einer Reduktion von Folgeerkrankungen¹⁷. Nach Implementierung des CAM-ICUs in der Studie von van den Boogaard et al.¹⁷ wurden mehr Patienten als delirant diagnostiziert und entsprechend häufiger eine Therapie des PODs mit Haloperidol, einem stark potenten Neuroleptikum, eingeleitet. Die einzelnen Therapieregime erfolgten jedoch mit geringeren Haloperidol-Dosen und über eine kürzere Behandlungsdauer. Dale et al.³¹ konnten zeigen, dass eine gemeinsame Anwendung von Assessment-Instrumenten für Sedationstiefe, Schmerz und Delir die Beatmungszeit nach kardio-chirurgischen Eingriffen senken. Ein Zusammenhang des Effekts mit der ausschließlichen Anwendung eines Delir Screeningtools konnte in dieser Studie jedoch nicht gezeigt werden³¹.

1.1.5. Ursachen

Die Pathogenese des Delirs ist nicht abschließend geklärt. Entzündungsprozesse und ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter, insbesondere von Acetylcholin, Dopamin und Serotonin, werden mit der Entstehung eines Delirs in Verbindung gebracht^{32,33}. Möglicherweise setzen durch Entzündungsmediatoren aktivierte Mikrogliazellen weitere Mediatoren frei, die einerseits die neuronalen Funktionen beeinflussen und andererseits zur Degeneration von cholinergem Neuronen führen. Die so hervorgerufene Reduktion des Acetylcholins wird als Ursache für das Auftreten des Delirs angenommen³⁴. Auch wird für ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter eine durch Hypoxie hervorgerufene

Reduktion der Acetylcholinsynthese beschrieben³³. Weiter werden Hormonveränderungen wie eine Cortisol-Erhöhung und eine verminderte Tryptophankonzentration in Zusammenhang mit der Entstehung eines Delirs gebracht³⁵. Ebenso wird postuliert, dass über Vasomechanismen bei mittleren arteriellen Blutdruck (MAP)-Werten zwischen 50 und 150 mmHg - dem sogenannten zerebralen Autoregulationsbereich - ein konstanter intrazerebraler Blutdruck reguliert werden kann. Dieser Bereich sei bei Hypertonie-Patienten nach oben verschoben. Hypertone Blutdruckwerte außerhalb dieses Autoregulationsbereichs führen zu einer Hyperperfusion mit zerebraler Ödembildung und begleitender Entzündungsreaktion mit folgendem Delir^{36,69}. Andererseits begünstige ein hypotoner Blutdruck, aufgrund unzureichender zerebraler Perfusion, hypoxische Prozesse, die ein Delir hervorrufen^{37,38}.

1.1.6. Risikofaktoren für POD

In einer Metaanalyse von Scholz et al.¹⁰ wurden mehr als 30 verschiedene Risikofaktoren für ein POD identifiziert. Diese werden in prädisponierende und präzipitierende Faktoren eingeteilt. Prädisponierende Faktoren sind bestehende individuelle Risikofaktoren des Patienten. Präzipitierende Faktoren sind Faktoren die im Rahmen des Krankenhausaufenthalts hinzutreten³⁹. Folgende Risikofaktoren zeigten in Studien einen signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung von POD: eine höhere Klasse entsprechend der Klassifikation der amerikanischen Gesellschaft der Anästhesisten (ASA). Die Bestimmung der ASA-Klasse erfolgt präoperativ zur Beschreibung des körperlichen Zustandes anhand definierter Klassen von eins bis sechs in aufsteigender Reihenfolge entsprechend des Schweregrads bestehender Erkrankungen^{10,40}. Weitere Risikofaktoren sind ein erhöhtes Alter^{10,41} eine ausgeprägte Morbidität⁴¹ vor allem kardiovaskulärer Genese^{11,41} sowie Depressionen und kognitive Beeinträchtigungen wie Demenz^{42,45,46}. Auch gilt als bedeutender Risikofaktor ein niedriger Punktwert im Mini-Mental-Status-Test (engl.: Mini-Mental State Examination, MMSE)⁴⁵. Die Bestimmung des MMSE-Punktwertes erfolgt anhand der Orientierung, der Sprache und des Sprachverständnisses, der Merkfähigkeit und der Erinnerung sowie des Schreibens, des Rechnens bzw. des Buchstabierens und des Zeichnens. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden. Ein Testergebnis ≤ 24 Punkte deutet auf kognitive Defizite hin, die die Anwendung weiterer validierter

Testverfahren zur Diagnostik erfordern⁴³. Weiter zeigte sich ein Zusammenhang von Alkoholmissbrauch in der Anamnese mit POD^{10,45} sowie ein Zusammenhang von Morphineinnahme⁴⁴ oder von Anticholinergika⁴⁵ mit POD. Auch sind ein präoperativ erniedrigtes Albumin^{10,45}, ein erniedrigter Körpermasseindex (engl. Body Mass Index, BMI)¹⁰, der perioperative Erhalt von Bluttransfusionen¹⁰ sowie Seh- und Hörbeeinträchtigungen^{45,46} Risikofaktoren für POD. Weiter zählen auch die Art des chirurgischen Eingriffs (nicht-kardiochirurgischer Thorakaleingriff oder Aortenaneurysmaoperation)^{45,47} sowie postoperative Schmerzen⁴⁸ zu Risikofaktoren für ein POD.

1.1.7. Therapie

Aufgrund dieser multifaktoriellen Ätiologie ist bislang keine kausale Therapie möglich. Eine symptomorientierte Therapie und Prävention des Delirs erfolgt mit der Gabe von niedrig-dosiertem Haloperidol oder atypischen Antipsychotika^{49,50,51}. In der von der ESA veröffentlichten Guideline zur Prävention und Behandlung des PODs wird eine niedrig dosierte Haloperidol-Behandlung mit initial 0,25 mg empfohlen, die dann in dieser Dosis schrittweise bis auf maximal 3,5 mg auftitriert werden kann⁵. In der S3-Leitlinie der AWMF wird ebenfalls eine niedrig dosierte Behandlung mit atypischen Neuroleptika empfohlen³⁰. Dabei zeigt vor allem bei agitiertem und aggressiven Verhalten Risperidon einen Vorteil. Die Gabe von alpha-2-Agonisten sollte kontinuierlich zur Behandlung des Delirs sowie als „add-on“-Medikation bei Agitation und auch zur Vermeidung einer Entzugssymptomatik beim Ausschleichen der Sedation eingesetzt werden. Speziell bei vorliegender Demenz sollte auf Neuroleptika mit anticholinergen Nebenwirkungen verzichtet werden³⁰.

Auch nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien können zur Prävention und Therapie des PODs eingesetzt werden. Dazu gehört die Bereitstellung von Seh- und Hörhilfen sowie einer Uhr und einem Kalender zur Reorientierung. Weiter zählt hierzu auch die Kommunikation mit Angehörigen sowie eine kognitive Stimulation als auch die Beseitigung von Stressfaktoren wie z.B. Drainagen^{18,52,53}. Hauptsächlich wird versucht, die ein POD fördernden Faktoren zu verringern bzw. auszuschalten. Die Reduktion und/oder Behandlung von Risikofaktoren ist auch Hauptbestandteil der Delir-Prävention.

1.1.8. Folgen

Zu den Folgen des Delirs zählen eine zwei- bis vierfach erhöhte Mortalität^{48,10,54,55,56,61} die sich mit der Dauer des Delirs erhöht⁵⁷. Auch eine anhaltende kognitive Beeinträchtigung^{58,59,60} die mit einer erhöhten Demenz-Inzidenz^{54,61,62} einhergehen kann sowie eine Beeinträchtigung der Ausführung alltäglicher Aufgaben⁶³ und ein erhöhtes Risiko für eine Heimunterbringung^{54,56} können als Folgen eines PODs resultieren. Insgesamt ist durch ein POD ein gesteigertes Risiko für das Auftreten weiterer Komplikationen zu erwarten. Auch führt das Delir zu einer Zunahme der Krankenhausverweildauer^{10,56,64} und der medizinischen und nicht-medizinischen Kosten^{64,65,66}.

1.1.9. Hypertonie und Hypotonie als Risikofaktoren für POD

Ebenso wurden blutdruckbezogene Faktoren als Risikofaktoren für ein POD beschrieben⁶⁷. Dabei ist zu unterscheiden zwischen einer präoperativ bestehenden Hypertonie und intraoperativ auftretenden hyper- bzw. hypotonen Blutdruckwerten. Eine bestehende Hypertonie-Erkrankung ist als ein prädisponierender Faktor^{67,99,100} und eine intraoperative Blutdruckänderung außerhalb des normotonen Bereichs als ein präzipitierender Faktor zu werten. Zu letzteren zählten sowohl intraoperativ erhöhte arterielle Blutdruckwerte, die den zerebralen Autoregulationsbereich überschritten⁶⁸, als auch erniedrigte Werte im unteren zerebralen Autoregulationsbereich⁶⁹ sowie intraoperative Blutdruckwerte, die von einem definierten Wert abwichen⁷⁰. Die Inzidenz einer intraoperativen Hypertonie – von Yang et al.⁷¹ definiert als Blutdruckanstieg um mehr als 30 % vom präoperativ gemessenen Wert – zeigte einen Zusammenhang mit POD. Außerdem wurde eine intraoperative Hypotonie (IOH) als präzipitierender Faktor in Studien beschrieben. Zahlreiche Untersuchungen ergaben hierzu jedoch inkonklusive Ergebnisse^{10,72}. Zum Beispiel zeigte Hirsch et al.⁷³ anhand von vier verschiedenen IOH-Definitionen keinen signifikanten Zusammenhang mit POD. Scholz et al.¹⁰ dagegen stellten in ihrer Metaanalyse aus zwei Studien eine IOH als einen Risikofaktor für POD fest^{10,74}. Insgesamt gibt es kaum eine allgemeingültige Richtlinie zur optimalen Blutdruckführung. Nur zu wenigen Spezial-Eingriffen finden sich Angaben von Zielblutdruckwerten zur optimalen intraoperativen Blutdruckführungen⁷⁵. Ebenso liegt keine einheitliche Definition der IOH vor. Bijker et al.⁷⁶ fassten in einer Übersichtsarbeit

48 verschiedene Definitionen der IOH zusammen. Hierzu zählen sowohl absolute und relative intraoperative Blutdruckabnahmen als auch Kombinationen aus diesen. Studienvergleiche sind daher nur bedingt möglich. Abhängig von der gewählten IOH-Definition lag die Inzidenz einer IOH in Studienpopulationen zwischen 41 % und 93 %⁷⁶. Dabei wurde hauptsächlich die IOH als Risikofaktor für POD anhand des Unterschreitens festgelegter Absolutwerte definiert und seltener als eine relative intraoperative Abnahme der Blutdruckwerte von einem präoperativ bestimmten Ausgangswert definiert⁷⁶.

1.2. Blutdruckfluktuationen

In der Literatur besteht ebenso keine einheitliche Definition von Blutdruckfluktuationen. Blutdruckfluktuationen – die auch als Variabilität des Blutdrucks oder hämodynamische Veränderungen bezeichnet werden – beschreiben Schwankungen des Blutdrucks. Diese Beschreibung erfolgt unabhängig vom Blutdruckbereich. Das bedeutet, dass Fluktuationen im normo- wie auch im hyper- und/oder hypotonen Blutdruckbereich auftreten können. Anhand der Blutdruckfluktuationen kann keine Aussage zum Blutdruckbereich gemacht werden, wohl aber zu Veränderungen zwischen einzelnen Messungen. Studien zu Blutdruckfluktuationen erfolgten im perioperativen aber auch im nicht-perioperativen Bereich. Da diese beiden Bereiche unterschiedliche Beobachtungszeiträume und Messfrequenzen haben, wurden verschiedene Operationalisierungen von Blutdruckfluktuationen angewandt.

1.2.1. Operationalisierung und Outcome im nicht-perioperativen Bereich

Zahlreiche Studien im ambulanten Bereich erfassten zum Beispiel über einen längeren Beobachtungszeitraum Blutdruckwerte, die während wiederholter Praxisbesuche gemessen wurden. In einer Metaanalyse von Tai et al.⁷⁷ mit 77.299 überwiegend kardiovaskulär-erkrankten Teilnehmern konnten über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 6,3 Jahren Blutdruckfluktuationen als ein unabhängiger Prädiktor für Schlaganfall und Mortalität festgestellt werden.

Häufigste Anwendung fand zur Darstellung der Blutdruckfluktuationen die

Standardabweichung (englisch: Standard deviation, SD)⁸² des systolischen und/oder des diastolischen Blutdrucks. Auch im Rahmen von Untersuchungen zu 24-Stunden-Blutdruckmessungen findet diese Modellierung häufig Anwendung^{78,79,80}. Die Berechnung der SD erfolgt entsprechend folgender Formel:

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (BP_i - \overline{BP})^2} . \quad (1)$$

Dabei steht n für die Anzahl der Messungen i und BP_i entspricht dem Blutdruck zum Zeitpunkt der i -ten Messung. \overline{BP} entspricht dem Mittelwert aller gemessener Blutdruckwerte⁷⁷. Weiter wurden Blutdruckfluktuationen mittels dem aus der SD gebildeten Variationskoeffizienten (englisch: coefficient of variation, CV) operationalisiert^{77,82,85}. Berechnet wurde der CV durch Division der SD mit dem Betrag des *Blutdruckmittelwertes*⁷⁷:

$$CV = \frac{SD}{|\text{Blutdruckmittelwert}|} . \quad (2)$$

Alpérovitch et al.⁸¹ konnten einen Zusammenhang zwischen auf diese Art operationalisierten Blutdruckfluktuationen und der Entstehung einer Alzheimer Demenz aufzeigen. Nagai et al.⁸² zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Blutdruckfluktuationen und kognitiven Beeinträchtigungen. Diese seien vermutlich durch „stille“ zerebrale Infarkte oder einer sich entwickelten Gehirnatrophie hervorgerufen worden^{82,83}. Nagai et al.^{83,82} operationalisierte die Blutdruckfluktuationen mit der Differenz aus dem Maximum (*Max.*) und dem Minimum (*Min.*) aller Blutdruckwerte, *MMD*.

$$MMD = \text{Max. Blutdruck} - \text{Min. Blutdruck} . \quad (3)$$

Diese Operationalisierung wird vorrangig bei einmalig wiederholten Messungen verwendet⁸⁴.

Auch bei jungen und gesunden Teilnehmern stellten Yano et al.⁸⁵ fest, dass Blutdruckfluktuationen mit der Abnahme kognitiver Leistungen assoziiert waren. Hier erfolgte die Operationalisierung der Blutdruckfluktuationen anhand des Durchschnitts der absoluten Differenzen, bezeichnet als die durchschnittliche absolute Variabilität (engl.: average real variability, ARV)⁸⁶.

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{k=1}^{n-1} w \times |BP_{k+1} - BP_k| . \quad (4)$$

Dabei entspricht w dem Messintervall zwischen der k -ten und der $k+1$ -ten Messung. Mule et al.⁸⁷ wandten diese Formel im nicht-operativen Bereich im Rahmen einer 24-Stunden-Blutdruckmessung an. Dabei zeigten sie eine Assoziation von Blutdruckfluktuationen und Nierenschäden. Mascha et al.⁸⁸ zeigten, dass die Anwendung dieser Formel bei ungleichen Messintervallen durch die Multiplikation mit w die Fluktuationen überbewerten. Zur Berechnung des Durchschnitts der absoluten Differenzen auch bei ungleichen Messintervallen modifizierten Mascha et al.⁸⁸ diese Formel zu

$$Generalized\ ARV = \frac{1}{W} \sum_{k=1}^{n-1} |BP_{k+1} - BP_k| . \quad (5)$$

W entspricht der Gesamtzeit von der ersten bis zur letzten Blutdruckmessung entsprechend $\sum w$ der Studie von Hansen et al.⁸⁶.

1.2.2 Operationalisierung und Outcome im perioperativen Bereich

Auch im operativen Umfeld wurden Blutdruckfluktuationen mittels unterschiedlicher Operationalisierungen untersucht. Einerseits erfolgten diese zwischen einzelnen intraoperativ in kurzen Abständen gemessenen Blutdruckwerten, andererseits wurden diese intraoperativ gemessenen Werte mit einem präoperativen Blutdruckwert verglichen.

Aronson et al.⁷⁵ zeigten in ihrer Studie mit 2466 Studienteilnehmern, dass erhöhte intraoperative Blutdruckfluktuationen zu einer Erhöhung der 30-Tage-Mortalität führten. Aronson et al.⁷⁵ definierten Blutdruckfluktuationen anhand der Dauer, in denen systolische Blutdruckwerte außerhalb eines festgelegten Wertebereichs (größer als 135 mmHg oder kleiner als 95 mmHg) lagen. Die Operationalisierung erfolgt anhand der Bestimmung der Anzahl und Dauer dieser Episoden sowie deren Amplitude. Weiterhin wurde die Amplitude mit der Dauer der Episoden multipliziert, um aus dem Produkt die Fläche unter der Kurve (englisch: Area under the curve, AUC) zu

berechnen⁷⁵. Levin et al.⁸⁹ zeigten dagegen in ihrer retrospektiven Studie mit 52.919 Patienten, dass erhöhte intraoperative systolische Blutdruckfluktuationen mit einer erniedrigten 30-Tage-Mortalität assoziiert waren. In der Studie von Levin et al.⁸⁹ wurden Blutdruckfluktuationen anhand der Anzahl der intraoperativen Episoden definiert, während deren sich der MAP-Wert um einen bestimmten Prozentbetrag veränderte. Die Berechnung der prozentualen Änderung des MAP-Betrags erfolgte, angelehnt an eine validierte Methode von Reich et al.⁹⁰, mittels folgender Formel⁹⁰:

$$\text{prozentuale MAP Betragsänderung} = \frac{|MAP_{k+1} - MAP_k|}{MAP_k} . \quad (6)$$

Dabei ist k der jeweilige Messzeitpunkt. Episoden mit mehr als 10%- bzw. 20%-Änderungen des MAP-Betrags zum vorherigen Wert wurden addiert. Eine erhöhte Anzahl der Messungen mit mehr als zehnpromentiger Änderung des MAPs war mit einer erniedrigten 30-Tage-Mortalität assoziiert⁸⁹.

1.2.2.1 Blutdruckfluktuationen und POD

Nur wenige Untersuchungen existieren zu einer Assoziation von Blutdruckfluktuationen und POD. Neben der Studie von Zhu et al.⁹¹ die die Begrifflichkeit Blutdruckfluktuation für einen abnormalen präoperativen Blutdruck verwendeten und damit einen Zusammenhang mit POD feststellten, gibt es nur eine weitere Studie von Hirsch et al.⁷³. Sie untersuchten bei 594 nicht-kardiochirurgischen Patienten den Zusammenhang einer intraoperativen Hypotonie und POD. Sie evaluierten zusätzlich die Assoziation von Blutdruckfluktuationen – operationalisiert anhand der Varianz – und POD. Die Varianz (var) errechnet sich anhand Formel 7 als

$$var = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (BP_i - \overline{BP})^2 . \quad (7)$$

Dabei ist BP_i der zum Zeitpunkt i gemessene Blutdruck, \overline{BP} der Durchschnitt aller intraoperativ gemessenen Blutdruckwerte eines Patienten und n die Anzahl aller intraoperativen Blutdruckmessungen⁷³. Eine größere Varianz des systolischen und

mittleren arteriellen intraoperativen Blutdrucks zeigte sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse einen Zusammenhang mit der Entstehung eines PODs. Die multivariate Analyse wurde für Alter, Geschlecht, kognitiven Status, Dauer und Art des chirurgischen Eingriffs adjustiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Untersuchungen zu Blutdruckfluktuationen im ambulanten Bereich eine Assoziation mit kognitiven Beeinträchtigungen sowie mit kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen zeigten. Im operativen Bereich konnte jedoch bislang eine Assoziation von Blutdruckfluktuationen mit kognitiven Beeinträchtigungen nur in einer klinischen Studie nachgewiesen werden.

Da Blutdruckfluktuationen als präzipitierender Risikofaktor potentiell vermeidbar sind, könnte bei einer nachgewiesenen Assoziation von Blutdruckfluktuationen und POD eine strikte hämodynamische Kontrolle zur Prävention des postoperativen Delirs erfolgen.

1.3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang von intraoperativen Blutdruckfluktuationen und POD zu untersuchen.

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

Die vorliegende Studie ist eine sekundäre Analyse der „*Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive outcome*“ (SuDoCo)-Studie⁹². Die SuDoCo-Studie wird weiter unten detailliert vorgestellt (siehe 2.2.). Teile der Daten der SuDoCo-Studie lagen bereits vor. Von den 1277 Routine-Anästhesieprotokollen der SuDoCo-Studienteilnehmer wurden zufällig 1000 Anästhesieprotokolle ausgewählt. Blutdruck- und Herzfrequenzwerte waren jedoch noch nicht Teil des elektronischen Datensatzes der Primärstudie und wurden für diese Studie aus den vorhandenen Routine-Anästhesieprotokollen ausgelesen. Hierzu wurden die in der Prämedikationsambulanz (PMA) sowie während der reinen Anästhesiezeit (RAnZ) gemessenen Blutdruck- und Herzfrequenzwerte in eine Tabelle übertragen. Diese 1000 Blutdruck-Datensätzen wurden mit den entsprechenden Datensätzen der SuDoCo-Studie unter Supervision des Betreuers verknüpft. Aufgrund fehlender postoperativer POD-Testungen bei 38 der 1000 Datensätzen konnten insgesamt 962 Datensätze ausgewertet werden. In der multivariaten Analyse waren nicht alle Adjustiervariablen bei allen 962 Patienten vorhanden, so dass eine Auswertung von 924 Datensätzen möglich war.

2.2 Primärstudie: SuDoCo

2.2.1 Studiendesign

Die Primärstudie mit dem Titel „*Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive outcome*“ - SuDoCo wurde unter der International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) 36437985 registriert. SuDoCo ist eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin⁹². Genehmigt wurde die SuDoCo-Studie durch die Ethikkommission der Charité und im Zeitraum von März 2009 bis Mai 2010 in den anästhesiologischen Abteilungen des Campus Virchow-Klinikum (CVK) und des Campus Charité Mitte (CCM) durchgeführt. Das primäre Ziel der SuDoCo-Studie war es den Zusammenhang zwischen Narkosetiefe und der Inzidenz von POD sowie den Zusammenhang mit einer postoperativen kognitiven

Funktionsstörung (engl.: postoperative cognitive dysfunction, POCD), einer länger anhaltenden kognitiven Störung, zu untersuchen.

2.2.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der SuDoCo-Studie⁹² waren ein Alter von ≥ 60 Jahren sowie ein chirurgischer Eingriff im Bereich Allgemein-, Abdominal-, Thorax-, oder Gefäßchirurgie, Orthopädie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Gynäkologie oder Urologie mit einer geplanten Operationszeit von mehr als 60 Minuten. Lag effektiv eine Operationszeit von unter 60 Minuten vor, zum Beispiel aufgrund kurzfristiger OP-Änderungen, galt dies nicht als Ausschlusskriterium. Weitere Einschlusskriterien waren ausreichende Deutschkenntnisse in Schrift und Sprache sowie mindestens 24 MMSE-Punkte. Bei weniger als 24 MMSE-Punkten konnte gemäß Studienprotokoll der Studieneinschluss erfolgen, wenn sichergestellt war, dass der POCD-Test verstanden wurde. Ebenso durfte kein Schlaganfall in der Anamnese vorliegen und die Studienteilnehmer durften keine Vollnarkose im letzten halben Jahr vor Studieneinschluss erhalten haben. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung zur SuDoCo-Studie am Tag vor der Operation.

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Variablen der Primärstudie

Die für diese sekundäre Analyse relevanten Daten der SuDoCo-Studie⁹² sind im Folgenden (in der zeitlichen Reihenfolge der Erfassung) aufgeführt. Hierzu zählen die präoperativ in der PMA erhobenen Basisdaten wie Alter, BMI, ASA-Klasse und die Ergebnisse der MMSE-Testung. Ebenso wurde der dort nicht-invasiv am Oberarm gemessene Blutdruckwert notiert. Weiterhin wurde die ambulant verordnete Einnahme von Angiotensin-Konversionsenzym (ACE)-Hemmern, Beta-Blockern, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT₁-Antagonisten) oder Diuretika dokumentiert. Eine „antihypertensive Medikation“ lag vor, wenn eines oder mehrere dieser Medikamente verordnet worden waren.

Ebenso erfolgte die Erhebung der behandelnden Fachabteilung und die Art des geplanten Eingriffes - ob ein thorakaler oder abdominaler, also intrakavitärer, oder ein

sonstiger Eingriff erfolgte. Weiterhin wurde die Dauer der Schnitt-Naht-Zeit dem Datensatz entnommen. Dabei definierte sich die Schnitt-Naht-Zeit als der Zeitraum, der mit dem ersten Hautschnitt begann und mit der letzten Naht endete⁹³. Weiter wurde der Randomisierungsstatus dokumentiert. Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten eine klinisch-geführte Anästhesie. In der Interventionsgruppe der Primärstudie wurde die Anästhesie anhand der Narkosetiefe mittels bispektraler Index (BIS)-Messung geführt.

Im weiteren Verlauf wurden die postoperativ gemessenen Ergebnisse der POD-Testungen dokumentiert. Diese Testungen erfolgten täglich morgens und abends vom ersten bis zum siebten postoperativen Tag durch geschultes und bezüglich der Studiengruppen verblindetes Personal. Die Diagnose eines PODs erfolgte anhand der Kriterien der vierten Edition des Diagnostischen und Statistischen Manuals für psychische Störungen, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)³. Ein POD nach DSM-IV wurde in dieser Studie als vorhanden/inzident definiert, wenn bei mindestens einer der Testungen innerhalb des 7-Tages-Untersuchungszeitraums alle DSM-IV-Kriterien erfüllt waren. Diese Kriterien sind auf Seite 1 in Abbildung 1 aufgeführt.

2.3.2 Blutdruckbezogene Werte der Anästhesieprotokolle

Aus den Anästhesieprotokollen wurden die während der Anästhesiezeit fünfminütig und handschriftlich notierten, nicht-invasiv am Oberarm oszillometrisch gemessenen Blutdruckwerte bzw. die nach Anlage eines arteriellen Katheters invasiv gemessenen Blutdruckwerte zusammen mit der Herzfrequenz in eine Microsoft Office Excel Tabelle übertragen. Diese Tabelle wurde in SAS (*Statistical Analysis Systems*, Version 9.4, SAS Institute, Cary, NC, US) mittels der Patienten-ID mit dem Datensatz der SuDoCo-Studie verknüpft. Der in dieser Studie als relevant definierte Beobachtungszeitraum entsprach dem der RAnZ, der mit der Gabe des ersten Narkosemittels begann und mit der Extubation endete⁹³. Wurde der Blutdruck mehr als einmal innerhalb eines fünfminütigen Intervalls gemessen, wurde nur der erste Wert des fünfminütigen Intervalls im Datensatz dokumentiert.

2.4 Statistik

2.4.1 Blutdruckbezogene Berechnungen

Aus den systolischen und diastolischen Blutdruckwerten wurde der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) anhand folgender Formel berechnet⁹⁴:

$$MAP = \text{Blutdruck}_{diastolisch} + 1/3 \times (\text{Blutdruck}_{systolisch} - \text{Blutdruck}_{diastolisch}) \quad (8)$$

Diese Berechnung erfolgte für den in der PMA gemessenen Blutdruckwert und für die während der RAnZ gemessenen Blutdruckwerte. Aus den während der RAnZ gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten und den daraus berechneten MAP-Werten wurden der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruckwert sowie der durchschnittliche MAP-Wert berechnet. Weiter wurde aus diesen Durchschnittsblutdruckwerten (*Durchschnittsblutdruck*) der RAnZ und dem systolischen, diastolischen und MAP-Wert der PMA die absoluten Differenzen gebildet.

$$\text{Absolute Blutdruckdifferenz}_{RAnZ-PMA} = \text{Durchschnittsblutdruck}_{RAnZ} - \text{Blutdruck}_{PMA} \quad (9)$$

Die relative Differenz zwischen dem systolischen, diastolischen und MAP-Blutdruckwert in der PMA beziehungsweise vor Anästhesiebeginn (*Ausgangsblutdruckwert*) und dem durchschnittlichen systolischen, diastolischen und MAP-Blutdruckwert der RAnZ (*Durchschnittsblutdruck*) berechnete sich nach Formel 10:

$$\text{Relative Blutdruckdifferenz}_{(RAnZ-PMA)} = \frac{(\text{Durchschnittsblutdruck})_{RAnZ} \times 100}{\text{Ausgangsblutdruckwert}} - 100 \quad (10)$$

Die relative Blutdruckdifferenz zwischen dem zum Zeitpunkt *i* während der RAnZ gemessenen Blutdruckwert und dem *Ausgangsblutdruckwert* errechnete sich anhand folgender Formel:

$$\text{Relative Blutdruckdifferenz}_{(t_i-PMA)} = \frac{(\text{Blutdruck}_{RAnZ})_{(i)} \times 100}{\text{Ausgangsblutdruckwert}} - 100 \quad (11)$$

Lag die anhand von Formel 11 berechnete relative Blutdruckdifferenz des systolischen Blutdrucks zum Ausgangswert unter -20 %, entsprach dies einer IOH laut der nach

Bijker et al.⁷⁶ am häufigsten benutzten Definition. Aus der Anzahl der Messungen mit dieser Abnahme wurde der prozentuale Anteil der RAnZ mit einer relativen Blutdruckdifferenz von mehr als -20 % zum Ausgangsblutdruckwert berechnet. Als Ausgangswert verwendeten wir den Blutdruckwert vor Einleitung der Narkose. Lagen mehrere Blutdruckwerte vor, z. B. aufgrund einer ungeplant verlängerten Vorbereitungszeit, wurde aus mehreren vorhandenen Werten der Durchschnitt berechnet. War keine Blutdruckmessung vor Anästhesiebeginn dokumentiert, wurde der in der PMA dokumentierte Blutdruckwert verwendet. Wenn weder ein Blutdruckwert vor Anästhesiebeginn noch ein Wert aus der PMA dokumentiert wurde, konnte keine Berechnung der intraoperativen Hypotonie nach der oben genannten Formel erfolgen. Außerdem wurde der in der PMA ermittelte systolische und diastolische Blutdruckwert noch in folgende Kategorien unterteilt: Ein präoperativer hypertoner Blutdruckwert bestand entsprechend der Definition der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck⁹⁵:

- bei einem systolisch Blutdruckwert ab 140 mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruckwert ab 90 mmHg.

Ein präoperativer hypotoner Blutdruckwert lag laut Hypotonie-Definition⁹⁶ vor, wenn

- der systolische Blutdruckwert unter 100 mmHg betrug.

Demzufolge definierten wir einen präoperativen normotonen Blutdruckwert, wenn weder präoperativ ein hypo- noch ein hypertoner Blutdruckwert gemessen wurde.

Zur Darstellung der Schwankungen des Blutdrucks während der RAnZ wurde zunächst die Varianz (siehe Seite 11):

$$var = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (BP_i - \bar{BP})^2 \quad (7)$$

und die Kurtosis der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sowie des MAPs bestimmt:

$$w = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{BP_i - \bar{BP}}{SD} \right)^4 \quad (12)$$

Dabei steht w für die Kurtosis, BP_i für den gemessenen Blutdruckwert zum Zeitpunkt i ,

\overline{BP} beschreibt den durchschnittlichen Blutdruckwert, n die Anzahl der Messungen, SD die Standardabweichung⁹⁷.

Außerdem wurden die Beträge der Veränderung zum jeweiligen zuvor gemessenen systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwert bzw. zum zuvor gemessenen MAP-Wert in mmHg addiert und eine Summe in mmHg der absoluten Veränderungen während der gesamten RAnZ gebildet (vergleiche Formel 13 und Abbildung 2). Diese Summen werden im Weiteren als „Blutdruckfluktuationen“ bezeichnet.

$$\text{Blutdruckfluktuationen} = \sum_{n=0}^n (|BP_{i_{n+1}} - BP_{i_n}|) \quad (13)$$

Dabei steht BP_i für den Blutdruck zum Zeitpunkt i .

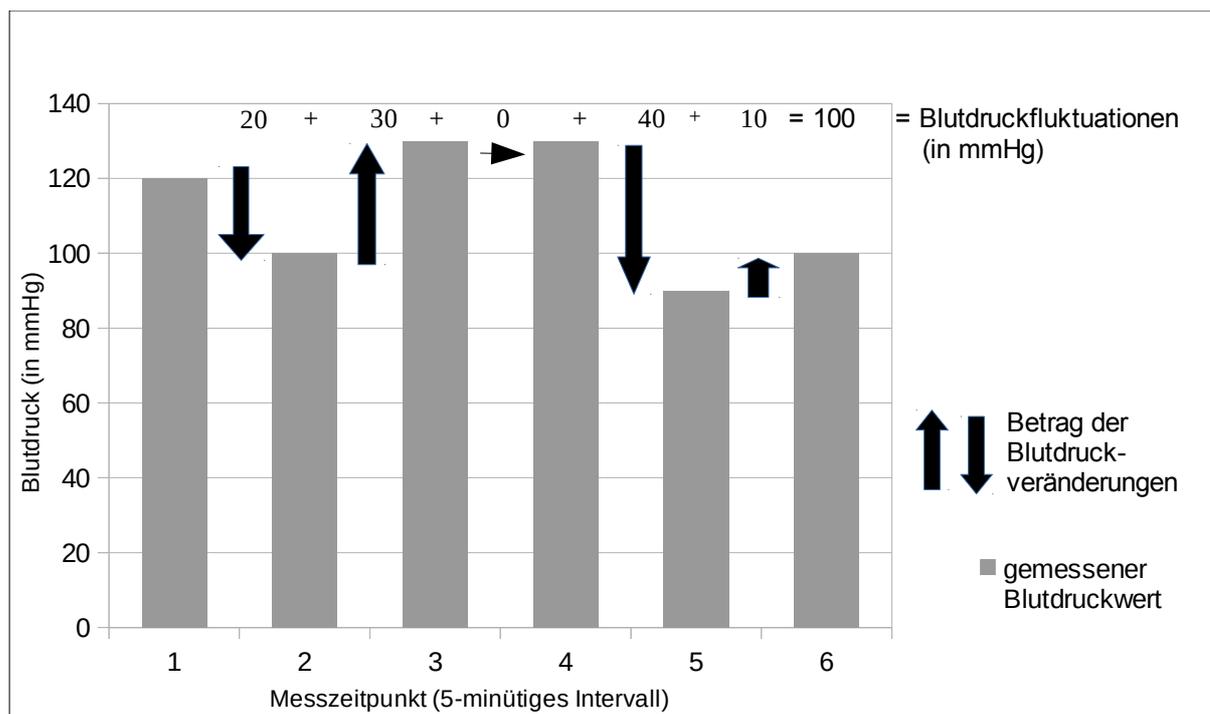


Abbildung 2: Darstellung der Blutdruckfluktuationen. Summe der Beträge der Blutdruckveränderungen (schwarzer Pfeil) zwischen jeweils zwei im 5-minütigem-Intervall erfolgten Blutdruckmessungen (graue Balken), bezeichnet als Blutdruckfluktuation in Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg). In diesem Beispiel traten zwischen Messung 1 und Messung 6 insgesamt 100 mmHg Fluktuationen des Blutdrucks auf.

Durch Division dieser Summe durch die Anzahl der Blutdruckmessungen errechnete sich der Betrag der durchschnittlichen Blutdruckveränderung zweier aufeinanderfolgender Messungen. Dies entspricht der ARV, vergleiche Formel 4, Seite 10. Betrag der Betrag der Blutdruckveränderungen zwischen zwei Messungen während der RAnZ mehr als 20 mmHg, wurde dies als „extreme Blutdruckschwankung“ bezeichnet. Die Häufigkeiten dieser „extremen Blutdruckschwankungen“ wurde mit der Anzahl der Messungen ins Verhältnis gesetzt, um den prozentualen Anteil „extremer Blutdruckschwankungen“ an der RAnZ zu berechnen.

2.4.2 Statistische Berechnungen

Die deskriptive Statistik erfolgte bei dichotomen und kategorialen Variablen mit weniger als fünf Ausprägungen mittels Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeiten. Bei kontinuierlichen Variablen wurde zunächst die Schiefe bestimmt. Lag die Schiefe zwischen -1 und +1 wurde der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. Bei nicht-normalverteilten kontinuierlichen Variablen, also bei einer Schiefe größer als +1 bzw. kleiner als -1, wurde der Median berechnet sowie Minimum und Maximum angegeben. Zur Testung auf Unterscheide zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurde bei binären und kategorialen Variablen mit weniger als fünf Ausprägungen der Chi-Quadrat-Test angewandt. Handelte es sich um ordinale kategoriale Variablen mit drei bis fünf Ausprägungen wurde der Chi-Quadrat-Trend-Test (auch: *Cochrane-Armitage-Trend-Test*) verwendet. Zur Testung auf Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen bei nicht-normalverteilten metrischen Variablen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die Testung auf Unterscheide bei metrischen normalverteilten Variablen erfolgte mittels des Student-*t*-Tests (mit vorgeschaltetem Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen). Zum Vergleich der Änderungen der zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessenen Blutdruckwerte (PMA und während der RAnZ) wurde der *t*-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Variablen, die in den univariaten Analysen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit bzw. ohne POD zeigten, wurden mittels multivariabler Analysen (binär-logistischen Regressionen) auf ihre unabhängige Assoziation mit POD als abhängige Variable untersucht. Zusätzlich zu den signifikanten Variablen aus den univariaten Analysen wurden die Variablen Geschlecht sowie prozentualer Anteil der

RAnZ mit hypotonem Blutdruck und „ambulante Einnahme einer antihypertensiven Medikation“ mit ins Modell aufgenommen, um für eine eventuelle Beeinflussung der Hämodynamik durch die Einnahme einer antihypertensiven Medikation zu adjustieren. Wir vermuteten weiterhin, dass die Einnahme einer antihypertensiven Medikation eine bestehende Erkrankung des Blutdrucksystems aufzeigt und wollten die Modelle für diese Variable adjustieren. Ebenso wurden die multivariaten Analysen für die Anzahl der fünf-minütigen Messungen (und somit für die Länge der RAnZ) adjustiert. Damit wurde berücksichtigt, dass eine längere Operationsdauer mit einer größeren Anzahl an Messungen und damit einer potentiell größeren Anzahl an Fluktuationen einhergeht. Da die Fluktuationen, entsprechend der Operationalisierung in dieser Studie, unabhängig von einer zeitlichen Relation darstellt werden sollte, erfolgte diese Adjustierung für die Länge der RAnZ. Eine statistische Signifikanz wurde als ein p-Wert $< 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

3.1.1 Basischarakteristika der gesamten Studienpopulation

Von insgesamt 962 Patienten waren 516 Patienten (53,6 %) männlich. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 70,0 (SD 6,5) Jahre. Der mediane BMI lag bei 26,2 (Min-Max: 15,9–54,5) kg/m² und als Ergebnis der kognitiven Testung vor der Operation ergab sich ein medianer MMSE-Wert von 29 (Min-Max: 18–30) Punkten. Es hatten 469 Patienten (49,2 %) allgemein chirurgische Eingriffe. Die mediane Schnitt-Naht-Zeit aller Studienteilnehmer betrug 2,3 (Min-Max: 0,13–10,3) Stunden. Exakt 568 Patienten (59,0 %) nahmen antihypertensive Medikamente ein, wobei am häufigsten Beta-Blocker eingenommen wurden (in 369 Fällen, 44,9 %).

3.1.2 Basischarakteristika der Patientengruppen mit und ohne POD

Von den 962 Patienten erlitten 206 Patienten (21,4 %) ein POD. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe mit POD war mit 71,8 Jahren um 2,3 Jahren höher als das der Patientengruppe ohne POD, $p < 0,001$. Der Anteil der Patienten der ASA-Klassen höher als zwei war in der Gruppe mit POD signifikant höher (58,7 %) als in der Gruppe ohne POD (42,6 %), $p < 0,001$. Ebenso war der Anteil der Patienten mit mehr als fünf Diagnosen in der Gruppe mit POD größer (80,7 %) als in der Gruppe ohne POD (62,9 %), $p < 0,001$.

Der größte Anteil der Patienten mit POD (59,2 %) erhielt einen allgemein chirurgischen Eingriff. Dieser Gruppenanteil war signifikant größer als in der Gruppe der Patienten ohne POD (46,5 %), $p = 0,001$. Ein intrakavitärer Eingriff wurde bei 52,4 % der deliranten Patienten aber nur bei 37,4 % der nicht-deliranten Patienten durchgeführt, $p < 0,001$. Patienten mit POD hatten mit 3,1 Stunden eine um 0,9 Stunden signifikant längere Schnitt-Naht-Zeit als Patienten ohne POD, $p < 0,001$.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienteilnehmer, n = 962

	Gesamt n = 962 (100 %)	Ohne POD n = 756 (78,6 %)	POD n = 206 (21,4 %)	p-Wert
Alter in Jahren	70,0 ± 6,5	69,5 ± 6,2	71,8 ± 7,0	< 0,001 ^{&}
Männliches Geschlecht	516 (53,6 %)	398 (52,7 %)	118 (57,3 %)	0,27 [§]
BMI in kg/m ² (n = 786)	26,2 (15,9–54,5)	26,2 (16,3–54,5)	26,1 (15,9–46,6)	0,29 [#]
ASA Klasse				
1	37 (3,9 %)	31 (4,1 %)	6 (2,9 %)	< 0,001 [§]
2	482 (50,1 %)	403 (53,3 %)	79 (38,4 %)	
3	427 (44,4 %)	316 (41,8 %)	111 (53,9 %)	
≥ 4	16 (1,7 %)	6 (0,8 %)	10 (4,9 %)	
MMSE (n = 937)				
≥ 25 Punkte	908 (96,9 %)	717 (97,4 %)	191 (95,0 %)	0,08 [§]
< 25 Punkte	29 (3,1 %)	19 (2,6 %)	10 (5,0 %)	
MMSE Punkte (n = 937)	29 (18–30)	29 (19–30)	29 (18–30)	0,04 [#]
Anzahl der Nebendiagnosen (n = 946)				
1 bis 5	315 (33,3 %)	276 (37,1 %)	39 (19,3 %)	< 0,001 [§]
6 bis 8	226 (23,9 %)	194 (26,1 %)	32 (15,8 %)	
≥ 9	405 (42,8 %)	274 (36,8 %)	131 (64,9 %)	

Metrische Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median und Spannweite (Minimum–Maximum); Häufigkeiten absolut und in Prozent (%); § = Chi-Quadrat-Test; \$ = Chi-Quadrat-Trend-Test; & = Students *t*-Test; # = Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; POD: postoperatives Delir; BMI: Body mass index; ASA: American Society of Anesthesiologists; MMSE: Mini-Mental State Examination.

Tabelle 2: Operationsbezogene Parameter der Studienteilnehmer, n = 962

	Gesamt n = 962 (100 %)	Ohne POD n = 756 (78,6 %)	POD n = 206 (21,4 %)	p-Wert
Eingriff intrakavitär vs. sonstiger	391 (40,6 %) 571 (59,4 %)	283 (37,4 %) 473 (62,6 %)	108 (52,4 %) 98 (47,6 %)	< 0,001 [§]
Fachabteilung (n = 935)				
Chirurgie	460 (49,2 %)	341 (46,5 %)	119 (59,2 %)	0,001 [§]
Orthopädie	270 (28,9 %)	224 (30,5 %)	46 (22,9 %)	0,03 [§]
Gynäkologie	82 (8,8 %)	68 (9,3 %)	14 (7,0 %)	0,31 [§]
Urologie	98 (10,5 %)	79 (10,8 %)	19 (9,5 %)	0,59 [§]
Sonstige	25 (2,7 %)	22 (3,0 %)	3 (1,5 %)	0,24 [§]
Reine Anästhesiezeit in Minuten*	195 (40–650)	185 (40–650)	258 (75–635)	< 0,001 [#]
Reine Anästhesiezeit bis 100 Minuten	86 (8,9 %)	84 (11,1 %)	2 (1,0 %)	
105 bis 200 Minuten	421 (43,8 %)	354 (46,8 %)	67 (32,5 %)	
205 bis 300 Minuten	243 (25,3 %)	185 (24,5 %)	58 (28,2 %)	< 0,001 [§]
305 bis 400 Minuten	126 (13,1 %)	84 (11,1 %)	42 (20,4 %)	
405 bis 650 Minuten	86 (8,9 %)	49 (6,5 %)	37 (18,0 %)	
Schnitt-Naht-Zeit in Stunden (n = 959)	2,3 (0,13–10,3)	2,2 (0,13–9,3)	3,1 (0,7–10,3)	< 0,001 [#]
Stationäre Verweildauer in Tage (n = 946)	11 (1–224)	10 (1–224)	16 (1–116)	< 0,001 [#]
Arterieller Katheter	477 (49,6 %)	330 (43,7 %)	147 (71,4 %)	< 0,001 [§]

Metrische Variablen als Median und Spannweite (Minimum – Maximum); Häufigkeiten absolut und in Prozent (%); § = Chi-Quadrat-Test; \$ = Chi-Quadrat-Trend-Test; # = Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; POD: postoperatives Delir.

Tabelle 3: Antihypertensive Medikation der Studienteilnehmer, n = 962

Parameter	Gesamt n = 962 (100 %)	Ohne POD n = 756 (78,6 %)	POD n = 206 (21,4 %)	p-Wert
Ambulante Einnahme einer antihypertensiven Medikation				
ja	568 (59,0 %)	452 (59,8 %)	116 (56,3 %)	0,11 [§]
nein	278 (28,9 %)	222 (29,4 %)	56 (27,2 %)	
fehlende Angaben	116 (12,1 %)	82 (10,9 %)	34 (16,5 %)	
ACE-Hemmer (n = 816)	254 (31,1 %)	210 (32,2 %)	44 (27,0 %)	0,20 [§]
AT ₁ -Antagonisten (n = 801)	131 (16,4 %)	100 (15,7 %)	31 (19,1 %)	0,28 [§]
Beta-Blocker (n = 822)	369 (44,9 %)	295 (45,1 %)	74 (44,1 %)	0,81 [§]
Diuretika (n = 807)	229 (28,4 %)	175 (27,3 %)	54 (32,7 %)	0,17 [§]

Häufigkeiten absolut und in Prozent (%); § = Chi-Quadrat-Test; POD: postoperatives Delir; ACE: Angiotensin Converting Enzym; AT₁: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1.

3.2 Blutdruckwerte

3.2.1 Blutdruckwerte präoperativ

Die durchschnittlichen in der PMA gemessenen Blutdruckwerte lagen systolisch bei 135,8 (SD 19,6) mmHg, diastolisch bei 73,4 (SD 11,5) mmHg und der durchschnittliche MAP betrug 94,2 (SD 12,2) mmHg.

3.2.2 Blutdruckwerte während der reinen Anästhesiezeit

3.2.2.1 Gesamtpopulation

Während der RAnZ lagen die durchschnittlichen Blutdruckwerte niedriger als in der PMA: systolisch bei 115,4 (SD 10,8) mmHg und damit um 20,4 mmHg niedriger als in der PMA, diastolisch um 12,5 mmHg niedriger bei 60,9 (SD 6,5) mmHg und der MAP lag bei 79,0 (SD 6,8) mmHg und damit um 15,2 mmHg niedriger als in der PMA. Die mediane Varianz des systolischen Blutdruckwerts betrug 149,1 (Min-Max: 11,3–1072,1) mmHg, die mediane Varianz des diastolischen Blutdrucks lag bei 56,4 (Min-Max: 0–392,9) mmHg und die des MAP bei 65,6 (Min-Max: 3,3–490,4) mmHg.

Die Blutdruckveränderungen zum jeweiligen vorherigen Wert während der RAnZ (Fluktuationen) summieren sich im Mittel systolisch auf 260,0 (Min-Max: 30,0–1680,0) mmHg, diastolisch auf 120,0 (Min-Max: 0–640,0) mmHg und die Fluktuation der MAP-Werte auf 163,3 (Min-Max: 20,0–926,7) mmHg.

3.2.2.2 Patientengruppen mit und ohne POD

Intraoperativ zeigte sich in der Patientengruppe mit POD mit 117,0 mmHg ein um 2,1 mmHg signifikant höherer mittlerer systolischer Blutdruckwert als in der Patientengruppe ohne POD, $p = 0,01$. Weiterhin zeigte sich eine um 3,8 Schläge pro Minute höhere Herzfrequenz von 66,2 Schlägen pro Minute im Vergleich mit der Patientengruppe ohne POD, $p < 0,001$. Sowohl bei Patienten mit als auch ohne POD nahm der Blutdruck im Vergleich zum Ausgangsblutdruckwert in der PMA ab.

In Hinblick auf die Blutdruckveränderungen während der RAnZ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Varianz, der Standardabweichung und der Kurtosis in

den beiden Gruppen, wohl aber im Median der Fluktuationen. Die Fluktuationen des systolischen Blutdrucks während der RAnZ lagen in der Patientengruppe mit POD bei 330 (Min-Max: 40–1680) mmHg und damit um 90 mmHg höher als in der Patientengruppe ohne POD, $p < 0,001$. Die Fluktuationen des diastolischen Blutdrucks lagen mit 155 (Min-Max: 10–640) mmHg um 35,0 mmHg, $p < 0,001$ sowie der Median der Fluktuationen des MAP mit 206,7 (Min-Max: 20,0–926,7) mmHg um 53,4 mmHg signifikant höher als in der Gruppe ohne POD, $p < 0,001$.

Die durchschnittliche Fluktuation pro Messung während der RAnZ betrug in der Gesamtpopulation systolisch 6,4 (0,7–25,6) mmHg, diastolisch 3,2 (0–13,2) mmHg und die des MAPs 4,1 (0,5–16,5) mmHg. Zwischen den Patientengruppen mit und ohne POD zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieser durchschnittlichen Fluktuationen pro Messung (systolisch, $p = 0,73$, diastolisch, $p = 0,21$ und MAP, $p = 0,37$).

Tabelle 4: Blutdruckwerte erhoben in der Prämedikationsambulanz, n = 962

Parameter	Gesamt n = 962 (100 %)	Ohne POD n = 756 (78,6 %)	Mit POD n = 206 (21,4 %)	p-Wert
Systolischer Blutdruck in mmHg (n = 901)	135,8 ± 19,6	136,1 ± 19,2	135,0 ± 20,9	0,52 ^{&}
Diastolischer Blutdruck in mmHg (n = 900)	73,4 ± 11,5	73,6 ± 11,4	72,6 ± 11,7	0,28 ^{&}
Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg (n = 900)	94,2 ± 12,2	94,4 ± 12,1	93,4 ± 12,6	0,31 ^{&}
Hypertoner Blutdruck (n = 900)	269 (29,9 %)	212 (30,1 %)	57 (29,2 %)	0,82 [§]
Hypertoner Blutdruck oder antihypertensive Medikation (n = 837)	644 (76,9 %)	512 (77,2 %)	132 (75,9 %)	0,70 [§]
Hypotoner Blutdruck (n = 901)	9 (1,0 %)	5 (0,7 %)	4 (2,1 %)	0,10 [§]

Metrische Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; Häufigkeiten in absolut und Prozent (%); § = Chi-Quadrat-Test; & = Students *t*-Test; POD: postoperatives Delirium; Hypertoner Blutdruck = systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg⁹⁵; Hypotoner Blutdruck = systolisch unter 100 mmHg⁹⁶.

Tabelle 5: Blutdruck und Herzfrequenz während der reinen Anästhesiezeit, n = 962

Parameter	Gesamt n = 962 (100 %)	Ohne POD n = 756 (78,6 %)	POD n = 206 (21,4 %)	p-Wert
Systolischer Blutdruck in mmHg	115,4 ± 10,8	114,9 ± 10,9	117,0 ± 10,4	0,01 ^{&}
Diastolischer Blutdruck in mmHg	60,9 ± 6,5	61,0 ± 6,5	60,5 ± 6,4	0,35 ^{&}
Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg	79,0 ± 6,8	79,0 ± 6,9	79,4 ± 6,6	0,47 ^{&}
Durchschnittliche Herzschläge pro Minute	63,2 (42,7–130,0)	62,4 (42,7–122,5)	66,2 (46,9–130,0)	< 0,001 [#]

Metrische Variablen als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median und Spannweite (Minimum – Maximum); & = Students *t*-Test; # = Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; POD: postoperatives Delirium.

Tabelle 6: Differenzen der Blutdruckwerte der reinen Anästhesiezeit zum Blutdruck in der Prämedikationsambulanz, n = 962

Parameter	Gesamt n = 962 (100 %)	Ohne POD n = 756 (78,6 %)	POD n = 206 (21,4 %)	p-Wert
Absolute Differenz des durchschnittlichen Blutdrucks während der RAnZ zum Blutdruck in der PMA (in mmHg)				
Systolisch (n = 901)	-20,3 ± 19,5	-20,9 ± 19,7	-18,0 ± 18,4	0,07 ^{&}
Diastolisch (n = 900)	-12,5 ± 11,8	-12,6 ± 11,9	-11,9 ± 11,3	0,47 ^{&}
Mittlerer arterieller Blutdruck (n = 900)	-15,1 ± 12,4	-15,4 ± 12,6	-14,0 ± 11,6	0,16 ^{&}
Relative Differenz des durchschnittlichen Blutdrucks während der RAnZ zum Blutdruck in der PMA (in Prozent)				
Systolisch (n = 901)	-13,5 ± 12,9	-14,0 ± 13,1	-11,9 ± 12,1	0,05 ^{&}
Diastolisch (n = 900)	-15,0 ± 15,5	-15,2 ± 15,5	-14,4 ± 15,8	0,50 ^{&}
Mittlerer arterieller Blutdruck (n = 900)	-14,8 ± 11,9	-15,1 ± 12,1	-13,7 ± 11,4	0,16 ^{&}
Anteil der RAnZ mit Blutdruckabnahmen > 20 % zum Ausgangsblutdruckwert ^φ (in Prozent)				
Systolisch (n = 901) [£]	36,1 ± 32,7	37,7 ± 33,4	30,1 ± 29,6	0,002 ^{&}
Diastolisch (n = 900)	42,4 ± 36,9	42,9 ± 37,3	40,5 ± 35,6	0,43 ^{&}
Mittlerer arterieller Blutdruck (n = 900)	38,1 ± 33,0	39,2 ± 33,3	34,3 ± 31,7	0,07 ^{&}

Metrische Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben; & = Students *t* Test; φ = gemessen vor Narkoseeinleitung oder (wenn kein Wert vermerkt war) in der PMA; £ = intraoperative Hypotonie-Definition angelehnt an Bijker et al.⁷⁶; POD: postoperatives Delir; RAnZ: reine Anästhesiezeit; PMA: Prämedikationsambulanz.

Tabelle 7: Zentrale Momente der Blutdruckwerte während der reinen Anästhesiezeit, n = 962

Parameter	Gesamt n = 962 (100 %)	Ohne POD n = 756 (78,6 %)	POD n = 206 (21,4 %)	p-Wert
Varianz der durchschnittlichen Blutdruckwerte während der reinen Anästhesiezeit (in mmHg ²)				
Systolisch	149,1 (11,3–1072,1)	145,6 (11,3–1072,1)	166,4 (18,9–939,9)	0,14 [#]
Diastolisch	56,4 (0–392,9)	56,3 (0–392,9)	56,7 (5,1–318,1)	0,51 [#]
Mittlerer arterieller Blutdruck	65,6 (3,3–490,4)	64,7 (3,3–490,4)	69,2 (8,9–466,0)	0,35 [#]
Standardabweichung (in mmHg)				
Systolisch	13,1 ± 4,5	12,9 ± 4,3	13,6 ± 4,9	0,08 ^{&}
Diastolisch	7,8 ± 2,7	7,8 ± 2,7	8,0 ± 2,8	0,25 ^{&}
Mittlerer arterieller Blutdruck	8,6 ± 3,0	8,5 ± 3,0	8,8 ± 3,3	0,21 ^{&}
Kurtosis der durchschnittlichen Blutdruckwerte während der reinen Anästhesiezeit				
Systolisch	0,5 (-1,9–16,5)	0,5 (-1,9–16,5)	0,3 (-1,5–10,9)	0,67 [#]
Diastolisch	0,6 (-2,8–72,0)	0,5 (-2,8–72,0)	0,8 (-2,1–19,5)	0,41 [#]
Mittlerer arterieller Blutdruck	0,7 (-1,8–21,6)	0,7 (-1,8–21,6)	0,6 (-1,7–18,2)	0,79 [#]

Metrische Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median und Spannweite (Minimum - Maximum) angegeben; & = Students *t* Test;

= Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; POD: Postoperatives Delir.

Tabelle 8: (Durchschnittliche absolute) Fluktuationen des Blutdrucks während der reinen Anästhesiezeit, n = 962

Parameter	Gesamt n = 962 (100 %)	Ohne POD n = 756 (78,6 %)	POD n = 206 (21,4 %)	p-Wert
Fluktuationen des Blutdrucks während der reinen Anästhesiezeit (in mmHg)				
Systolisch	260,0 (30,0–1680,0)	240,0 (30,0–1380,0)	330,0 (40,0–1680,0)	< 0,001 [#]
Diastolisch	120,0 (0–640,0)	120,0 (0–550,0)	155,0 (10,0–640,0)	< 0,001 [#]
Mittlerer arterieller Blutdruck	163,3 (20,0–926,7)	153,3 (23,3–740,0)	206,7 (20,0–926,7)	< 0,001 [#]
Durchschnittliche Veränderungen zwischen zwei aufeinander folgenden Blutdruckmessungen (durchschnittliche absolute Fluktuation, ARV) während der reinen Anästhesiezeit (in mmHg/pro Messung)				
Systolisch	6,4 (0,7–25,6)	6,4 (0,7–24,1)	6,3 (1,3–25,6)	0,73 [#]
Diastolisch	3,2 (0–13,2)	3,2 (0–12,0)	3,1 (0,3–13,2)	0,21 [#]
Mittlerer arterieller Blutdruck	4,1 (0,5–16,5)	4,1 (0,5–13,5)	4,1 (0,7–16,5)	0,37 [#]
Extreme Schwankungen: Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks zum vorherigen Wert um > 20 mmHg;				
Anteil der reinen Anästhesiezeit mit „extremen Schwankungen“ in Prozent *	1,7 (0–38,2)	1,8 (0–25,0)	1,3 (0–38,2)	0,16 [#]

Metrische Variablen wurden als Median und Spannweite (Minimum – Maximum) angegeben; # = Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test; * = ein Studienteilnehmer mit einer Anästhesiezeit unter 30 min wurde für diese Berechnung aus dem Datensatz entfernt; ARV: average real variability, durchschnittliche absolute Variabilität/Fluktuation (vergleiche Formel 4, Seite 10); POD: Postoperatives Delir.

3.3 Unabhängige Prädiktoren für POD in der multivariaten Analyse

In der multivariaten Analyse mit POD als abhängiger Variablen zeigte sich, dass Fluktuationen des systolischen Blutdrucks während der RAnZ unabhängig mit einem POD assoziiert waren. Dabei stieg die Wahrscheinlichkeit pro 100 mmHg systolischer Fluktuationen ein POD zu entwickeln um 12,0 %: Odds Ratio (OR) 1,12 (95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 1,01–1,23), $p = 0,03$. Pro 100 mmHg diastolischer Fluktuationen ergab sich eine OR von 1,15 (95%-KI 0,96–1,39), $p = 0,14$ und pro 100 mmHg Fluktuationen des MAPs eine OR von 1,17 (95%-KI 0,99–1,37), $p = 0,07$.

In den multivariaten Analysen der systolischen und diastolischen Fluktuationen sowie der Fluktuationen des MAPs zeigten sich Alter, ASA-Klasse und die Anzahl der Nebendiagnosen als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines PODs. Es zeigte sich eine höhere Anzahl an Nebendiagnosen gegenüber wenigen Nebendiagnosen sowie eine Verweildauer von mehr als 14 Tagen gegenüber einer kürzeren Verweildauer unabhängig mit POD assoziiert. Ebenfalls war eine längere RAnZ und ein arterieller Katheter mit POD assoziiert.

Die Einnahme einer ambulanten antihypertensiven Medikation war invers mit POD assoziiert. Die OR betrug in der multivariaten Analyse der systolischen Fluktuationen 0,73 (95%-KI 0,57–0,93), $p = 0,01$, der diastolischen Fluktuationen 0,73 (95%-KI 0,57–0,94), $p = 0,01$ und des MAPs 0,73 (95%-KI 0,57–0,94), $p = 0,01$. Ebenso war eine BIS-gesteuerte Operation ein Protektivfaktor in Hinblick auf die Entstehung eines PODs. In den Tabellen 9-11 sind die Odds Ratios und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle sowie die dazugehörigen p-Werte aufgeführt.

Tabelle 9: Systolische Fluktuationen als unabhängige Prädiktoren eines postoperativen Delirs, multiple adjustierte binär-logistische Regression, n = 924

Variable	OR	95%-KI	p-Wert
Systolische Fluktuationen (pro 100 mmHg)	1,12	1,01–1,23	0,03
Reine Anästhesiezeit in Minuten (Anzahl Messungen)			0,03
156–245 Minuten (32–49) vs. bis 155 Minuten (bis 31)	1,23	0,95–1,58	0,12
Über 245 Minuten (≥ 50) vs. bis 155 Minuten (bis 31)	1,29	0,96–1,74	0,10
BIS-geleitete vs. klinisch-geleitete Anästhesie	0,84	0,70–1,00	0,046
Alter in Jahren (pro Jahr)	1,05	1,02–1,08	< 0,001
Geschlecht (Frau vs. Mann)	0,95	0,80–1,13	0,56
MMSE-Punkte (pro Punkt)	0,92	0,84–1,01	0,09
ASA-Klasse (pro zusätzliche Klasse)	1,49	1,09–2,05	0,01
Anzahl der Nebendiagnosen			0,009
6–8 vs. 0–5 Nebendiagnosen	0,70	0,53–0,91	0,007
≥ 9 vs. 0–5 Nebendiagnosen	1,37	1,03–1,81	0,03
Verweildauer in Tagen			0,048
9–14 Tage vs. 1–8 Tage	0,97	0,75–1,26	0,83
mehr als 14 Tage vs. 1–8 Tage	1,43	1,07–1,91	0,02
Arterieller Katheter ja vs. nein	1,30	1,07–1,59	0,01
Intrakavitärer vs. sonstiger Eingriff	1,11	0,92–1,34	0,27
Ambulante Einnahme einer antihypertensiven Medikation			0,02
ja vs. keine	0,73	0,57–0,93	0,01
fehlende Angaben vs. keine	1,48	1,06–2,05	0,02
Anteil der RANZ mit hypotonem Blutdruck [‡] (pro Prozent)	1,00	0,99–1,01	0,76

OR: Odds Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; BIS: bispektraler Index; MMSE: Mini-Mental State Examination; ASA: American Society of Anesthesiologists; RANZ: reine Anästhesiezeit; ‡: systolischer Blutdruckabfall >20 % zum Ausgangswert gemessen vor Narkoseeinleitung oder (wenn kein Wert im OP-Protokoll vermerkt war) gemessen in der Prämedikationsambulanz.

Tabelle 10: Diastolische Fluktuationen als unabhängige Prädiktoren eines postoperativen Delirs, multiple adjustierte binär-logistische Regression, n = 924

Variable	OR	95%-KI	p-Wert
Diastolische Fluktuationen (pro 100 mmHg)	1,15	0,96–1,39	0,14
Reine Anästhesiezeit in Minuten (Anzahl Messungen)			0,01
156–245 Minuten (32–49) vs. bis 155 Minuten (bis 31)	1,21	0,94–1,56	0,14
Über 245 Minuten (≥ 50) vs. bis 155 Minuten (bis 31)	1,37	1,02–1,83	0,04
BIS-geleitete vs. klinisch geleitete Anästhesie	0,84	0,71–1,00	0,05
Alter in Jahren (pro Jahr)	1,05	1,02–1,08	< 0,001
Geschlecht (Frau vs. Mann)	0,94	0,79–1,12	0,51
MMSE-Punkte (pro Punkt)	0,93	0,85–1,01	0,10
ASA-Klasse (pro zusätzliche Klasse)	1,50	1,09–2,05	0,01
Anzahl der Nebendiagnosen			0,01
6–8 vs. 0–5 Nebendiagnosen	0,70	0,54–0,91	0,009
≥ 9 vs. 0–5 Nebendiagnosen	1,37	1,03–1,81	0,029
Verweildauer in Tagen			0,03
9–14 Tage vs. 1–8 Tage	0,96	0,74–1,25	0,79
mehr als 14 Tage vs. 1–8 Tage	1,47	1,11–1,96	0,01
Arterieller Katheter ja vs. nein	1,31	1,07–1,60	0,01
Intrakavitärer vs. sonstiger Eingriff	1,11	0,92–1,34	0,26
Ambulante Einnahme einer antihypertensiven Medikation			0,03
ja vs. keine	0,73	0,57–0,94	0,01
fehlende Angaben vs. keine	1,46	1,06–2,03	0,02
Anteil der RANZ mit hypotonem Blutdruck [‡] (pro Prozent)	1,00	0,99–1,01	0,77

OR: Odds Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; BIS: bispektraler Index; MMSE: Mini-Mental State Examination; ASA: American Society of Anesthesiologists; RANZ: reine Anästhesiezeit; ‡: systolischer Blutdruckabfall >20 % zum Ausgangswert gemessen vor Narkoseeinleitung oder (wenn kein Wert im OP-Protokoll vermerkt war) gemessen in der Prämedikationsambulanz.

Tabelle 11: Fluktuationen des MAPs als unabhängige Prädiktoren für ein postoperatives Delir, multiple adjustierte binär-logistische Regression, n = 924

Variable	OR	95%-KI	p-Wert
Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdrucks (pro 100 mmHg)	1,17	0,99–1,37	0,07
Reine Anästhesiezeit in Minuten (Anzahl Messungen)			0,03
156–245 Minuten (32–49) vs. bis 155 Minuten (bis 31)	1,22	0,95–1,57	0,13
Über 245 Minuten (≥ 50) vs. bis 155 Minuten (bis 31)	1,31	0,97–1,78	0,08
BIS-geleitete vs. klinisch geleitete Anästhesie	0,84	0,71–1,00	0,049
Alter in Jahren (pro Jahr)	1,05	1,02–1,08	< 0,001
Geschlecht (Frau vs. Mann)	0,94	0,79–1,13	0,53
MMSE-Punkte (pro Punkt)	0,93	0,84–1,01	0,10
ASA-Klasse (pro Klasse)	1,49	1,09–2,05	0,01
Anzahl der Nebendiagnosen			0,01
6–8 vs. 0–5 Nebendiagnosen	0,70	0,54–0,91	0,008
≥ 9 vs. 0–5 Nebendiagnosen	1,37	1,03–1,81	0,029
Verweildauer in Tagen			0,037
9–14 Tage vs. 1–8 Tage	0,97	0,75–1,25	0,80
mehr als 14 Tage vs. 1–8 Tage	1,45	1,09–1,94	0,01
Arterieller Katheter ja vs. nein	1,30	1,07–1,60	0,01
Intrakavitärer vs. sonstiger Eingriff	1,11	0,92–1,34	0,27
Ambulante Einnahme einer antihypertensiven Medikation			0,03
ja vs. keine	0,73	0,57–0,94	0,01
fehlende Angaben vs. keine	1,47	1,06–2,03	0,02
Anteil der RANZ mit hypotonem Blutdruck [‡] (pro Prozent)	1,00	0,99–1,01	0,74

MAP: mean arterial pressure; OR: Odds Ratio; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall; BIS: bispektraler Index; MMSE: Mini-Mental State Examination; ASA: American Society of Anesthesiologists; RANZ: reine Anästhesiezeit; ‡: systolischer Blutdruckabfall >20 % zum Ausgangswert gemessen vor Narkoseeinleitung oder (wenn kein Wert im OP-Protokoll vermerkt war) gemessen in der Prämedikationsambulanz.

4 Diskussion

4.1 Wichtigstes Ergebnis

Fluktuationen des systolischen Blutdrucks während der RAnZ wiesen eine unabhängige Assoziation mit POD auf. Weiterhin zeigte sich eine tendenziell unabhängige Assoziation von Fluktuationen des mittleren arteriellen Blutdrucks und POD. Zwischen Fluktuationen des diastolischen Blutdrucks und POD zeigte sich keine Assoziation.

Als weitere Ergebnisse zeigten sich neben den Fluktuationen eine BIS-geleitete Anästhesie als unabhängiger protektiver Faktor für ein POD. Ebenso war POD unabhängig mit einem höheren Alter, einer höheren ASA-Klasse, einer höheren Anzahl an Nebendiagnosen, einer längeren RAnZ, einer längeren Krankenhausverweildauer sowie dem Vorhandensein eines arteriellen Katheters assoziiert.

4.2 Blutdruckfluktuationen

4.2.1 Operationalisierung im Vergleich mit anderen Studien

Die im Kapitel 1.2.1 beschriebenen Studien aus dem ambulanten Bereich lassen sich mit der in dieser Studie verwandten Formel zur Berechnung der Blutdruckfluktuationen nur bedingt vergleichen. Hauptsächlich erfolgten im ambulanten Bereich Blutdruckmessungen über einen längeren Zeitraum von 24 Stunden bis hin zu Jahren. Die dadurch bedingten längeren Messintervalle betragen teilweise Monate im Rahmen von wiederholten Messungen während Arztbesuchen. Blutdruckschwankungen sind in diesem Bereich anders zu werten als solche, die intraoperativ kurzfristig und ggf. mit höherem Ausmaß auftreten.

Die Metaanalyse von Hansen et al.⁸⁶ untersuchte im nicht-operativen Bereich die Standardabweichung und die durchschnittlichen Veränderungen zwischen zwei aufeinander folgenden Blutdruckmessungen (ARV) von 24-Stunden-Blutdruckmessungen bei knapp 9000 Studienteilnehmern. Primäre Zielgröße war die langfristige Mortalität. Eine erhöhte ARV der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckmessungen korrelierte mit der totalen und kardiovaskulären Mortalität⁸⁶. In der hier vorliegenden Studie zeigten die ARV des systolischen, diastolischen und mittleren

arteriellen Blutdrucks während der RAnZ (vergleiche Formel 4, Seite 10) keinen signifikanten Zusammenhang mit POD. Die Mortalität wurde nicht untersucht, weil die Krankenhausmortalität in der SuDoCo-Studie gering war und keine post-stationären Follow-up-Daten länger als drei Monate vorlagen. Hansen et al.⁸⁶ beschrieben, dass die ARV der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte bezüglich der Mortalität einen besseren Vorhersagewert hat als die SD dieser Werte. Sie empfehlen daher eine Operationalisierung von Blutdruckfluktuationen mittels der ARV-Formel anstatt der häufig angewandeten SD. Mittels ARV werden die aufeinanderfolgenden Blutdruckveränderungen mit einem zeitlichen Bezug erfasst, was bei der Berechnung der SD nicht erfolgt. Die Berechnung der SD ist vom Mittelwert abhängig⁸⁶. In der hier vorliegenden Studie zeigten die Standardabweichungen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne POD. Mascha et al.⁸⁸ empfehlen die Anwendung der Generalized ARV-Formel anstatt der ARV-Formel, um Überbewertungen des Wertes der durchschnittlichen absoluten Differenzen bei uneinheitlichen Messintervallen zu vermeiden. In der vorliegenden Studie wurden fehlende oder mehrmalige Messungen innerhalb eines Messintervalls angepasst, so dass zu jedem einheitlich fünfminütigen Messintervall immer genau ein Wert vorlag. Somit war es unerheblich, ob mittels der ARV oder der Generalized ARV-Formel die durchschnittliche Variabilität bestimmt wurde.

Im perioperativen Bereich untersuchten Hirsch et al.⁷³ den Blutdruckverlauf ebenfalls abhängig vom Mittelwert in Hinblick auf POD. Sie zeigten anhand der Varianz – aus deren Quadratwurzel sich die SD bildet und die ebenso abhängig vom Mittelwert ist – eine Assoziation mit POD. In der vorliegenden Studie bestand, anders als in der Studie von Hirsch et al.⁷³, kein signifikanter Unterschied der Varianzen des systolischen und des mittleren arteriellen Blutdrucks zwischen Patienten mit und ohne POD. Hirsch et al.⁷³ importierten die handschriftlich dokumentierten intraoperativen Blutdruckwerte mittels computergestütztem Papier-Ableseverfahren, deren Genauigkeit nicht beurteilt werden kann. Somit sind die von Hirsch et al.⁷³ gefundenen Werte mit den Daten der SuDoCo-Studie nur bedingt vergleichbar. Unterschiede zwischen beiden Studien zeigten sich in der Schnitt-Naht-Zeit, die in der Studie von Hirsch et al.⁷³ fast doppelt so lang war wie in der SuDoCo-Studie. Die Teilnehmerzahl in der vorliegenden Studie war

fast doppelt so groß als die in der Studie von Hirsch et al.⁷³. Weiter betrug die POD-Inzidenz in der Studie von Hirsch et al.⁷³ 32,9 % und in der SuDoCo-Studie 21,4 %. Diagnostiziert wurde POD in der vorliegenden Studie anhand der DSM-IV-Kriterien bis zum siebten postoperativen Tag, dagegen wandte Hirsch et al.⁷³ den CAM bis zum zweiten postoperativen Tag an. Aufgrund der Sensitivität des CAMs von 94–100 %²¹ ist davon auszugehen, dass mit ähnlicher Validität ein POD diagnostiziert wurde. Allenfalls ist aufgrund der leicht erniedrigten Sensitivität des CAMs und des kürzeren Untersuchungszeitraumes bei Hirsch et al.⁷³ zu vermuten, dass die POD-Inzidenzrate sogar unterschätzt wurde. Da aber in der vorliegenden Studie bis zum siebten postoperativen Tag auf ein Delir getestet wurde, wäre eine höhere Inzidenz von POD zu erwarten. Die dennoch niedrigere Inzidenz von POD könnte aufgrund der BIS-geleiteten Anästhesie begründet sein, welche protektiv auf POD wirkt und die zum Zeitpunkt der Studie von Hirsch et al.⁷³ noch nicht allgemein etabliert war. Die Teilnehmer der SuDoCo-Studie waren knapp zur Hälfte allgemeinchirurgische bzw. zu 28,9 % orthopädische Patienten, wohingegen bei Hirsch et al.⁷³ die Anteile dieser Fachbereiche bei 32 % bzw. 53 % lagen. Da die POD-Inzidenz nach orthopädischen Eingriffen, zu denen auch akute Hüftfrakturen bei multimorbiden Patienten gehören, am höchsten liegt⁸ und diese Gruppe in der Studienpopulation von Hirsch et al.⁷³ den größeren Anteil ausmachte, könnte auch damit die höhere Inzidenz von POD in ihrer Studie begründet sein. Auch das gering höhere Alter der Studienpopulation von Hirsch et al.⁷³ könnte die höhere Inzidenz von POD erklären¹⁰.

Nur ein geringer Unterschied zeigte sich zwischen den beiden Studienpopulationen in Hinblick auf die Höhe des durchschnittlichen Blutdrucks. Der systolische Blutdruck war in der Studie von Hirsch et al.⁷³ im Durchschnitt um 5 mmHg höher als in der SuDoCo-Studie. In beiden Studien war der systolische Blutdruck in den Gruppen mit POD signifikant höher als in den Gruppen ohne POD. In der vorliegenden Studie betrug die Erhöhung in der Gruppe mit POD 2 mmHg und in der Studie von Hirsch et al.⁷³ 4 mmHg. Die klinische Relevanz dieser Werte ist zwar fraglich, jedoch zeigten Studien eine Assoziation zwischen einer intraoperativen Hypertonie und POD⁷¹.

Vergleicht man die multivariaten Analysen der beiden Studien, zeigte sich eine deutlich geringere Anzahl an Adjustierungsvariablen in der Studie von Hirsch et al. (5 vs. 12). Sowohl in der hier vorgestellten multivariaten Analyse als auch in der multivariaten

Analyse von Hirsch et al.⁷³ wurde für das Alter, das Geschlecht, die Dauer der Anästhesie bzw. des chirurgischen Eingriffs sowie für die Art des Eingriffs bzw. die chirurgische Fachabteilung adjustiert. Ebenso wurde in beiden multivariaten Analysen für eine die Kognition beschreibende Variable adjustiert. Hirsch et al.⁷³ verwendeten als Screeningtool ein Telefoninterview zur Bestimmung des prä- und postoperativen kognitiven Status'. In der vorliegenden Studie erfolgte präoperativ eine MMSE-Testung und Patienten mit einem MMSE-Wert unter 24 Punkten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Eine eingeschränkte Kognition ist ein Risikofaktor für ein POD und da in der Studie von Hirsch et al.⁷³ Patienten mit eingeschränkter Kognition nicht von einer Studienteilnahme ausgeschlossen wurden, erklärt sich möglicherweise auch hiermit die niedrigere POD-Inzidenz in der SuDoCu-Studie.

4.2.2 Interpretation der Assoziation von Blutdruckfluktuationen und POD

Zu vermuten ist, dass durch Fluktuationen einerseits eine zerebrale Hyper- bzw. Hypoperfusion auftrat, ebenso aber auch Blutdruckregulationsmechanismen aktiviert wurden, die zur Ausschüttung vasoaktiver Substanzen führten, die dann ihrerseits auf die zerebralen Gefäße wirkten. Blutdruckveränderungen könnten mittels humoraler oder zellulärer Reaktionen zerebrale Entzündungsprozesse begünstigt haben. Ebenso könnten Blutdruckveränderungen zerebral wirkenden Neurotransmitter aktiviert haben^{75,102}. Weiterhin kann vermutet werden, dass Blutdruckregulationsmechanismen iatrogen durch kreislaufwirksame Medikamente oder Anästhetika gehemmt wurden und so insuffizient regulierten. Blutdruckfluktuationen könnten neben einem erkrankten Herz- und Kreislaufsystem auch intraoperativ durch Blutverluste, intraabdominale Druckerhöhungen, Lagerungsänderungen oder Schmerzen hervorgerufen worden sein.

4.3 Stärken und Schwächen der Arbeit

4.3.1 Stärken und Limitationen der Operationalisierung dieser Studie

Blutdruckfluktuationen wurden in der vorliegenden Studie erstmals anhand der Summe der Beträge der Blutdruckveränderungen während der RAnZ im Zusammenhang mit POD beschrieben. So wurden Blutdruckzunahmen wie auch Blutdruckabnahmen gleichwertig als Betrag zu einer Gesamtsumme addiert. Dabei konnten Ausreißer, sofern sie Ungenauigkeiten der Dokumentation waren, mit einbezogen worden sein. Da diese Ungenauigkeiten vermutlich beide Gruppen, mit und ohne POD, zufällig betrafen, führten sie nicht zu einem Bias. Eine Operationalisierung von Fluktuationen mittels der SD erfolgte häufig in den bisher publizierten Studien. Diese Operationalisierung ist allerdings kritisch zu sehen: Hansen et al.⁸⁶ gaben bereits in einer Studie im nicht-operativen Bereich an, dass unterschiedliche Blutdruckprofile eine vergleichbare SD haben können, jedoch unterschiedliche ARV-Werte (vergleiche Abbildung 3).

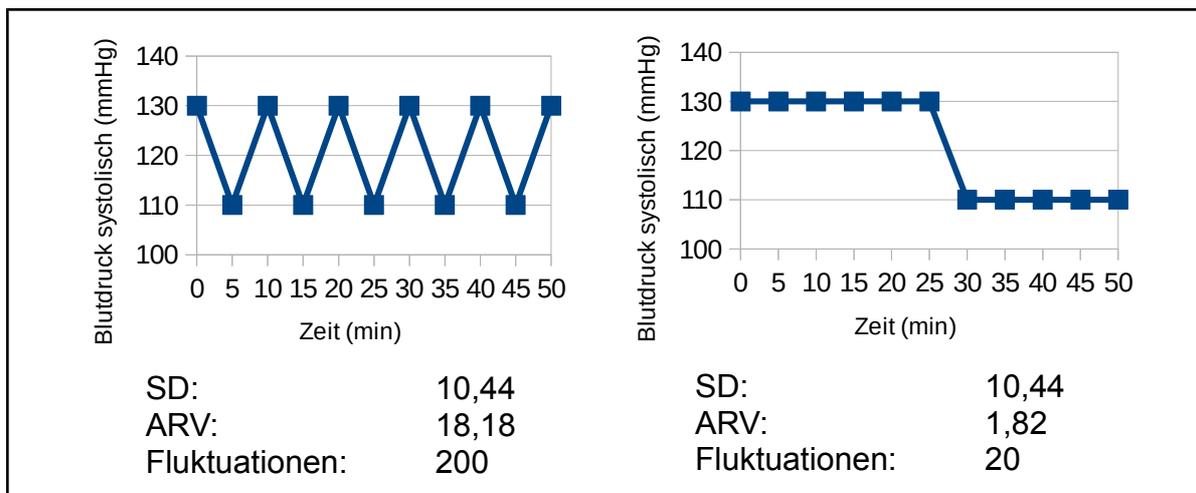


Abbildung 3: Blutdruckschwankungen in Abhängigkeit vom Blutdruckprofil/ -verlauf, angelehnt an Hansen et al.⁸⁶. Standardabweichung, SD (in mmHg); durchschnittliche absolute Variabilität, ARV (in mmHg/Messung); Summe aller Beträge der Blutdruckveränderungen, Fluktuationen (in mmHg).

Da Blutdruckfluktuationen im perioperativen Bereich jedoch häufig während der Ein- und Ausleitungsphase der Anästhesie auftreten und eine Operation von großer Dauer eine lange Phase von stabilen Blutdruckwerten aufweisen kann, würde eine Division der Summe der Schwankungen durch die Anzahl der Messungen zur Berechnung der ARV

den Wert der durchschnittlichen Fluktuationen relativ verringern, bzw. bei kurzen Operationen erhöhen. Ebenso verändert sich die SD bei einem perioperativen Blutdruckverlauf mit diesem intraoperativ stabilen Muster. Da der zur Berechnung der SD notwendige Mittelwert abhängig von der Anzahl der Messungen ist, verringert sich die SD bei längeren Operationen bzw. erhöht sich die SD bei kürzeren Operationen (vergleiche Abbildung 4).

So erfolgte die Operationalisierung in dieser Studie unabhängig von einer zeitlichen Komponente mittels Berechnung des Betrages dieser Schwankungen, der auch bei einer langen Operation mit stabilen Blutdruckwerten nicht verändert wird (vergleiche Abbildung 4).

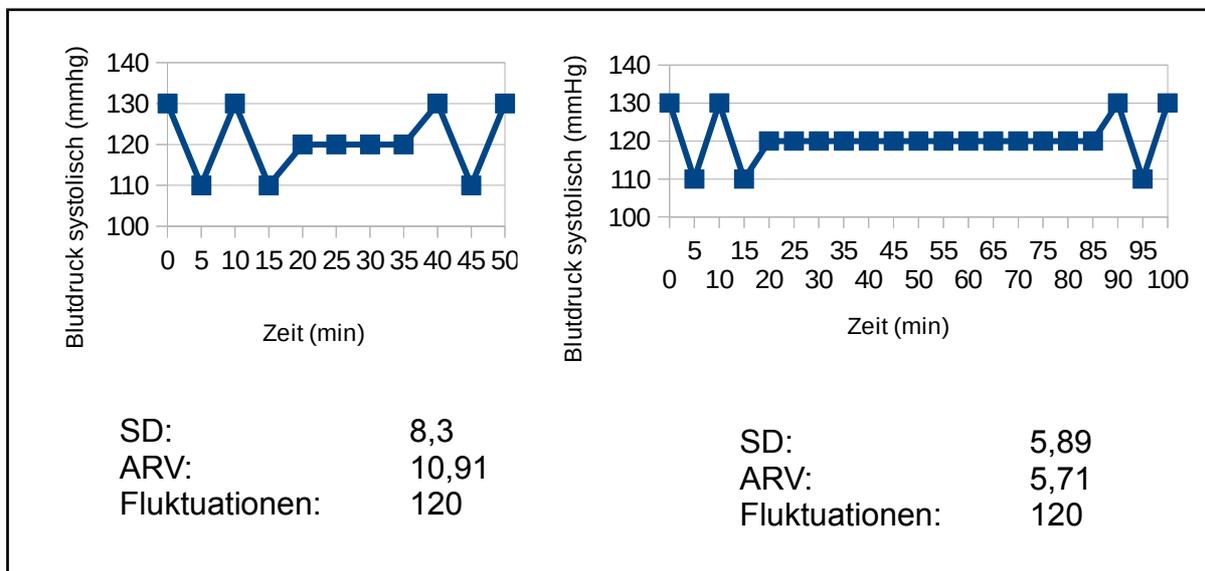


Abbildung 4: Blutdruckschwankungen in Abhängigkeit von der reinen Anästhesiezeit. Gleiche Blutdruckschwankungen während der Ein- und Ausleitungsphase führen in Abhängigkeit von der reinen Anästhesiezeit zur unterschiedlichen durchschnittlichen absoluten Variabilität, ARV (in mmHg/Messung) und Standardabweichung, SD (in mmHg), aber zur gleichen Summe aller Beträge der Blutdruckfluktuationen (in mmHg).

Da zu vermuten ist, dass ein höherer Betrag an Blutdruckfluktuationen mit einer langen Anästhesiezeit assoziiert ist, wurde die multivariate Analyse für die Anästhesiezeit adjustiert. Somit war gewährleistet, dass ein größerer Betrag an Fluktuationen nicht einfach auf eine längere Operationszeit zurückzuführen war. Weiter zeigte sich diese Assoziation unabhängig von der Vielzahl an oben beschriebenen bekannten Risikofaktoren, für die in der multivariaten Analyse adjustiert wurde.

Jedoch wurde mit der in dieser Studie verwendeten Operationalisierung nicht berücksichtigt, wann Blutdruckfluktuationen auftraten. Auch erfolgte in der vorliegenden Studie keine Adjustierung dafür, ob Blutdruckfluktuationen innerhalb oder außerhalb des normotonen bzw. eines definierten Blutdruckbereichs lagen. Es wurden jegliche Blutdruckveränderungen gleichwertig berücksichtigt, unabhängig davon, ob sie im normotonen bzw. im hyper- oder hypotonen Blutdruckbereich lagen. Ebenso erfolgte die Bestimmung der Blutdruckfluktuationen unabhängig von einem Ausgangswert z.B. eines präoperativ gemessenen Blutdruckwerts. In der vorliegenden Studie konnte weiterhin nicht berücksichtigt werden, wann und wie gegenregulatorisch interveniert wurde. Es ist aber zu vermuten, dass gegenregulatorisch erst dann eingegriffen wurde, wenn Blutdruckwerte außerhalb des normotonen Blutdruckbereichs gemessen wurden. Mit der in dieser Studie erfolgten Operationalisierung der Blutdruckfluktuationen kann keine Aussage zum Verlauf des Blutdrucks während der Anästhesiezeit gemacht werden. Es kann weder unterschieden werden, ob häufige geringe Schwankungen oder selten große Schwankungen mit stabilen Phasen auftraten oder ob ausschließlich eine kontinuierliche Zunahme bzw. ein Abfall des Blutdrucks oder aber ein wellenförmiger Verlauf vorhanden war. Ein eventueller Zusammenhang mit extremen Blutdruckschwankungen wurde mittels des prozentualen Anteils der RAnZ mit Blutdruckschwankungen (Blutdruckzunahmen wie auch Blutdruckabnahmen) von mehr als 20 mmHg abgebildet. Dabei zeigte sich kein signifikanter und auch kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf einzelne erhöhte Schwankungen (vergleiche Tabelle 8, Seite 31). Es ist anzumerken, dass diese extremen Schwankungen sehr selten auftraten. Insgesamt kann vermutet werden, dass nicht extreme Schwankungen entscheidend mit POD assoziiert sind, sondern die Summe der Fluktuationen über die gesamte RAnZ.

4.3.2 Studiendesign – Sekundäranalyse

Aufgrund des Studiendesigns, einer retrospektiven Analyse, limitierte sich die Auswahl der zu untersuchenden Variablen auf die in der primären Studie erfassten Variablen. Insgesamt konnten 12 Adjustiervariablen im Sinne von bekannten prädisponierenden und präzipitierenden Risikofaktoren in der multivariaten Analyse berücksichtigt werden.

Es ist anzunehmen, dass durch die in unserer Analyse durchgeführten multiplen Adjustierungen für bekannte Risikofaktoren die unabhängige Assoziation von Blutdruckfluktuationen und POD als valide einzuschätzen ist.

4.3.3 Datenerhebung und -verarbeitung

Im Zusammenhang mit der Übertragung der handschriftlich notierten Blutdruckwerte vom Anästhesieprotokoll in eine EXCEL-Tabelle unterlagen beide Gruppen dem gleichen Fehlerrisiko. Informationen zum postoperativen Delir-Status waren erst nach Zusammenführung der beiden Datensätze (intraoperative Blutdruckwerte und dem SuDoCo-Datensatz) im Anschluss der Übertragung der Blutdruckwerte aus dem handschriftlich geführten Protokoll ersichtlich. Daher ist eine willkürliche Verzerrung der Ergebnisse durch eine fehlerhafte Übertragung unwahrscheinlich.

4.3.4 Population

Als Stärke der Studie kann die Größe der Studienpopulation (n = 962) der randomisierten kontrollierten Primärstudie genannt werden. Hierbei handelte es sich um eine heterogene Studienpopulation mit ähnlich großen Anteilen an männlichen und weiblichen Teilnehmern aus verschiedenen chirurgischen Abteilungen mit unterschiedlichen Operationsdauern. Dennoch sei zu vermerken, dass aufgrund der Einschlusskriterien einerseits alle Patienten einen hohen Punktwert in der MMSE hatten, andererseits alle über 60 Jahre alt waren und dabei, aufgrund der universitären Maximalversorgung, häufig Erkrankungen von hoher Komplexität aufwiesen. Beide Gruppen hatten gleichgroße Anteile an Patienten der ASA-Klasse eins bis zwei bzw. drei bis vier.

4.3.5 Validität der POD-Diagnose

In der vorliegenden Studie wurde POD anhand der als Goldstandard geltenden Kriterien des DSM-IV bestimmt. Die Testungen erfolgten zweimal täglich nach Anästhesieende bis zum siebten postoperativen Tag durch geschultes und für den Randomisierungsstatus der Studienteilnehmer verblindetes Personal. Durch zweimalige

Testungen pro Tag war es unwahrscheinlich, dass ein POD, auch angesichts der typischen Fluktuationen im Tagesverlauf, übersehen wurde. Bei dem bis zum siebten postoperativen Tag diagnostizierten POD kann, wie auch in anderen Studien, keine Aussage zur ohnehin als multifaktoriell angenommenen Ursache einer POD-Entstehung getroffen werden. Einen direkten Zusammenhang mit den Blutdruckfluktuationen während der RAnZ bzw. ein direkter Zusammenhang mit anderen bekannten Risikofaktoren und der Entstehung von POD kann somit nicht hergestellt werden. Auch der direkte Zusammenhang von intraoperativen Risikofaktoren mit POD kann nicht sicher postuliert werden, da eventuell auch postoperative Risikofaktoren ursächlich für ein POD gewesen sein könnten.

4.3.6 Blutdruckwerte der Sekundäranalyse

Um den Blutdruck beeinflussende Störfaktoren zu berücksichtigen, die nicht nur Risikofaktoren für ein POD sind, sondern auch Auswirkungen auf intraoperative Fluktuationen gehabt haben könnten, erfolgte in der multivariaten Analyse die Hinzunahme von Adjustierungsvariablen, die mit einer Hypo- und Hypertonie assoziiert waren.

Hypertonie

Zur Berücksichtigung einer eventuell bestehenden Hypertonie erfolgte die Hinzunahme der Variable „Einnahme einer antihypertensiven Medikation“. Zwar stand in dieser Sekundäranalyse eine binäre Variable – die die Einnahme verschiedener antihypertensiv wirkender Medikamente beschreibt – zur Verfügung, jedoch ohne Angaben zu Dosis oder der Indikation. So konnte weder eindeutig die Inzidenz einer arteriellen Hypertonie noch die eventuell zugrunde liegende Ursache berücksichtigt werden. Die hier in einer binären Variablen zusammengefassten Medikamente werden auch bei Herzinsuffizienz, essenziellem Tremor oder Nierenerkrankungen gegeben. Weiter konnten weder Aussagen zur Herzleistung oder zum Gefäßstatus des Patienten in Hinblick auf arteriosklerotische Veränderungen noch zu Einschränkungen der Vasomotorik oder zerebraler Autoregulation gemacht werden. Mit der Variablen „Einnahme einer antihypertensiven Medikation“ wurde versucht für eine vorbestehende Hypertonie zu adjustieren, die diese jedoch nur eingeschränkt abbildet. Publierte Studien zeigten eine Assoziation einer vorbestehenden Hypertonie mit POD^{98,99,100}.

Zusätzlich kann die Variable „Einnahme einer antihypertensiven Medikation“ eine mögliche Beeinträchtigung des Blutdruck-Regulationssystems durch die Medikamente darstellen⁸⁶. Diese Beeinträchtigung wiederum kann Auswirkungen auf Fluktuationen haben. In einer ambulant durchgeführten Langzeitstudie zeigten Webb et al.¹⁰¹, dass Blutdruckschwankungen bei einer Hypertonie-Therapie mit Kalzium-Kanal-Blockern seltener und mit ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten häufiger auftraten. Eine häufigeres Auftreten von Blutdruckabfällen nach Anästhesie-Einleitung wird von Weiss et al.¹⁰² bei Patienten mit bekannter Einnahme einer antihypertensiven Medikation beschrieben. Tse et al.¹⁰³ zeigten sogar, dass die präoperative Einnahme von Beta-Blocker ein Risikofaktor für ein POD darstellte. In der vorliegenden Studie zeigte sich die „Einnahme einer antihypertensiven Medikation“ als Protektivfaktor.

Intraoperative Hypotonie, IOH

Da keine einheitliche Definition einer IOH vorliegt, verwendeten wir eine der laut Bijker et al.⁷⁶ meist genutzten IOH-Definition (Abnahme des systolischen Blutdruckwertes um mehr als 20 % vom Ausgangsblutdruckwert). Bei der Beurteilung des Ausgangsblutdruckwertes dieser Studie ist zu berücksichtigen, dass die Prämedikationsambulanz (in der die Ausgangsblutdruckwerte gemessen wurden) nicht der gewohnten Umgebung der Patienten entspricht. Daher sind zum Beispiel durch Aufgeregtheit höhere Ausgangsblutdruckwerte als die gewöhnlichen Blutdruckwerte denkbar. Lagen die Blutdruckwerte während der RAnZ wieder im gewöhnlichen Blutdruckwertebereich und dabei um 20 % niedriger als die durch Umgebungsfaktoren erhöhten Ausgangsblutdruckwerte in der PMA, wurde fälschlich eine IOH diagnostiziert. Diesem Fehlerrisiko unterliegen beide Gruppen mit und ohne POD. Daher sollte die so definierte IOH nicht eine Scheinassoziation mit POD aufweisen, da das Risiko einer fehlerhaften Messung des Ausgangsblutdruckwertes für alle Patienten gleich war.

Insgesamt ist die Hinzunahme dieser beiden Variablen „Einnahme einer antihypertensiven Medikation“ und IOH, die nicht nur Bluthruckerkrankungen, sondern auch Beeinträchtigungen des Blutdruck-Regulationssystems umschreiben, eine Stärke dieser Arbeit. Auch nach Hinzunahme dieser Variablen zeigte sich weiter in der multivariaten Analyse die unabhängige Assoziation von systolischen Blutdruckfluktuationen und POD.

4.3.7 Blutdruckmessung und -führung

Fehlerquellen der Blutdruckmessungen wie zum Beispiel eine ungenaue Adjustierung des arteriellen Katheters bei invasiver Messung, eine unkorrekte Anlage der Blutdruckmanschette im Zusammenhang mit der nicht-invasiven Messung sowie Messwertveränderungen durch Lageveränderungen des Patienten oder aufgrund des Operationsverfahren traten bei allen Studienteilnehmern mit gleicher Wahrscheinlichkeit auf. Gleiches gilt für Rundungsfehler bei der Dokumentation der kontinuierlich invasiv gemessenen Blutdruckwerte. Die fünfminütige Dokumentation der kontinuierlich invasiv gemessenen Blutdruckmesswerte könnte uneinheitlich sein. Einerseits könnte tendenziell ein erreichter Normwert oder der durchschnittlich am häufigsten verzeichnete Blutdruckwert dokumentiert worden sein, andererseits könnten besonders kurzzeitige Abweichungen in der Dokumentation hervorgehoben worden sein. Besonderheiten des Blutdruckverhaltens bei der kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung während eines fünfminütigen Intervalls wurden zwar dokumentiert, die Berechnungen dieser Studie erfolgten jedoch nur mit den Werten, die zu Beginn bzw. zum Ende des fünfminütigen Intervalls dokumentiert wurden. Auch bei diesen möglichen Verzerrungen ist anzunehmen, dass sie nicht mit dem Outcome, einem POD, assoziiert waren. Andererseits sind bei der nicht-invasiven Blutdruckmessung nur Momentaufnahmen dokumentiert, da Blutdruckveränderungen innerhalb des fünfminütigen Intervalls möglicherweise unentdeckt blieben, entsprechend nicht dokumentiert wurden und somit nicht in die Berechnung der Fluktuationen einfließen. Es ist zu vermuten, dass dadurch bei Patienten, die eine nicht-invasive Blutdruckmessung erfuhren, weniger gegenregulatorisch auf den Blutdruck vom Anästhesiepersonal eingegriffen wurde. Bei Patienten, die eine kontinuierliche Messung erfuhren, könnte durch eine häufigere Detektion von Blutdruckunregelmäßigkeiten auch häufiger gegenregulatorisch eingegriffen worden sein. Dadurch könnten wiederum durch eine frühzeitige Identifikation und Intervention extreme hypertone Blutdruckwerte aber auch eine IOH rechtzeitig verhindert worden sein. Damit wurden möglicherweise Blutdruckfluktuationen reduziert. Da bei Vorhandensein eines arteriellen Katheters und einer kontinuierlichen Blutdruckmessung möglicherweise eher gegenregulatorisch eingegriffen wurde und dies Auswirkungen auf die Summe der Blutdruckfluktuationen hatte, wurde als Adjustiervariable in die multivariate Analyse das Vorhandensein eines

arteriellen Katheters mit einbezogen. Die Anlage eines arteriellen Katheters erfolge hauptsächlich bei schwer kranken Patienten, langen Operationen und hämodynamisch zu erwartenden Instabilitäten. Obwohl mögliche Confounder einer Assoziation eines arteriellen Katheters und POD mit in das Modell aufgenommen wurden (ASA-Klasse, Anzahl der Nebendiagnosen, Alter der Patienten, Schnitt-Naht-Zeit), zeigte sich auch in der multivariaten Analyse eine signifikante unabhängige Assoziation zwischen beiden Variablen. Eine weitere Analyse dieser Assoziation, z.B. mittels Interaktionstermen, war nicht Fragestellung der Arbeit.

4.4 Ausblick

4.4.1 Präoperative Blutdruckanalyse

Eine genauere Charakterisierung der präoperativen Blutdrucksituation wäre wünschenswert. Zur genaueren Beurteilung sollte eine präoperative 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgen, damit diese mit den intraoperativen Blutdruckwerten verglichen werden könnte. Auch könnten so Aussagen zu Blutdruckerkrankungen getroffen werden. Dieses Vorgehen war in der vorliegenden Studie nicht möglich.

4.4.2 Randomisierte Studie mit kontrollierter Blutdruckführung

Da in dieser Studie die Assoziation von Fluktuationen und POD erstmals untersucht wurde, sind weitere Studien notwendig. Sollte sich der hier gefundene Zusammenhang zwischen Fluktuationen und POD bestätigen, wäre zu untersuchen, ob eine Anästhesie mit wenigen Fluktuationen auch zu einer geringeren Inzidenz von POD führen würde. In einer randomisierten Studie könnte intraoperativ eine Gruppe nach herkömmlicher Blutdruckführung versorgt werden, während in der Interventionsgruppe Blutdruckfluktuationen vermieden würden. Zwischen diesen Gruppen müsste die Inzidenz von POD verglichen werden.

Bislang existieren kaum standardisierte Empfehlungen zur intraoperativen Blutdruckführung. Diese beziehen sich hauptsächlich auf eine optimale Blutdruckführung in einem definierten Blutdruckwertebereich (wie z.B. in der Gefäß-Chirurgie) und weniger auf den Umgang mit Blutdruckschwankungen unabhängig vom Blutdruckwertebereich. Laiwalla et al.¹⁰⁴ entwickelten für die chirurgische Versorgung

intrakranieller Arterienstenosen ein individuelles Blutdruck- und Hyperkapnie-Protokoll zur Vermeidung von intraoperativen Blutdruckschwankungen und Hypotonien. Nach Protokoll erfolgte u.a. die Bestimmung des präoperativen Blutdrucks und daraus die Berechnung eines individuellen Blutdruck-Zielbereiches, dessen Einhaltung intraoperativ kontinuierlich und alarmgestützt überwacht wurde. Gegenregulatorisch konnten mittels vasokativer Substanzen und eines zuvor festgelegten Flüssigkeitsmanagements die Blutdruckfluktuationen – operationalisiert anhand der SD des MAPs – signifikant reduziert werden. Meidert et al.¹⁰⁵ zeigten in einer doppelt verblindeten Studie, dass bei nicht-invasiver kontinuierlicher Blutdruckmessung gegenüber der nicht-kontinuierlichen Blutdruckmessung die SD des MAPs reduziert wurde und weniger intraoperative Hypotonien auftraten. Ähnlich konnten Chen et al.¹⁰⁶ intraoperativ häufiger normotone Blutdruckwerte mittels nicht-invasiver kontinuierlicher Blutdruckmessung gegenüber der nicht-kontinuierlichen Messung feststellen. Hierdurch können vermutlich Blutdruckfluktuationen (so wie in dieser Studie definiert) vermindert werden. In weiteren Studien zu Blutdruckfluktuationen sollte die Blutdruckmessung ebenfalls kontinuierlich invasiv bzw. nicht-invasiv in kürzeren Dokumentationsabständen erfolgen.

4.4.2.1 Intervention

In diesen weiteren Studien sollte die Art der zur Reduktion von Fluktuationen angewandten Intervention dokumentiert werden. Diese Interventionen können zum Beispiel die Gabe von vasoaktiven Medikamenten oder Flüssigkeiten sein aber auch ein Lagerungswechsel oder intraabdominelle Druckveränderungen im Rahmen laparoskopischer Eingriffe. Auch sollte das mittels arteriellem Katheter invasive und kontinuierliche Blutdruckmessverfahren mit dem nicht-invasiven Verfahren verglichen werden. Auch eine Untersuchung der zerebralen Durchblutung zum Beispiel zunächst mittels transkranieller Doppler-Sonographie oder weiterer bildgebender Verfahren sollte erfolgen, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Fluktuationen und zerebraler Durchblutung zu untersuchen¹⁰⁷.

4.5 Schlussfolgerung

Ein POD hat negative klinische und nicht-klinische Outcomes zur Folge, wozu u.a. der Verlust der Selbstständigkeit^{63,54}, kognitive Einschränkungen^{58,59} sowie eine erhöhte Mortalität zählen^{10,13,56}. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Assoziation von Blutdruckfluktuationen und POD. Da die Blutdruckmessung ein einfach durchzuführendes, kostengünstiges und etabliertes diagnostisches Instrument ist, könnten die routinemäßig durchgeführte Blutdruckmessungen genutzt werden, um so Blutdruckfluktuationen zu reduzieren. Weitere Studien sollten überprüfen, ob eine Reduktion von systolischen Blutdruckfluktuationen die Inzidenz von POD und die damit einhergehenden negativen Konsequenzen verringert.

5 Literaturverzeichnis

- 1 World Health Organisation, WHO: ICD-10 Version 2016, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 03/2016. (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F05> abgerufen am: 07.03.2016)
- 2 American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed. Arlington, VA American Psychiatric Association Publishing, 2013.
- 3 American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 4 Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:670–5.
- 5 Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:192–214.
- 6 Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007;19:197–214.
- 7 Bucht G, Gustafson Y, Sandberg O. Epidemiology of Delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1999;10:315–8.
- 8 Rudolph JL, Marcantonio ER. Postoperative Delirium: Acute Change with Long-Term Implications. *Anesthesia and analgesia* 2011;112:1202–1211.
- 9 Scott JE, Mathias JL, Kneebone AC. Incidence of delirium following total joint replacement in older adults; a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:223–9.
- 10 Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2016;103:e21–8.
- 11 Koebrugge B, van Wensen RJA, Bosscha K, Dautzenberg PLJ, Koning OHJ. Delirium after Emergency/Elective Open and Endovascular Aortoiliac Surgery at a Surgical Ward with a High-standard Delirium Care Protocol. *Vascular* 2010;18:279–87.

- 12 Salluh JI, Wang H, Schneider EB. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h2538.
- 13 O'Keefe ST. Clinical Subtypes of Delirium in the Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:380–5.
- 14 Meagher D, Moran M, Raju B, Leonard M, Donnelly S, Saunders J, Trzepacz P. A new data-based motor subtype schema for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:185–93.
- 15 Yang FM, Marcantonio ER, Inouye SK, Kiely DK, Rudolph JL, Fearing MA, Jones RN. Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence and prognosis. *Psychosomatics* 2009;50:248–54.
- 16 Stagno D, Gibson C, Breitbart W. The delirium subtypes: A review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliat Support Care* 2004;2:171–9.
- 17 Van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, Roodbol G, van Achterberg, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* 2009;13:R131.
- 18 Inouye SK, Robinson T, Blaum C, Busby-Whitehead J, Boustain M, Chalian A, Deiner S, Fick D, Hutchison L, Johannung J, Katlic M, Kempton J, Kennedy M, Kimchi E, Ko E, Leung J, Mattison M, Mohanty S, Nana A, Needham D, Neufeld K, Richter H. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2015;220:136–148.
- 19 Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium? Value of bedside instruments. *JAMA* 2010;304:779–86.
- 20 De Jayita J, Wand AP. Delirium Screening: A systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients. *Gerontologist* 2015;55:1079–99.
- 21 Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113:941–8.

- 22 Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use? *Critical care Medicine* 2010;38:409–418.
- 23 Gusmao-Flores D, Salluh JI, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. 2012;16:R115.
- 24 Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:368-75.
- 25 Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, Joshi D, Wanamaker BL, Rios-Robles J, Needham DM. Evaluation of two delirium screening tools for detecting postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 2013;111:612–18.
- 26 Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:229–42.
- 27 Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:128–37.
- 28 Neelon VJ, Champagne MT, Carlson JR, Funk SG. The NEECHAM Confusion Scale: construction, validation, and clinical testing. *Nurs Res* 1996;45:324–30.
- 29 Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1338–1344.
- 30 Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin, S3-Leitlinie, Stand: 08/2015. (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012I_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf abgerufen am: 17.03.2016).

- 31 Dale CR, Kannas DA, Fan VS, Daniel SL, Deem S, III NDY, Hough CL, Dellit TH, Treggirari MM. Improved Analgesia, Sedation, and Delirium Protocol Associated with Decreased Duration of Delirium and Mechanical Ventilation. *Annals of the American Thoracic Society* 2014;11:367–74.
- 32 Cavallazzi R, Saad M, Marik PE. Delirium in the ICU: an overview. *Ann Intensive Care* 2012;2:49.
- 33 Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:764–72.
- 34 Van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375:773–5.
- 35 Ali S, Patel M, Jabeen S, Bailey RK, Patel T, Shahid M, Riley WJ, Arian A. Insight into Delirium. *Innovations in Clinical Neuroscience* 2011;8:25–34.
- 36 Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990;2:161–92.
- 37 Dagal A, Lam AM. Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:547–52.
- 38 Caplan GA, Lan Z, Newton L, Kvelde T, McVeigh C, Hill MA. Transcranial doppler to measure cerebral blood flow in delirium superimposed on dementia. A cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:355–60.
- 39 Inouye SK. Predisposing and Precipitation Factors for Delirium in Hospitalized Older Patients. *Dement Geriatr Cogn Dissord* 1999;10:393–40.
- 40 Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian Journal of Anaesthesia* 2011;55:111–115.
- 41 Yang Y, Zhao X, Dong T, Yang Z, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:115–26.
- 42 Zaal IJ, Devlin JA, Peelen LM, Slooter AJ. A systematic review of Risk Factors for Delirium in the ICU. *Crit Care Med* 2015;43:40–7.

- 43 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
- 44 Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:111–6.
- 45 Chaput AJ, Bryson GL. Postoperative delirium: risk factors management: Continuing Professional Development. *Can J Anesth* 2012;59:304–20.
- 46 Oh ES, Li M, Fafowora TM, Inouye SK, Chen CH, Rosman LM, Lyketsos CG, Sieber FE, Puhan MA. Preoperative risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:900–10.
- 47 Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol* 2013;19:1066–76.
- 48 Nie H, Zhao B, Zhang YQ, Jiang YH, Yang YX. Pain and cognitive dysfunction are the risk factors of delirium in elderly hip fracture Chinese patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54:e172–4.
- 49 Yoon HJ, Park KM, Choi WJ, Choi SH, Park JY, Kim JJ, Seok JH. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry* 2013;13:240.
- 50 Fok MC, Sepehry AA, Frisch L, Sztramko R, Borger van der Burg BL, Vochteloo AJ, Chan P. Do antipsychotics prevent postoperative delirium? A systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:333–44.
- 51 Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, Fox GC, Weinstein EJ, Nazir A, Farber MO, Buckley JD, Maclulich A, Boustani MA. Delirium in hospitalized patients: implications of current evidence on clinical practice and future avenues for research—a systematic evidence review. *J Hosp Med* 2012;7:580–9.
- 52 Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Age Ageing* 2015;44:196–204.

- 53 Abraha I, Trotta F, Rimland JM, Cruz-Jentoff A, Lozano-Montoya I, Soiza RL, Pierini V, Dessì Fulgheri P, Lattanzio F, O'Mahony D, Cherubini A. Efficacy on Non-Pharmacological Interventions to Prevent and Treat Delirium in Older Patients: A Systematic Overview. The SENATOR project ONTOP Series. *PLoS One* 2015;10:e0123090.
- 54 Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443–51.
- 55 Mosk CA, Mus M, Vroemen JPAM, van der Ploeg T, Vos DI, Elmans LH, van der Laan L. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. *Clin Interv Aging* 2017;12:421–30.
- 56 Fineberg SJ, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Oglesby M, Patel AA, Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine* 2013;38:1790–6.
- 57 Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B, Gustafson Y, Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1335–40.
- 58 Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012;367:30–9.
- 59 Van den Boogaard M, Schoonhoven L, Evers AW, van der Hoeven JG, van Achterberg T, Pickkers P. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health related quality of life and cognitive functioning. *Crit Care Med* 2012;40:112–8.
- 60 Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilvskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306–16.
- 61 Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JFM, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P, Kalisvaart KJ. Long-term Cognitive Outcome of Delirium in Elderly Hip Surgery Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:1–8.

- 62 Lundström M, Edlund A, Bucht G, Karlsson S, Gustafson Y. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1002–6.
- 63 Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Delirium in advanced age and dementia: A prolonged refractory course of delirium and lower functional status. *Palliat Support Care* 2015;13:1113–2.
- 64 Markar SR, Smith IA, Karthikesalingam A, Low DE. The clinical and economic costs of delirium after surgical resection for esophageal malignancy. *Ann Surg* 2013;258:77–81.
- 65 Zywił MG, Hurley RT, Perruccio AV, Hancock-Howard RL, Coyte PC, Rampersaud YR. Health economic implications of perioperative delirium in older patients after surgery for a fragility hip fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:829–36.
- 66 Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, Truman B, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2004;32:955–62.
- 67 Visser L, Prent A, van der Laan MJ, van Leeuwen BL, Izaks GJ, Zeebregts CJ, Pol RA. Predicting postoperative delirium after vascular surgical procedures. *J Vasc Surg* 2015;62:183–9.
- 68 Hori D, Brown C, Ono M, Rappold T, Sieber F, Gottschalk A, Neufeld KJ, Gottesman R, Adachi H, Hoque CW. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br J Anaesth* 2014;113:1009–17.
- 69 Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemmann S, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:200–7.
- 70 Wang NY, Hirao A, Sieber F. Association between Intraoperative Blood Pressure and Postoperative Delirium in Elderly Hip Fracture Patients. *PLoS One* 2015;10:e0123892.
- 71 Yang L, Sun D, Han J, Liu R, Wang L, Zhang Z. Effects of intraoperative hemodynamics on incidence of postoperative delirium in elderly patients: a retrospective study. *Med Sci Monit* 2016;22:1093–100.

- 72 Wesselink EM, Kappen TH, van Klei WA, Dieleman JM, van Dijk D, Slooter AJC. Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015;115:427–433.
- 73 Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015, 115:418–26.
- 74 Patti R, Saitta M, Cusumano G, Termine G, Di Vita G. Risk factors for postoperative delirium after colorectal surgery for carcinoma. *Europ J Oncol Nurs* 2011;15:519–23.
- 75 Aronson S, Stafford-Smith M, Phillip-Bute B, Shaw A, Gaca J, Newman M; Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors. Intraoperative systolic blood pressure variability predicts 30-day mortality in aortocoronary bypass surgery. *Anesthesiology* 2010;113:305–12.
- 76 Bijker JB, van Klei WA, Kappen TH, van Wolfswinkel L, Moons KG, Kalkman CJ. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection. *Anesthesiology* 2007;107(2):213–20.
- 77 Tai C, Sun Y, Xu D, Dai N, Dachun X, Chen W, Wang J, Protogerou A, van Sloten TT, Blacher J, Safar ME, Zhang Y, Xu Y. Prognostic significance of visit-to-visit systolic blood pressure variability: a meta-analysis of 77299 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:107–15.
- 78 Chowdhury E; Owen A; Krum H, Wing LM, Nelson MR, Reid CM. Second Australian National Blood Pressure Study Management Committee. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *Journal of Hypertension* 2014;32:525–33.
- 79 Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:154–61.
- 80 Rothwell RM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dalh f B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.

- 81 Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartiques JF, Richardson-Harston S, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement* 2014;10:S330–7.
- 82 Nagai M, Hoshide S, Dote K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability and dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2015;15Suppl1:26–33.
- 83 Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Hypertens* 2012;30:1556–63.
- 84 Schutte R, Thijs L, Liu YP, Asayama K, Jin Y, Odili A, Gu YM, Kuznetsova T, Jacobs L, Staessen JA. Within-Subject Blood Pressure Level-Not Variability Predicts Fatal and Nonfatal Outcomes in a General Population. *Hypertension* 2012;60:1138–1147.
- 85 Yano Y, Ning H, Allen N, Reis JP, Launer LJ, Liu K, Yaffe K, Greenland P, Lyod-Jones DM. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Hypertension* 2014;64:9383–8.
- 86 Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension* 2010;55:1049–57.
- 87 Mulè G, Calcaterra I, Costanzo M, Geraci G, Guarino L, Foraci A, Vario A, Cerasola G, Cottone S. Relationship between short-term blood pressure variability and subclinical renal damage in essential hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:473–80.
- 88 Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2015;123:79–91.
- 89 Levin MA, Fischer GW, Lin HM, McCormick PJ, Krol M, Reich DL. Intraoperative arterial blood pressure lability is associated with improved 30 day survival. *Br J Anaesth* 2015;115:716–26.

- 90 Reich DL, Osinski TK, Bodian C, Krol M, Sarier K, Roth R, Konstadt SN. An algorithm for assessing intraoperative mean arterial pressure lability. *Anesthesiology* 1997;87:156–61.
- 91 Zhu KB, Ye XZ, Chen L, Zhi H, Ren LQ, Ma GS. Incidence and risk factors of delirium in patients post permanent pacemaker implantation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2016;44:338–41.
- 92 Radtke FM, Franck M, Lendner J, Krüger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013;110Suppl1:i98–105.
- 93 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten, des Berufsverbandes der Deutschen Chirurgen und des Verbandes für OP-Management. 2011: Glossar perioperativer Prozesszeiten und Kennzahlen, 2013 (<https://www.bda.de/docman/535-glossar-perioperativer-prozesszeiten-und-kennzahlen/file.html>, abgerufen am: 06.12.2015).
- 94 Gaehtgens P, Ehmke H. Das Kreislaufsystem. In: Klinker R, Pape HC, Silbernagl S, Hrsg. *Physiologie*. Fünfte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2005:192–3.
- 95 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013;31:1925–38.
- 96 Herold G, et al. Hrsg.. *Innere Medizin* 2014. Erste Aufl. Köln: Herold G, 2013:299.
- 97 Cleff T. *Deskriptive Statistik und moderne Datenanalyse*. Zweite Aufl. Wiesbaden: Gabler Verlag, 2011:XXI.
- 98 Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, Seines OA, McKhann GM. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Ann Neurol* 2010;67:338–44.

- 99 Santos FS, Velasco IT, Fraguas R. Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. *Int. Psychogeriatr* 2004;16:175–93.
- 100 Miyazaki S, Yoshitani K, Miura N, Irie T, Inatomi Y, Ohnishi Y, Kobayashi J. Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:379–83.
- 101 Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effect of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906–15.
- 102 Weiss SJ, Longnecker DE. Perioperative hypertension: An overview. *Coron Artery Dis* 1993;4:401–6.
- 103 Tse L, Schwarz SKW, Bowering JB, Moore RL, Barr AM. Incidence of and risk factors for delirium after cardiac surgery at a quaternary care center: A retrospective cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1472–9.
- 104 Laiwalla AN, Ooi YC, Van De Wiele B, Ziv K, Brown A, Liou R, Saver JL, Gonzalez NR. Rigorous anaesthesia management protocol for patients with intracranial arterial stenosis: a prospective controlled-cohort study. *BMJ Open* 2016;6:e009727.
- 105 Meidert AS; Nold JS, Hornung R, Paulus AC, Zwißler B, Czerner S. The impact of continuous non-invasive arterial blood pressure monitoring on blood pressure stability during general anaesthesia in orthopaedic patients: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:1–7.
- 106 Chen G, Chung E, Meng L, Alexander B, Vu T, Rinehart J, Cannesson M. Impact of non invasive and beat-to-beat arterial pressure monitoring on intraoperative hemodynamic management. *J Clin Monit Comput* 2012; 26:133–40.
- 107 Devinney MJ, Bauer RM, Sanders RD. Climbing the mountain: is alpine anaesthesia the perioperative cause?. *British Journal of Anaesthesia* 2015;115:342–4.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Torsten Wulfekammer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Blutdruckfluktuationen während der reinen Anästhesiezeit als unabhängige Prädiktoren für ein postoperatives Delir“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift

7 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Torsten Wulfekammer hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Wulfekammer T, Radtke F, Franck M, Stukenberg S, Spies C, Neuner B.

Absolute values of blood pressure fluctuation as an independent risk factor for postoperative delirium: secondary, exploratory analysis of the randomized controlled "Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive Outcome"- (SuDoCO) trial.

European Journal of Anaesthesiology 2016;33e-supplement54:46–7.

Beitrag im Einzelnen: Mitbeteiligung in Planung und Konzeption des Studiendesigns unter Supervision von BN, Erfassung der Daten aus dem vorhandenen Datensatz der Primärstudie zur Sekundäranalyse, Aufarbeitung der Studiendaten, Durchführung der statistischen Analyse unter Supervision von BN, Interpretation der Ergebnisse, Literaturrecherche.

Neuner B, Weiss B, Wulfekammer T, Radtke F, Franck M, Spies C. Absolute values of blood pressure fluctuation as an independent risk factor for postoperative delirium: secondary, exploratory analysis of the randomized controlled 'Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive Outcome'- (SuDoCO) trial. Journal of the American College of Cardiology 2016;68:C185.

Beitrag im Einzelnen: Mitbeteiligung in Planung und Konzeption des Studiendesigns unter Supervision von BN, Erfassung der Daten aus dem vorhandenen Datensatz der Primärstudie zur Sekundäranalyse, Aufarbeitung der Studiendaten, selbständige Durchführung der statistischen Analyse unter Supervision von BN, Interpretation der Ergebnisse, Literaturrecherche, Gegenlesen des oben genannten Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8 Lebenslauf

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

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

9 Publikationsliste

Publikation Abstract

- 10/2016 Neuner B, Weiss B, Wulfekammer T, Radtke F, Franck M, Spies C.
Absolute values of blood pressure fluctuation as an independent risk factor for postoperative delirium: secondary, exploratory analysis of the randomized controlled 'Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive Outcome'- (SuDoCo) trial.
Journal of the American College of Cardiology 2016;68:C185.
- 05/2016 Wulfekammer T, Radtke F, Franck M, Stukenberg S, Spies C, Neuner B.
Absolute values of blood pressure fluctuation as an independent risk factor for postoperative delirium: secondary, exploratory analysis of the randomized controlled "Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive Outcome"- (SuDoCo) trial.
European Journal of Anaesthesiology 2016;33 e54:46-7.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med Bruno Neuner MSc, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, für die Überlassung des Themas sowie für die sehr zuverlässige, freundliche und motivierende Betreuung als auch für die konstruktiven Kommentare während der Auswertung der Daten und des Verfassens dieser Arbeit. Auch danke ich ihm sehr für die wissenschaftlichen Kenntnisse, die er mir mit auf den Weg geben konnte.

Ich bedanke mich auch bei Frau Univ.-Prof. Dr. med Claudia Spies, Zentrumsleitung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, für die Ermöglichung dieser Arbeit in ihrer Klinik.

Auch danke ich Herrn PD Dr. med Finn Radtke, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, der bei Fragen zur SuDoCo-Studie und während der Konzipierung des Themas beratend unterstützte.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Rudolf Mörgeli wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, insbesondere für die Durchsicht des englischsprachigen Abstrakts und seinen gelungenen Anmerkungen.

Ferner bedanke ich mich bei allen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern sowie allen hier nicht namentlich genannten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der SuDoCo-Studie.

Ich bedanke mich bei Anja Holtkamp für die fortwährende Motivation und ihren wertvollen Ratschlägen sowie bei allen weiteren Freunden, die mir während dieser Arbeit ihr Verständnis zeigten.

Nicht zuletzt danke ich ganz besonders meiner Familie, die mir ihr Vertrauen zeigte und dadurch meinen Weg hierher unterstützte.