

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

DISSERTATION

Rauchen als Risikofaktor für das postoperative Delir: sekundäre
Analyse der randomisierten kontrollierten ‚Sugery Depth of
Anaesthesia and Cognitive Outcome‘-Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Angela Kamke geb. Klär

aus Saarbrücken

Datum der Promotion: 21.06.2020

Vorwort

Mein Anteil beruht auf der Mitarbeit bei der Datenerhebung und der Erstellung der Datenbank der Primärstudie („**S**urgery **D**epth of anaesthesia and **C**ognitive outcome (SuDoCo)-Study). Nach Erhalt des Originaldatensatzes von einer Studienmitarbeiterin berechnete ich die relevanten Variablen für die hier vorgestellte Doktorarbeit und führte die statistischen Auswertungen durch. Auf Basis dieser Ergebnisse habe ich diese Doktorarbeit verfasst. Teile dieser Doktorarbeit wurden als Abstract auf der Jahrestagung 2018 der Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) in Baltimore, USA, von Herrn Dr. B. Neuner vorgestellt.

Annual Meeting Sheet- Abstracts. Jahrestagung der SRNT, Baltimore (USA). 21.02.2018:

Neuner B, Kamke AJ, Weiss-Gerlach E, Franck M, Weiss B, Winterer G, Spies CD, Radtke FM, Smoking as an independent risk factor for postoperative delirium - secondary analysis of a randomized controlled trial on monitoring depth of anesthesia.

Für meine Oma, meine Eltern, meinen Mann
und allen, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
1. Abkürzungsverzeichnis.....	6
2. Abbildungsverzeichnis.....	7
3. Tabellenverzeichnis.....	7
4. Zusammenfassung.....	8
4.1 Hintergrund.....	8
4.2 Methoden.....	8
4.3 Ergebnisse.....	9
4.4 Schlussfolgerung.....	9
4.5 Abstract.....	10
4.5.1 Background.....	10
4.5.2 Methods.....	10
4.5.3 Results.....	11
4.5.4 Conclusion.....	11
5. Einleitung.....	12
5.1 Definition des PODs.....	12
5.2 Formen des PODs.....	14
5.3 Inzidenz des PODs.....	14
5.4 Verlauf des PODs.....	15
5.5 Bedeutung und Aktualität des PODs.....	15
5.6 Pathogenese des PODs.....	17
5.7 Folgen des PODs.....	17
5.8 Therapie des PODs.....	18
5.9 Risikofaktoren des PODs.....	19
5.9.1 Modell der prädisponierenden und präzipitierenden Risikofaktoren.....	19
5.9.2 Prädisponierende Risikofaktoren für ein POD.....	21
5.9.3 Präzipitierende Risikofaktoren für ein POD.....	23
5.10 Rauchen als Risikofaktor für ein POD.....	25
6. Fragestellung.....	28

7. Methoden	29
7.1 Studiendesign.....	29
7.2 Studienpopulation.....	29
7.3 Präoperatives Vorgehen.....	31
7.4 Perioperatives Vorgehen.....	33
7.5 Postoperatives Vorgehen.....	33
7.6 Statistik.....	34
8. Ergebnisse	35
8.1 Einschlussbaum.....	35
8.2.1 Daten der Gesamtpopulation.....	37
8.2.2 Raucherstatus in der Gesamtpopulation.....	39
8.2.3 Vergleich der Basisdaten zwischen aktuellen, ehemaligen Rauchern und Nierauchern.....	40
8.2.4 Basisdaten und Raucherstatus der Patienten mit und ohne POD.....	43
8.3 Rauchen als Risikofaktoren für das POD- multivariable Analyse.....	46
9. Diskussion	48
9.1 Rauchen, Tabakabhängigkeit und POD.....	48
9.2 Inzidenz des PODs.....	50
9.3 Andere Risikofaktoren für ein POD.....	50
9.4 Methodenkritik.....	52
9.5 Schlussfolgerung und Ausblick.....	54
10. Literaturverzeichnis	55
11. Eidesstattliche Versicherung	68
12. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	69
13. Lebenslauf	70
14. Danksagung	72

1. Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Living
APA	American Psychiatric Association
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
BIS	Bispectraler Index
CCM	Campus Charité Mitte
CI	Confidence Interval
CRP	C-reaktives Protein
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition, Textrevision
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 th Edition
EEG	Elektroenzephalogramm
FDA	Food and Drug Administration
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression
HDS-R	Hasegawa dementia Scale, Revision
IBM	International Business Machines Corporation
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 th Revision
ICU	Intensive Care Unit
MMSE	Mini-Mental State Examination
POD	postoperatives Delir
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SuDoCo	Surgery Depth of Anaesthesia and Cognitive Outcome
WHO	World Health Organisation

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modell der prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren des PODs.....	20
Abbildung 2: Der BIS als dimensionslose Zahl.....	30
Abbildung 3: Flow Chart.....	36

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung 2010 und 2060 nach Berechnungen durch das Statistische Bundesamt.....	16
Tabelle 2: Fälle der ICD10-4-Steller, wobei nur die Fälle der Untergruppe „Sonstige Formen des Delirs“ dargestellt sind.....	16
Tabelle 3: Übersicht der von Huai et al. gewählten Studien, die Rauchen als Risikofaktor für ein POD untersuchten, n=10 Studien.....	27
Tabelle 4: Fragen zum Tabakkonsum.....	32
Tabelle 5: DSM-IV TR Kriterien.....	34
Tabelle 6: Basisdaten der Gesamtpopulation, n=994.....	38
Tabelle 7: Raucherstatus in der Gesamtpopulation, n=994.....	39
Tabelle 8: Rauchfreie Zeit der ehemaligen Raucher, n=429.....	39
Tabelle 9: Vergleich der Basisdaten zwischen aktuellen, ehemaligen Rauchern und Nierauchern, n=994.....	41
Tabelle 10: Basisdaten und Raucherstatus der Patienten mit und ohne POD, n=994.....	44
Tabelle 11: Unabhängige Prädiktoren für die Entstehung eines PODs bei über 60-jährigen chirurgischen Patienten, Ergebnisse einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse, n= 827.....	47

4. Zusammenfassung

4.1 Hintergrund

Mit zunehmender Alterung der Weltbevölkerung und steigenden Operationszahlen bei älteren Patienten wird die Inzidenz des postoperativen Delirs (POD) ansteigen. Das POD führt zu einer Zunahme von Morbidität und Mortalität, verlängert die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, bringt eine häufigere poststationäre Unterbringung in Pflegeheimen mit sich und führt zu einem schlechteren kognitive und funktionellen Outcome. Zur Prävention des PODs ist es entscheidend Risikofaktoren zu reduzieren. Ein bereits in der Literatur diskutierter Risikofaktor für das POD ist das Rauchen. Das Ziel dieser Studie war es daher herauszufinden, ob Rauchen bei älteren operierten Patienten ein Risikofaktor für ein POD ist.

4.2 Methoden

Die hier vorliegende Arbeit ist eine Sekundäranalyse der bereits publizierten „Surgery Depth of Anaesthesia and Cognitive Outcome“ (SuDoCo)-Studie, die untersucht hat, ob eine geführte Narkosetiefe die Inzidenz des PODs reduzieren kann. Die Datenerhebung der Primärstudie erfolgte von 2009 bis 2010 und eingeschlossen wurden Patienten, die ≥ 60 Jahre alt waren und einem elektiven nicht-kardialen Eingriff mit einer erwarteten Dauer von ≥ 60 Minuten unterzogen werden sollten. Das Screening auf ein POD erfolgte bis zum Ende der ersten postoperativen Woche. In die Sekundäranalyse wurden 994 Patienten mit passendem Datensatz eingeschlossen. Die multivariable Analyse zur Ermittlung einer unabhängigen Assoziation von Rauchen und POD erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse.

4.3 Ergebnisse

Von den 994 eingeschlossenen Patienten waren 130 aktuelle Raucher (13,1 %) und 448 ehemalige Raucher (45,1 %). Univariat zeigten ehemalige Raucher häufiger Symptome eines PODs, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,12$). Die multivariable Regressionsanalyse zeigte, dass der Raucherstatus tendenziell mit einem POD assoziiert war ($p=0,071$). Es bestand eine unabhängige Assoziation zwischen ehemaligem Rauchen im Vergleich mit Nierauchen und dem POD ($p=0,034$, Odds Ratio: 1,76, 95%-Konfidenzintervall: 1,04- 2,96), während zwischen aktuellem Rauchen im Vergleich mit Nierauchen und dem POD keine Assoziation nachgewiesen werden konnte ($p= 0,97$, OR= 0,98, 95%-Konfidenzintervall: 0,44- 2,18).

4.4 Schlussfolgerung

Ehemaliges Rauchen, ebenso wie ein erhöhtes Alter, ein schlechter präoperativer MMSE-Punktwert oder eine höhere ASA-PS-Klassifikation, ist möglicherweise ein unabhängiger Prädiktor für ein POD. Das Erfragen des Raucherstatus eines Patienten vor einer elektiven Operation könnte hilfreich sein, um Risikopatienten für ein POD zu identifizieren.

4.5 Abstract

4.5.1 Background

The incidence of postoperative delirium (POD) is expected to rise significantly in the coming years, as the world population gets older and an ever-greater number of elderly patients undergo surgery. POD is a serious condition that negatively impacts outcome, increasing rates of morbidity, mortality, length of hospitalization, discharge to nursing homes, and impaired cognitive and functional recovery. Risk reduction is crucial in POD prevention. Smoking has been proposed in literature as a potential risk factor for POD. The purpose of this study is to examine whether smoking constitutes a risk factor for POD in elderly surgical patients.

4.5.2 Methods

This is a secondary analysis of the previously published “Surgery Depth of Anaesthesia and Cognitive Outcome”-study (SuDoCo), which examined whether depth of anesthesia monitoring could influence the incidence of POD. Data collection was carried out between 2009 and 2010, including patients ≥ 60 years of age undergoing elective non-cardiac surgery with an expected duration of at least 60 minutes. POD screening took place in the course of the first postoperative week. The secondary analysis includes 994 patients with suitable data sets. A multivariable logistic regression analysis was used to examine the association between smoking status and POD.

4.5.3 Results

Of the 994 patients included, 130 were active smokers (13.1 %) and 448 were former smokers (45.1 %). Former smokers were more likely to display symptoms of POD in the univariate analysis, but this effect did not reach statistical significance ($p=0.12$). In multivariable regression analysis, smoking status showed a tendency for an association with POD. Further analysis revealed in comparison to non-smokers an independent association between former smoker status and the incidence of POD with an Odds Ratio (OR): 1.76, 95% CI: 1.04- 2.96; $p=0.034$, whereas no significant association could be observed in active smokers (OR: 0.98, CI: 0.44- 2.18; $p=0.97$).

4.5.4 Conclusion

Former smoking status, in addition to classical risk factors, such as advanced age, preoperative Mini-Mental-State-Examination score, or a higher ASA-PS-Classification, seems to be independently associated with POD. In preparation for surgery, screening for history of smoking may be utilized to improve POD risk stratification in elderly patients.

5. Einleitung

5.1 Definition des PODs

Die Definition des POD kann anhand zweier Klassifikationssystemen durchgeführt werden (1, 2). Zum einen gibt es die Kriterien der International Classification of Diseases in der zehnten Auflage (ICD-10), herausgegeben von der World Health Organisation (WHO) (3). Zum anderen existieren die Kriterien des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM), herausgegeben von der American Psychiatric Association (APA) (4). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lagen die Kriterien der APA in der vierten Auflage vor (DSM-IV-TR), die 2013 als fünfte Auflage aktualisiert wurden (DSM-5) (5).

Definition eines Delirs nach ICD-10

In Deutschland ist die Diagnosestellung eines Delirs anhand der ICD-10 üblich und umfasst Störungen, die folgende Kriterien erfüllen (3):

- eine Bewusstseinsstörung mit einer eingeschränkten Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu fokussieren, aufrechtzuerhalten oder umzustellen, eine Störung der Kognition (Beeinträchtigung vor allem des Kurzzeitgedächtnisses, Desorientiertheit),
- psychomotorische Störungen (Wechsel zwischen Hypo- und Hyperaktivität, verlängerte Reaktionszeit, gestörter Redefluss, gesteigerte Schreckreaktion),
- Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (Umkehr desselben, nächtliche Verschlimmerung der Symptome, Alpträume),
- plötzlicher Beginn und Wechsel der Symptome im Tagesverlauf sowie eine
- organische Ätiologie.

Das POD wird der Klassifikationsgruppe F05.8- Sonstige Formen des Delirs zugeordnet.

Definition nach DSM-IV-TR

Folgende vier Symptome zur Diagnosestellung eines Delirs müssen vorhanden sein (4):

- Bewusstseinsstörung (d.h. reduzierte Klarheit der Umgebungswahrnehmung) mit eingeschränkter Fähigkeit die Aufmerksamkeit auf etwas zu richten, aufrechtzuerhalten oder zu verlagern,
- Veränderung kognitiver Funktionen (Störungen des Gedächtnisses, der Orientierung und der Sprache) oder Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die nicht durch eine bereits bestehende oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden kann,
- Entwicklung des Störungsbildes innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Stunden oder Tage) und Fluktuation der Symptomatik im Tagesverlauf sowie eine
- Verursachung des Störungsbildes durch einen medizinischen Krankheitsfaktor.

Nach der aktuellen Ausgabe der DSM-5 durch die APA wird das POD folgendermaßen definiert (5):

- Störung der Aufmerksamkeit (z.B. eingeschränkte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, zu fokussieren, aufrecht zu erhalten und zu wechseln) und der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung)
- Die Störung entwickelt sich innerhalb von kurzer Zeitdauer (Stunden bis Tage), entspricht einer akuten Veränderung der ursprünglichen Aufmerksamkeit und Wahrnehmung und zeigt einen im Tagesverlauf fluktuierenden Schweregrad
- Eine zusätzliche Störung der Kognition (z.B. Gedächtnisdefizite, Desorientierung, Störungen des visuell-räumlichen Verständnisses und der Auffassung)
- Störungen der Aufmerksamkeit und der Kognition sind nicht besser durch eine vorbestehende oder sich entwickelnde neurokognitive Störung zu erklären und stehen nicht im Kontext zu einer schweren Vigilanzminderung wie zum Beispiel einem Koma
- Das vorliegende Ergebnis aus Krankheitsgeschichte, körperlicher oder laborchemischer Untersuchung ist nachweislich die direkte Konsequenz
 - eines anderen Krankheitsbildes,
 - einer Substanz-Intoxikation oder eines Substanz-Entzuges (z.B. Sucht oder Arzneimittelkonsum),
 - einer Exposition gegenüber eines Toxins oder
 - multipler Einflüsse.

5.2 Formen des PODs

Die Symptomatik des PODs zeigt sich klinisch in unterschiedlichen Formen. Man unterscheidet zwischen einem hyper- und einem hypoaktiven POD sowie einer Mischform. Das hyperaktive POD zeichnet sich durch eine gesteigerte psychomotorische Aktivität aus, das hypoaktive POD hingegen durch psychomotorische Retardierung. Bei der Mischform sind Krankheitssymptome beider Formen vorhanden. Die verschiedenen Delir-Formen werden unterschiedlich oft diagnostiziert: Dabei kommt das hyperaktive POD am seltensten und die Mischform am häufigsten vor (6, 7). Das hypoaktive POD, das mit einer Inzidenz von 29 % auftreten kann, zeigt sich öfters bei älteren Patienten (8). Die verschiedenen Delir-Formen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Symptome, sondern weisen auch unterschiedliche Prognosen auf. Patienten mit einem hypoaktiven POD zeigen einen längeren Krankenhausaufenthalt und eine höhere Mortalitätsrate als Patienten mit einem hyperaktiven POD (7, 8).

5.3 Inzidenz des PODs

Die Angaben bezüglich der Inzidenz des PODs weichen in der Literatur stark voneinander ab. Dyer et al. (9) werteten 26 retrospektive Studien aus, die die Inzidenz von postoperativen Delirien untersuchten und ermittelten eine durchschnittliche Inzidenz von 36,8 %, wobei die einzelnen ermittelten Inzidenzen zwischen 0 % und 73,5 % lagen. Die heterogenen Ergebnissen ergeben sich aus den unterschiedlichen Patientenkollektiven und den unterschiedlichen Delirmessinstrumenten (9, 11, 12). Es ist aber davon auszugehen, dass die Inzidenz für postoperative Delirien unterschätzt wird, da die meisten bisher veröffentlichten Studien retrospektiv sind. Ely et al. (13) untersuchten prospektiv die Häufigkeit des PODs auf der Intensivstation und ermittelten eine Inzidenz von 87 %, McNicoll et al. (14) eine Inzidenz von 40 %, wobei 70 % der untersuchten Patienten während des weiteren Krankenhausaufenthaltes ein POD entwickelten. Die Inzidenz des PODs auf der Intensivstation ist maßgeblich davon abhängig, ob der Patient beatmet wird oder nicht (15, 16).

5.4 Verlauf des PODs

Ein POD kann sich sehr schnell entwickeln, innerhalb von Stunden und Tagen. Somit kann ein Delir bereits im Aufwachraum vorliegen oder aber sich erst auf der peripheren Station manifestieren. Sharma et al. (17) haben bestätigt, dass das Vorhandensein eines Delirs im Aufwachraum ein Risikofaktor für ein Delir auf der peripheren Station ist. Im Durchschnitt entwickelt sich das POD innerhalb der ersten vier Tage nach der Operation und dauert im Mittelwert zumeist zwei bis drei Tage, wobei der akute Beginn häufig auf den ersten postoperativen Tag fällt. Leichte POD-Formen dauern kürzer als mittelschwere oder schwere (10, 18). Häufig zeigen sich die klinischen Symptome des PODs fluktuierend, sie wechseln schnell, innerhalb von Minuten oder Stunden und können innerhalb eines Tages unterschiedlich stark ausgeprägt auftreten. Dabei können alle vier ICD-10-Kriterien (Bewusstsein, Kognition, Psychomotorik und Schlaf-Wach-Rhythmus) zusammen oder einzeln betroffen sein.

5.5 Bedeutung und Aktualität des PODs

Die Lebenserwartung in Deutschland steigt seit Jahren kontinuierlich an (19). Sollte dieser Trend bei gleichbleibend niedriger Geburtenrate bestehen bleiben, würde dies zu einer veränderten Form der Bevölkerungspyramide führen. Im Jahr 2013 lag der Anteil der über 65.-Jährigen bei 21% und für das Jahr 2060 errechnet die 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, dass der Anteil der über 65 -Jährigen 33 % betragen wird (19). Dies würde bedeuten, dass es im Jahr 2060 doppelt so viele Menschen geben wird, die älter als 65 Jahren sind als junge Menschen unter 20 Jahren. Jeder achte Einwohner von Deutschland wäre älter als 80 Jahre (19).

Tabelle 1: Altersverteilung 2013 und 2060 nach Berechnungen durch das Statistische Bundesamt (19)

Altersgruppe 2013			Altersgruppe 2060		
<20 Jahre	20-64 Jahre	>65 Jahre	<20 Jahre	20-64 Jahre	>65 Jahre
18 %	61 %	21 %	16 %	51 %	33 %

Ein Anstieg älterer Menschen in der Bevölkerung, die zudem oft multimorbide sind, bedeutet, dass diese öfters in Krankenhäuser überwiesen und/oder öfters operiert werden müssen.

Dies bestätigen auch Zahlen des Statistischen Bundesamts: Beispielweise stiegen die Operationszahlen im Jahr 2013 um 2 % gegenüber dem Jahr zuvor (20). Im Jahr 2014 waren fast die Hälfte aller Patienten, die im Krankenhaus operiert wurden, 60 Jahre alt oder älter (21).

Ein Anstieg der Operationszahlen, insbesondere bei Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, bedingt auch einen Anstieg der Zahlen des postoperativen Delirs. Seit dem Jahr 2000 haben die vom Statistischen Bundesamt dokumentierten POD-Fälle (F05.8- Sonstige Formen des Delirs nach der ICD10) zugenommen. Im Jahr 2000 wurde bei 647 Patienten ein POD festgestellt und im Jahr 2013 waren es mit 4.222 Fällen schon mehr als das Vierfache. Im Jahr 2015 ist die Zahl der Patienten mit einem POD sogar auf 5.414 Fälle angestiegen (22).

Tabelle 2: Fälle der ICD10-4-Steller, wobei nur die Fälle der Untergruppe „Sonstige Formen des Delirs“ dargestellt sind (22)

ICD10	Jahr					
	2000	2005	2010	2013	2014	2015
F05.8 Sonstige Formen des Delirs	647	1.454	2.502	4.222	4.791	5.414

Das POD ist die häufigste kognitive Störung nach operativen Eingriffen unter Vollnarkose. Es ist wichtig Risikofaktoren (siehe 1.9) zu reduzieren und somit das Auftreten eines POD zu vermeiden, denn Patienten die ein POD erleiden, benötigen einen höheren Betreuungsaufwand zu Hause und zeigen eine höhere 1-Jahres-Mortalitätsrate als Patienten ohne Delir-Symptomen (siehe 1.7) (23).

5.6 Pathogenese des PODs

Obwohl das POD sehr häufig auftritt und weitere Komplikationen (siehe 1.6) verursacht, ist seine Entstehung nicht abschließend geklärt. Maldonado (24) präsentiert in seinem Review eine Zusammenfassung von sieben Theorien zur Entstehung eines PODs: Theorien der Neuroinflammation, der Neurotransmitter-Deregulation, der neuroendokrinen Abnormalitäten, der Melatoninindysregulation, der Netzwerkabkopplung, sowie eine Alterungstheorie und eine oxidative Stresstheorie. Er kommt zum Schluss, dass keine dieser Theorien allein die komplexe Pathogenese des PODs erklären kann, sondern einige oder alle sieben Mechanismen gemeinsam zum Krankheitsbild des PODs führen können.

5.7 Folgen des PODs

Das POD hat einen großen Einfluss auf die Genesung und den Allgemeinzustand der Patienten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus. Patienten mit einem Delir haben im Vergleich mit Patienten, bei denen kein Delir aufgetreten ist, eine schlechtere Prognose in Hinsicht auf ihre Mortalität, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, postoperative Komplikationen, sowie ihre kognitive und funktionelle Genesung. Es wird diskutiert, ob eine Assoziation zwischen einem postoperativen Delir und einer erhöhten Mortalitätsrate besteht (25-33). Wobei Inouye et al. (26) allerdings betonen, dass die schlechtere Prognose durch den bereits schlechteren präoperativen Allgemeinzustand des Patienten erklärt werden könnte. Mit einem postoperativen Delir geht oft ein längerer Krankenhausaufenthalt einher (15, 32, 34-37). Thomas et al. (25) stellten eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 10,6 Tagen bei nicht-deliranten Patienten und bei Patienten mit Delir eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 21,6 Tagen fest. Nicht nur der Krankenhausaufenthalt im Allgemeinen kann durch ein POD verlängert sein, sondern delirante Patienten verbleiben auch länger auf der Intensivstation (31, 38). Somit entstehen erhöhte Kosten für das Gesundheitssystem zum einen durch den verlängerten stationären Aufenthalt, zum anderen aber auch durch den höheren poststationären Pflegebedarf des deliranten Patienten (16, 36, 39). Der erhöhte Pflegebedarf lässt sich auch durch häufigere Komplikationen, die mit einem POD einhergehen, erklären. Typische postoperative Komplikationen sind Blasenprobleme, Dekubitusulzera, nosokomiale Infektionen und eine mechanische Beatmung (29, 37). Bei Patienten mit einem POD können die nachstationären Kosten über einen Zeitraum von bis zu

drei Jahren ansteigen (40). Patienten, bei denen ein POD auftrat, haben oft nach dem Krankenhausaufenthalt mit kognitiven und funktionellen Leistungsstörungen zu kämpfen (32, 41-43). Bei manchen Patienten können diese noch bis zu einem Jahr nach der Operation nachgewiesen werden (25). Murray et al. (44) untersuchten die funktionelle Beeinträchtigung mit Hilfe des Activities of Daily Living-Index (ADL-Index) präoperativ und postoperativ nach drei und nach sechs Monaten. Der ADL-Index beurteilt die Selbständigkeit anhand der Fähigkeit der Patienten alltägliche Tätigkeiten zu bewältigen sowie der Notwendigkeit einer unterstützenden Hilfe. Erfragt werden wie weit der Patient selbständig einen Raum durchqueren, sich baden, pflegen, anziehen, essen, vom Bett zum Stuhl gelangen oder die Toilette benutzen kann (44-46). In der Gruppe der deliranten Patienten verschlechterte sich die funktionelle Alltagskompetenz bei 51,4 % der Patienten und in der Gruppe ohne Delir nur bei 28,7 % der Patienten (44). Außerdem stieg das Risiko zu stürzen bei deliranten Patienten, vor allem bei einem hyperaktiven POD (7). Viele Patienten mit einem POD zeigten ein höheres Risiko für eine Langzeitpflege (36, 37, 43, 47) und mussten öfters in Pflegeheimen untergebracht werden (34).

5.8 Therapie des PODs

Therapiestrategien zur Reduzierung des PODs können in folgende Kategorien eingeteilt werden: In nicht-pharmakologische und in kombinierte nicht-pharmakologische/pharmakologische Strategien. Wichtig für die Therapie ist vor allem die frühzeitige Diagnose des PODs, denn je früher dieses behandelt wird, desto besser ist die Prognose für den Patienten (48). Laut aktuellen Guidelines ist ein systematisches und routinemäßiges POD-Screening wichtig (32, 49-51). Es ist zweitrangig, welcher POD-Score verwendet wird, solange es sich um einen validierten Score handelt (52). Vor allem die hypoaktive Form des PODs wird häufig übersehen (53, 54). Die S3-Leitlinien von 2015 schlagen ein Screening alle acht Stunden vor (55).

Im Vorfeld sollten nicht-pharmakologische Strategien wie das Bereitstellen von Seh-, Hör- und Orientierungshilfen, die Aufrechterhaltung eines Tag-Nacht-Rhythmus und die Möglichkeit einer frühen Mobilisation genutzt werden. So sollte die benötigte Brille oder das Hörgerät griffbereit liegen und zur zeitlichen Orientierung eine Uhr oder ein Kalender im Zimmer vorhanden sein. Der Tag-Nacht-Rhythmus wird unterstützt, indem nachts auf Licht, Lärm und nicht notwendigen Maßnahmen verzichtet wird (56). Eine frühe Mobilisierung durch Physiotherapeuten reduziert die Dauer eines Delirs um zwei Tage (57, 58). Inouye et al. (59) fassten wirksame Faktoren zur

Prävention des postoperativen Delirs in dem Yale Delirium Prevention Program zusammen. Wird ein Patient auf POD positiv getestet, sollte zunächst nach den Ursachen gesucht werden und diese behandelt werden wie zum Beispiel eine Infektion oder starke Schmerzen. Radtke et al. (60) haben eine Schmerzintensität von sechs bis zehn Punkten auf der Numerischen Rating-Skala (NRS) als Risikofaktor für ein POD evaluiert. Laut der Guideline der European Society of Anaesthesiology (ESA) von 2017 ist eine patientengesteuerte Analgesie mit Opiaten zur optimalen Schmerzkontrolle geeignet, da der Patient selbst die richtige Balance zwischen Schmerzen und Schmerzmitteldosis einstellen kann (51). Tritt ein POD trotz Präventivmaßnahmen auf, können die Symptome des PODs medikamentös therapiert werden. Bei der Behandlung von Bewusstseinsstörungen und Halluzinationen kommen hauptsächlich klassische und atypische Neuroleptika zum Einsatz. Gallinat et al. (61) nennen das klassische Neuroleptikum Haloperidol als Mittel der Wahl, da es auch bei älteren Patienten gut einsetzbar ist. Neuere atypischen Antipsychotika wie Risperidone, Quetiapine, Olanzapine, Ziprasidone sollen ebenfalls gute Ergebnisse erzielen (62, 63). Einige Studien kommen zu dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied in der Behandlung mit Haloperidol und den neueren Antipsychotika gibt (64, 65). Zur Behandlung von Erregungszuständen, die häufig bei der hyperaktiven Form des PODs vorkommen, soll der Einsatz von Morphin gute Ergebnisse erzielen (57, 66). Wichtig ist vor allem die regelmäßige Evaluation, ob das Ziel einer medikamentösen Therapie erreicht ist (55).

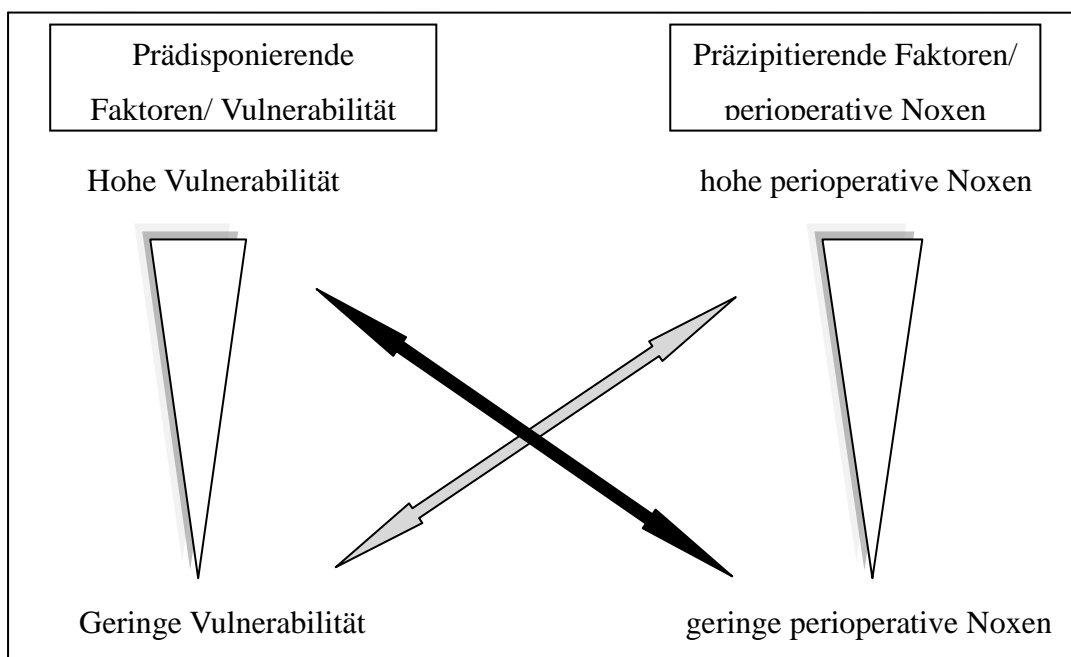
5.9 Risikofaktoren des PODs

5.9.1 Modell der prädisponierenden und präzipitierenden Risikofaktoren

Es gibt zahlreiche Studien, die eine Assoziation zwischen eventuellen Risikofaktoren und der Entstehung eines PODs untersuchten. Elie et al. (67) ermittelten 61 verschiedene Risikofaktoren. Dabei ergab sich, dass ein POD selten durch einen einzigen Faktor hervorgerufen wird, sondern erst das Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren das Auftreten eines PODs wahrscheinlicher macht. Inyoue und Charpentier (47) beschreiben basierend auf einer Studie von 1996 ein Modell, das die Risikofaktoren in prädisponierende und in präzipitierende Faktoren einteilt. Prädisponierende Faktoren sind Faktoren, die Patienteneigenschaften beschreiben und somit die Anfälligkeit (Vulnerabilität) für ein POD angeben. Präzipitierende Faktoren sind schädliche

Einflüsse, die auf den Patienten wirken und meist während des Krankenhausaufenthaltes auftreten. Das Modell von Inyoue und Charpentier beschreibt das Zusammenspiel beider Risikofaktorengruppen. Patienten mit einer hohen Vulnerabilität könnten ein POD entwickeln, obwohl nur ein geringer schädlicher Einfluss auf den Patienten von außen wirkt. Andererseits können Patienten mit geringer Anfälligkeit gegenüber der Entstehung eines PODs resistenter sein, obwohl mehrere schädliche Prozesse auf ihn einwirken (Abbildung 1.9.1). Weiterhin stellen sie die Hypothese auf, dass das Risiko ein POD zu entwickeln, mit der Anzahl der prädisponierenden als auch der präzipitierenden Risikofaktoren erhöht ist. Mit dem Wissen über die kumulative Wirkung von Risikofaktoren, können Vorhersagen bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines PODs getroffen werden und Patienten mit einem hohen Risiko für ein POD leichter identifiziert werden (10, 47, 68, 69).

Abbildung 1: Modell der prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren des PODs



Die Entstehung eines PODs ist ein komplexes Zusammenspiel zwischen der Vulnerabilität eines Patienten (linker Auszug) und den perioperativen Noxen (rechter Auszug). Zum Beispiel, ein Patient mit einer niedrigen Vulnerabilität wird intraoperative Noxen brauchen, um ein POD zu entwickeln (grauer Pfeil). Umgekehrt wird ein Patient mit hoher Vulnerabilität ein POD entwickeln, obwohl nur geringe operative Noxen auf ihn einwirken (schwarzer Pfeil) (47).

5.9.2 Prädisponierende Risikofaktoren für ein POD

Alter und Geschlecht

In vielen Studien wurde festgestellt, dass ein erhöhtes Alter ein prädisponierender Risikofaktor ist (9, 10, 34, 36, 37, 70-76), wobei aber keine eindeutige Altersgrenze ermittelt werden konnte, ab wann ein POD gehäuft auftritt. Bickel et al. (75) teilten die Patienten in Altersgruppen ein und beobachteten eine Inzidenz des PODs bei den unter 60 bis 64-Jährigen von 2,3 % und eine deutlich höhere Inzidenz von 46,4 % bei den über 85-Jährigen. In der Studie von Moller et al. (77) wird der Einfluss des Alters als Risikofaktor weiter spezifiziert. Nach Einschätzung der Autoren erhöht es neben anderen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für ein frühes POD, aber es ist alleine für das späte POD verantwortlich.

Ob das Geschlecht als prädisponierender Risikofaktor gewertet werden kann, ist unklar, denn verschiedene Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Studien zeigten, dass bei Männern (67, 73, 78, 79) häufiger ein POD auftritt während in anderen Studien kein signifikanter Unterschied in der POD-Inzidenz zwischen beiden Geschlechtern beobachtet wurde (9, 34, 80).

Psychiatrische Vorerkrankungen

Psychiatrische Erkrankungen wie eine Depression (35, 67), eine Demenz (32, 37, 67, 71) oder eine kognitive Beeinträchtigung (35, 36, 73, 80, 81) gelten ebenfalls als prädisponierende Risikofaktoren. Geringe Werte in der Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-Skala) waren mit einem erhöhten Risiko für ein POD assoziiert (18, 82). Mit Hilfe dieser Fremdbeurteilungsskala kann man depressive Symptome diagnostizieren und quantifizieren. Der Test besteht im Original aus 17 Items (83), wobei Böhner et al. (18) den erweiterten Test aus 21 Items verwenden. Am Ende werden die Punktwerte summiert und es ergibt sich eine Einteilung in keine, leichte, mittelschwere und schwere Depression, wobei eine höhere Punktezahl mit einer schwereren Ausprägung der Depression einhergeht. Laut Böhner et al. (10) erhöht sich ab einem Punktwert größer acht Punkte, d.h. ab einer leichten Depression das Risiko für ein POD. Hashimoto et al. (84), die zur Diagnostik einer Demenz die überarbeitete Hasegawa Dementia Scale (HDS-R) heranzogen, stellten eine Assoziation zwischen der Schwere einer Demenz und der Wahrscheinlichkeit eines PODs her. Die HDS-R-Skala ist eine im asiatischen Raum entwickelte Skala, die aus neun Items besteht. Es können Punktwerte zwischen Null und 30 Punkten erreicht werden, wobei niedrigere Punktwerte auf das Vorliegen einer Demenz

hinweisen. Der Cut-Off einer Demenz liegt bei 20/21 Punkten (85). Zur Beurteilung präoperativer kognitiver Defizite wurde in vielen Studien die Mini-Mental State Examination (MMSE, siehe Kapitel 3.3) herangezogen, wobei geringe Punktwerte ein Risikofaktor für ein POD darstellen (10, 76). Ein POD in der Anamnese kann ein Risikofaktor für ein erneutes Auftreten des PODs sein (81).

Begleiterkrankungen

Schwere Grunderkrankungen werden oft als prädisponierende Risikofaktoren für ein POD angegeben (35, 80, 86). Genannt werden Herzerkrankungen wie Bluthochdruck (31) oder ein Aortenaneurysma (18, 36), Nierenarterienstenosen (18), COPD (82, 87), Diabetes und Tumore (71, 88, 89), Schilddrüsenerkrankungen sowie Infektionen (73, 76, 77). Schor et al. (73) zählen eine Fraktur zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme ebenfalls zu den Risikofaktoren für ein POD und Böhner et al. (10) eine Amputation in der Anamnese. Hör- und Sehstörungen können ebenfalls häufiger mit einem POD assoziiert sein (10, 18, 80, 84). In welchem körperlichen Zustand sich ein Patient präoperativ befindet wird im anästhesiologischen Setting oftmals mit Hilfe der Physical Status-Klassifikation der American Society of Anesthesiology (ASA-PS) ermittelt (90, 91). Diese teilt die Patienten in sechs Gruppen ein, wobei gesunde Patienten zur Gruppe I gehören. Anhand des Schweregrades ihrer Allgemeinerkrankungen werden kranke Patienten den Gruppen II bis IV, moribunde der Gruppe V und hirntote Patienten der Gruppe VI zugeordnet. Eine ASA-PS-Klassifikation größer II, die auf eine Multimorbidität hinweisen, wird in einigen Studien mit der Entstehung eines PODs in Zusammenhang gebracht (92, 93). In anderen Studien konnte keine Assoziation zwischen ASA-PS-Einstufungen und einem POD festgestellt werden (76, 77, 94).

Präoperative Blutwerte und Entzündung

Von der Norm abweichende Werte im Blutbild können auf eine Erkrankung und somit auf ein höheres Risiko für ein POD hinweisen. Dazu gehören zum Beispiel verringerte Hämoglobinwerte, erhöhte Cholesterin- und Kortisolwerte, sowie abnorme Natrium-, Kalium- und Glucosewerte (10, 36, 82, 86, 87, 92, 95). Ein erhöhter Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut (>3 mg/l), der auf eine Entzündung hinweist, gilt ebenfalls als ein Risikofaktor für ein POD (10, 96). Macdonald et al. (97) postulieren, dass ein initialer präoperativer höherer MMSE-Punktwert und ein niedriger CRP-Wert eine bessere Genesung eines deliranten Patienten voraussagen.

Alkohol

Der Konsum von Alkohol wird als Risikofaktor für ein POD angesehen (31, 32, 35, 36, 72, 81, 87, 98, 99) , wobei andere Studien zu einem abweichenden Ergebnis kommen (10, 77, 100, 101). Hudetz et al. (102) zeigten, dass Alkoholabhängige häufiger ein POD entwickeln, wenn sie ein höheres Lebensalter erreicht haben und zusätzlich noch rauchen.

5.9.3 Präzipitierende Risikofaktoren für ein POD

Operationsart und -dauer

Einen großen Einfluss hat die Operationsart auf die Entwicklung des PODs. Marcantonio et al. (36) untersuchten Patienten auf der Orthopädie, Urologie, Gynäkologie, Gefäßchirurgie und der Allgemein Chirurgie in Hinblick auf ihr POD-Risiko. Es ergaben sich signifikante Unterschiede in der POD-Inzidenz zwischen Patienten nach Herzoperationen und solchen die nicht am Herzen operiert wurden. Vor allem die Operation eines Aortenaneurysmas wies eine hohe Inzidenz eines postoperativen Delirs auf und zwar von 46 %. Fisher et al. (79) untersuchten ein Patientenkollektiv auf der Orthopädie, wobei sie signifikante Unterschiede fanden zwischen elektiven und nicht-elektiven Eingriffen.

Im Zusammenhang mit der Operationsdauer steht auch die Dauer der Anästhesie. Je länger die Operation bzw. die Anästhesie dauert desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines PODs (77, 103, 104).

Narkosetiefe

Die Narkosetiefe ist ein wichtiges Kriterium einer adäquaten Allgemeinanästhesie und sie sollte nicht zu tief oder zu flach sein. Sie kann mit Hilfe der regulären Parameter (Mimik, Bewegung, Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Tränenfluss, Schweißsekretion) des Anästhesiemonitorings festgestellt werden oder es kann der Bispektrale Index (BIS) herangezogen werden (siehe Punkt 3.2, Erklärung zum BIS). Das Monitoring der Narkosetiefe mit Hilfe des BIS reduziert laut Oliveira et al. (105) das Risiko eines PODs um 6 % und das Risiko einer kognitiven Einschränkung bis zu drei Monaten nach einer Operation um 3 %. Weiterhin reduzierte sich das Risiko während der Operation aufzuwachen um 1 %. Der Einsatz des BIS reduzierte zusätzlich das Risiko einer postoperativen Übelkeit und eines postoperativen Erbrechens. Es verringerte sich die Zeit im Operationssaal und im Aufwachraum, ebenso wie die

Extubationszeit. Die Führung der Anästhesie anhand des BIS kann zu einem geringeren Gebrauch von Anästhetika führen (105-107). In einer Studie von Radtke et al. (108) aus dem Jahr 2013 konnte gezeigt werden, dass eine intraoperative Überwachung der Narkosetiefe mit Hilfe des BIS seltener ein POD auftrat. Vor allem bei Patienten, bei denen postoperativ ein Delir diagnostiziert wurde, traten während der Operation signifikant häufiger BIS-Werte kleiner 20 auf.

Peri- und postoperative Komplikationen

Ein erhöhter Blutverlust und eine dadurch erforderliche Bluttransfusion können als Komplikationen während einer Operation auftreten und zu einer erhöhten Inzidenz des PODs führen (10, 76, 88, 109-111). Zu den postoperativen Risikofaktoren, die Böhner et al. (10) ermittelten, gehören Katheterinfektionen, Reintubationen, Reanimationen, Nachoperationen und instabiler Bluthochdruck. Edlund et al. (78) erkannten Katheterinfektionen ebenfalls als einen Risikofaktor für ein POD. Als weitere Komplikation, die zu einem POD führen kann, wird eine postoperative Hypoxie, die meistens am ersten Tag nach der Operation auftritt, vermutet (112). Aakerlund et al. (113) ermittelten in ihrer Studie eine signifikante Assoziation zwischen der Entstehung eines PODs und der arteriellen Sauerstoffsättigung. Die durchschnittliche arterielle Sauerstoffsättigung einen Tag vor der Entstehung des PODs war bei Patienten mit einem POD signifikant niedriger als bei Patienten, die kein POD entwickelten.

Schmerzen

Ein wichtiger Beitrag zur Vermeidung eines Delirs kommt einer adäquaten Schmerzkontrolle zu (57). Starke Schmerzen, die nach einer Operation nicht oder nur unzureichend behandelt werden, können ebenfalls zu einem POD führen. Laut Pol et al. (111) klagten Patienten, die ein POD entwickelten, häufiger über Schmerzen sowohl in Ruhe und als auch in Bewegung. Viele der Delir-Patienten beschrieben die stärksten Schmerzen einen Tag bevor das POD diagnostiziert wurde, meistens am zweiten postoperativen Tag. Lynch et al. (114) kommen zu dem Ergebnis, dass vor allem Ruheschmerzen zu einem POD führen, Schmerzen bei Bewegung seien hingegen kein Indikator. Werden bei der Schmerzbehandlung keine Schmerzmedikamente verabreicht, kann sich das Risiko eines PODs sogar neunfach erhöhen (115).

Umgebungsfaktoren

Nach einer Operation sollte sich der Patient so schnell wie möglich in einer ruhigen und entspannten Atmosphäre mit möglichst bekanntem Personal wiederfinden. Weiterhin sollte ihm die Möglichkeit gegeben werden sich zu orientieren zum Beispiel mit Hilfe einer Uhr oder eines Kalenders oder anhand der natürlichen Tageszeiten. Räume mit Fenster sollen das Risiko eines Delirs vermindern (87). Weiterhin profitieren Patienten von einem kontinuierlichen Schlaf-Wach-Rhythmus, der mit Hilfe eines Schlafprotokolls erreicht werden kann (116). Häufiges nächtliches Erwachen oder sogar Schlafentzug kann zu einem postoperativen Delir führen (59). Ebenso sollte eine frühe Mobilisierung angestrebt werden, da Immobilität ein Delir induzieren kann (59). Eine frühe Mobilisation verkürzt nicht nur die Liegedauer auf der Intensivstation sondern auch den Krankenhausaufenthalt insgesamt (117). Außerdem sollen die Patienten durch die frühe Mobilisation eine kürzere Delirphase sowie weniger Beatmungstage aufweisen (58).

5.10 Rauchen als Risikofaktor für ein POD

Viele Studien untersuchten die Assoziation zwischen einem Zigarettenkonsum und dem Auftreten eines PODs (10, 12, 77, 87, 92, 111, 118-125), jedoch kommen diese zu nicht einheitlichen Ergebnissen. In manchen Studien wird Rauchen in der Anamnese als Risikofaktor gewertet (12, 87, 119, 125) während andere Studien keine Assoziation ermittelten (10, 77, 92, 118, 120-124). Einen Überblick über die uneinheitliche Studienlage gibt das systematische Review von Huai et al. (126), das insgesamt 25 Studien, die Risikofaktoren für ein POD untersuchten, auswertete. Von diesen untersuchten zehn prospektive Studien Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung eines PODs. Sieben der von Huai et al. ausgewählten Studien ergaben, dass Rauchen nicht als Risikofaktor angesehen werden kann (118, 120-124, 127). Drei Studien ermittelten Rauchen als Risikofaktor (87, 119, 128). In manchen Studien wurde das individuelle Konsummuster erfragt, meistens erfolgte jedoch nur die Einteilung in Raucher und Nichtraucher. Die Studien von Van Rompaey et al. (119) und Shi et al. (122) grenzten in der Gruppe der Raucher noch die mittelstarken Raucher ab, wobei mittelstarkes Rauchen als ein Konsum mehr als zehn Zigaretten pro Tag definiert wurde. Bei den Studien von Dubois et al. (87) und Mu et al. (121) lag die Grenze bei mehr als 20 täglichen gerauchten Zigaretten, sodass neben der Einteilung in Raucher/Nichtraucher auch starkes Rauchen mit in die Analyse genommen wurde. Sharma et al. (128) definierten Raucher als Personen, die seit mindestens

einem Jahr regelmäßig geraucht haben und weiterhin rauchten, obwohl sie aktuell krank waren. Weiterhin unterschieden sich die zehn Studien in der Anzahl (zwischen n=134 und n=1218) und dem Alter der untersuchten Patienten, wobei nur die Studie von Pisani et al. (118) Patienten untersuchten, die älter als 60 Jahre waren. Sharma et al. (128) bestätigten in ihrer univariaten Analyse, dass Rauchen als Risikofaktor für ein POD angesehen werden kann. Van Rompaey et al. (119) ermittelten ein höheres Risiko für ein POD ab einem Konsum von mehr als zehn Zigaretten pro Tag. Die Studie von Dubois et al. (87) zeigte in der univariaten Analyse, dass ein Konsum von mehr als 20 Zigaretten pro Tag mit einem erhöhten POD-Risiko einherging. In der multivariablen Analyse konnte dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigt werden

Die folgende Tabelle listet die zehn von Huai et al. (126) ausgewählten Studien. Dargestellt wird der Name des Erstautors, das Jahr der Veröffentlichung, die Patientenzahl, das Alter der Patienten und die Patientenselektion (Art der Operation und Setting der Studie). Weiterhin zeigt die Tabelle die Einteilung der Rauchergruppen, die vorgenommene Einteilung des Tabakkonsums, das verwendete Delir-Messinstrument, die in der Studie vorliegende Delirinzidenz und das Ergebnis der Assoziation zwischen Rauchen und der Entstehung eines Delirs.

Tabelle 3: Übersicht der von Huai et al. (126) gewählten Studien, die Rauchen als Risikofaktor für ein POD untersuchten, n=10 Studien.

Erstautor (et al.)	PJ	N	Alter in Jahren	Setting	Risikogruppen	Tabakmenge	Delirmessinstrument	Delirinzidenz N (%)	Assoziation
Dubois	2001	198	k.A.	ICU	NR,R, sR	>20 Zig/d	CAM-ICU	38 (19,2)	ja
Pisani	2007	304	>60	ICU	NR, R	-	CAM-ICU	214 (70,4)	nein
Rompaey	2009	523	k.A.	ICU	NR, R, mR	>10 Zig/d	CAM-ICU	157 (30,0)	ja
Lat	2009	134	>18	ICU,TS	NR, R	-	CAM-ICU	84 (62,7)	nein
Mu	2010	243	k.A.	kAO	NR, R, sR	>20 Zig/d	CAM-ICU	123 (50,6)	nein
Shi	2010	164	>18	nkO	NR, R, mR	*	Nu-DESC	73 (44,5)	nein
Sharma	2012	140	k.A.	RUC	NR, R, wF	-	DSM-IV	75 (53,6)	ja
Norkine	2013	87	k.A.	ICU	NR, R	-	CAM-ICU	12 (13,3)	nein
Lahariya	2014	309	>21	cICU	NR*, JR	-	CAM-ICU	89 (28,8)	nein
Zhang	2014	223	k.A.	ICU	NR, R	-	CAM-ICU	54 (24,2)	nein

PJ= Publikationsjahr, TS= Traumastation, kAO= nach koronaren Aortenbypass-Operationen, nkO= nach nicht-kardialen Operationen, RCU= respiratory Intensive Care Unit, cICU= cardiac ICU, NR= Nichtraucher, NR*=Nieraucher, ExR=Exraucher, R= Raucher, sR= starke Raucher, mR= mittelstarke Raucher, JR=Jemals-Raucher, wF= weiterführende Frage (siehe Text), * halbes Päckchen/d in den letzten zwei Jahren

6. Fragestellung

Das Ziel dieser Sekundäranalyse der SuDoCo-Studie war es herauszufinden, ob Rauchen bei über 60-jährigen chirurgischen Patienten ein Risikofaktor für ein postoperatives Delir ist.

7. Methoden

7.1 Studiendesign

Die Primärstudie erhielt die International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) 36437985 und wurde unter dem Namen „**Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive outcome (SuDoCo)-Study** registriert. Sie wurde am 22. Januar 2009 durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (Referenz: EA1/242/08). Es handelte sich um eine prospektive randomisierte klinische Studie der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin des CharitéCentrums 7 (CC7). Ziel der Primärstudie war es zu untersuchen, ob eine mittels BIS gesteuerte Narkose, die eine zu tiefe Sedierung verhindert, die Inzidenz des PODs reduzieren kann. Die Studienteilnehmer wurden im Zeitraum März 2009 bis Mai 2010 an dem Campus-Charité-Mitte und an dem Campus-Virchow-Klinikum der Charité rekrutiert. Das Follow-up erfolgte bis August 2010. Bei der hier vorliegenden Doktorarbeit handelt es sich um eine sekundäre Analyse.

7.2 Studienpopulation

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, die die unten genannten Einschlusskriterien erfüllten. Potentielle Studienteilnehmer waren Patienten der Allgemein-, Visceral-, Thorax-, Gefäß-, Mund-Kiefer- Gesichtschirurgie-, sowie Patienten aus den Abteilungen für Orthopädie, Gynäkologie und Urologie.

In die Studie eingeschlossen wurden männliche sowie weibliche Patienten, die

- die Einwilligung in die Studie unterschrieben haben,
- 60 Jahre alt oder älter waren und
- eine elektive Operation unter Vollnarkose erhielten, die länger als 1 Stunde dauern sollte.

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die

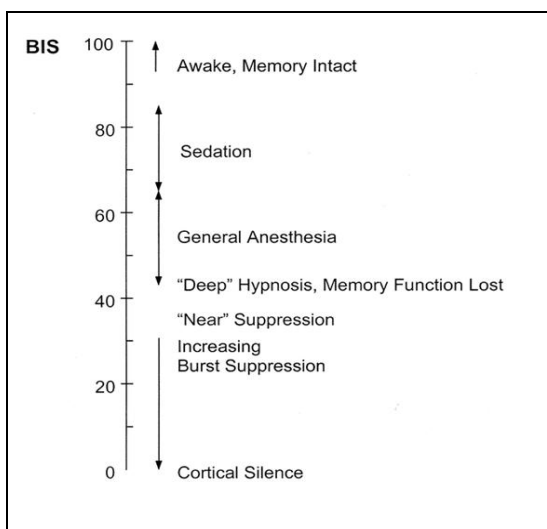
- jünger als 60 Jahre alt waren
- nicht die Einwilligungserklärung unterschrieben hatten
- mangelnde Deutschkenntnisse vorwiesen,

- nicht der Speicherung und Weitergabe ihrer Daten im Rahmen der Studie bereit waren,
- an einer AMG-Studie bis vor weniger als einem Monat vor Einschluss teilnahmen oder die geplante Teilnahme innerhalb einer Woche nach der Operation stattfinden sollte,
- aufgrund gerichtlicher oder behördlicher Anordnung im Krankenhaus untergebracht waren,
- Mitarbeiter der Charité waren,
- bereits eine intraoperative Wachheit erlebt hatten,
- oder an einer Demenz litten.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert: In eine Gruppe, in der der Anästhesist den BIS in seine Anästhesieführung mit einbeziehen konnte (BIS-offene Gruppe) und in eine BIS-verblindete Gruppe, in der der BIS-Monitor während der gesamten Narkose abgedeckt war. Die letzte Gruppe diente als Kontrollgruppe, da sich der Anästhesist nur nach den üblichen Standards zur Einstellung der Narkosetiefe richtete.

Der BIS wurde in den 90er Jahren entwickelt und 1996 von der Food and Drug Administration (FDA) als Elektroenzephalogramm (EEG) basiertes Monitoring der Effekte der Anästhesie auf die Aktivität des Gehirns anerkannt (105, 129, 130). Der BIS wandelt Signale des EEGs in eine einzelne dimensionslose Zahl um, die von Null bis 100 reicht. Die Zahl 100 steht für einen wachen Patienten und die Zahl Null für die komplette Ausschaltung der Hirnrindenaktivität. Die optimale Narkosetiefe für die Allgemeinanästhesie liegt zwischen 40 und 65 (129).

Abbildung 2: Der BIS als dimensionslose Zahl (129)



7.3 Präoperatives Vorgehen- MMSE und Raucherstatus

Potenziellen Studienteilnehmer wurden einen Tag vor ihrer geplanten Operation über den wissenschaftlichen Hintergrund und den Ablauf der Studie informiert. Nach Einwilligung zur Studienteilnahme unterschrieben die Patienten die Einverständniserklärung. Anschließend wurde eine kognitive Leistungsdiagnostik mittels Mini-Mental-State-Examination (131) durchgeführt.

MMSE- Mini-Mental State Examination

Der MMSE wurde durch einen Doktoranden der Studie durchgeführt, wobei auf ein ruhiges Umfeld geachtet wurde, so dass eine mögliche Ablenkung durch Zimmernachbarn und/oder Besucher vermieden wurde. Die kognitive Verfassung des Patienten wurde dokumentiert, denn wie Böhner et al. (10) in ihrer Studie von 2003 zeigten, tritt ein POD signifikant häufiger bei Patienten mit einem niedrigen MMSE-Wert auf.

Der MMSE ist ein einfach durchzuführender Test und ein routinemäßiges Verfahren zur Feststellung von kognitiven Einschränkungen, der 1975 von Folstein et al. (131) entwickelt wurde. Für die zwanzig Items benötigt man im Durchschnitt fünf bis zehn Minuten. Der MMSE besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil, der mündlich beantwortet wird, erfasst die zeitliche und räumliche Orientierung, das Erinnerungsvermögen und die Aufmerksamkeit. Der zweite Teil, der mündlich und schriftlich beantwortet wird, erfasst das Sprachverständnis, Sprechen, Lesen, Zeichnen und Schreiben (131). Für jede korrekt beantwortete Frage bekommt der Patient einen Punkt, wobei im ersten Teil höchstens 21 Punkte und im zweiten Teil höchstens 9 Punkte erreicht werden können. Die Punkteskala reicht somit von 0 bis 30 Punkten, wobei laut Folstein et al. (131) ein Summenscore unter 20 Punkten einen Hinweis auf eine Demenz, ein Delir, eine Schizophrenie oder einer affektiven Störungen gibt.

Jedoch können auch Patienten, die unter Depressionen leiden, zeitweise im MMSE mit einem niedrigeren Punktwert abschneiden (132). Kritisiert wird, dass der MMSE abhängig vom Alter und Bildungsgrad der Patienten ist. Patienten mit einem höheren Bildungsabschluss erreichen im Durchschnitt 27 bis 29 Punkte, Patienten mit einer Schulausbildung bis zu vier Jahren hingegen im Durchschnitt 19- 25 Punkte (132). Im Review von Long et al. (133) werden für den MMSE im perioperativem Setting für kognitive Einschränkungen Sensitivitäten zwischen 53 % und 95,2 % und Spezifitäten zwischen 86,7 % und 100 % angegeben.

Raucherstatus

Um den Raucherstatus zu erfassen, füllten die Patienten den unten dargestellten Fragebogen mit neun Fragen zum Tabakkonsum aus.

Tabelle 4: Fragen zum Tabakkonsum

Fragen zum Tabakkonsum		
Auch wenn im Weiteren nur von „Zigaretten“ gesprochen wird, sind damit ebenso „Pfeifen“, „Zigarillos“, „Zigarren“, etc. gemeint		
1.	Rauchen Sie?	o ja, weiter mit Frage 4 o nein
2.	Haben Sie je geraucht?	o ja o nein, weiter mit Frage 9
3.	Seit wann rauchen Sie nicht mehr?	o weniger als 6 Monate, weiter mit Frage 9 o mehr als 6 Monate, weiter mit Frage 9 o mehr als 5 Jahre, weiter mit Frage 9
4.	Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?	o nach 60 Minuten o nach 31 bis 60 Minuten o nach 6 bis 30 Minuten o innerhalb von 5 Minuten
5.	Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen am Tag?	o bis 10 o 11 bis 20 o 21 bis 30 o mehr als 30
6.	Planen Sie ernsthaft bald mit dem Rauchen aufzuhören?	o ja o nein, weiter mit Frage 9
7.	Haben Sie in der letzten Zeit ernsthaft versucht, mit dem Rauchen aufzuhören?	o ja o nein, weiter mit Frage 9
8.	Waren Sie in den letzten 4 Wochen längere Zeit vollkommen rauchfrei?	o ja o nein
9.	Raucht Ihr Partner/Partnerin?	o ja o nein/kein Partner

Die ersten drei Fragen dienten dazu die Patienten in drei Gruppen einzuteilen- in die Gruppe der Nieraucher (Frage 1 und 2 mit „nein“ beantwortet), der ehemaligen (Frage 1 mit „nein“, Frage 2 mit „ja“ beantwortet) und der aktuellen Raucher (Frage 1 mit „ja“ beantwortet).

Mit Hilfe der vierten und der fünften Frage kann der Summenscore des HSI` ermittelt werden (134). Dieser kurze Fragebogen zur Erfassung der Tabakabhängigkeit ist eine Kurzform des Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND), der 1991 von Heatherton et al. (135) veröffentlicht wurde und sich aus dem Fagerström Tolerance Questionnaire (FTQ) entwickelte (136). Die Fragen sechs bis acht evaluieren die Veränderungsbereitschaft des Rauchers. Mit Hilfe des transtheoretischen Modells der Verhaltensänderung („Stages of Change“) kann evaluiert werden in welcher Phase der Verhaltensänderung sich der Raucher befindet. Dieses Modell wurde von Prochaska und DiClemente entwickelt und umfasst fünf Stadien: das Stadium der Absichtslosigkeit, der Absichtsbildung, der Vorbereitung, der Handlung und der Aufrechterhaltung (137, 138).

Die Fragen vier bis acht, sowie die letzte Frage, ob der Partner raucht, wurden nicht in die hier vorgestellten Analysen mit einbezogen.

7.4 Perioperatives Vorgehen

Während der Patient für die Anästhesie vorbereitet wurde, erfolgte die Anbringung der bilateralen BIS-Elektroden auf der Stirn des Patienten. Die Ableitung der BIS-Werte erfolgte von Anästhesiebeginn bis -ende. Weitere wichtige perioperative Daten wie der ASA-PS, die Operationslokalisation und -dauer wurden aus dem Anästhesieprotokoll übernommen.

7.5 Postoperatives Vorgehen und Erfassung eines Delirs

Die Testung auf ein POD erfolgte im Aufwachraum zehn Minuten und 60 Minuten nach dem Anästhesieende, wobei die Testung durch geschultes Studienpersonal erfolgte, das für den Randomisierungsstatus des Patienten geblindet war. In den folgenden sieben postoperativen Tagen wurden die Patienten jeweils morgens und abends auf ihren Zimmern visitiert, wobei die Visite sowohl auf den Intensivstationen als auch auf den peripheren Stationen erfolgte.

Es wurden die zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorliegende Kriterien des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV-TR) in der vierten Auflage der American Psychiatric Association (APA) zur Diagnostik eines PODs herangezogen (4).

Das DSM-IV-TR definiert ein POD anhand von vier Kriterien (Tabelle 5), die alle vorhanden sein müssen, um eine Diagnose stellen zu können.

Tabelle 5: DSM-IV-TR Kriterien

DSM-IV-TR Kriterien	
A	Bewusstseinsstörung (d.h. reduzierte Klarheit der Umgebungswahrnehmung) mit eingeschränkter Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf etwas zu richten, aufrechtzuerhalten oder zu verlagern
B	Veränderung der kognitiven Funktionen (Störungen des Gedächtnisses, der Orientierung und der Sprache) oder die Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die nicht durch eine bereits bestehende oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden kann
C	Entwicklung des Störungsbildes innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Stunden oder Tagen) und Fluktuation der Symptomatik im Tagesverlauf
D	Verursachung des Störungsbildes durch einen medizinischen Krankheitsfaktor

7.6 Statistik

Binäre und kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten, metrische normalverteilte Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichung und nicht normalverteilte Variablen als Median mit Minimum und Maximum angegeben. Ob eine Normalverteilung vorlag, wurde mittels der Schiefe bestimmt. Für den Vergleich zweier unabhängiger Gruppen nicht normalverteilter Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Zur Testung auf Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurde bei kategorialen Variablen der Chi²-Test nach Pearson und bei metrischen normalverteilten Variablen der Student *t*-Test, bei mehr als zwei unabhängigen Gruppen eine einfaktorielle ANOVA verwendet. Unabhängige Prädiktoren für ein POD wurden mit Hilfe von binären logistischen Regressionen ermittelt. Dazu wurden bereits bekannte Risikofaktoren in die multivariable Analyse einbezogen. Die Ergebnisse

der binär logistischen Regressionen wurden als Odds Ratio mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben. Um das Studiendesign der Primärstudie zu berücksichtigen, wurde der Randomisierungsstatus der Patienten ebenfalls als unabhängige Variable mit ins multivariable Modell genommen. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Die Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.

8. Ergebnisse

8.1 Einschlussbaum

Die Studie fand am Campus-Charité-Mitte und am Campus-Virchow-Klinikum im Zeitraum von März 2009 bis August 2010 statt. Der Einschlussbaum dieser Sekundärstudie entspricht den Zahlen im Einschlussbaum der Primärstudie, es wurden jedoch noch 161 zusätzliche Patienten ausgeschlossen, bei denen der Raucherbogen unvollständig oder nicht ausgefüllt war (108). Insgesamt wurden 13.605 Patienten hinsichtlich der Einschlusskriterien untersucht. Etwa 90 % (12.328 Patienten) erfüllten nicht die Einschlusskriterien. Weiterhin lehnten 850 Patienten die Teilnahme an der Studie ab. In die Studie aufgenommen und randomisiert wurden 1277 Patienten. Bei 84 Patienten erfolgte kein BIS-Monitoring (Drop-out) aus verschiedenen Gründen, die sich wie folgt aufschlüsseln: 14 Patienten entsprachen nicht den Einschlusskriterien, acht Patienten zogen nachträglich die Einwilligung zurück, ein Patient war ein Mitarbeiter der Charité und ein Patient war vor der Operation verstorben. Bei 33 Patienten wurde die Operation verschoben bzw. abgesagt, bei sieben Patienten gab es technische Probleme, fünf Patienten erhielten lediglich eine Regionalanästhesie, bei zwei Patienten fand die Operation in Bauchlage statt und bei 13 Patienten fehlten die Daten aus unbekanntem Grund. Bei 38 Patienten erfolgte kein Delirscreening (Lost to follow-up), da 20 Patienten früher entlassen oder verlegt wurden, ein Patient die Einwilligung nachträglich zurückgezogen hat und bei 17 Patienten aus unbekanntem Grund. Es hatten 161 Patienten den Fragebogen zum Tabakkonsum nicht bzw. nur unvollständig beantwortet, so dass bei 994 Patienten eine Unterteilung in Nieraucher und in aktuelle und ehemalige Raucher möglich war.

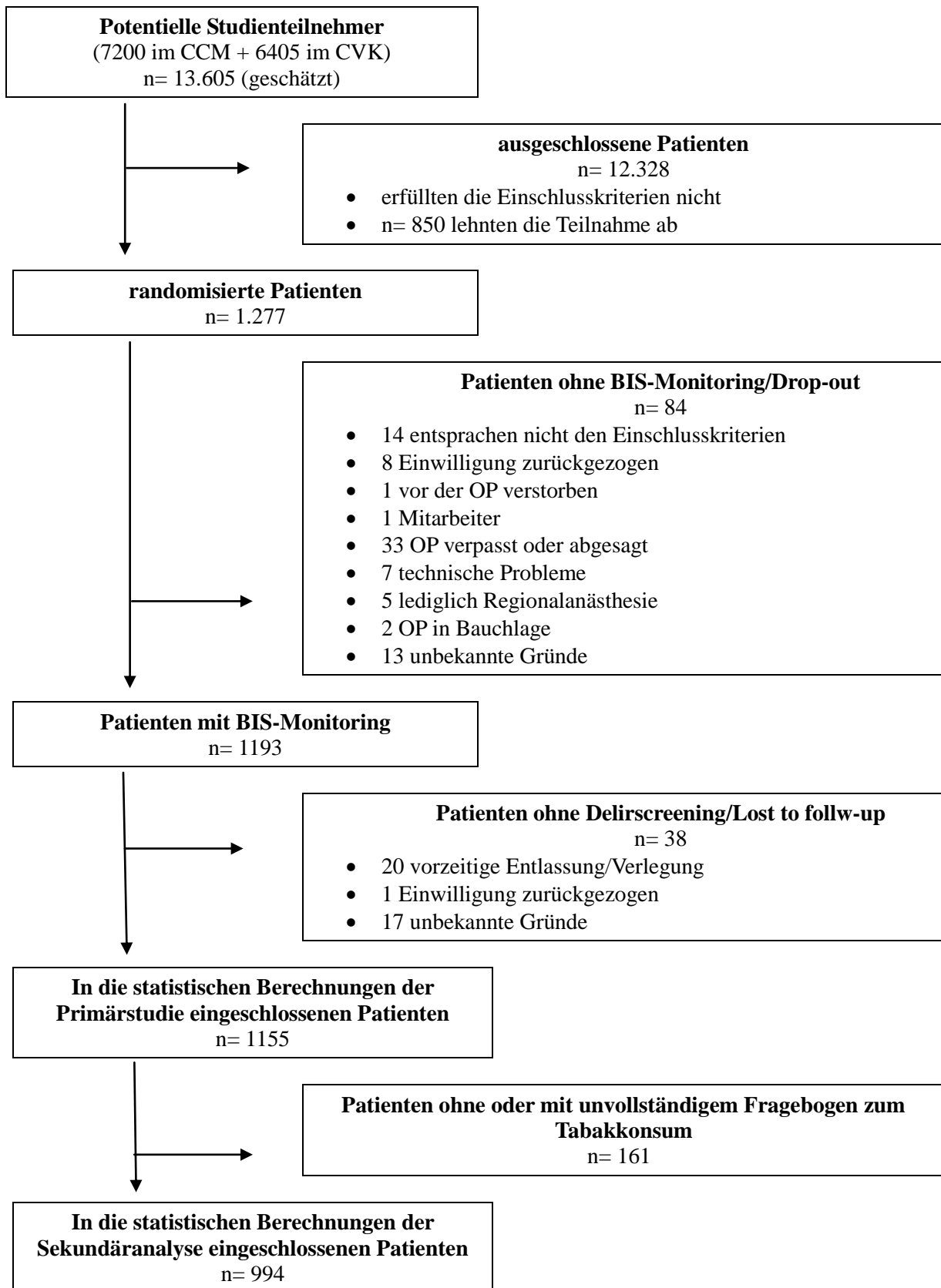


Abbildung 3: Flow-Chart (108)

CCM= Campus Charité Mitte, CVK= Campus Virchow-Klinikum

8.2.1 Daten der Gesamtpopulation

Von den 994 Studienteilnehmern waren 459 (46,2 %) Frauen und 535 (53,8 %) Männer. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei $69,8 \pm 6,2$ Jahren. Insgesamt waren 513 (51,6 %) Studienteilnehmer zwischen 60 und 69 Jahre, 405 (40,7 %) zwischen 70 und 79 Jahre und 76 (7,6 %) Studienteilnehmer älter als 80 Jahre alt. Die älteste Patientin war 91 Jahre alt. Bei 47 Patienten fehlte der MMSE in der Datenbank. Der mediane MMSE-Punkte-Wert lag bei 29,0 Punkten. Der ASA-PS wurde in eine binäre Variable eingeteilt mit I und II ASA-Punkten sowie in eine Gruppe mit III, IV und V ASA-Punkten. Der ersten ASA-PS-Gruppe gehörten 533 (53,6 %) Patienten und der zweiten ASA-PS-Gruppe 461 (46,4 %) Patienten an. Bei 22 Patienten gab es keine nähere Angabe zur Operationslokalisation. Bei 40 % der Patienten erfolgte die Operation im intraabdominalen oder –thorakalen Bereich; bei 583 Patienten (60 %) fanden keine intrakavitären Operationen statt. Bei 78 Operationen fehlten die Angaben zur Operationsdauer. Die mediane OP-Dauer lag bei 150 Minuten. Die kürzeste Operation dauerte genau 60 Minuten, die längste Operation 585 Minuten. Bei 49 Patienten fehlten die Angaben zur intraoperativen Narkosetiefe. Die intraoperative Narkosetiefe ist bei 271 Patienten auf einen Wert unter 20 (28,7 %) gesunken. Im Median machten diese BIS-Werte kleiner 20 4,5 % der Narkosetiefe aus, bei einem Patienten sogar 88,5 % (Maximum) der gesamten Narkosezeit. Das POD ist im gesamten Patientenkollektiv bei 120 Patienten aufgetreten, was einer Inzidenz von 12,1 % entspricht.

Tabelle 6: Basisdaten der Gesamtpopulation, n=994

Basisdaten	n=994
Alter in Jahren*	69,7 ± 6,3
Altersgruppen**	
<ul style="list-style-type: none"> • 60-69 Jahre • 70-79 Jahre • >80 Jahre 	<p>513 (51,6 %)</p> <p>405 (40,7 %)</p> <p>76 (7,6 %)</p>
Weibliches Geschlecht **	459 (46,2 %)
MMSE in Punkten (n=947)***	29,0 (24- 30)
ASA-PS**	
<ul style="list-style-type: none"> • I und II Punkte • III bis V Punkte 	<p>533 (53,6 %)</p> <p>461 (46,4 %)</p>
Operationslokalisation (n=972)**	
<ul style="list-style-type: none"> • intraabdominal, -thorakal • andere Lokalisation 	<p>389 (40 %)</p> <p>583 (60 %)</p>
OP-Dauer in Minuten (n=916)***	150 (60- 585)
Anzahl der Patienten mit BIS-Werten < 20 (n=945)*	271 (28,7 %)
<ul style="list-style-type: none"> ↳ Prozentualer Anteil der Narkosezeit mit BIS-Werten < 20 (n=271)*** 	0,0 (0,00– 88,5)
POD**	120 (12,1 %)

MMSE = Mini-Mental State Examination, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification, * Mittelwert ± Standardabweichung, ** Anzahl (%), ***Median (Minimum-Maximum).

8.2.2 Raucherstatus in der Gesamtpopulation

Im Fragebogen zum Tabakkonsum gaben 130 Patienten (13,1 %) an aktuell zu rauchen., 448 Patienten (45,1 %), dass sie früher geraucht hatten und 416 Patienten (41,8 %) hatten nie geraucht.

Tabelle 7: Raucherstatus in der Gesamtpopulation, n=994

Raucherstatus	n=994
Aktuelle Raucher**	130 (13,1 %)
Ehemalige Raucher**	448 (45,1 %)
Nieraucher**	416 (41,8 %)

**Anzahl (%)

Bei den ehemaligen Rauchern gaben zwei keine weitere Auskunft darüber, seit wann sie nicht mehr rauchten. Die Mehrheit der ehemaligen Raucher (83,4 %) hat das Rauchen schon vor mehr als fünf Jahren aufgegeben.

Tabelle 8: Rauchfreie Zeit der ehemaligen Raucher, n=446

rauchfreie Zeit	n=446
Rauchfrei seit weniger als oder seit sechs Monaten**	14 (3,1 %)
Rauchfrei seit mehr als sechs Monaten**	60 (13,5 %)
Rauchfrei seit mehr als fünf Jahren**	372 (83,4 %)

**Anzahl (%)

8.2.3 Vergleich der Basisdaten zwischen aktuellen, ehemaligen Rauchern und Nierauchern

Aktuelle, ehemalige Raucher und Nieraucher unterschieden sich in einigen Basisdaten signifikant voneinander. Die Nieraucher waren im Mittel zwei Jahre älter als die aktuellen Raucher (70,3 Jahre versus 68,3 Jahre), die ehemaligen Raucher lagen mit 69,6 Jahren dazwischen. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,004$) und ist auch innerhalb der Altersgruppen ersichtlich. Die Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Gruppe der aktuellen und der ehemaligen Raucher war sehr ähnlich. Der größte Anteil bei den aktuell und ehemals rauchenden Patienten (58,5 % und 55,6 %) war zwischen 60 und 69 Jahre alt, gefolgt von den Patienten zwischen 70 und 79 Jahren. Bei den Rauchern waren nur 4,6 % der Patienten älter als 80 Jahre, bei den ehemaligen Rauchern waren es 8,7 %. Bei den Nierauchern hingegen war der größte Anteil der Patienten zwischen 70 und 79 Jahre alt (47,4 %) und 7,5 % waren älter als 80 Jahre alt. Es waren signifikant ($p<0,001$) seltener Frauen aktuelle oder ehemalige Raucher, wohingegen in der Gruppe der Nieraucher mehr als die Hälfte (63,7 %) der Frauen noch nie geraucht hatten. Ehemalige Raucher hatten signifikant häufiger präoperativ bessere Punktwerte im MMSE als aktuelle Raucher oder Nieraucher ($p=0,004$). Nieraucher waren vor der Operation signifikant häufiger in einem besseren Allgemeinzustand, gemessen anhand der ASA-PS-Klassifizierung. Innerhalb der Nieraucher lag der Anteil der Patienten mit einer ASA-PS-Klassifikation I und II bei mehr als der Hälfte (59,6 %), bei den ehemaligen Rauchern war die Gruppe der Patienten mit der ASA-PS-Klassen I und II fast genau so groß wie die Gruppe der Patienten mit der ASA-PS-Klassen III bis V. Bei den aktuellen Rauchern war der größte Anteil mit 52,3 % der schlechteren ASA-PS-Klasse III bis V zugeordnet. Der Vergleich der anderen Basisdaten zwischen aktuellen, ehemaligen Rauchern und Nierauchern zeigte keine signifikanten Unterschiede. Es bestand kein Unterschied bezüglich der Operationsdauer und der Eingriffslokalisation, ebenso kein Unterschied hinsichtlich der intraoperativen Narkosetiefe.

Tabelle 9: Vergleich der Basisdaten zwischen aktuellen, ehemaligen Rauchern und Nierauchern, n=994

Basisdaten	Aktuelle Raucher (n=130)	Ehemalige Raucher (n=448)	Nieraucher (n=416)	p-Wert
Alter in Jahren*	68,3 ± 6,4	69,6 ± 6,3	70,3 ± 6,1	0,004
Altersgruppen**				
• 60-69 Jahre	76 (58,5 %)	249 (55,6 %)	188 (45,2 %)	0,036 [#]
• 70-79 Jahre	48 (36,9 %)	160 (35,7 %)	197 (47,4 %)	
• >80 Jahre	6 (4,6 %)	39 (8,7 %)	31 (7,5 %)	
Weibliches Geschlecht **	55 (42,3 %)	139 (31,0 %)	265 (63,7 %)	<0,001
MMSE in Punkten (n= 947)***	29 (24-30)	30 (24- 30)	29 (24-30)	0,004
ASA-PS**				
• I und II Punkte	62 (47,7 %)	223 (49,8 %)	248 (59,6 %)	0,005
• III bis V Punkte	68 (52,3 %)	225 (50,2 %)	168 (40,4 %)	

Operationslokalisation (n=972)** <ul style="list-style-type: none"> • intraabdominal, -thorakal • andere Lokalisation 	50 (39,4 %)	171 (39,0 %)	168 (41,3 %)	0,79
	77 (60,6 %)	267 (61,0 %)	239 (58,7 %)	
OP-Dauer in Minuten (n=916)***	155 (60- 510)	160 (60- 565)	140 (60-585)	0,37
Anzahl der Patienten mit BIS-Werten < 20 (n=945)* ↳ Prozentualer Anteil der Narkosezeit mit BIS-Werten < 20 (n=271)***	37 (30,3 %)	111 (26,1 %)	123 (31,0 %)	0,27
	3,8 (0,3 – 53,8)	4,4 (0,1 – 88,5)	5,0 (0,1-53,5)	0,91

MMSE = Mini-Mental State Examination, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification, * Mittelwerte ± Standardabweichung, ** Anzahl (%), ***Median (Minimum- Maximum), # = Cochran-Armitage Trendtest.

8.2.4 Basisdaten und Raucherstatus der Patienten mit und ohne POD

Vergleicht man die Basisdaten der Patienten, die kein POD entwickelten, mit denen, bei denen ein POD diagnostiziert wurde, so zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich verschiedener Risikoparameter: Patienten mit den Symptomen eines PODs waren in dieser Studie im Mittel drei Jahre älter als Patienten ohne POD. Patienten mit POD wiesen signifikant niedrigere MMSE-Punkte vor der Operation ($p=0,002$) sowie höhere präoperative ASA-Punkte ($p=0,001$) auf und wurden in dieser Studie 70 Minuten länger operiert ($p < 0,001$). Es entwickelte sich signifikant häufiger ein POD nach intrathorakalen oder abdominalen Eingriffen ($p < 0,001$). Hinsichtlich des Geschlechts bestand zwischen Patienten ohne POD und Patienten mit POD kein signifikanter Unterschied. Intraoperative Narkosetiefen mit BIS-Werten unter 20 waren nicht mit einem POD assoziiert; betrachtet wurde die Anzahl der Patienten und der prozentuale Anteil der Narkosezeit ($p=0,14$ und $p=0,36$). Weiterhin wurde untersucht, ob ein Tabakkonsum mit einem POD assoziiert war. Es zeigte sich, dass ehemalige Raucher häufiger ein POD entwickelten als Nieraucher und als aktuelle Raucher, jedoch war dieser Assoziation nicht signifikant ($p=0,12$).

Tabelle 10: Basisdaten und Raucherstatus der Patienten mit und ohne POD, n=994

	Ohne POD (n=874)	Mit POD (n=120)	p-Wert
Alter in Jahren*	69,4 ± 6,1	72,4 ± 7,0	<0,001
Altersgruppen**			
• 60-69 Jahre	471 (53,9 %)	42 (35,0 %)	<0,001 [#]
• 70-79 Jahre	346 (39,6 %)	59 (49,2 %)	
• >80 Jahre	57 (6,5 %)	19 (15,8 %)	
Weibliches Geschlecht**	407 (46,6 %)	52 (43,3 %)	0,51
MMSE in Punkten (n=947)***	29 (24- 30)	29 (24- 30)	0,002
ASA-PS**			
• I und II Punkte	485 (55,5 %)	48 (40,0 %)	0,001
• III bis V Punkte	389 (44,5 %)	72 (60,0 %)	

Operationslokalisation (n=972)** <ul style="list-style-type: none"> • intraabdominal, -thorakal • andere Lokalisation 	326 (38,0 %) 533 (62,0 %)	63 (55,8 %) 50 (44,2 %)	<0,001
OP-Dauer in Minuten (n=916)***	145 (60- 585)	215 (75- 565)	<0,001
Anzahl der Patienten mit BIS-Werten < 20 (n=945)* ↳ Prozentualer Anteil der Narkosezeit mit BIS- Werten < 20 (n=271)***	232 (27,9 %) 5,0 (0,1– 55,9)	39 (34,5 %) 3,1 (0,3- 88,5)	0,14 0,36
Raucherstatus** <ul style="list-style-type: none"> • Nieraucher • Aktuelle Raucher • Ehemalige Raucher 	371 (42,4 %) 119 (13,6 %) 384 (43,9 %)	45 (37,5 %) 11 (9,2 %) 64 (53,3 %)	0,12

MMSE = Mini-Mental State Examination, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification,* Mittelwerte ± Standardabweichung, ** Anzahl (%), *** Median (Minimum- Maximum), # = Cochran-Armitage Trendtest.

8.3 Rauchen als Risikofaktoren für das POD- multivariable Analyse

Die multivariable Analyse erfolgte mittels einer binären logistischen Regression mit dem POD als die abhängige Variable. Es wurden folgende unabhängige Variablen im Modell berücksichtigt: BIS (offen vs. verblindet), aktuelle Raucher (aktuelle Raucher vs. Nieraucher), ehemalige Raucher (ehemalige Raucher vs. Nieraucher), Alter (in Jahren), Geschlecht (männlich vs. weiblich), MMSE (in Punkten), ASA-PS (ASA I und II Punkte vs. ASA III-V Punkte), Operationslokalisierung (andere vs. intraabdominal oder intrathorakal), Operationsdauer (in Minuten) und intraoperative Narkosetiefe (mit BIS-Werten <20 vs. ohne BIS-Werte <20). Der Raucherstatus war tendenziell signifikant mit einem POD assoziiert ($p=0,071$). Es zeigte sich, dass aktuelle Raucher im Vergleich mit Nierauchern fast eine identische Chance aufwiesen ein POD zu entwickeln ($p=0,97$, OR: 0,98, 95%-Konfidenzintervall: 0,44-2,18). Ehemalige Raucher im Vergleich zu den Nierauchern entwickelten jedoch signifikant häufiger ein POD ($p=0,034$). Die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein POD manifestierte, war bei ihnen um 76 % höher als bei Nierauchern. Ein höheres Lebensalter ($p<0,001$, OR: 1,09, 95%-Konfidenzintervall: 1,05-1,14) und ein geringer Punktwert im MMSE ($p=0,001$, OR: 0,77, 95%-Konfidenzintervall: 0,66-0,90) zeigten sich ebenfalls als signifikante, unabhängige Prädiktoren für ein POD. Eine Operation im Bereich des Abdomens oder des Thorax sowie eine lange Operationsdauer waren ebenfalls signifikant mit einem höheren Risiko für das Auftreten eines PODs verbunden ($p=0,05$, OR: 1,58, 95%-Konfidenzintervall: 0,99-2,53 bzw. $p<0,001$, OR: 1,007, 95%-Konfidenzintervall: 1,005-1,009). Eine höhere Punktzahl im ASA-PS war univariat signifikant häufiger mit einem POD assoziiert, jedoch war dieser Effekt in der multivariablen logistischen Regression nicht mehr signifikant. Das Geschlecht und Narkosetiefen, die beim BIS unter einen Wert von 20 fielen, zeigten auch in der multivariablen Analyse keine signifikante Assoziation mit einem POD. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Entstehung eines PODs, wenn sich der Anästhesist nach den Standards der Narkoseführung richtete, anstatt dass er sich an dem BIS orientierte ($p=0,20$, OR: 1,02, 95%-Konfidenzintervall: 0,99-1,05).

Die Ergebnisse der multivariablen logistischen Regression zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Unabhängige Prädiktoren für die Entstehung eines PODs bei über 60-jährigen chirurgischen Patienten, Ergebnisse einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse, n= 835

Parameter	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	p-Wert	Odds Ratio (95%- KI)
BIS-verblindet vs. BIS-offen	0,15	0,23	0,52	1,16 (0,74– 1,83)
Raucherstatus			0,071	
• Aktuelle R vs. NR*	-0,17	0,41	0,97	0,98 (0,44- 2,18)
• Ehemalige R vs. NR*	0,56	0,27	0,034	1,76 (1,04- 2,96)
Alter (pro Jahr)	0,89	0,02	<0,001	1,09 (1,05- 1,14)
Weibliches Geschlecht vs. männliches Geschlecht	0,31	0,25	0,21	1,37 (0,84- 2,23)
MMSE (pro Punkt)	- 0,26	0,08	0,001	0,77 (0,66- 0,90)
ASA-PS III-V vs. ASA-PS I, II	0,27	0,24	0,26	1,30 (0,82- 2,07)
intraabdominal o. intrathorakal vs. andere Lokalisationen	0,46	0,24	0,05	1,58 (0,99- 2,53)
Operationsdauer (pro Minute)	0,07	0,001	<0,001	1,007 (1,005- 1,009) [#]
Narkose mit BIS-Werten < 20 vs. Narkose ohne BIS-Werten < 20	0,02	0,01	0,20	1,02 (0,99– 1,05)

KI= Konfidenzintervall, BIS = Bispektrale Index, NR*=Nieraucher, R= Raucher, MMSE = Mini-Mental State Examination, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification, [#]eine Kommastelle mehr gerundet zur besseren Aussagekraft.

9. Diskussion

Das Ziel dieser Sekundäranalyse war es zu untersuchen, ob Rauchen bei über 60-jährigen Patienten ein Risikofaktor für ein POD darstellt. Von den 994 Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren 13,1 % aktuelle Raucher (n=130), 45,1 % ehemalige Raucher (n=448) und 41,8 % Nieraucher (n=416). Unter den Patienten, die ein POD entwickelten, gehörte der größte Anteil (53,3 %) zu den ehemaligen Rauchern, jedoch war diese Assoziation nicht signifikant ($p=0,12$). Die multivariable binäre logistische Regressionsanalyse ergab, dass der Raucherstatus insgesamt mit einem p-Wert von $p=0,071$ tendenziell signifikant mit einem POD assoziiert war. Dabei war ehemaliges Rauchen im Vergleich mit Nierauchen mit einem p-Wert von $p=0,034$ signifikant mit einem POD assoziiert (Odds Ratio: 1,76, 95%-Konfidenzintervall: 1,04-2,96). Die relative Chance, dass sich ein POD bei ehemaligen Rauchern manifestierte, war also um etwa 76 % höher als bei Nierauchern. Weiterhin zeigte sich, dass aktuelles Rauchen im Vergleich mit Nierauchen ein etwa gleich großes Chancenverhältnis für ein POD aufwies ($p=0,97$, Odds Ratio: 0,98, 95%-Konfidenzintervall: 0,44-2,18).

9.1 Rauchen und POD

In dieser Sekundärstudie zeigte sich, dass ehemaliges Rauchen im Gegensatz zu Nierauchen mit einem POD assoziiert ist ($p=0,034$, OR: 1,76, 95%-Konfidenzintervall: 1,04-2,96), aktuelles Rauchen jedoch nicht. Zahlreiche Studien konnten keine Assoziation zwischen Tabakkonsum und dem Auftreten eines PODs ermitteln (10, 77, 92, 104, 118, 120-124, 139, 140). Andere Studien evaluierten Rauchen als Risikofaktor für ein POD (12, 87, 119, 125, 128, 141). Es gibt zwei Studien, in denen die Gruppe der ehemaligen Raucher mit in die Analyse einbezogen wurden. Lahariya et al. (142) unterschieden in ihrer Studie zwischen Jemals-Rauchern (36,3%), also ehemaligen und aktuellen Rauchern in einer Gruppe, und Nierauchern (63,7%). Jemals-Raucher waren in der Gruppe der Patienten mit POD fast genauso häufig vertreten wie in der Gruppe ohne POD (32,0% versus 30,2%). Lahariya et al. (142) konnten somit keine Assoziation zwischen Jemals-Rauchen und einem POD ermitteln ($p=0,33$). In der hier vorgestellten Sekundärstudie zeigte sich in der multivariablen Analyse, dass eine Assoziation zwischen ehemaligem Rauchen und einem POD besteht. Lahariya et al. (142) nahmen Jemals-Rauchen und somit auch ehemaliges Rauchen nicht weiter mit in ihre logistische Regressionsanalyse auf, so dass ein Vergleich der multivariablen Ergebnisse beider Studien nicht möglich ist. Eine andere

Studie, die die Assoziation von Rauchen und POD untersuchte, ist die Studie von Benoit et al. (12). Sie erfragten den Raucherstatus ihrer Patienten, indem sie ebenfalls die Packungsjahre und bei ehemaligen Rauchern die Anzahl der rauchfreien Jahre erfassten. Von den Jemals-Rauchern (95,9 %) war der größte Teil mit 64,7 % ehemalige Raucher, die im Mittel seit 14,5 Jahren (Patienten mit POD) bzw. 15,1 Jahren (Patienten ohne POD) nicht mehr rauchten. In der Studie fand sich keine Assoziation zwischen einem POD und der Anzahl der Jahre seit dem Raucherstopp ($p=0,77$). Es bestand bei Patienten mit oder ohne POD kein Unterschied in Hinblick auf den Raucherstatus (aktuelle oder ehemalige Raucher), $p=0,65$. Jedoch ermittelten Benoit et al. (12), dass die Anzahl der Packungsjahre eines Jemals-Rauchers sich signifikant auf die Entstehung eines PODs auswirkten ($p=0,002$). Patienten mit POD rauchten im Mittel 15,6 Packungsjahre mehr (46,8 Packungsjahre versus 31,2) als Patienten ohne POD. Benoit et al. (12) bestätigten mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse, dass eine höhere Anzahl an Packungsjahren einen unabhängigen Risikofaktor für ein POD darstellt ($p=0,001$). In dieser hier vorgestellten Sekundärstudie wurde nicht nach Packungsjahre gefragt, jedoch nach der täglich gerauchten Zigarettenanzahl (1-10,11-20,21-30,>30 Zigaretten pro Tag). So werden in einigen Studien Raucher mit in die Analyse einbezogen, die nach der WHO als mittelstarke oder starke Raucher gelten, also mindestens 10 Zigaretten pro Tag rauchen oder als starke Raucher gelten, die mindestens 20 Zigaretten pro Tag rauchen. In der Studie von Dubois et al. (87) hatten starke Raucher eine signifikant höhere relative Chance ein POD nach operativen Eingriffen zu entwickeln (OR: 2,2, 95%-Konfidenzintervall: 1,07- 4,51, $p=0,03$). Dieses Ergebnis bestätigen Van Rompaey et al. (119) in ihrer Analyse ebenso für Raucher, die mehr als zehn Zigaretten pro Tag rauchten ($p=0,03$). Zusätzlich berücksichtigten sie die tatsächlich täglich gerauchte Anzahl der Zigaretten in ihrer Analyse. Im Mittel rauchten Patienten mit POD 11,4 Zigaretten pro Tag und Patienten ohne POD 6,4 Zigaretten pro Tag ($p=0,02$). Van Rompaey et al. (119) stellten somit fest, dass jede Zigarette mehr pro Tag die relative Chance für ein POD erhöhte (OR: 1,04, 95%-Konfidenzintervall: 1,01-1,07). In dieser Sekundäranalyse wurde die täglich gerauchte Zigarettenanzahl und mit deren Hilfe zu berechnende Grad der Tabakabhängigkeit (HSI) nicht detaillierter in der Analyse berücksichtigt, da die Power dieses Datensatzes für derartige Analysen unzureichend war.

9.2 Inzidenz des PODs

Die Literatur nennt unterschiedlich hohe Inzidenzraten eines PODs. Dyer et al. (9) ermittelten in ihrem Review Inzidenzen, die zwischen 0 % bis 53,3 % liegen, wobei das POD auf einer Intensivstation sogar mit einer wesentlich höheren Inzidenz von 87 % auftreten kann (18). Das POD trat in dieser sekundären Datenanalyse mit einer Inzidenz von 12,1 % auf. Dieses Ergebnis liegt eher im unteren Bereich der hier zitierten Delir-Inzidenzen. Patienten mit einer erhöhten Vulnerabilität, zum Beispiel Patienten, die an einer Demenz und/oder anderen psychiatrischen Erkrankungen litten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ein POD tritt gehäuft bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen wie einer Depression (35, 67), einer Demenz (32, 37, 67, 71) oder einer kognitive Beeinträchtigung (35, 36, 73, 80, 81) auf. Weiterhin wurden Patienten, die am Herzen operiert wurden, nicht mit in die Studie aufgenommen. Somit wurden Patienten mit diesem präzipitierenden Faktor ebenfalls ausgeschlossen. Nach Herzoperationen tritt das POD gehäuft mit einer Inzidenz von 46 % bis 54,9 % auf (36, 143). In der Literatur werden unterschiedliche Inzidenzen für das POD in Hinblick auf die Art der Operation und die Eingriffslokalisation genannt. Bruce et al. (144) ermittelten eine Inzidenz zwischen 4 % und 53,3 % nach Hüftoperationen und nach anderen Eingriffen zwischen 3,6 % bis 28,3 %. Marcantonio et al. (36) ermittelten eine Inzidenz nach intrathorakalen Eingriffen von 16 % und nach anderen Eingriffen eine Inzidenz von 7 bis 8 %. Im Hinblick auf die Eingriffslokalisation wurde in dieser Sekundäranalyse eine Inzidenz für das POD von 55,8 % nach intraabdominalen oder thorakalen Eingriffen und eine Inzidenz von 44,2 % nach anderen Eingriffslokalisationen ermittelt (36). Diese Inzidenzraten sind etwas höher als die weiter oben genannten Angaben in der Literatur. Dies kann daran liegen, dass nicht berücksichtigt wurde, ob das POD auf einer peripheren Station oder auf einer Intensivstation auftrat.

9.3 Andere Risikofaktoren für ein POD

Alter

Es gibt zahlreiche Studien, die eine Assoziation zwischen eventuellen Risikofaktoren und der Entstehung eines PODs untersuchten. Dabei ergab sich, dass ein POD selten durch einen einzigen Faktor hervorgerufen wird, sondern erst das Zusammenwirken mehrerer Risikofaktoren das Auftreten eines PODs wahrscheinlicher macht (47). In der Literatur gilt der Einfluss des Alters auf die Entstehung des PODs als gesichert (9, 10, 34, 36, 37, 70-76, 88, 145). Bickel et al.

(75) teilten die Patienten in Altersgruppen ein und beobachteten eine Inzidenz des PODs bei den unter 60 bis 64-Jährigen von 2,3 % und eine deutlich höhere Inzidenz von 46,4 % bei den über 85-Jährigen. In dieser Sekundäranalyse konnte bestätigt werden, dass ein höheres Lebensalter mit POD assoziiert ist. Patienten, bei denen postoperativ ein Delir auftrat, waren im Durchschnitt 72,4 Jahre alt (versus 69,4 Jahre bei Patienten ohne POD) und in den einzelnen Altersgruppen trat das POD am häufigsten mit 49,2 % bei den 70 bis 79-Jährigen auf ($p < 0,001$). Die in dieser Arbeit durchgeführte multivariable Analyse bestätigte, dass ein höheres Lebensalter unabhängig mit einem POD assoziiert war. Sie ergab, dass die relative Chance, dass sich ein POD entwickelt, pro Lebensjahr um 9 % steigt (95%-Konfidenzintervall: 5 %- 14 %).

Geschlecht

In der Literatur konnte das Geschlecht nicht eindeutig als Risikofaktor ermittelt werden, denn verschiedene Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen (67, 73, 78, 80, 118, 139). Das POD trat in dieser Sekundäranalyse nicht häufiger bei weiblichen als bei männlichen Patienten auf (weibliches Geschlecht: $p=0,21$, OR: 1,37, 95%-Konfidenzintervall: 0,84-2,23).

MMSE

In der Literatur gilt eine präoperative kognitive Beeinträchtigung als Risikofaktor für das POD (10, 69, 76, 81, 146, 147). Die Teilnehmer dieser Studie wiesen präoperativ einen Punktwert im MMSE zwischen 24 und 30 Punkten auf. Die Regressionsanalyse ergab, dass ein Abfall um einen Punkt im MMSE mit einer um 23 % erhöhten relativen Chance für ein POD assoziiert war ($p=0,001$, 95%-Konfidenzintervall: 11 %- 34 %).

ASA-PS

Ob eine höhere ASA-PS-Einstufung ($ASA-PS > I$) das Risiko für ein POD erhöht, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert (76, 77, 92, 93, 128). Brouquet et al. (139) ermittelten in ihrer Studie, dass eine höhere ASA-PS-Einstufung von III bis IV signifikant häufiger mit einem POD assoziiert war ($p=0,003$). In unserer Sekundäranalyse trat bei Patienten mit einer höheren ASA-PS-Einstufung das POD ebenfalls signifikant häufiger auf ($p=0,001$), jedoch war dieser Effekt in der multivariablen Analyse nicht mehr signifikant ($p=0,26$).

Operationsdauer

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss der Operationsdauer auf das Entstehungsrisiko des PODs untersucht. Je länger die Operation dauerte desto höher war die Wahrscheinlichkeit eines PODs (103, 104). Die Grenzen liegen hierbei laut Bucarius et al. (148) bei drei Stunden und laut Moller et al. (77) bei vier Stunden. In dieser Sekundäranalyse war die Operationsdauer sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Analyse unabhängig mit POD assoziiert ($p < 0,001$, OR: 1,007, 95%-Konfidenzintervall: 1,005-1,009). Jedoch ist anhand der Odds Ratio, die bei fast genau Eins liegt, ersichtlich, dass die Angabe der Operationsdauer in Minuten nicht sinnvoll ist, aber es wurde die gleiche Zeiteinheit wie in der Primärstudie beibehalten. Die mediane Dauer einer Operation bei den deliranten Patienten lag bei 215 Minuten (versus 145 Minuten bei den nicht-deliranten Patienten).

Intraoperatives Monitoring

Einige Studien ermittelten, dass ein Monitoring der Narkosetiefe mit Hilfe des BIS das Risiko für ein POD reduzieren kann (105). In der Studie von Chan et al. (149) trat das POD signifikant seltener in der Gruppe der BIS-gesteuerten Narkose auf als in der Gruppe mit der routinemäßigen Narkoseführung (15,6 % versus 24,1%). Sie eruierten, dass ein BIS mit Werten zwischen 40 und 60 während der Narkose ein POD verhindern kann. Aufgrund der für diese Sekundäranalyse notwendigen Reduktion des Datensatzes konnte das Ergebnis der Primäranalyse in Bezug auf eine signifikante Assoziation zwischen tiefen intraoperativen Narkosetiefen ($BIS < 20$) und einem POD (108) nicht bestätigt werden ($p = 0,20$).

9.4 Methodenkritik

Im Globaltest zeigte sich für den Raucherstatus eine tendenziell signifikante Assoziation mit dem POD. Da die gesamte Datenanalyse eine sekundäre Datenanalyse war, erfolgte keine Bonferroni-Adjustierung für die anschließende zweifache Testung der einzelnen Raucherstatus-Kategorien (aktuelles Rauchen versus Nierauchen und ehemaliges Rauchen versus Nierauchen). Der p-Wert von $p = 0,034$ für das Chancenverhältnis von ehemaligem Rauchen versus Nierauchen wäre bei einer Bonferroni-Adjustierung für zweifaches Testen (Signifikanzniveau dann $p < 0,025$) nicht mehr signifikant gewesen. Die Ergebnisse der Assoziation des Raucherstatus mit dem POD in dem in Tabelle 11 vorgestellten Endmodell sollten daher, trotz der multiplen Adjustierungen und

trotz des auch klinisch relevanten Schätzers für ehemaliges Rauchen versus Nierauchen (Odds Ratio = 1,76) mit einer gewissen Skepsis interpretiert werden.

Weiterhin kritisiert werden kann, dass in dieser Sekundäranalyse nicht ebenfalls die Packungsjahre erfasst wurden. Benoit et al. (12) ermittelten uni- und multivariabel schon 2005, dass eine höhere Anzahl an Packungsjahren als Risikofaktor für ein POD angesehen werden kann. Außerdem ist die Angabe des Tabakkonsums in Packungsjahren in der Literatur sehr verbreitet, vor allem zur Einschätzung eines Risikos bei raucherassoziierten Erkrankungen (150). Rudolph et al. (141) erfragten ebenfalls in ihrer Studie von 2007 die Packungsjahre der aktuellen Raucher, die im Durchschnitt bei 17,1 Jahren lag. Sie untersuchten, ob Rauchen als vaskulärer Risikofaktor einen Einfluss auf die Entstehung des PODs hat. Das Risiko für ein POD war bei Männern, Rauchern, Patienten mit Herzinfarkt in der Anamnese und Patienten, bei denen eine Gefäßoperation stattfand, signifikant erhöht. In der multivariablen Analyse bestätigten sie, dass Rauchen und eine Gefäßoperation unabhängige Risikofaktoren für ein POD sind (Rauchen: adjustierter OR 1,6, 95%-Konfidenzintervall: 1,0-2,6). Bei dem Ergebnis, dass aktuelle Raucher und Nieraucher fast die gleiche relative Chance haben ein POD zu entwickeln ($p= 0,97$, OR: 0,98, 95%-Konfidenzintervall: 0,44- 2,18), kann auf eine Selektions-Bias geschlossen werden. Nach den Einschlusskriterien wurden nur Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren, in die Primärstudie mit aufgenommen. In diesem Alter haben die meisten das Rauchen schon aufgegeben oder sind bereits verstorben, denn Rauchen ist die führende von Ursache vorzeitiger Sterblichkeit. Um einen besseren Vergleich von aktuellen, ehemaligen Rauchern und Nierauchern zu haben, sollte das Einschluss-Alter niedriger angesetzt werden, da der Anteil der aktuell Rauchenden in den jüngeren Altersgruppen am höchsten ist (18-29 Jahre: Frauen 28,4 % und Männer 35,1 %) (151). Ab einem Einschluss-Alter von 18 Jahren würde sich der Anteil der Raucher und ehemaligen Raucher erhöhen, jedoch sich vermutlich die Inzidenz des PODs in den jüngeren Altersgruppen verringern.

9.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass ehemalige Raucher vermutlich eine höhere relative Chance haben nach einer Operation ein POD zu entwickeln. Somit ist ehemaliges Rauchen als ein potentieller unabhängiger Prädiktor für ein POD anzusehen. Um Vorhersagen bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines PODs zu treffen, sollte ehemaliges Rauchen ebenfalls als ein prädisponierender Faktor für ein POD angesehen werden, ebenso wie ein erhöhtes Alter, ein schlechter präoperativer MMSE-Punktwert und eine höhere ASA-PS-Klassifikation. Für den klinischen Alltag könnte dies bedeuten, dass bei dem routinemäßigen Delirscreening ein besonderes Augenmerk auf ehemaliges Rauchen der Patienten gelegt werden sollte.

10. Literaturverzeichnis

1. Pull CB. DSM-IV. Encephale. 1995;5:15-20.
2. Stieglitz RD, Freyberger HJ. Psychiatrische Diagnostik und Klassifikation. Psychiatriewelt 2004.
3. The ICD 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research Geneva: World Health Organization; 1993 [August 30 2018]. 53-4]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf>.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV). 4 th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing; 1994.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5). 5 ed. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing; 2013.
6. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. The British Journal of Psychiatry. 1992;161:843-5.
7. O'Keeffe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. Age and Ageing. 1999;28(2):115-9.
8. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. Archives of Surgery. 2011;146(3):295-300.
9. Dyer C, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium: A review of 80 primary data-collection studies. Archives of Internal Medicine. 1995;155(5):461-5.
10. Böhner H, Hummel TC, Habel U, Miller C, Reinbott S, Yang Q, Gabriel A, Friedrichs R, Müller EE, Ohmann C, Sandmann W, Schneider F. Predicting Delirium After Vascular Surgery: A Model Based on Pre- and Intraoperative Data. Annals of Surgery. 2003;238(1):149-56.
11. Radtke FM, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke KD, Spies CD. Remifentanyl Reduces the Incidence of Post-Operative Delirium. Journal of International Medical Research. 2010;38(4):1225-32.
12. Benoit AG, Campbell BI, Tanner JR, Staley JD, Wallbridge HR, Biehl DR, Bradley BD, Louridas G, Guzman RP, Fromm RA. Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. Journal of Vascular Surgery. 2005;42(5):884-90.
13. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Critical Care Medicine. 2001;29(7):1370-9.

14. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the Intensive Care Unit: Occurrence and Clinical Course in Older Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(5):591-8.
15. Thomason J, Shintani A, Peterson JF, Pun B, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Critical Care*. 2005;9(4):375 - 81.
16. 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.
17. Sharma PT, Sieber FE, Zakriya KJ, Pauldine RW, Gerold KB, Hang J, Smith TH. Recovery Room Delirium Predicts Postoperative Delirium After Hip-Fracture Repair. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(4):1215-20.
18. Böhner H, Schneider F, Stierstorfer A, Weiss U, Gabriel A, Friedrichs R, Miller C, Grabitz K, Müller EE, Sandmann W. Durchgangssyndrome nach gefäßchirurgischen Operationen Zwischenergebnisse einer prospektiven Untersuchung. *Anaesthesist*. 2000;49(5):427-33.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060- Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung: Destatis-Statistisches Bundesamt; 2015. 66 p.
20. Statistisches Bundesamt. 52 Millionen Operationen und medizinische Prozeduren bei stationären Patienten im Jahr 2013, Pressemitteilung Destatis- Statistisches Bundesamt 2014 [August 31 2018]. Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2014/10/PD14_368_231pdf.pdf.
21. Statistische Bundesamt. 38 % der vollstationären Krankenhauspatienten wurden im Jahr 2014 operiert, Pressemitteilung Destatis- Statistisches Bundesamt 2015 [August 31 2018]. 357/15:[Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/09/PD15_357_231pdf.pdf.
22. Statistisches Bundesamt und Robert-Koch-Institut. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller GBE des Bundes2015 [August 30 2018]. Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=73036170&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=47027427.

23. McAvay GJ, Van Ness PH, Bogardus ST, Zhang Y, Leslie DL, Leo-Summers LS, Inouye S. Older Adults Discharged from the Hospital with Delirium: 1-Year Outcomes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(8):1245-50.
24. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(11):1428-57.
25. Thomas RI, Cameron DJ, Fahs MC. A prospective study of delirium and prolonged hospital stay. Exploratory study. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(10):937-40.
26. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients. *Clinics in geriatric medicine*. 1998;14(4):745-64.
27. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:601 - 6.
28. Van Hemert AM, Van der Mast RC, Hengeveld MW, Vorstenbosch M. Excess mortality in general hospital patients with delirium: a 5-year follow-up of 519 patients seen in psychiatric consultation. *J Psychosom Res*. 1994;38(4):339-46.
29. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lütz A, MacGuill M, Wernecke KD, Spies C. Delayed Treatment of Delirium Increases Mortality Rate in Intensive Care Unit Patients. *Journal of International Medical Research*. 2010;38(5):1584-95.
30. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, al. E. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2004;32:2254 - 9.
31. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):66-73.
32. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BR, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
33. Hamilton GM, Wheeler K, Di Michele J, Lalu MM, McIsaac DI. A Systematic Review and Meta-analysis Examining the Impact of Incident Postoperative Delirium on Mortality. *Anesthesiology*. 2017;127(1):78-88.
34. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Clearly PD, Lipsitz LA, Wetle TT, Reilly CH, Pilgrim DM, Schor JD, Rowe JW. Delirium: The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1992;152:334 - 40.
35. Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in

hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(8):809-15.

36. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittlemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, Haas S, Cook EF, Orav EJ, Lee TH. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA.* 1994;271(2):134-9.
37. Gustafson Y, Berggren D, Brannstrom B, Bucht G, Norberg A, Hansson LI, Winblad B. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36(6):525-30.
38. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med.* 2001;27:1892 - 900.
39. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med.* 2008;168(1):27-32.
40. Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: a 3-year retrospective study of occurrence, costs, and utilization. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2005;60(6):748-53.
41. Koponen H, Stenback U, Mattila E, Soininen H, Reinikainen K, Riekkinen PJ. Delirium among elderly persons admitted to a psychiatric hospital: clinical course during the acute stage and one-year follow-up. *Acta psychiatrica Scandinavica.* 1989;79(6):579-85.
42. Koponen HJ, Riekkinen PJ. A prospective study of delirium in elderly patients admitted to a psychiatric hospital. *Psychological medicine.* 1993;23(1):103-9.
43. Brannstrom B, Gustafson Y, Norberg A, Winblad B. ADL performance and dependency on nursing care in patients with hip fractures and acute confusion in a task allocation care system. *Scandinavian journal of caring sciences.* 1991;5(1):3-11.
44. Murray AM, Levkoff SE, Wetle TT, Beckett L, Cleary PD, Schor JD, Lipsitz LA, Rowe JW, Evans DA. Acute delirium and functional decline in the hospitalized elderly patient. *Journal of gerontology.* 1993;48(5):M181-6.
45. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. 1963. 914-9 p.
46. Jette AM, Branch LG. The Framingham Disability Study: II. Physical disability among the aging. *American journal of public health.* 1981;71(11):1211-6.
47. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly

persons: Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275(11):852-7.

48. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):622-8.

49. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine DK, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA, Murray MJ, Peruz PD. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*. 2002;30:119 - 41.

50. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason J, Truman B, Gordon SM, Dittus RS, Bernard GR. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: A survey of 912 Healthcare professionals. *Crit Care Med*. 2004;32:106 - 12.

51. 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 C. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European journal of anaesthesiology*. 2017;34(4):192-214.

52. Lütz A, Heymann A, Radtke FM, Spies CD. Was wir nicht messen, detektieren wir meist auch nicht. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45(02):106-11.

53. Gustafson Y, Brannstrom B, Norberg A, Bucht G, Winblad B. Underdiagnosis and poor documentation of acute confusional states in elderly hip fracture patients. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(8):760-5.

54. Lorenzl S, Fusgen I, Noachtar S. Acute confusional States in the elderly--diagnosis and treatment. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(21):391-9; quiz 400.

55. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI); 2015 [August 30 2018]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf.

56. Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, Lee B, Kadikar N, Bettger HE, Hanly PJ. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically

- ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):708-15.
57. Banerjee A, Girard TD, Pandharipande P. The complex interplay between delirium, sedation, and early mobility during critical illness: applications in the trauma unit. *Current opinion in anaesthesiology.* 2011;24(2):195-201.
58. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9678):1874-82.
59. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340:669 - 76.
60. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva anesthesiologica.* 2010;76(6):394-403.
61. Gallinat J, Moller H, Moser RL, Hegerl U. [Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment]. *Anaesthesist.* 1999;48(8):507-18.
62. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):444-9.
63. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med.* 2010;38(2):419-27.
64. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, Pun B, Thompson J, Shintani A, Meltzer HY, Bernard GR, Dittus R, Ely EW. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38(2):428-37.
65. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *Journal of Psychosomatic Research.* 2011;71(4):277-81.
66. Atalan N, Efe Sevim M, Akgun S, Fazliogullari O, Basaran C. Morphine is a reasonable alternative to haloperidol in the treatment of postoperative hyperactive-type delirium after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* 2013;27(5):933-8.
67. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *Journal of general internal medicine.* 1998;13(3):204-12.

68. Freter SH, George J, Dunbar MJ, Morrison M, Macknight C, Rockwood K. Prediction of delirium in fractured neck of femur as part of routine preoperative nursing care. *Age and Ageing*. 2005;34(4):387-8.
69. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, De Jonghe JFM, Van Der Ploeg T, Van Gool WA, Eikelenboom P. Risk Factors and Prediction of Postoperative Delirium in Elderly Hip-Surgery Patients: Implementation and Validation of a Medical Risk Factor Model. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(5):817-22.
70. Sadler PD. Incidence, degree, and duration of postcardiotomy delirium. *Heart & lung : the journal of critical care*. 1981;10(6):1084-92.
71. O'Keeffe ST, Chonchubhair ÁN. Postoperative delirium in the elderly. *British Journal of Anaesthesia*. 1994;73(5):673-87.
72. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE, Charlson ME. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(8):759-67.
73. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, Evans DA. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *Jama*. 1992;267(6):827-31.
74. Morimoto Y, Yoshimura M, Utada K, Setoyama K, Matsumoto M, Sakabe T. Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly. *Journal of anesthesia*. 2009;23(1):51-6.
75. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Wagner K, Förstl H. Inzidenz und Risikofaktoren eines Delirs nach Hüftoperation. *Psychiat Prax*. 2004;31(07):360-5.
76. Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet H. Acute cognitive dysfunction after hip fracture: frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(4):428-36.
77. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen BB, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JEW, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*. 1998;351(9106):857-61.
78. Edlund A, Lundström M, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. Delirium Before and After Operation for Femoral Neck Fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(10):1335-40.
79. Fisher BW, Flowerdew G. A simple model for predicting postoperative delirium in older patients undergoing elective orthopedic surgery. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(2):175-8.
80. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A predictive model for

delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med.* 1993;119(6):474-81.

81. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *General Hospital Psychiatry.* 2001;23(2):84-9.

82. Schneider F, Böhner H, Habel U, Salloum JB, Stierstorfer A, Hummel TC, Miller C, Friedrichs R, Müller EE, Sandmann W. Risk factors for postoperative delirium in vascular surgery. *General Hospital Psychiatry.* 2002;24(1):28-34.

83. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 1960;23:56-62.

84. Hashimoto H, Yamashiro M. [Postoperative delirium and abnormal behaviour related with preoperative quality of life in elderly patients]. *Nihon Ronen Igakkai zasshi Japanese journal of geriatrics.* 1994;31(8):633-8.

85. Imai Y, Hasegawa K. The revised Hasegawa`s dementia scale (HDS-R)- Evaluation of its usefulness as a screening test for dementia. 1994 ed. *East Asian Archives of Psychiatry J.H.K.C. Psych.;* 1994. p. 20-4.

86. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA.* 1990;263(8):1097-101.

87. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1297-304.

88. Krzych LJ, Wybraniec MT, Krupka-Matuszczyk I, Skrzypek M, Bolkowska A, Wilczynski M, Bochenek AA. Complex assessment of the incidence and risk factors of delirium in a large cohort of cardiac surgery patients: a single-center 6-year experience. *BioMed research international.* 2013;2013:835850.

89. Hempenius L, Slaets JP, van Asselt DZ, Schukking J, de Bock GH, Wiggers T, van Leeuwen BL. Interventions to prevent postoperative delirium in elderly cancer patients should be targeted at those undergoing nonsuperficial surgery with special attention to the cognitive impaired patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2015;41(1):28-33.

90. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941;2(3):281-4.

91. American Society of Anesthesiologists. *Physical Status Classification System. ASA Relative Value Guide.* 2014.

92. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Sr., Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score

in hip fracture patients. *Anesthesia and analgesia*. 2002;94(6):1628-32.

93. 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. *European journal of anaesthesiology*. 2010;27(5):411-6.

94. Wahlund L, Bjorlin GA. Delirium in clinical practice: experiences from a specialized delirium ward. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 1999;10(5):389-92.

95. Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 1999;54(6):B239-46.

96. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, Hershkovitz A, Grinblat J, Pirotsky A, Barak V. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007;62(4):420-6.

97. Macdonald A, Adamis D, Treloar A, Martin F. C-reactive protein levels predict the incidence of delirium and recovery from it. *Age Ageing*. 2007;36(2):222-5.

98. Weed HG, Lutman CV, Young DC, Schuller DE. Preoperative identification of patients at risk for delirium after major head and neck cancer surgery. *The Laryngoscope*. 1995;105(10):1066-8.

99. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, Hudetz AG, Warltier DC. Postoperative Cognitive Dysfunction in Older Patients with a History of Alcohol Abuse. *Anesthesiology*. 2007;106(3):423-30.

100. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER. Derivation and Validation of a Preoperative Prediction Rule for Delirium After Cardiac Surgery. *Circulation*. 2009;119(2):229-36.

101. Minden SL, Carbone LA, Barsky A, Borus JF, Fife A, Fricchione GL, Orav EJ. Predictors and outcomes of delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(3):209-14.

102. Hudetz JA, Patterson KM, Byrne AJ, Iqbal Z, Gandhi SD, Warltier DC, Pagel PS. A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(11):2725-39.

103. Yildizeli B, Ozyurtkan MO, Batirel HF, Kuscu K, Bekiroglu N, Yuksel M. Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):1004-9.

104. Afonso A, Scurlock C, Reich D, Raikhelkar J, Hossain S, Bodian C, Krol M, Flynn B. Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients. *Seminars in*

cardiothoracic and vascular anesthesia. 2010;14(3):212-7.

105. Oliveira CR, Bernardo WM, Nunes VM. Benefit of general anesthesia monitored by bispectral index compared with monitoring guided only by clinical parameters. Systematic review and meta-analysis. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. 2017;67(1):72-84.

106. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd003843.

107. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(6):Cd003843.

108. 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. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(suppl 1):i98-i105.

109. Gokgoz L, Gunaydin S, Sinci V, Unlu M, Boratav C, Babacan A, Soncul H, Halit V, Inanir S, Ersoz A. Psychiatric complications of cardiac surgery postoperative delirium syndrome. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ*. 1997;31(4):217-22.

110. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*. 1998;105(5):380-4.

111. Pol PA, van Leeuwen BL, Reijnen M, Zeebregts CJ. The relation between atherosclerosis and the occurrence of postoperative delirium in vascular surgery patients. *Vascular Medicine*. 2012;17(2):116-22.

112. Krasheninnikoff M, Ellitsgaard N, Rude C, Moller JT. Hypoxaemia after osteosynthesis of hip fractures. *International orthopaedics*. 1993;17(1):27-9.

113. Aakerlund LP, Rosenberg J. Postoperative delirium: treatment with supplementary oxygen. *Br J Anaesth*. 1994;72(3):286-90.

114. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The Impact of Postoperative Pain on the Development of Postoperative Delirium. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;86(4):781-5

115. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, Sadler PD. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003;58(1):76-81.

116. Inouye SK. A practical program for preventing delirium in hospitalized elderly patients. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2004;71(11):890-6.
117. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, Ross A, Anderson L, Baker S, Sanchez M, Penley L, Howard A, Dixon L, Leach S, Small R, Hite RD, Haponik E. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2238-43.
118. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KB, Inouye SK. Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(15):1629-34.
119. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijzen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2009;13(3):R77.
120. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, Ehtisham A, Nold J, Agarwal S, Azocar R, Burke P. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1898-905.
121. Mu DL, Wang DX, Li LH, Shan GJ, Li J, Yu QJ, Shi CM. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2010;14(6):R238.
122. Shi CM, Wang DX, Chen KS, Gu XE. Incidence and risk factors of delirium in critically ill patients after non-cardiac surgery. *Chinese medical journal*. 2010;123(8):993-9.
123. Norkiene I, Ringaitiene D, Kuzminskaite V, Sipylaite J. Incidence and risk factors of early delirium after cardiac surgery. *BioMed research international*. 2013;2013:323491.
124. Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *J Crit Care*. 2014;29(1):88-92.
125. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GVS. Cerebral Oxygen Desaturation Predicts Cognitive Decline and Longer Hospital Stay After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(1):36-45.
126. Huai J, Ye X. A meta-analysis of critically ill patients reveals several potential risk factors for delirium. *General Hospital Psychiatry*. 2014;36(5):488-96.
127. Lahariya S, Grover S, Bagga S, Sharma A. Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: incidence, prevalence, risk factor and outcome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(2):156-64.

128. Sharma A, Malhotra S, Grover S, Jindal SK. Incidence, prevalence, risk factor and outcome of delirium in intensive care unit: a study from India. *General Hospital Psychiatry*. 2012;34(6):639-46.
129. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1336-44.
130. Nunes RR, Chaves IM, de Alencar JC, Franco SB, de Oliveira YG, de Menezes DG. Bispectral index and other processed parameters of electroencephalogram: an update. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2012;62(1):105-17.
131. 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(3):189-98.
132. Cummings JL. Mini-mental state examination: Norms, normals, and numbers. *JAMA*. 1993;269(18):2420-1.
133. Long SL, Shapiro BA, Leung JM. A brief review of practical preoperative cognitive screening tools. *Can J Anaesth*. 2012;59(8):798-804.
134. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the Heaviness of Smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *British journal of addiction*. 1989;84(7):791-800.
135. Fagerstrom KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behaviors*. 1978;3(3-4):235-41.
136. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*. 1991;86(9):1119-27.
137. DiClemente CC, Prochaska JO. Self-change and therapy change of smoking behavior: a comparison of processes of change in cessation and maintenance. *Addict Behav*. 1982;7(2):133-42.
138. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *The American psychologist*. 1992;47(9):1102-14.
139. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg*. 2010;251(4):759-65.
140. M.M. de Castro S, Ünlü Ç, B. Tuyenman J, Honig A, van Wagenveld BA, Steller EP, Vrouwenraets BC. Incidence and risk factors of delirium in the elderly general surgical patient.

The American Journal of Surgery. 2014;208(1):26-32.

141. Rudolph JL, Jones RN, Rasmussen LS, Silverstein JH, Inouye SK, Marcantonio ER. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am J Med.* 2007;120(9):807-13.

142. Lahariya S, Grover S, Bagga S, Sharma A. Delirium in patients admitted to a cardiac intensive care unit with cardiac emergencies in a developing country: incidence, prevalence, risk factor and outcome. *General Hospital Psychiatry.* 2014;36(2):156-64.

143. Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engstrom KG. Delirium after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* 2013;17(5):790-6.

144. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *International psychogeriatrics.* 2007;19(2):197-214.

145. Adults TAGSEPoPDiO. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons.* 2015;220(2):136-48.e1.

146. Leung JM, Sands LP, Lim E, Tsai TL, Kinjo S. Does preoperative risk for delirium moderate the effects of postoperative pain and opiate use on postoperative delirium? *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry.* 2013;21(10):946-56.

147. Furlaneto ME, Garcez-Leme LE. Delirium in elderly individuals with hip fracture: causes, incidence, prevalence, and risk factors. *Clinics (Sao Paulo, Brazil).* 2006;61(1):35-40.

148. Bucarius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2004;127(1):57-64.

149. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T. BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *Journal of neurosurgical anesthesiology.* 2013;25(1):33-42.

150. Guaraldi G, Raggi P, Gomes A, Zona S, Marchi E, Santoro A, Besutti G, Scaglioni R, Ligabue G, Leipsic J, Man P, Sin D. Lung and Heart Diseases Are Better Predicted by Pack-Years than by Smoking Status or Duration of Smoking Cessation in HIV Patients. *PloS one.* 2015;10(12):e0143700.

151. Zeiher JK, B.; Lange, C. Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring.* 2017;2(2).

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Angela Kamke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Rauchen als Risikofaktor für das postoperative Delir: sekundäre Analyse der randomisierten kontrollierten ‚Sugery Depth of Anesthesia and Cognitive Outcome‘-Studie“

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/der Betreuer/in, 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

12. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Mein Anteil beruht auf der Mitarbeit bei der Datenerhebung und der Erstellung der Datenbank der Primärstudie („**S**urgery **D**epth of anaesthesia and **C**ognitive outcome (SuDoCo)-Study). Nach Erhalt des Originaldatensatzes von einer Studienmitarbeiterin berechnete ich die relevanten Variablen für die hier vorgestellte Doktorarbeit und führte die statistischen Auswertungen durch. Auf Basis dieser Ergebnisse habe ich diese Doktorarbeit verfasst. Teile dieser Doktorarbeit wurden als Abstract auf der Jahrestagung 2018 der Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT) in Baltimore, USA, von Herrn Dr. B. Neuner vorgestellt.

Annual Meeting Sheet- Abstracts. Jahrestagung der SRNT, Baltimore (USA). 21.02.2018:

Neuner B, Kamke AJ, Weiss-Gerlach E, Franck M, Weiss B, Winterer G, Spies CD, Radtke FM, Smoking as an independent risk factor for postoperative delirium - secondary analysis of a randomized controlled trial on monitoring depth of anesthesia.

https://cdn.ymaaws.com/www.srnt.org/resource/resmgr/conferences/2018_Annual_Meeting/65388_SRNT_2018_Abstract_fin.pdf [12.06.2019].

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

13. Lebenslauf

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

14. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies (Leiterin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die Ermöglichung, inhaltliche Planung sowie organisatorische Leitung der SuDoCo-Studie.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Bruno Neuner, MSc (Wissenschaftlicher ärztlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die investierte Zeit und die stets schnelle Beantwortung meiner Fragen. Des Weiteren danke für die inhaltliche und formelle Betreuung, für die sorgfältige und kritische Durchsicht meiner Doktorarbeit und für die Motivation durch die lobenden Anmerkungen.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Finn M. Radtke (Gastwissenschaftler und ehemaliger Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) und Herrn Dr. med. Martin Franck, (Facharzt für Anästhesiologie, St. Hedwigs- Krankenhaus Berlin) für ihre Unterstützung bei der praktischen Durchführung und organisatorischen Betreuung der SuDoCo-Studie.

Ich danke Frau Dr. Edith Weiß-Gerlach (Diplompsychologin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die Unterstützung am Anfang der Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke (ehem. Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité) für die genommene Zeit bei der Sortierung meiner Datenbank und Motivation an einem Tiefpunkt meiner Arbeit.

Ich danke den Doktoranden der SuDoCo-Studie. Besonders Dr. med. Sabrina Runge, geborene Krüger (Mitdoktorantin der SuDoCo-Studie), dass sie stets versucht hat auf alle meine Fragen eine Antwort zu finden.

Nicht zuletzt bedanke ich mich vielmals bei den Patienten für ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Ehemann, Christian Kamke, der mich stets motiviert, immer an mich geglaubt hat und den ich liebe.

Ich danke Liza-Marie und meinen Kindern Charlotte und Sophia, die mir immer gezeigt haben, dass es ein Leben neben der Uni und der Doktorarbeit gibt.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, Geschwistern und meine Oma, ohne deren Unterstützung das Studium nicht möglich gewesen wäre und mich immer motiviert haben weiter an meiner Doktorarbeit zu arbeiten. Danke an meinen Bruder, der den Aushang zur SuDoCo-Studie gesehen hat und mich überzeugt hat, mich dort zu melden.

Last but not least, danke ich meinen Schwiegereltern für die Bereitstellung des Büros und der liebevollen Verpflegung während der Arbeit an meiner Doktorarbeit.