

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

DISSERTATION

„Einfluss von Propofol und Sevofluran auf die Inzidenz des postoperativen
Delirs (POD) bei älteren Patienten nach elektiver chirurgischer Intervention in
Allgemeinanästhesie“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Firas Nosierat

aus Gifhorn

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis.....	4
II. Abbildungsverzeichnis	5
III. Tabellenverzeichnis.....	6
1 Zusammenfassung.....	7
2 Abstract	8
3 Einleitung	9
3.1 Postoperatives Delir (POD).....	9
3.2 Risikofaktoren für POD.....	9
3.3 Allgemeinanästhesie.....	11
3.3.1 Allgemeinanästhesie und Neuroinflammation.....	12
3.4 Langfristige Komplikationen von POD.....	13
4 Fragestellung	14
5 Methodik	15
5.1 Studiendesign.....	15
5.2 Patientenkollektiv	15
5.3 Primäres Endziel der BioCog-Studie.....	17
5.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
5.5 Ablauf der Studie.....	18
5.5.1 Präoperative Visite	18
5.5.2 Allgemeinanästhesie und Operation.....	19
5.5.3 Tägliche Visiten	19
5.6 Statistik.....	20
6 Ergebnisse	21
6.1 Demographische Daten.....	21
6.2 OP-Charakteristika	23
6.3 Delirinzidenz	25
6.4 Univariable Regressionsanalysen	27
6.5 Multiples logistisches Regressionsmodell.....	29
7 Diskussion	31
7.1 Hauptergebnisse.....	31
7.2 Limitationen.....	31

7.3	Vergleich mit anderen Studien	32
7.4	Perspektiven.....	34
8	Literaturverzeichnis.....	36
9	Eidesstattliche Versicherung	41
10	Lebenslauf	42
11	Danksagung.....	43

I. Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Life
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispectral Index
BioCog	Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Units
CCI	Charlson Comorbidity Index
CRF	Case Report Form
DAS-Leitlinie 2015	S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
ESA	European Society of Anesthesiologists
GDS	Geriatric Depression Scale (GDS)
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MW	Mittelwert
NF- κ B	nuclear factor-kappa B
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OR	Odds Ratio
POD	Postoperatives Delir
PONV	Postoperative Nausea and Vomiting
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SD	Standardabweichung
SOP	Standard Operating Procedure
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie

II. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: PONV-Score und postoperative Übelkeit, modifiziert nach Gan et al. und Apfel et al. (34, 35)</i>	11
<i>Abbildung 2: Strobe-Diagramm</i>	16
<i>Abbildung 3: Timeline der Studie</i>	18
<i>Abbildung 4: Prozentuale Delirinzidenz innerhalb der Gruppe S (n = 176).....</i>	25
<i>Abbildung 5: Prozentuale Delirinzidenz innerhalb der Gruppe P (n = 110)</i>	26
<i>Abbildung 6: Absolute Delirinzidenz beider Gruppen</i>	26

III. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: ASA-Klassifikation, modifiziert nach Wolters et al. (27)</i>	10
<i>Tabelle 2: Basischarakteristika der Patienten inkl. ASA-Klassifikation und CCI</i>	22
<i>Tabelle 3: Anästhesiedauer und Fachrichtungen der Operationen</i>	24
<i>Tabelle 4: Prozentuale Inzidenz von POD innerhalb der jeweiligen Gruppe</i>	27
<i>Tabelle 5: Univariable Analysen</i>	28
<i>Tabelle 6: Multiples logistisches Regressionsmodell</i>	30

1 Zusammenfassung

Einleitung: Das postoperative Delir (POD) ist eine akute Organfunktionsstörung des Gehirns, die zu einer Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, des Bewusstseins und der Orientierung führt. Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägung verschiedener Symptome und einer hohen Fluktuation wird das POD von ungeschultem Personal oft verkannt. Langfristig kann es dadurch zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen, einhergehend mit Einbußen im Bereich der Kognition und Selbstständigkeit. Die verlängerte Krankenhausverweildauer und der erhöhte Pflegeaufwand bei betroffenen Patienten führen überdies zu einer ökonomischen und personellen Belastung des Gesundheitssystems. Bisherige Vergleiche von Allgemeinanästhesien mit unterschiedlichen Narkosemitteln lieferten keine eindeutigen Aussagen bezüglich der Risikoerhöhung von POD. Die folgende Arbeit untersucht, ob das Narkosemittel (Propofol vs. Sevofluran) einen Einfluss auf die Inzidenz von POD hat.

Methoden: Klinisch prospektive Observationsstudie. Einschlusskriterien: Elektive Operation in Allgemeinanästhesie bei Patienten ≥ 65 Jahren ($n = 286$). Einteilung in zwei Gruppen: Patienten, die eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol bekommen haben (Gruppe P, $n = 110$) oder eine Allgemeinanästhesie mit Sevofluran (Gruppe S, $n = 176$). POD wurde bei allen Patienten bis zum siebten postoperativen Tag mit validierten Scores gemessen.

Ergebnisse: Die Delirinzidenz der Gruppe P betrug 19,1 %, bei den Patienten der Gruppe S lag sie bei 21 %. Die explorative Datenanalyse zeigte auf, dass sich die Inzidenz von POD zwischen diesen Gruppen nicht signifikant unterscheidet ($p = 0,693$). Die Patientenkollektive unterschieden sich signifikant hinsichtlich Geschlecht, Größe, Gewicht, Fachrichtungen der operativen Maßnahmen und Anästhesiedauer. In univariablen Analysen wurde detektiert, dass folgende Prädiktoren zu einer signifikanten Risikoerhöhung von POD führen: Alter in Jahren (OR 1,069 [95 % KI 1,012-1,128], $p = 0,017$), Anästhesiedauer in Minuten (OR 1,008 [95 % KI 1,005-1,010], $p < 0,001$), ASA-Klassifikation (OR 3,338 [95 % KI 1,836-6,071], $p < 0,001$) und präoperativer MMSE-Score (OR 0,717 [95 % KI 0,591-0,870], $p = 0,001$). In einem multiplen, logistischen Regressionsmodell konnte nach Adjustierung für die o.g. Prädiktoren bzw. Confounder (Alter, Anästhesiedauer, ASA-Klassifikation, MMSE-Score) kein signifikanter Einfluss des gewählten Narkotikums auf das primäre Endziel POD festgestellt werden (OR 0,771 [95 % KI 0,383-1,553], $p = 0,467$).

Fazit: In dieser Arbeit konnte zwischen den beiden Gruppen (Propofol vs. Sevofluran) kein statistisch signifikanter Unterschied in der postoperativen Delirinzidenz festgestellt werden.

2 Abstract

Introduction: Postoperative delirium (POD) is an acute disturbance of brain function, which leads to an impairment of concentration, awareness and orientation. Due to its high variety of symptoms and their fluctuation, it can often stay unrecognized by untrained medical staff. In the long term, this can severely affect the quality of life, daily independence and the cognition of patients concerned. Apart from that, the prolonged length of stay in the hospital and the increased medical care can lead to an economic burden of the health care system. Prior comparisons of general anaesthesia have not been able to deliver clear results in regard to the risk increase of POD. Therefore, this thesis will analyze whether the chosen narcotic (Propofol vs. Sevoflurane) has an influence on the incidence of POD.

Methods: Prospective observational study. Inclusion criteria: Elective surgical procedure under general anaesthesia of patients ≥ 65 years of age ($n = 286$). The patients were divided into two groups: one receiving a total intravenous anaesthesia with Propofol (Group P, $n = 110$), while the other group's anaesthesia was maintained with Sevoflurane (Group S, $n = 176$). POD was screened postoperatively for seven days with validated scores.

Results: The incidence of POD was 19,1 % in Group P, whereas it was 21 % in Group S. A statistical analysis showed no significant difference regarding this incidence ($p = 0,693$). There were significant differences between the groups regarding sex, weight, height, speciality of the surgical procedures and duration of anaesthesia. In univariable analyses, the following predictors showed a significant increase of risk in regards to POD: age in years (OR 1,069 [95 % KI 1,012-1,128], $p = 0,017$), duration of anaesthesia in minutes (OR 1,008 [95 % KI 1,005-1,010], $p < 0,001$), ASA-Classification (OR 3,338 [95 % KI 1,836-6,071], $p < 0,001$) and preoperative MMSE-Score (OR 0,717 [95 % KI 0,591-0,870], $p = 0,001$). After adjusting for these predictors and confounders (age, duration of anaesthesia, ASA-Classification, MMSE-Score) within a multiple logistical regression analysis, there was no significant influence of the chosen narcotic regarding the primary endpoint POD (OR 0,771 [95 % KI 0,383-1,553], $p = 0,467$).

Conclusion: This dissertation could not show significant differences in the incidence of POD between the two groups (Propofol vs. Sevoflurane).

3 Einleitung

3.1 Postoperatives Delir (POD)

Das postoperative Delir (POD) ist eine Organfunktionsstörung des Gehirns, die zu einer akuten Beeinträchtigung des Bewusstseins, der Wahrnehmung und der kognitiven Fähigkeiten führt (1). Weitere charakteristische Merkmale von POD sind ein akuter Beginn und eine hohe Fluktuation der Symptomatik (1). Von den Patienten, die sich einer elektiven Operation unterziehen, erleiden 4-52 % ein POD (2-5). Bei Patienten, die auf der Intensivstation (ITS) liegen, beträgt die Inzidenz für ein Delir sogar bis zu 73 % (6).

Im Allgemeinen werden drei verschiedenen Subtypen des Delirs unterschieden. Der hypoaktive Subtyp imponiert durch Affektlabilität und stellt die adyname Variante des Delirs dar. Häufig kommt es zur Apathie mit verminderter Ansprechbarkeit (7).

Patienten, die vom hyperaktiven Subtyp des Delirs betroffen sind, leiden unter psychomotorischer Unruhe mit starker Agitiertheit bis hin zu eigen- und fremdgefährdendem Verhalten. Die Diagnose dieses motorischen Subtyps ist klinisch eindeutig und wird häufiger diagnostiziert als der hypoaktive Subtyp (8). Der isolierte hyperaktive Subtyp ist mit 5 % die seltenste Delirform (9). Der dritte Subtyp ist eine Mischform aus den ersten beiden Subtypen und die häufigste Form (ca. 65 %), von der Patienten betroffen sind (10-12).

Im Jahr 2017 publizierte die European Society of Anaesthesiology (ESA) Leitlinien für die Prävention, Erfassung und Therapie von POD (13). Zu den empfohlenen Präventionsmaßnahmen zählt u.a. die Vermeidung von einer Prämedikation mit Benzodiazepinen, die intraoperative Erfassung der Narkosetiefe und eine ausreichende Erfassung und Behandlung von Schmerzen (13). Des Weiteren wird empfohlen, mögliche Delirien zügig zu erfassen und diese bei Vorhandensein gegebenenfalls auch medikamentös zu behandeln (13). Die 2015 veröffentlichte S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS - Leitlinie 2015)“ gibt Empfehlungen für den Umgang mit Delir in der Intensivmedizin (14).

3.2 Risikofaktoren für POD

Gegenstand vieler klinischer Studien ist die Erfassung von Risikofaktoren für POD. Hierbei unterscheidet man prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren. Zu den prädisponierenden Risikofaktoren für POD zählen patientenbezogene Faktoren wie ein fortgeschrittenes Alter (> 70), ein niedriger Bildungsstand, Depressionen und Alkoholabusus

in der Anamnese (15-17). Zur Quantifizierung der Depression haben McAvay et al. in einer Studie den Geriatric Depression Scale (GDS) verwendet und festgestellt, dass Patienten, welche ein Delir entwickelten, präoperativ durchschnittlich zwei depressive Symptome mehr aufwiesen als jene ohne Delir (18). Zudem erhöhen präoperativ bestehende kognitive Defizite und Komorbiditäten das Risiko für POD (19). Als Indikator für den kognitiven Status haben Rudolph et al. präoperativ den Mini Mental State Examination (MMSE) gemessen und bei Patienten mit einem Score von ≤ 23 (von insgesamt 30) ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Delirs festgestellt (5). Dieses Ergebnis konnte von Liang et al. und Goldenberg et al. bestätigt werden (20, 21). Prädisponierenden Risikofaktoren, die Patienten aufgrund ihrer Krankengeschichte mitbringen, bieten wenig Handlungsspielraum für die behandelnden Ärzte und können mit den vorhandenen Strukturen präoperativ nur bedingt therapiert werden. Hinzu kommen präzipitierende Risikofaktoren, die sich durch die Operation oder medizinische Behandlung ergeben. Dazu gehört unter anderem auch die Wahl der Medikamente, die zur Aufrechterhaltung von Narkose und für die perioperative Schmerztherapie erforderlich sind. Weitere intraoperative Faktoren, welche das Risiko für ein Delir erhöhen sind: ein erhöhter Blutverlust mit Bedarf für Bluttransfusionen, eine längere OP-Dauer (> 180 Minuten) und Hyperkapnie (22-25). Die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation) wird routinemäßig präoperativ ermittelt um anhand des funktionellen Status das perioperative Risiko des Patienten zu bestimmen (s. Tab. 1). Eine Studie hat diese ASA-Klassifikation als Maß für Komorbiditäten genommen und einen Score von $\geq III$ als Prädiktor für das POD determiniert (26).

Tabelle 1: ASA-Klassifikation, modifiziert nach Wolters et al. (27)

<u>Klassifikationsgrad</u>	<u>Beschreibung</u>
I	Gesunder Patient
II	Leichte Systemerkrankung ohne funktionelle Einschränkungen
III	Schwere Systemerkrankung mit hochgradigen funktionellen Einschränkungen
IV	Schwere, lebensbedrohliche Systemerkrankung
V	Moribunder Patient, der voraussichtlich innerhalb von 24 Stunden versterben wird

Bei dem Charlson Comorbidity Index (CCI) erhöht laut Itaker et al. ein Score ≥ 3 das relative Risiko für das Auftreten eines Delirs (28). Da es im Rahmen von Komorbiditäten häufig zur Polypharmazie kommt, wurden auch Medikamente hinsichtlich ihrer Risikoerhöhung untersucht. Egberts et al. konnte zeigen, dass die Höhe des anticholinergen Loads positiv mit Delir korrelierte (29). Überdies gibt es Evidenz für die Risikoerhöhung von POD durch β -Blocker, Benzodiazepine und Opioide (30-32). Eine Polypharmazie mit mehr als 3 Medikamenten konnte ebenfalls als individueller Risikofaktor ermittelt werden (21).

3.3 Allgemeinanästhesie

Eine Allgemeinanästhesie kann mit intravenösen Medikamenten (zum Beispiel Propofol, Thiopental oder Ketamin) oder mit volatilen Anästhetika (zum Beispiel Isofluran, Desfluran oder Sevofluran) aufrechterhalten werden. Wird die Allgemeinanästhesie zusätzlich mit Medikamenten zur Schmerztherapie ergänzt, spricht man von einer balancierten Allgemeinanästhesie. Patienten, die sich einer Operation in Allgemeinanästhesie unterziehen müssen, erhalten eine balancierte Allgemeinanästhesie, die gegebenenfalls mit einem Regionalanästhesieverfahren ergänzt wird. Postoperative Übelkeit und Erbrechen (*engl. postoperative nausea and vomiting (PONV)*) wird definiert als das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen innerhalb von 48 h nach einer Operation (33). Bei entsprechender Indikation kann die Durchführung einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) indiziert sein. Als Entscheidungshilfe darüber, ob ein Patient eine volatile Anästhesie oder eine TIVA bekommt, wird der vereinfachte PONV-Score nach Apfel hinzugezogen (s. Abb. 1).

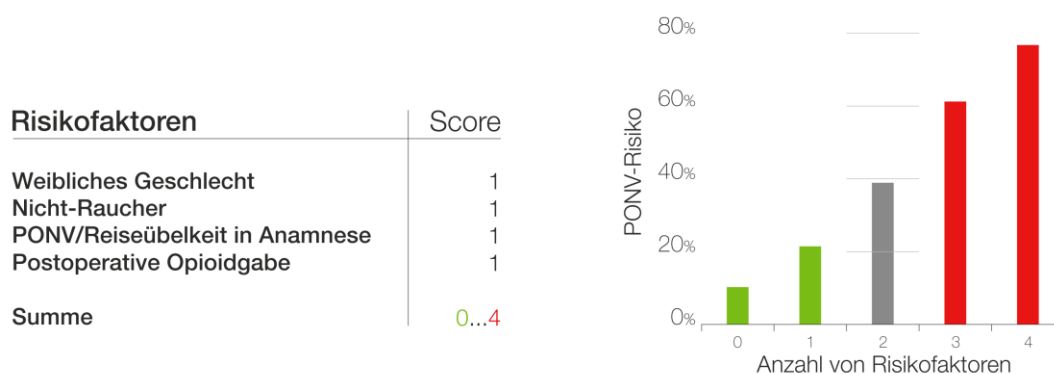


Abbildung 1: PONV-Score und postoperative Übelkeit, modifiziert nach Gan et al. und Apfel et al. (34, 35)

Als Risikofaktoren gelten laut Apfel et al.: weibliches Geschlecht, Nichtraucher, bekannte Anamnese für PONV oder Reiseübelkeit und die postoperative Verabreichung von Opioiden (34). Ab einem Score von ≥ 2 wird präventiv die Verabreichung von Dexamethason oder einem Antiemetikum empfohlen (36). Hierzu zählen u.a. Dopamin- oder Serotonin-Antagonisten wie Metoclopramid und Ondansetron und cholinerge Antagonisten wie Scopolamin (36).

Ab einem PONV-Score von ≥ 3 kann die Indikation für eine TIVA durch den Anästhesisten gestellt werden, da das Risiko für postoperative Übelkeit bei diesem Patientenkollektiv bereits bei 61 % liegt; bei einem PONV-Score von 4 Punkten liegt das Risiko sogar bei 78 % (34).

3.3.1 Allgemeinanästhesie und Neuroinflammation

Der Einfluss von intravenösen oder volatilen Narkosemitteln auf das Gehirn ist Gegenstand vieler experimenteller Studien. Propofol ist das Narkosemittel, das bei elektiven Operationen zur Narkoseinduktion am häufigsten angewendet wird. Außerdem ist Propofol für die Anwendung bei Patienten mit PONV zur TIVA zugelassen und wird hierfür ebenfalls am häufigsten angewendet. In tierexperimentellen Studien wurde Propofol eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben, u.a. soll es Ischämie-induzierte zerebrale Schäden minimieren und die neuronale Degeneration vermindern (37, 38). Zudem konnte in einer experimentellen Studie an menschlichen Gliazellen nachgewiesen werden, dass Propofol die Expression von nuclear factor-kappa B (NF- κ B) unterdrückt und somit möglicherweise eine anti-inflammatorische Wirkung besitzt (39).

In einer Studie, die sowohl in vitro an menschlichen Gliazellen als auch in vivo an Mäusen durchgeführt wurde, führte das Inhalationsanästhetikum Sevofluran zu einer erhöhten Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen und von β -Amyloid, dessen Vorkommen typischerweise mit dem neurodegenerativen Morbus Alzheimer assoziiert wird (40). In tierexperimentellen Versuchen wurde durch den Nachweis erhöhter IL-6 Levels eine neuroinflammatorische Wirkung bei jungen Mäusen nach Exposition mit Sevofluran in überdosierter Menge (3 %) beschrieben (41).

Wie sich der Einsatz von Propofol und Sevofluran auf die Inzidenz von POD unter Berücksichtigung der neuroinflammatorischen Effekte auswirkt, ist noch nicht abschließend geklärt (42-45). Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2018 hat diesbezüglich fünf Studien mit insgesamt 321 Patienten analysiert. Die Analyse konnte abschließend keine

eindeutige Aussage treffen bezüglich Propofol und volatiler Narkotika hinsichtlich ihrer Risikoerhöhung von POD; für eindeutige Aussagen fehle es an weiteren Studien (46).

3.4 Langfristige Komplikationen von POD

In der Folge eines POD kann es zu milden Einschränkungen in der Gedächtnisfunktion bis hin zu erheblichen Einschränkungen der kognitiven Leistung, der Selbstständigkeit im alltäglichen Leben und damit der Lebensqualität kommen (47-49). Die Selbstständigkeit wurde hierbei mit dem „Activities of Daily Living“-Score (ADL) quantifiziert, zusätzlich wurden individuell erstellte Fragebögen verwendet (47-49).

Zu weiteren Einbußen gehörten auch eine Verschlechterung der Lernfähigkeit, der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses, sodass einfache Aufgaben im sozialen und privaten Umfeld der Patienten von diesen nicht mehr bewältigt werden konnten (50, 51).

In der Folge konnte die eingeschränkte Selbstständigkeit bei den betroffenen Patienten mittel- und langfristig zur progredienten Pflegebedürftigkeit führen (50, 52). In einer Studie von Bickel et al. wurden über einen Zeitraum von knapp 3 Jahren 52 % der deliranten Patienten pflegebedürftig; bei den nicht-deliranten Patienten waren es 10,5 % (50).

Das Auftreten eines Delirs ist zudem assoziiert mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, einer erhöhten Mortalität und einem höheren Risiko für Demenz (19, 50, 53). Francis et al. haben für ihr Patientenkollektiv mit Delir eine 2-Jahres-Mortalität von knapp 40 % im Vergleich zu 23 % bei nicht-deliranten Patienten detektiert (48).

4 Fragestellung

Welchen Einfluss intravenöse und volatile Anästhetika auf die Inzidenz eines POD haben, ist bislang noch nicht hinreichend geklärt. Das primäre Endziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der Narkosemittel Propofol und Sevofluran auf die Inzidenz von POD bei älteren Patienten nach elektiver Operation in Allgemeinanästhesie zu analysieren. Dabei ist die Wahl des Narkosemittels ausschließlich nach klinischen Indikationen (Anamnese zu PONV, Operationsverfahren) und unabhängig von der Patientenhistorie (prädisponierende Risikofaktoren für POD) gewählt worden. Die zu untersuchenden Gruppen (Gruppe P = Allgemeinanästhesie mit Propofol vs. Gruppe S = Allgemeinanästhesie mit Sevofluran) sind anhand des verwendeten Narkotikums definiert.

Die Fragestellung der vorliegenden Dissertation ist daher wie folgt: Unterscheidet sich die Inzidenz von POD bei älteren Patienten nach elektiver Operation in Allgemeinanästhesie, wenn Sevofluran bzw. Propofol zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie verwendet wurde?

Aufgrund tierexperimenteller Hinweise auf unterschiedliche neuroimmunologische Auswirkungen der Narkotika soll die Hypothese überprüft werden, dass eine Allgemeinanästhesie mit Sevofluran zu einer höheren Inzidenz von POD führt als eine Allgemeinanästhesie mit Propofol (39-41).

5 Methodik

5.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der multizentrischen, klinisch prospektiven Observationsstudie „Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly“ (BioCog) durchgeführt (Titel auf Deutsch: „Studie zur Entwicklung von Biomarkern zur Risikostratifizierung und Outcome-Prädiktion für postoperative kognitive Störungen bei älteren Patienten“). Die Durchführung wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (Nr. EA2/092/14) und durch das „Seventh Framework Programme for Research (FP7)“ der Europäischen Union finanziell gefördert. Studienzentren sind die Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte), sowie das University Medical Center Utrecht (Division of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine). Studienpatienten, die an der Studie teilnehmen wollten, wurden durch einen Studienarzt bzw. eine Studienärztin mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und haben bei Einverständnis schriftlich zugestimmt. Die Dokumentation und Speicherung der Daten von Studienpatienten erfolgte ausschließlich in pseudonymisierter Form.

5.2 Patientenkollektiv

An den zwei Standorten (Charité - Universitätsmedizin Berlin und University Medical Center Utrecht) ergab sich zunächst eine Kohorte von 1033 Patienten (s. Abb. 2). In dieser Arbeit wurden die Patienten aus Utrecht aufgrund von Missing Data ausgeschlossen. Zu einem Drop-Out aus kam es, wenn das primäre Endziel nicht erreicht wurde (keine Baseline POD-Erfassung). Nach Exklusion aller Drop-Outs ergab sich für den Standort Charité - Universitätsmedizin Berlin schließlich ein Kollektiv von $n = 686$ Patienten. Von diesen Patienten wurden insgesamt 400 Patienten wegen fehlender elektronischer Anästhesieerfassung oder Nutzung anderer Anästhesieformen ausgeschlossen. Somit ergab sich für diese Substudie ein Patientenkollektiv von $n = 286$. Die Gruppe mit volatiler Anästhesie unter Sevofluran (Gruppe S) bestand aus $n = 176$ Patienten. Die andere Gruppe erhielt eine TIVA mit Propofol (Gruppe P) und setzte sich zusammen aus $n = 110$ Patienten. Als objektives Messinstrument wurde der PONV-Score nach Apfel verwendet um die Indikation für eine TIVA zu prüfen (34, 35). Die Wahl des Narkotikums zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde unabhängig von der Studienteilnahme unter

Berücksichtigung ausschließlich klinischer Indikationen (PONV-Score, Operationsart und Lokalisation der Operation) einzig und allein durch den narkoseführenden Anästhesisten im Saal getroffen. An dieser Stelle möchten wir noch einmal betonen, dass das Studienpersonal oder die Studienteilnahme des Patienten keinen Einfluss auf die Wahl des Narkotikums hatte.

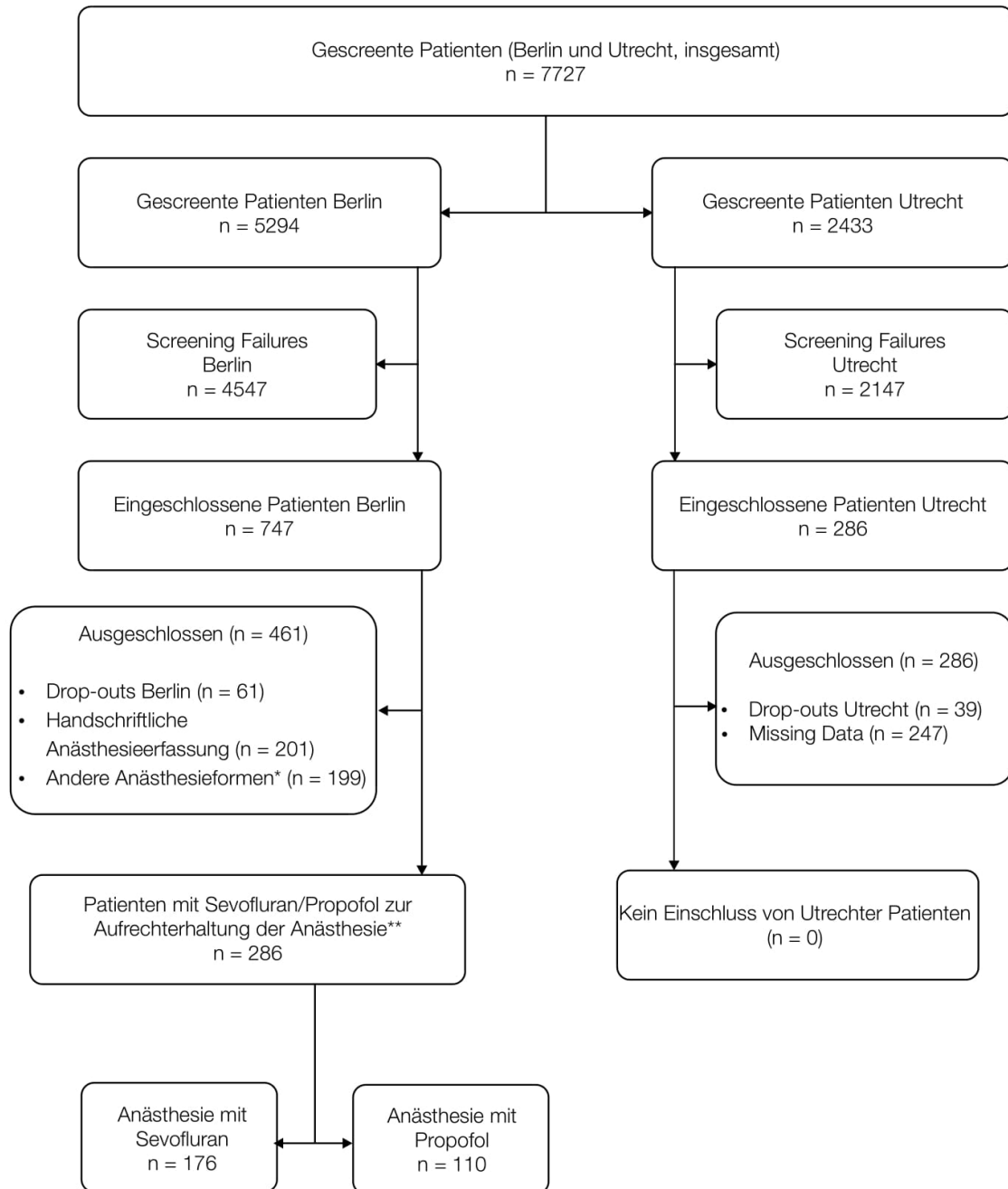


Abbildung 2: Strobe-Diagramm

***Andere Anästhesieformen: regionale Anästhesieformen oder Allgemeinanästhesie mit Desfluran.**

****Die Einteilung in Anästhesie mit Sevofluran bzw. Propofol erfolgte anhand klinischer Aspekte und interner SOP.**

5.3 Primäres Endziel der BioCog-Studie

Der primäre Endpunkt der BioCog-Studie ist wie folgt definiert:

„Inzidenz von POD innerhalb von 7 Tagen postoperativ (Definition POD nach DSM-5 und/oder Nursing Delirium Screening Scale - Nu-DESC und/oder Confusion Assessment Method - CAM) und/oder Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit - CAM-ICU und/oder Chart-Review“.

5.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Männliche und weibliche Patienten mit einem Alter \geq 65 Jahre europäischer Abstammung (Kaukasier)
- Elektiver Eingriff mit einer voraussichtlichen Operationsdauer \geq 60 Minuten
- Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung
- Eignung für MRT-Untersuchung

Die Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme waren:

- Mini-Mental-State-Examination (MMSE) \leq 23 Punkte
- Personen ohne festen Wohnsitz oder andere Umstände, die die telefonische oder postalische Erreichbarkeit zur postoperativen Untersuchung infrage stellen
- Teilnahme an einer parallelen prospektiven Interventionsstudie während des Krankenhausaufenthaltes
- Unterbringung des Patienten in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Fehlende Einwilligung, dass die pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen dieser klinischen Studie gespeichert und weitergegeben werden dürfen
- Patienten mit einem neuropsychiatrischen Krankheitsbild, welches die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert.
- Patienten mit Hör- und/oder Sehstörungen, welche die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert.

5.5 Ablauf der Studie

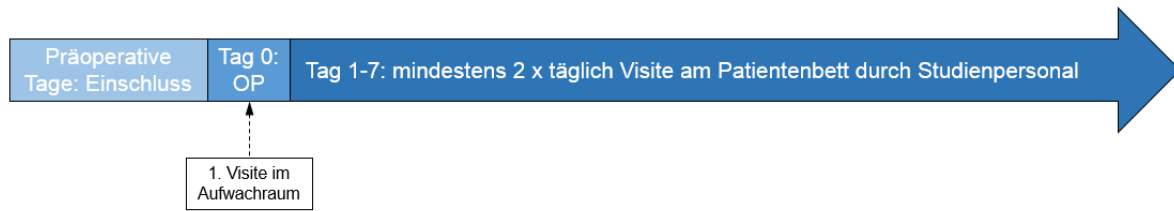


Abbildung 3: Timeline der Studie

In den präoperativen Tagen erfolgten das Screening und der Einschluss mit den Baseline-Erhebungen. Hiernach folgte der OP-Tag, an dem die erste Visite im Aufwachraum stattfand. Daraufhin wurden die Patienten mindestens 2 x täglich visitiert mit Erhebung von validierten Delirscores.

5.5.1 Präoperative Visite

Für die BioCog-Studie wurden $n = 1033$ Studienpatienten an zwei Standorten („Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte“ und „Universitair Medisch Centrum Utrecht“) erfolgreich rekrutiert. Für diese Substudie wurden aus der Studienpopulation $n = 286$ Patienten selektiert. Das Screening, der Einschluss und die Baseline Untersuchungen erfolgten präoperativ innerhalb von sieben Tagen vor der Operation auf den jeweiligen peripheren Stationen der Krankenhäuser bzw. in der Ambulanz der Anästhesie. Das präoperative Aufklärungsgespräch für die Anästhesie wurde gemäß den Standard Operating Procedure (SOP) durch einen Arzt der Anästhesieambulanz durchgeführt. Bei der Wahl der Narkose wurde auch der PONV-Score berücksichtigt (34), um bei entsprechender Indikation den Patienten für eine TIVA aufzuklären. Außer dem PONV-Score wurden bei der Wahl der Narkose auch patienten- und operationsspezifische Besonderheiten berücksichtigt (Operationen am Thorax, intrakranielle Eingriffe). Die Erfassung des perioperativen Risikos erfolgte durch die ASA-Klassifikation, welche von den Anästhesisten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs bestimmt wurde. Der CCI wurde nach ausgiebiger anamnestischer Eruiierung von Komorbiditäten bestimmt. Bei Vorhandensein von Tumoren unklarer Dignität wurde die histologische Aufbereitung nachträglich im Score berücksichtigt. Das Vorhandensein von Metastasen wurde ebenfalls anhand von Schnittbildern und/oder Tumorkonferenzen nachvollzogen und dementsprechend im CCI ergänzt.

5.5.2 Allgemeinanästhesie und Operation

Die Induktion der Allgemeinanästhesie erfolgte in beiden Studiengruppen in der Regel mit einem Propofol-Bolus. In der Gruppe S lag der initiale Propofol-Bolus im Median bei 170 mg [1. Quartil 142,5 mg; 3. Quartil 200 mg]. Die Allgemeinanästhesie in dieser Gruppe wurde mit dem volatilen Anästhetikum Sevofluran aufrechterhalten. Der Mittelwert der endtidal gemessenen Sevofluran-Konzentration während der Allgemeinanästhesie betrug 1,41 % [\pm 0,26 % Standardabweichung (SD)]. Die Verabreichung des Narkosegases erfolgte mittels Dräger Vapor® 2000, Beatmungsgerät Dräger Primus.

Der Median der kumulativen Propofol-Dosis in der Gruppe P betrug 841 mg [1. Quartil 558,15 mg; 3. Quartil 1321,06 mg]. Daraus ergibt sich im Median eine Propofol-Dosis von 5,41 mg/kg/h [1. Quartil 4,56 mg/kg/h; 3. Quartil 6,15 mg/kg/h]. Die intraoperative Verabreichung erfolgte körpergewichtsadaptiert über einen Perfusor. Die Dosierung der Narkosemittel zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie wurde anhand der klinischen Zeichen (Vitalparameter, Pupillenweite, klinische Indikatoren für Stress) gesteuert und in Fällen, wo die Möglichkeit zum EEG-Monitoring (MASIMO SedLine® oder MASIMO Root™) gegeben war, dieses zusätzlich angewendet. Der Einsatz von Muskelrelaxantien und Analgetika sowie PONV-Prophylaxe erfolgte gemäß klinikinterner SOP.

Die Dokumentation aller anästhesiologischen Maßnahmen und Medikamentengaben wurde in einem elektronischen Narkoseprotokoll (Programm: COPRA) erfasst. Dies ermöglichte eine sehr genaue Auswertung der Dosierung aller applizierten Medikamente. Nach Beenden der Operation und der Allgemeinanästhesie wurde der Patient gemäß SOP extubiert und anschließend spontanatmend und wach in den Aufwachraum bzw. auf die Intensivstation verlegt.

5.5.3 Tägliche Visiten

Das allererste Delirscreening wurde durch qualifiziertes Studienpersonal bereits eine halbe Stunde nach Aufnahme im Aufwachraum bzw. auf der Intensivstation durchgeführt. Im Intervall wurden ab der abendlichen Visite am Operationstag alle Patienten bis zum 7. postoperativen Tag bzw. bis zum Entlassungstag zweimal täglich visitiert. Alle Visiten zum Delirscreening wurden durch das Studienpersonal patientennah am Bett des Patienten durchgeführt und schriftlich im Case Report Form (CRF) dokumentiert. Inhalte der klinischen Visiten waren insbesondere das Delirscreening mit validierten Scores.

5.6 Statistik

Initial wurden die vorliegenden metrischen Daten in einem Histogramm hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Des Weiteren wurde die Schiefe evaluiert. Ein Betrag der Schiefe < 1 und eine annähernde Gauß-Verteilung im Histogramm wurden als Anhalt für eine Normalverteilung angesehen.

Bei hinreichender Normalverteilung erfolgte die Deskription als Mittelwert mit Standardabweichung ($MW \pm SD$). Bei unzureichender Normalverteilung metrischer Daten wurden diese als Median mit Quartilen angegeben (1. Quartil = Q1, 3. Quartil = Q3). Die Deskription kategorialer Variablen erfolgte mit absoluten und relativen Häufigkeiten.

Zum Vergleich von nicht normalverteilten metrischen Daten oder ordinalen Variablen zwischen den Gruppen S & P wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Bei hinreichender Normalverteilung metrischer Daten wurde für diese Variablen der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde angewandt zur Analyse von kategoriellen Variablen zwischen den beiden unabhängigen Gruppen S & P.

Es erfolgten Regressionsanalysen mit der binären Variable POD (POD/kein POD) als abhängige Variable. Die unabhängigen Variablen waren entweder metrisch oder kategorial. Daher erfolgten binär logistische Regressionsanalysen. Die kategorialen Variablen wurden vor Integration in die Analysen dichotomisiert.

In univariablen Regressionsanalysen wurden zunächst einzelne Variablen hinsichtlich ihres Einflusses auf das primäre Endziel POD untersucht. Variablen, die sich in diesen Analysen als signifikant erwiesen, wurden in das multiple Regressionsmodell aufgenommen.

In diesem multiplen, logistischen Regressionsmodell wurde der Effekt der Aufrechterhaltung der Narkose (Sevofluran vs. Propofol) auf das Delir adjustiert für folgende, zuvor detektierte Confounder: Alter (in Jahren), Anästhesiedauer (in Minuten), ASA-Klassifikation (dichotomisiert als Klassifikation I-II und III-IV) und präoperativer MMSE-Score. Die Ergebnisse werden angegeben mit Odds Ratio (OR) und dem 95 % Konfidenzintervall (95 % KI).

Aufgrund des observatorischen Studiendesigns handelt es sich bei der statistischen Auswertung um eine rein explorative Datenanalyse. Die p-Werte haben somit keinen konfirmatorischen Charakter.

Bei allen o.g. statistischen Verfahren wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (zweiseitig) als signifikant betrachtet.

Die Durchführung der Analysen erfolgte in IBM SPSS Statistics, Version 24.

6 Ergebnisse

6.1 Demographische Daten

Das Durchschnittsalter in Gruppe S betrug 73 Jahre bei einem durchschnittlichen BMI von 27,3 kg/m². In der Gruppe P betrug das Durchschnittsalter 72,5 Jahre bei einem BMI-Mittelwert von 27 kg/m². Beim Vergleich dieser beiden Variablen gab es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (s. Tab. 2).

Im Gegensatz hierzu stehen die Charakteristika Größe, Gewicht und Geschlecht. In der Gruppe S sind 34,1 % weiblich, in der Gruppe P hingegen sind es 53,6 %. Der Mittelwert der Körpergröße der Patienten in Gruppe S beträgt 171,2 cm, in der Vergleichsgruppe sind es 168,1 cm. Bei dem Körpergewicht ist der Mittelwert der Gruppe S 80,1 kg, in der Gruppe P sind es 76,2 kg. Eine Analyse dieser drei demographischen Merkmale zeigt, dass diese Unterschiede statistisch signifikant sind (s. Tab. 2).

Die ASA-Klassifikation wurde dichotomisiert in ASA-Klassifikation I-II respektive III-IV. Der CCI wurde in 3 Kategorien eingeteilt: Score 0-2, Score 3-4 und Score 5-10. Die statistische Auswertung zeigte, dass es hinsichtlich präoperativ bestehender Komorbiditäten (gemessen am CCI) und dem perioperativen Risiko (ermittelt anhand der ASA-Klassifikation) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt.

Tabelle 2: Basischarakteristika der Patienten inkl. ASA-Klassifikation und CCI

^at-Test für unverbundene Stichproben, ^bChi-Quadrat-Test nach Pearson

	Gruppe S (n = 176)	Gruppe P (n = 110)	p-Wert
Alter [in Jahren], Mittelwert (± SD)	73 (± 5,2)	72,5 (± 5,2)	p = 0,482 ^a
Geschlecht, w in % (n)	34,1 % (60)	53,6 % (59)	p = 0,001^b
Größe [in cm], Mittelwert (± SD)	171,2 (± 9,9)	168,1 (± 9,4)	p = 0,009^a
Gewicht [in kg], Mittelwert (± SD)	80,1 (± 15,5)	76,2 (± 13,2)	p = 0,028^a
BMI [kg/m²], Mittelwert (± SD)	27,3 (± 4,8)	27 (± 4,3)	p = 0,510 ^a
ASA-Klassifikation I-II, % (n)	59,1 % (104)	64,5 % (71)	p = 0,357 ^b
ASA-Klassifikation III-IV, % (n)	40,9 % (72)	35,5 % (39)	
CCI 0-2, % (n)	71,6 % (126)	66,4 % (73)	p = 0,224 ^b
CCI 3-4, % (n)	18,2 % (32)	16,4 % (18)	
CCI 5-10, % (n)	10,2 % (18)	17,3 % (19)	

6.2 OP-Charakteristika

Die Anästhesiedauer ist in dieser Arbeit definiert als Beginn der Narkoseeinleitung bis zum Ende der Ausleitung. Gruppe S hatte hierbei signifikant längere Anästhesiedauern. Der Median betrug in dieser Gruppe 161 Minuten, in der Gruppe P lag der Median bei 119,50 Minuten (s. Tab. 3). Der Mann-Whitney-U-Test ergab für diese Zeiten einen p-Wert $< 0,001$. Somit unterscheiden sich die OP-Zeiten der Gruppen signifikant.

Es gibt relevante Unterschiede in der Häufigkeit der folgenden operierenden Fachrichtungen: Gruppe S hat prozentual deutlich mehr Operationen in den Fachbereichen Allgemeinchirurgie (25 % vs. 15,5 % in Gruppe P). Herz- und unfallchirurgische Operationen fanden ausschließlich in Gruppe S statt (absolute Anzahl der OPs beträgt hier 5).

Die Gruppe P hat hingegen in Relation zum Patientenkollektiv mehr Operationen im Fachbereich Gynäkologie. Operationen im Gebiet HNO und Augenheilkunde wurden ausschließlich mit einer TIVA durchgeführt (entsprechend Gruppe P).

Tabelle 3: Anästhesiedauer und Fachrichtungen der Operationen

^aMann-Whitney-U-Test, ^bChi-Quadrat-Test nach Pearson

	Gruppe S (n = 176)	Gruppe P (n = 110)	p-Wert
Anästhesiedauer [in Minuten], Median (Q1; Q3)	161 (116,25; 253)	119,50 (85,75; 206,50)	p < 0,001^a
Allgemeinchirurgie, % (n)	25 % (44)	15,5 % (17)	p < 0,001^b
Augenheilkunde, % (n)	0 % (0)	3,6 % (4)	
Dermatologie, % (n)	1,7 % (3)	1,8 % (2)	
Gynäkologie, % (n)	2,3 % (4)	10,9 % (12)	
Herzchirurgie, % (n)	1,1 % (2)	0 % (0)	
HNO, % (n)	0 % (0)	19,1 % (21)	
MKG, % (n)	6,3 % (11)	2,7 % (3)	
Neurochirurgie, % (n)	13,6 % (24)	7,3 % (8)	
Orthopädie, % (n)	29 % (51)	23,6 % (26)	
Unfallchirurgie, % (n)	1,7 % (3)	0 % (0)	
Urologie, % (n)	19,3 % (34)	15,5 % (17)	

6.3 Delirinzidenz

Bei den Patienten mit volatiler Anästhesie unter Sevofluran (Gruppe S) betrug die Inzidenz von POD 21 % (n = 37, s. Abb. 4). In der Vergleichsgruppe P, deren Allgemeinanästhesie mit Propofol aufrechterhalten wurde, konnte bei 19,1 % der Patienten ein POD detektiert werden (n = 21, s. Abb. 5). Insgesamt ergab sich somit für das gesamte Patientenkollektiv von 286 Patienten eine Delirinzidenz von 20,3 % (n = 58, s. Abb. 6). Eine Analyse mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab für diese Unterschiede in der Delirinzidenz zwischen Gruppe S und P einen p-Wert von 0,693 und somit keinen signifikanten Unterschied (s. Tab. 4).

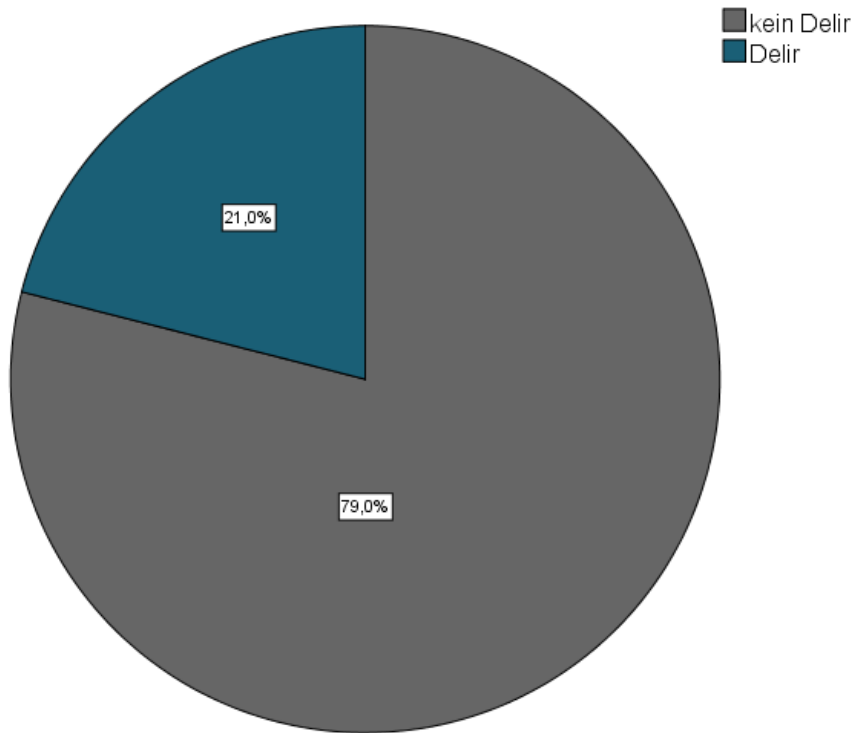


Abbildung 4: Prozentuale Delirinzidenz innerhalb der Gruppe S (n = 176)

37 von 176 Patienten hatten ein POD, somit liegt die relative Inzidenz bei 21 %.

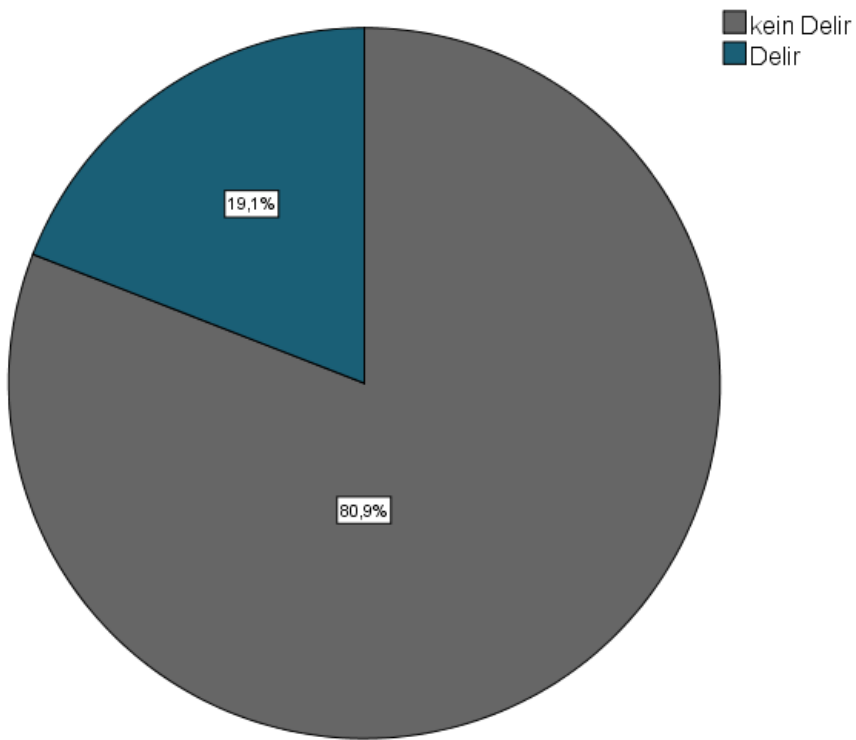


Abbildung 5: Prozentuale Delirinzidenz innerhalb der Gruppe P (n = 110)
 21 von 110 Patienten hatten ein POD, somit liegt die relative Inzidenz bei 19,1 %.

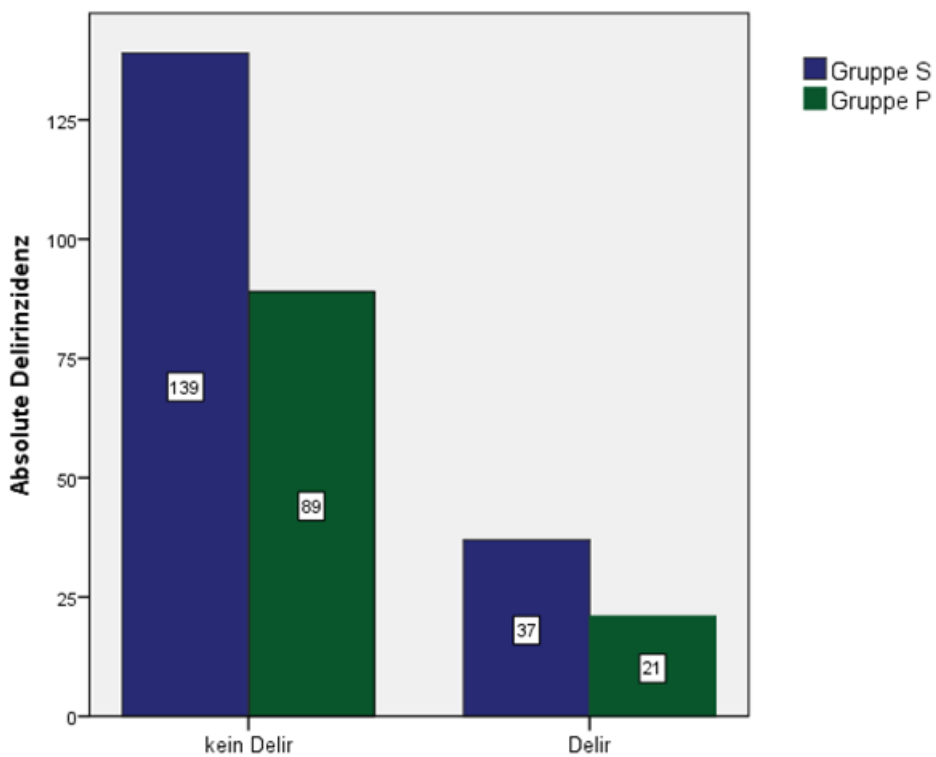


Abbildung 6: Absolute Delirinzidenz beider Gruppen
 In Gruppe S hatten 37 von 176 Patienten (21 %) ein POD, in Gruppe P waren es 21 von 110 (19,1 %).
 Die absolute Delirinzidenz beider Gruppen liegt somit bei 58 (20,3 %).

Tabelle 4: Prozentuale Inzidenz von POD innerhalb der jeweiligen Gruppe

^aChi-Quadrat-Test nach Pearson

	Gruppe S (n = 176)	Gruppe P (n = 110)	p-Wert
Delir, % (n)	21 % (37)	19,1 % (21)	p = 0,693 ^a

6.4 Univariable Regressionsanalysen

Es erfolgten zunächst univariable, binär logistische Regressionsanalysen von einzelnen Charakteristika, um mögliche Einflüsse auf das primäre Endziel POD (abhängige Variable) zu identifizieren (s. Tab. 5). Bei einem signifikanten Einfluss der jeweiligen Variable ($p < 0,05$) auf POD wurde diese anschließend zusätzlich zur dichotomisierten Variable „Aufrechterhaltung der Narkose“ (Sevofluran vs. Propofol) in das multiple Regressionsmodell integriert. Die ASA-Klassifikation wurde vor der Analyse dichotomisiert in Klassifikation I-II und III-IV. Die Variable Geschlecht ist ebenfalls dichotom (männlich/weiblich), alle anderen im Modell untersuchten Variablen sind metrisch.

Die Variablen BMI, Aufrechterhaltung der Narkose, Geschlecht, Gewicht und Größe zeigten in diesen univariablen Analysen keinen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable POD.

Von den untersuchten Daten zeigten sich folgende als signifikante Prädiktoren: Alter in Jahren (OR 1,069 [95 % KI 1,012-1,128], $p = 0,017$), Anästhesiedauer in Minuten (OR 1,008 [95 % KI 1,005-1,010], $p < 0,001$), ASA-Klassifikation (OR 3,338 [95 % KI 1,836-6,071], $p < 0,001$) und präoperativer MMSE-Score (OR 0,717 [95 % KI 0,591-0,870], $p = 0,001$).

Bei dem MMSE-Score zeigte sich somit eine negative Korrelation hinsichtlich der Risikoerhöhung von POD. Bei allen anderen identifizierten Prädiktoren herrschte eine positive Korrelation in Bezug zur Risikoerhöhung von POD. Diese Variablen wurden dementsprechend als mögliche Confounder in das multiple Regressionsmodell aufgenommen.

Tabelle 5: Univariable Analysen

Darstellung von einzelnen Variablen und deren jeweiliger Einfluss auf POD (zeilenweise). Die Angabe erfolgt mit Odds Ratio (OR) und dem 95 % Konfidenzintervall (95 % KI). Aufrechterhaltung der Narkose dichotom (TIVA mit Propofol vs. Volatile Anästhesie mit Sevofluran), ASA-Klassifikation dichotom (ASA I-II, ASA III-IV), Geschlecht dichotom (männlich/weiblich), alle restlichen Variablen sind metrisch. Abhängige Variable: POD.

	Regressions- koeffizient B	p-Wert	Nagelkerkes R-Quadrat	OR (95 % KI)
Alter [in Jahren]	0,066	0,017	0,031	1,069 (1,012-1,128)
Anästhesiedauer [in Minuten]	0,008	< 0,001	0,234	1,008 (1,005-1,010)
ASA-Klassifikation [I-II/III-IV]	1,205	< 0,001	0,087	3,338 (1,836-6,071)
BMI [kg/m²]	0,020	0,525	0,002	1,020 (0,959-1,085)
Aufrechterhaltung der Narkose [Sevofluran vs. Propofol]	0,121	0,693	0,001	1,128 (0,620-2,051)
Geschlecht [m/w]	-0,284	0,351	0,005	0,753 (0,415-1,367)
Gewicht [in kg]	0,003	0,733	0,001	1,003 (0,984-1,023)
Größe [in cm]	-0,005	0,727	0,001	0,995 (0,966-1,025)
MMSE-Score [präoperativ]	-0,333	0,001	0,061	0,717 (0,591-0,870)

6.5 Multiples logistisches Regressionsmodell

Um den Einfluss der Allgemeinanästhesie auf den primären Endpunkt POD ohne Confounder zu analysieren, wurde ein multiples, binär logistisches Regressionsmodell angewandt. Vor der Durchführung der binär logistischen Regression wurden potentielle Confounder durch univariable Analysen identifiziert, selektiert und folglich als unabhängige Variablen ins Modell integriert (s. Tab. 6).

Daher wurden die Anästhesiedauer (in Minuten), das Alter (in Jahren) und der präoperative MMSE-Score als metrische Variablen in das Modell aufgenommen. Die Variable ASA-Klassifikation wurde dichotomisiert (I-II/III-IV) als unabhängige Variable inkludiert. Die Aufrechterhaltung der Narkose ist als kategoriale Variable dichotomisiert in „TIVA mit Propofol“ (entsprechend Gruppe P) und „volatile Anästhesie mit Sevofluran“ (entsprechend Gruppe S).

Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zeigte einen p-Wert von $< 0,001$. Somit ist das Regressionsmodell insgesamt valide mit einer signifikanten Erklärungsgüte.

Bei Adjustierung für Störfaktoren ergab sich für die Aufrechterhaltung der Narkose (Sevofluran vs. Propofol) in diesem Modell ein p-Wert von 0,467 bei Odds Ratio von 0,771 (95 % KI 0,383-1,553). Somit hat die Aufrechterhaltung der Narkose auch nach Adjustierung keinen signifikanten Einfluss auf das POD.

Nagelkerkes R-Quadrat für diese Regression lag bei 0,337. Damit ist die Modellgüte als mittelgut zu bewerten.

Bei Berechnung der Effektstärke f von Cohen (d) ergibt sich bei o.g. R-Quadrat ein Wert von 0,71. Gemäß Cohen ist dieser Wert als starker Effekt zu werten (54).

Tabelle 6: Multiples logistisches Regressionsmodell

Die Angabe erfolgt mit Odds Ratio (OR) und dem 95 % Konfidenzintervall (95 % KI). Aufrechterhaltung der Narkose dichotom (TIVA mit Propofol vs. Volatile Anästhesie mit Sevofluran), ASA-Klassifikation dichotom (ASA I-II, ASA III-IV), alle restlichen Variablen sind metrisch. Abhängige Variable: POD. p-Wert des gesamten Regressionsmodells < 0,001. Nagelkerkes R-Quadrat = 0,337.

	Regressions- koeffizient B	p-Wert	OR (95 % KI)
Aufrechterhaltung der Narkose [Sevofluran vs. Propofol]	-0,260	0,467	0,771 (0,383-1,553)
Anästhesiedauer [in Minuten]	0,008	< 0,001	1,008 (1,005-1,011)
ASA-Klassifikation [I-II/III-IV]	1,041	0,003	2,832 (1,438-5,777)
Alter [in Jahren]	0,063	0,055	1,065 (0,999-1,135)
MMSE-Score [präoperativ]	-0,308	0,007	0,735 (0,588-0,918)

7 Diskussion

7.1 Hauptergebnisse

Das primäre Endziel dieser Arbeit war die postoperative Delirinzidenz bei Patienten nach Allgemeinanästhesie mit Sevofluran vs. Propofol. Die Hypothese war, dass Patienten mit volatiler Anästhesie mit dem Narkotikum Sevofluran eine höhere Inzidenz von POD aufweisen als jene Patienten, welche eine TIVA mit Propofol erhielten.

In der Gruppe S, deren Anästhesie mit Sevofluran aufrechterhalten wurde, waren 37 von 176 Patienten von POD betroffen (21 %). In der Gruppe P konnte bei 21 von insgesamt 110 Patienten ein POD detektiert werden (19,1 %). Die statistische Auswertung zeigte keine statistische Signifikanz ($p = 0,693$), weshalb in dieser Arbeit die o.g. Hypothese nicht aufrechterhalten werden konnte.

In univariablen Analysen zeigten folgende Prädiktoren eine signifikante Risikoerhöhung von POD: Alter, Anästhesiedauer, ASA-Klassifikation und präoperativer MMSE. Der MMSE zeigte hierbei eine negative Korrelation hinsichtlich der Risikoerhöhung von POD, bei den anderen Prädiktoren lag eine positive Korrelation vor.

In einer multiplen, logistischen Regressionsanalyse wurde für die o.g. Prädiktoren bzw. Confounder adjustiert. Durch diese Adjustierung sollte der Einfluss des gewählten Narkotikums zur Aufrechterhaltung der Anästhesie (Sevofluran vs. Propofol) auf POD ermittelt werden ohne Einwirkung dieser zuvor detektierten Störfaktoren. Auch hier konnte kein signifikanter Einfluss identifiziert werden (OR 0,771 [95 % KI 0,383-1,553], $p = 0,473$).

7.2 Limitationen

Screening von postoperativem Delir:

Als Screeninginstrument wurden für die Normalstation und für die Intensivstationen validierte Scores (Nu-DESC, CAM, CAM-ICU) verwendet. Die Screeninginstrumente weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität für POD auf. Alle Patienten wurden zu festgelegten Zeiten gemäß dem Studienprotokoll visitiert und erhielten das Delirscreening mit den validierten Scores. Folglich war die Erfassung von POD durch geschultes Personal auf das Zeitfenster der Visite beschränkt. Hatten Patienten außerhalb des Visitenzeitfensters Symptome eines POD, war die Dokumentation durch das Stationspersonal in der Patientenkurve nur teilweise abgebildet, weil auf den Normalstationen kein regelmäßiges Delirscreening stattfindet. In diesem Fall wurde die Patientenkurve nach Schlagwörtern wie Unruhe, Orientierungsstörungen,

Halluzinationen, gestörter Tag-Nacht-Rhythmus, Hypo- oder Hyperaktivität, Fremd- oder Selbstgefährdung etc. durchsucht. Diese Limitation der kontinuierlichen Abbildung von POD konnte dadurch abgemildert werden.

Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität der Screeninginstrumente für POD (Nu-DESC hat eine Sensitivität zwischen 32-95 % bei einer Spezifität bis maximal 87 % (13), bei dem CAM bzw. CAM-ICU beträgt die Sensitivität zwischen 28-43 % bei einer Spezifität von 98 % (13)) sind falsch positive oder falsch negative Messergebnisse nicht auszuschließen. Biomarker, die zur Validierung der Ergebnisse von Screeninginstrumenten dienen könnten, sind Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten.

Überdies wird die Aussagekraft dieser Arbeit limitiert durch die Einteilung der beiden Gruppen, welche nicht randomisiert erfolgt ist. Das Narkotikum wurde ausschließlich anhand der klinischen Faktoren bestimmt. Ein Argument für die TIVA war gemäß klinikinterner SOP der PONV-Score, welcher bereits einen Punkt für das weibliche Geschlecht vergibt. Weibliche Patienten sind häufiger von PONV betroffen und bilden aus diesem Grund auch einen größeren Anteil in der Gruppe P. In diesem Zusammenhang können auch die signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen hinsichtlich Größe und Gewicht betrachtet werden. Frauen sind statistisch gesehen von der Körpergröße kleiner und wiegen statistisch gesehen auch weniger als Männer. Des Weiteren wurden bei der Wahl der Anästhetika patientenbezogene und physiologische Aspekte berücksichtigt. Infolgedessen müssen Patienten für bestimmte Operationen, hierzu gehören insbesondere HNO und Augenheilkunde, eine TIVA bekommen. Meistens sind Eingriffe im HNO-Bereich und am Auge Operationen von kürzerer Dauer und geringerem Ausmaß. Aus den oben genannten Gründen wird nachvollziehbar, warum in der Gruppe P prozentual mehr Frauen vertreten sind, die Verteilung der operierenden Fachdisziplinen nicht gleichmäßig verteilt sind und insgesamt eine kürzere Anästhesiedauer in der Gruppe P zu verzeichnen ist.

7.3 Vergleich mit anderen Studien

Im Folgenden werden 3 andere Studien evaluiert, welche ebenfalls den Einfluss von Sevofluran vs. Propofol zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie untersuchten hinsichtlich der Risikoerhöhung von POD.

In einer Studie von Nishikawa et al. lag die Delirinzidenz der Sevofluran-Gruppe bei 0 % (0/25), in der Propofol-Gruppe betrug sie 16 % (4/25); statistisch zeigte sich jedoch keine Signifikanz (55). Limitiert wird die Aussage dieser Studie durch die geringe Fallzahl, den

Ausschluss von Patienten mit einer ASA-Klassifikation $> II$ und durch die Kombination mit einer perioperativen, periduralen Anästhesie (55).

In einer prospektiven Studie von Ishii et al. mit 59 Patienten hatten 26,7 % der Sevofluran-Gruppe und 6,9 % der Propofol-Gruppe ein POD (56). Für diesen Unterschied konnte in der statistischen Analyse eine Signifikanz detektiert werden (56). Limitationen dieser Studie sind der selektierte Umfang von OPs (Gastrektomie, Kolektomie oder Proktektomie), der Ausschluss von Patienten mit ASA-Klassifikation $> II$ und ein Screening von POD, welches lediglich mit dem CAM erfolgte (56).

Oh et al. haben retrospektiv 292 herzchirurgische Patienten hinsichtlich der Inzidenz von POD gescreent (57). Das Delirscreening erfolgte anhand der Kurvenvisite und weiteren Protokollierungen über die Patienten. Hierbei ergab sich in der Sevofluran-Gruppe eine Delirinzidenz von 13 %, in der Propofol-Gruppe betrug die Inzidenz 8 %, wobei diese Differenz sich nicht als signifikant erwies (57). Limitiert wird diese Studie einerseits durch ihr retrospektives Studiendesign und andererseits durch die Einschränkung der Einschlusskriterien hinsichtlich operativer Maßnahmen, da hier ausschließlich Koronararterienbypass-Operationen eingeschlossen wurden (57).

Resümierend betrachtet wird demnach nur in einer von diesen drei Studien ein signifikanter Einfluss des verwendeten Narkotikums zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie aufgezeigt, wobei hier die Narkose mit Sevofluran eine erhöhte Inzidenz von POD aufwies (56). Insgesamt zeigte sich eine Delirinzidenz von 8-16,8 % (55-57). Zu beachten sind hierbei jedoch die o.g. Limitationen der hier aufgeführten Studien.

In dieser Arbeit lag die Inzidenz von POD mit 21 % somit knapp über der Inzidenz der o.g. Studien. Wie in zwei der drei o.g. Studien konnte auch diese Arbeit keinen signifikanten Einfluss des Narkotikums hinsichtlich des Endpunktes POD detektieren.

In einer Cochrane Review aus dem Jahr 2018 wurde die volatile Anästhesie (mit Sevofluran, Isofluran oder Desfluran) verglichen mit einer Propofol-basierten Narkose, wobei zu den Endpunkten u.a. POD gehörte (46). Diese Übersichtsarbeit konnte keine eindeutige Aussage treffen bezüglich der unterschiedlichen Risikoerhöhung der jeweiligen Narkotika, da die inkludierten Studien ein hohes Maß an Limitationen und Bias hatten (46).

In den univariablen Regressionsanalysen dieser Arbeit konnten vier Variablen als signifikante Prädiktoren für POD detektiert werden. Zu diesen Variablen gehörte die OP-Dauer, deren Risikoerhöhung bezüglich POD bereits in anderen Studien beschrieben wurde (19, 23). Ebenfalls dazu gehörten präoperativ bestehende kognitive Beeinträchtigungen (gemessen

anhand des MMSE) und das perioperative Risiko (eingeteilt nach ASA-Klassifikation). Die Assoziation der ASA-Klassifikation und des MMSE mit POD ist auch bereits in anderen Studien bestätigt worden, wobei eine erhöhte ASA-Klassifikation und ein erniedrigter MMSE hier das POD-Risiko erhöhen (25, 58).

Ein weiterer Prädiktor laut der Regressionsanalyse ist das Alter, wobei fortgeschrittenes Alter mit einer Risikoerhöhung von POD assoziiert ist. Diese Korrelation wird von einer Meta-Studie unterstützt (25); die DAS-Leitlinie 2015 konstatiert jedoch keine ausreichende Evidenz für diese oft postulierte Korrelation (14).

7.4 Perspektiven

Laut dem statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 der Anteil von ≥ 65 -jährigen Menschen an der deutschen Gesamtbevölkerung 21 % (59). Im gleichen Jahr belief sich der Anteil dieser Bevölkerungsgruppe an operativen Eingriffen hingegen auf 42,6 %, wobei sie laut mehreren Studien eine erhöhte Vulnerabilität für das Auftreten von Delir haben könnten (26, 28, 60, 61). Zudem haben sie ein erhöhtes Risiko für das hypoaktive Delir, welches einerseits öfter verkannt wird und andererseits eine signifikant erhöhte 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu den anderen beiden Subtypen hat (11, 62). Obwohl es evidenzbasierte Therapiemöglichkeiten des Delirs gibt, sollte das Auftreten möglichst vermieden werden, da auch ein therapiertes Delir zu kognitiven und funktionellen Einschränkungen führt, welche sowohl das Individuum, als auch das sozioökonomische Gesundheitssystem belasten (13, 50-52, 63).

Die DAS-Leitlinie empfiehlt für die ITS nicht-pharmakologische Präventionsmaßnahmen, wie z.B. eine frühe Mobilisation und die Erhaltung des circadianen Rhythmus (14).

Zudem empfehlen diese Leitlinien die Implementierung des Delirscreenings auf der ITS (Grade of Recommendation A) mit validierten Scores (14). Ein regelmäßiges Delirscreening mit validierten Scores ist derzeit auf wenigen Normal- und Intensivstationen der Fall. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen aber, dass gerade in der frühen perioperativen Phase und auch darüber hinaus bis zum postoperativen Tag 7 die Inzidenz für ein postoperatives Delir sehr hoch ist. Daher sollte eine Implementierung des Delirscreenings auf allen normalen und intensivmedizinischen Stationen flächendeckend umgesetzt werden. Dazu gehört auch die Umsetzung eines Konzeptes zur Schulung von medizinischem Personal der Normalstation, damit Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung des Delirs, aber auch das Delirscreening konsequent angewendet werden.

Eine mögliche pharmakologische Präventionsmaßnahme könnte der Einsatz von Ketamin in der Narkoseeinleitung sein. In einer Studie von Hudetz et al. hatten die Patienten mit Ketamin (0,5 mg/kg IV) zur Einleitung eine postoperative Delirinzidenz von 3 %, wohingegen die Patienten mit Placebo eine Inzidenz von 31 % aufwiesen (64). Das Patientenkollektiv bestand hier aus 58 kardiochirurgischen Patienten, daher sollten zur weiteren Validierung dieses Effektes multizentrische Studien mit einem breiteren Patientenkollektiv durchgeführt werden. Des Weiteren konnte in einer multizentrischen Studie die nächtliche Applikation von Dexmedetomidin das Risiko für das Auftreten von POD auf der ITS senken (65).

Eine vielversprechende Perspektive in der Delirforschung ist die Ermittlung der intraoperativen Sedierungstiefe mittels Frontal-EEG-Monitoring. Die Sedierungstiefe wird hierbei mittels Bispectral Index (BIS) angegeben. Der BIS wird aus dem EEG ermittelt und als numerischer Wert zwischen 0 bis 100 ausgegeben, wobei 0 mit komplett fehlender Hirnaktivität und 100 mit einem adäquat wachen Patienten gleichzusetzen ist (bei Annahme eines korrekt gemessenen BIS ohne Störfaktoren). Chan et al. haben festgestellt, dass eine BIS-kontrollierte Narkose mit Zielwert 40-60 zu einer signifikant geringeren Rate von POD führt: 15,6 % im Vergleich zu 24,1 % in der Vergleichsgruppe ohne BIS-Kontrolle (66). Radtke et al. konnten den Einfluss des BIS auf das Delir bestätigen; zusätzlich wurde hier dargelegt, dass der prozentuale Anteil an BIS-Episoden < 20 eine positive Korrelation zur Inzidenz vom POD hat (67). In den ESA-Guidelines 2017 wird das Monitoring der Narkosetiefe zur Delirprävention bereits empfohlen (Grade of Recommendation: A (13)).

Abschließend sollte man auch eine Implementierung eines Delir-Scores in das präoperative Narkosegespräch erwägen. Ähnlich dem PONV-Score könnte man hier anhand bekannter Prädiktoren eine Risikostratifizierung vornehmen um Hochrisikopatienten zu identifizieren. Evidenzbasierte und konsensbasierte Präventionsmaßnahmen sind im Delirmanagement obligat und müssen bei allen Patienten durchgeführt werden. Nur so besteht die Möglichkeit ein POD frühzeitig zu diagnostizieren und rechtzeitig zu therapieren, damit die Inzidenzrate des POD und die damit einhergehenden Komplikationen langfristig reduziert werden können. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Anwendung von Scores mit prädiktiver Aussagekraft für ein POD in der Praxis nur mit Einschränkungen anwendbar (68).

In zukünftigen Studien zu POD ist es wichtig, validierte Scores zur präoperativen Risikoeinschätzung von POD zu etablieren, damit bei betroffenen Patienten der Behandlungspfad an das Risiko angepasst und optimiert werden kann.

8 Literaturverzeichnis

1. Association AP K. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5 (R)): Amer Psychiatric Pub Inc 2013.
2. Jeong YM, Lee E, Kim KI, Chung JE, In Park H, Lee BK, Gwak HS. Association of pre-operative medication use with post-operative delirium in surgical oncology patients receiving comprehensive geriatric assessment. *BMC Geriatr.* 2016;16:134.
3. Harasawa N, Mizuno T. A novel scale predicting postoperative delirium (POD) in patients undergoing cerebrovascular surgery. *Archives of gerontology and geriatrics.* 2014;59(2):264-71.
4. Saporito A, Sturini E. Incidence of postoperative delirium is high even in a population without known risk factors. *Journal of anesthesia.* 2014;28(2):198-201.
5. 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.
6. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Jr., Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma.* 2008;65(1):34-41.
7. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *Journal of psychosomatic research.* 2011;71(6):395-403.
8. van Eijk MM, van Marum RJ, Klijn IA, de Wit N, Kesecioglu J, Slooter AJ. Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical care medicine.* 2009;37(6):1881-5.
9. 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.
10. O'Keefe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age and ageing.* 1999;28(2):115-9.
11. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2006;54(3):479-84.
12. Grover S, Sharma A, Aggarwal M, Mattoo SK, Chakrabarti S, Malhotra S, Avasthi A, Kulhara P, Basu D. Comparison of symptoms of delirium across various motoric subtypes. *Psychiatry and clinical neurosciences.* 2014;68(4):283-91.
13. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European journal of anaesthesiology.* 2017;34(4):192-214.
14. Müller A, Weiß B, Spies CD, Leitliniengruppe S, Ralf B, Andreas B, Rolf B, Stephan B, Hartmut B, Peter D, Süha D, Ingolf E, Rahel E, Verena E, Ingo F, Stephan F, Andreas F, Lars G, Bernhard G, Wolfgang H, Irene H, Hans-Jürgen H, Johannes H, Ralf H, Uwe J, Christine J, Kristin KM, Paul K, Stefan K, Matthias K, Matthias K, Andreas M, Anika M, Maritta O, Christian P, Bernd R, Michael S, Rainhild S, Peter S, Monika S, Reinhard S, Jens S, Stefan S, Gerhard S, Claudia S, Robert S, Uwe T, Peter T, Michael T, Frank W, Christian W, Björn W, Guido W. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement – Die neue S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015). *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2015;50(11/12):698-703.

15. 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.
16. Martins S, Paiva JA, Simoes MR, Fernandes L. Delirium in elderly patients: association with educational attainment. *Acta neuropsychiatrica*. 2017;29(2):95-101.
17. Ghoneim MM, O'Hara MW. Depression and postoperative complications: an overview. *BMC surgery*. 2016;16:5.
18. McAvay GJ, Van Ness PH, Bogardus ST, Jr., Zhang Y, Leslie DL, Leo-Summers LS, Inouye SK. Depressive symptoms and the risk of incident delirium in older hospitalized adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(5):684-91.
19. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Annals of surgery*. 2009;249(1):173-8.
20. Liang CK, Chu CL, Chou MY, Lin YT, Lu T, Hsu CJ, Lam HC, Chen LK. Developing a Prediction Model for Post-Operative Delirium and Long-Term Outcomes Among Older Patients Receiving Elective Orthopedic Surgery: A Prospective Cohort Study in Taiwan. *Rejuvenation research*. 2015;18(4):347-55.
21. GOLDENBERG G, KISELEV P, BHARATHAN T, BACCASH E, GILL L, MADHAV V, DHILLON P, THAKUR C. Predicting post-operative delirium in elderly patients undergoing surgery for hip fracture. *Psychogeriatrics*. 2006;6(2):43-8.
22. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *The American journal of medicine*. 1998;105(5):380-4.
23. Wang J, Li Z, Yu Y, Li B, Shao G, Wang Q. Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery. *Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*. 2015;7(4):375-82.
24. Hasegawa T, Saito I, Takeda D, Iwata E, Yonezawa N, Kakei Y, Sakakibara A, Akashi M, Minamikawa T, Komori T. Risk factors associated with postoperative delirium after surgery for oral cancer. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2015;43(7):1094-8.
25. Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *The British journal of surgery*. 2016;103(2):e21-8.
26. Raats JW, van Eijnsden WA, Crolla RM, Steyerberg EW, van der Laan L. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PloS one*. 2015;10(8):e0136071.
27. Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British journal of anaesthesia*. 1996;77(2):217-22.
28. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *General hospital psychiatry*. 2001;23(2):84-9.
29. Egberts A, van der Craats ST, van Wijk MD, Alkilabe S, van den Bemt P, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic drug exposure is associated with delirium and postdischarge institutionalization in acutely ill hospitalized older patients. *Pharmacology research & perspectives*. 2017;5(3):e00310.
30. Katznelson R, Djaiani G, Mitsakakis N, Lindsay TF, Tait G, Friedman Z, Wasowicz M, Beattie WS. Delirium following vascular surgery: increased incidence with preoperative

- β -blocker administration. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2009;56(11):793.
31. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-6.
 32. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *European journal of anaesthesiology*. 2011;28(9):628-36.
 33. Pierre S, Whelan R. Nausea and vomiting after surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2013;13(1):28-32.
 34. Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*. 1999;91(3):693-700.
 35. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramer MR. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia and analgesia*. 2014;118(1):85-113.
 36. Skolnik A, Gan TJ. Update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Current opinion in anaesthesiology*. 2014;27(6):605-9.
 37. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, Pape M, Stegemann U, Kellermann K, Hollweck R, Hutzler P, Kochs E. Influence of propofol on neuronal damage and apoptotic factors after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats: a long-term observation. *Anesthesiology*. 2004;101(4):912-7.
 38. Gelb AW, Bayona NA, Wilson JX, Cechetto DF. Propofol anesthesia compared to awake reduces infarct size in rats. *Anesthesiology*. 2002;96(5):1183-90.
 39. Tian Y, Guo S, Guo Y, Jian L. Anesthetic Propofol Attenuates Apoptosis, Abeta Accumulation, and Inflammation Induced by Sevoflurane Through NF-kappaB Pathway in Human Neuroglioma Cells. *Cellular and molecular neurobiology*. 2015;35(6):891-8.
 40. Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Xia W, Marcantonio ER, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE, Xie Z. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Archives of neurology*. 2009;66(5):620-31.
 41. Shen X, Dong Y, Xu Z, Wang H, Miao C, Soriano SG, Sun D, Baxter MG, Zhang Y, Xie Z. Selective anesthesia-induced neuroinflammation in developing mouse brain and cognitive impairment. *Anesthesiology*. 2013;118(3):502-15.
 42. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222.
 43. Capri M, Yani SL, Chattat R, Fortuna D, Bucci L, Lanzarini C, Morsiani C, Catena F, Ansaloni L, Adversi M, Melotti MR, Di Nino G, Franceschi C. Pre-Operative, High-IL-6 Blood Level is a Risk Factor of Post-Operative Delirium Onset in Old Patients. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:173.
 44. Cape E, Hall RJ, van Munster BC, de Vries A, Howie SE, Pearson A, Middleton SD, Gillies F, Armstrong IR, White TO, Cunningham C, de Rooij SE, MacLulich AM. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: a role for interleukin-1beta in delirium after hip fracture. *Journal of psychosomatic research*. 2014;77(3):219-25.
 45. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. The immunology of delirium. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):72-8.
 46. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, Smith AF. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative

cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;8:Cd012317.

47. Koster S, Hensens AG, van der Palen J. The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;87(5):1469-74.
48. Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992;40(6):601-6.
49. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2001;165(5):575-83.
50. Bickel H, Grading R, Kochs E, Forstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008;26(1):26-31.
51. Zakriya K, Sieber FE, Christmas C, Wenz JF, Sr., Franckowiak S. Brief postoperative delirium in hip fracture patients affects functional outcome at three months. *Anesthesia and analgesia*. 2004;98(6):1798-802, table of contents.
52. Mangusan RF, Hooper V, Denslow SA, Travis L. Outcomes associated with postoperative delirium after cardiac surgery. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2015;24(2):156-63.
53. Dubljanin-Raspopovic E, Markovic Denic L, Marinkovic J, Grajic M, Tomanovic Vujadinovic S, Bumbasirevic M. Use of early indicators in rehabilitation process to predict one-year mortality in elderly hip fracture patients. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy*. 2012;22(6):661-7.
54. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *Journal of experimental psychology General*. 2012;141(1):2-18.
55. Nishikawa K, Nakayama M, Omote K, Namiki A. Recovery characteristics and post-operative delirium after long-duration laparoscope-assisted surgery in elderly patients: propofol-based vs. sevoflurane-based anesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2004;48(2):162-8.
56. Ishii K, Makita T, Yamashita H, Matsunaga S, Akiyama D, Toba K, Hara K, Sumikawa K, Hara T. Total intravenous anesthesia with propofol is associated with a lower rate of postoperative delirium in comparison with sevoflurane anesthesia in elderly patients. *Journal of clinical anesthesia*. 2016;33:428-31.
57. Oh CS, Park S, Wan Hong S, Kang WS, Yoon TG, Kim SH. Postoperative Delirium in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting According to the Anesthetic Agent: A Retrospective Study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2017;31(6):1988-95.
58. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JH, Kappetein AP, Bogers AJ. Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(3):544-9.
59. Bevölkerung in Deutschland: Statistisches Bundesamt Deutschland; [updated 2019, accessed: 16.02.2020. Available from: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2017&a=20,65&v=2&g>.
60. Wang CG, Qin YF, Wan X, Song LC, Li ZJ, Li H. Incidence and risk factors of postoperative delirium in the elderly patients with hip fracture. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2018;13(1):186.

61. Statistisches Jahrbuch 2019: Gesundheit: Statistisches Bundesamt Deutschland; [updated 2019, accessed: 16.02.2020. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?__blob=publicationFile.
62. Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, Marcantonio ER. Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007;62(2):174-9.
63. Leslie DL, Inouye SK. The importance of delirium: economic and societal costs. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59 Suppl 2(Suppl 2):S241-3.
64. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, Warltier DC, Pagel PS. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009;23(5):651-7.
65. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(9):1147-56.
66. 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.
67. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger 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:i98-105.
68. Lindroth H, Bratzke L, Purvis S, Brown R, Coburn M, Mrkobrada M, Chan MTV, Davis DHJ, Pandharipande P, Carlsson CM, Sanders RD. Systematic review of prediction models for delirium in the older adult inpatient. *BMJ open*. 2018;8(4):e019223.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Firas Nosierat, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Propofol und Sevofluran auf die Inzidenz des postoperativen Delirs (POD) bei älteren Patienten nach elektiver chirurgischer Intervention in Allgemeinanästhesie“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

10 Lebenslauf

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

11 Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Claudia Spies für ihre konstruktiven Vorschläge, anregenden Diskussionen und für die Bereitstellung des Themas. Es war eine Bereicherung für unsere gesamte Arbeitsgruppe Frau Prof. Spies mit ihrer Expertise auf dem Gebiet des Delirs als Doktormutter zu haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin Frau Dr. Fatima Yürek, die sich stets Zeit genommen hat, mich bei jeglichen Problemen und Fragestellungen zu unterstützen. Durch ihre Kenntnisse, konstruktive Kritik und ihre anregenden Ideen hat sie dieser Arbeit maßgeblich den Weg geebnet.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Drittbetreuerin Frau Dr. Maria Heinrich bedanken für ihre pragmatischen Ratschläge und für die Organisation und Koordination von vielen Studienabläufen.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Farzad Nabavi für die komplikationslose und zügige Zusammenarbeit.

Überdies danke ich Frau Dr. Sophie Piper für die freundliche und effiziente Beratung.

Ein großes Dankeschön geht zudem an alle Studienärzte, Doktoranden und Psychologen des BioCog-Studienpersonals, insbesondere an Zdravka Bosančić.

Überdies möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die sich trotz ihrer Grunderkrankung und ihrer bevorstehenden Operation zu einer Studienteilnahme bereit erklärt haben.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich durchgehend unterstützt hat und mir stets Verständnis zeigte. Insbesondere möchte ich mich bei meinem Vater Rassim Nosierat bedanken, der mir stets als Vorbild und moralische Unterstützung diente, und der mir vieles in meinem Leben erst ermöglicht hat.