

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

DISSERTATION

**Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf die
Entwicklung einer perioperativen Muskelschwäche**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sophia Kuenz
aus Zell am See

Datum der Promotion: 17.09.2021

Vorwort

Präliminäre Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf dem EUROANAESTHESIA 2017, Genf, Schweiz und auf dem ESICM LIVES 2017, Wien, Österreich präsentiert.

Teile der hier vorliegenden Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens in folgender Originalarbeit publiziert:

Lachmann G*, Mörgeli R*, Kuenz S, Piper SK, Spies C, Kurpanik M, Weber-Carstens S, Wollersheim T; BIOCOC Consortium, „*Perioperatively Acquired Weakness*“, *Anesthesia & Analgesia*, Februar 2020 *Geteilte Erstautorenschaft

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Vorwort..... | 1 |
| Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 5 |
| 1. Einleitung..... | 11 |
| 1.1. Intensive Care Unit Acquired Weakness..... | 11 |
| 1.1.1. Klinisches Bild | 11 |
| 1.1.2. Pathophysiologie..... | 12 |
| 1.1.2.1. Critical Illness Polyneuropathie | 12 |
| 1.1.2.2. Critical Illness Myopathie | 13 |
| 1.1.3. Diagnostik..... | 13 |
| 1.1.3.1. Klinisches Assessment..... | 13 |
| 1.1.3.2. Elektrophysiologie..... | 14 |
| 1.1.3.3. Histologie..... | 15 |
| 1.2. Perioperative Hyperglykämie, Insulinresistenz und Muskelschwäche..... | 16 |
| 1.3. Die Bedeutung der Glukosevariabilität..... | 18 |
| 1.4. Zielsetzung der Arbeit..... | 20 |
| 2. Patienten und Methoden..... | 21 |
| 2.1. Studiendesign und Ethikstatement..... | 21 |
| 2.2. Patientenkollektiv und Einschlussbaum | 22 |
| 2.2.1. Einschlusskriterien | 23 |
| 2.2.2. Ausschlusskriterien | 23 |
| 2.3. Prä- und postoperative Testungen | 24 |
| 2.3.1. Verlauf der Messungen..... | 24 |
| 2.3.2. Functional Independence Measure | 24 |
| 2.3.3. Medical Research Council-Skala | 26 |

| | |
|--|----|
| 2.3.4. Handkraft..... | 27 |
| 2.3.5. Lungenfunktion..... | 27 |
| 2.3.6. Funktioneller Status | 27 |
| 2.4. Perioperative Daten | 28 |
| 2.5. Statistische Analyse..... | 28 |
| 3. Ergebnisse | 30 |
| 3.1. Patientencharakteristika | 30 |
| 3.2. Postoperative Muskelschwäche | 32 |
| 3.2.1. Handkraft und MRC-Score | 32 |
| 3.2.2. Respiratorische Muskelkraft | 36 |
| 3.4. Funktionelles Outcome | 39 |
| 4. Diskussion | 41 |
| 4.1. Hauptergebnisse | 41 |
| 4.2. Vergleich mit anderen Studien | 41 |
| 4.2.1. Perioperatively Acquired Weakness..... | 41 |
| 4.2.2. Einfluss der perioperativen Muskelschwäche auf das funktionelle Outcome | 43 |
| 4.2.3. Einfluss der Glukoseparameter auf die perioperative Muskelschwäche..... | 44 |
| 4.3. Limitationen | 45 |
| 5. Zusammenfassung und Perspektiven | 46 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 47 |
| 7. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung..... | 55 |
| 8. Lebenslauf..... | 57 |
| 9. Publikationsliste | 58 |
| 10. Danksagung | 59 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Einschlussbaum | 22 |
| Abbildung 2: Handkraftmessung von 59 Patienten im Verlauf..... | 33 |
| Abbildung 3: MRC-Summenscore von 59 Patienten im Verlauf | 33 |
| Abbildung 4: Verlauf der Handkraftmessungen | 35 |
| Abbildung 5: Verlauf der MRC-Messungen | 35 |
| Abbildung 6: Respiratorische Muskelkraft repräsentiert als VC und FEV1 | 37 |
| Abbildung 7: Streudiagramm..... | 38 |
| Abbildung 8: Funktionelle Scores..... | 40 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Zeitpunkte und Verlauf der Messungen | 24 |
| Tabelle 2: FIM – Motorische und Kognitive Items | 25 |
| Tabelle 3: Getestete Muskelgruppen und MRC-Skala | 26 |
| Tabelle 4: Patientencharakteristika und intraoperative Daten..... | 30 |
| Tabelle 5: Patientencharakteristika und intraoperative Daten der Subgruppe | 36 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AWR | Aufwachraum |
| BioCog | Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BI | Barthel Index |
| BMI | Body Mass Index |
| CIM | Critical Illness Myopathie |
| CIP | Critical Illness Polyneuropathie |
| cm H ₂ O | Zentimeter Wassersäule |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| CRF | Case Report Form |
| cMAP | compound Muscle Action Potential |
| dmCMAP | direct muscle Compound Muscle Action Potential |
| DM | Diabetes mellitus |
| DMS | Direkte Muskelstimulation |
| et al. | et alii, et aliae |
| FEV1 | Forced Expiratory Volume in one second / Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde = Einsekundenkapazität |
| FIM | Functional Independence Measure |
| GLUT-4 | Glukosetransporter Typ 4 |
| HGS | Hand grip strength |
| IADL | Instrumental Activities of Daily Living / Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens |
| ICU | Intensive Care Unit |
| ICUAW | Intensive Care Unit Acquired Weakness |
| i. e. | id est |

| | |
|---------------|---|
| IL-1 | Interleukin-1 |
| IL-6 | Interleukin-6 |
| IMC | Intermediate Care Unit |
| ITS | Intensivstation |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| KH | Krankenhaus |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| mg/dl | Milligramm pro Deziliter |
| MMSE | Mini Mental State Examination |
| MOF | Multi Organ Failure |
| MRC | Medical Research Council |
| n | Patientenanzahl |
| neCMAP | nerve elicited Compound Muscle Action Potential |
| PACU | Post Anesthesia Care Unit |
| PEEP | Positive Endexpiratory Pressure |
| POAW | Perioperatively Acquired Weakness / perioperativ erworbene Muskelschwäche |
| POD | postoperative day / postoperativer Tag |
| SIRS | Systemic Inflammatory Response Syndrome |
| SNAP | Sensory Nerve Action Potential |
| SOP | Standard Operating Procedures |
| Tab. | Tabelle |
| TGC | Tight glyceimic control |
| TIVA | Total intravenöse Anästhesie |
| TNF- α | Tumornekrosefaktor Alpha |
| TUG | Timed up and Go Test |
| VC | Vital capacity / Vitalkapazität |

Abstract

Background: Intensive Care Unit (ICU) Acquired Weakness (ICUAW) is a frequent complication in critically ill patients, which develops early during ICU stay and is associated with increased morbidity and mortality. It often leads to prolonged weaning, ICU and hospital stay and reduced quality of life. However, muscle weakness during the perioperative period has not yet been thoroughly investigated. Hyperglycemia is a confirmed risk factor for ICUAW and frequently occurs perioperatively. Increased glucose variability has also been associated with a higher risk of hospital mortality in critically ill patients. Our aim was to investigate whether clinically measurable muscle weakness and functional decline occurs perioperatively and if so, how glucose variability has an impact on it.

Methods: 89 patients ≥ 65 years enrolled in a prospective, observational substudy of the BioCog study undergoing elective surgery of ≥ 60 minutes were assessed for hand grip strength (HGS) preoperatively until a 3-month follow-up. Indicators of physical function and daily activities i. e. Barthel index (BI), Functional Independence Measure (FIM), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), and Timed Up and Go (TUG) test were assessed preoperatively until a 3-month follow-up. Blood glucose was measured every 20 minutes throughout the procedure via arterial blood gas analyses. Glucose variability by standard deviation was calculated. We excluded patients with ICU stay of ≥ 72 h and ICUAW and analyzed 59 patients. Of these, 14 patients received a bedside spirometry for testing of pulmonary function. Decrease or increase of HGS, vital capacity (VC) and Forced Expiratory Volume in one second (FEV1) was defined as relative change between pre- and postoperative measurements. We used nonparametric tests for exploratory statistical comparisons.

Results: HGS was significantly reduced on the first postoperative day (POD1) by 16.4% ($p < 0.001$). Postoperative pulmonary function also significantly decreased by 13.1% for VC ($p = 0.022$) and 12.6% for FEV1 ($p = 0.001$). HGS remained significantly reduced at hospital discharge ($p = 0.016$) and at the 3-month follow-up ($p = 0.012$). Glucose variability showed no statistically significant impact on muscle weakness. IADL ($p < 0.001$) and FIM ($p < 0.001$) were decreased at hospital discharge, while IADL remained decreased at the 3-month follow-up ($p = 0.026$).

Conclusion: HGS, functional status and pulmonary function were deteriorated on POD1 whereas glucose variability showed no significant impact. Perioperatively Acquired Weakness (POAW) occurred independently from ICUAW, was still present at the 3-month follow-up and is associated with primarily short-term functional impairment. Further studies should focus on pathophysiological mechanisms and identify risk factors in order to establish preventive strategies and therapeutic approaches.

Zusammenfassung

Einleitung: Die Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW) ist eine relevante Komorbidität bei kritisch kranken Patienten, welche sich bereits zu Beginn des intensivstationären (ITS) Aufenthalts manifestiert und mit erhöhter Morbidität und Letalität, Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist. Ob eine Muskelschwäche bereits perioperativ auftritt, wurde bislang nicht ausreichend untersucht. Hyperglykämien treten häufig im perioperativen Setting auf und sind ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer ICUAW. Weiters ist eine erhöhte Glukosevariabilität mit einer höheren Krankenhaus- und ITS-Sterblichkeit assoziiert. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung, ob sich bereits perioperativ eine klinisch messbare Muskelschwäche entwickelt, welchen Einfluss die intraoperative Glukosevariabilität darauf hat und inwiefern das funktionelle Outcome der Patienten dadurch kompromittiert ist.

Methodik: Im Rahmen einer Substudie der multizentrischen, prospektiven Observationsstudie BioCog (EA2/092/14) wurden 89 Patienten ≥ 65 Jahre, welche sich einer elektiven Operation (OP) von ≥ 60 Minuten unterzogen haben, in unsere Studie eingeschlossen. Die Muskelkraft wurde mittels Handkraftdynamometer präoperativ, am ersten postoperativen Tag (POD1), bei ITS-Entlassung, bei Krankenhauserlassung sowie 3 Monate nach erfolgter OP erhoben. Mittels intraoperativer arterieller Blutgasanalysen (BGA) wurde in 20-minütigen Abständen der Glukosewert bestimmt. Nach Ausschluss von Patienten mit einem ITS-Aufenthalt über 72 Stunden und diagnostizierter ICUAW wurden 59 Patienten analysiert. Davon erhielten 14 Patienten zusätzlich prä- und postoperativ eine bettseitige Spirometrie. Items zum funktionellen Outcome wie Barthel-Index (BI), Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL), Timed up and go-Test (TUG) und der Functional Independence Measure-Fragebogen (FIM) wurden prä- und postoperativ evaluiert. Zu- oder Abnahme der Handkraft, der Vitalkapazität (VC) und der Einsekundenkapazität (FEV1) wurde als relative Änderung der prä- und postoperativen Messungen definiert. Für die explorative statistische Auswertung kamen nicht parametrische Tests zur Anwendung.

Ergebnisse: An POD1 zeigte sich ein signifikanter Handkraftverlust von 16,4 % ($p < 0,001$). Die Handkraft blieb bei Krankenhauserlassung ($p = 0,016$) bis hin zum dreimonatigen Follow-up signifikant verringert ($p = 0,012$). Auch die postoperativen

Lungenfunktionsparameter waren signifikant erniedrigt mit 13,1 % für VC ($p = 0,022$) und 12,6 % für FEV1 ($p = 0,001$). Die Glukoseparameter zeigten keinen signifikanten Einfluss auf eine Muskelschwäche. Bei Krankenhausentlassung waren die IADL ($p < 0,001$) und FIM ($p < 0,001$) signifikant verringert, IADL blieben bis zum dreimonatigen Follow-up signifikant vermindert ($p = 0,026$).

Zusammenfassung: An POD1 konnte eine Schwäche der Atem- und Extremitätenmuskulatur festgestellt werden, wobei die intraoperative Glukosevariabilität keinen signifikanten Einfluss zeigte. Die perioperativ erworbene Muskelschwäche (POAW) trat unabhängig von einer ICUAW auf, bestand bis zum dreimonatigen Follow-up und ist mit zumindest kurzzeitiger funktioneller Einschränkung assoziiert. Folgestudien sollten sich auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen fokussieren und darauf basierend, präventive Strategien und Therapieprinzipien erarbeiten.

1. Einleitung

1.1. Intensive Care Unit Acquired Weakness

Die Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW) ist eine häufige und schwere Komorbidität bei Patienten auf der ITS. Die Inzidenz der ICUAW ist abhängig von der untersuchten Patientenpopulation, vom Untersuchungszeitpunkt sowie der Untersuchungsmethode. In einem systematischen Review von 2015 zeigten Appelton et al. eine Inzidenz der ICUAW von 40% bei Patienten, die länger als sieben Tage beatmet waren. Je nach diagnostischer Methode variierte die Inzidenz von 32% (klinisch diagnostiziert) bis hin zu 47% (elektrophysiologisch diagnostiziert) [1].

Das Krankheitsbild umfasst eine generalisierte Muskelschwäche der Extremitäten- und Atemmuskulatur, wobei die Ausprägung der Schwäche von einer schlaffen Parese bis hin zur Tetraplegie reichen kann [2]. Bekannt ist, dass sich die ICUAW bereits zu Beginn des ITS-Aufenthalts manifestiert [3] und mit einer erhöhten Morbidität und Letalität assoziiert ist [4, 5].

Da aufgrund der Schwäche der Atemmuskulatur auch das Weaning erschwert ist, sind die Folgen meist eine längere Beatmungsdauer sowie ein längerer Krankenhausaufenthalt [6, 7]. Neben den ökonomischen Folgen begünstigt die längere Liegedauer wiederum weitere Komplikationen wie Infektionen, tiefe Venenthrombosen, Pneumonien und Lungenarterienembolien [8].

Die ICUAW hat nicht nur maßgeblichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und den Genesungsprozess, sondern auch auf das Langzeitoutcome der Patienten. Follow-up-Studien zeigen, dass eine anhaltende muskuläre Schwäche nach Entlassung zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität beiträgt, die Rehabilitation beeinträchtigt sowie zu einer erhöhten 1-Jahres-Sterblichkeit führt [5, 9, 10].

1.1.1. Klinisches Bild

Die klinisch festgestellte Muskelschwäche definiert die ICUAW als Übergriff verschiedener Entitäten. Es können je nach elektrophysiologischen/histologischen Befunden eine „Critical Illness Polyneuropathy“ (CIP), eine „Critical Illness Myopathy“ (CIM) oder auch beide Entitäten zusammen vorliegen, was folglich als „Critical Illness Neuromyopathy“ (CINM) bezeichnet wird [11]. Eine exakte Unterteilung gelingt nicht immer eindeutig, da kein etablierter und einheitlicher diagnostischer Standard definiert ist und die Krankheitsbilder häufig koexistieren. Die CIP bezeichnet eine distale sensorisch-

motorische Polyneuropathie, die CIM beschreibt eine primäre Myopathie, welche nicht sekundär aus muskulärer Denervierung resultiert [12, 13]. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit einer generalisierten, symmetrischen Muskelschwäche. Es sind sowohl die peripheren Muskeln als auch die Atemmuskulatur betroffen, was sich meistens in einer erschwerten Entwöhnung vom Respirator zeigt. Die kranialen Hirnnerven bleiben häufig ausgespart, somit ist die Gesichtsmuskulatur nur selten affiziert. Bei einer vorliegenden CIP können neben der Kraftminderung auch sensorische Symptome wie Therm- und Pallhypästhesie oder Hypalgesie vorliegen [12, 14]. Die Reflexe können bei beiden Krankheitsbildern abgeschwächt sein oder sogar fehlen [15].

1.1.2. Pathophysiologie

Die Mechanismen der Entstehung der ICUAW sind komplex und Gegenstand aktueller Forschung. Sowohl funktionale als auch strukturelle Veränderungen im Skelettmuskel und in den Nerven spielen eine zentrale Rolle [16]. Bereits identifizierte Risikofaktoren für die Entstehung einer ICUAW sind neben systemischer Inflammation (darunter subsummiert Sepsis, Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) und Multiple Organ Failure (MOF)) auch Immobilisation, Sedierung und Hyperglykämie [17, 18]. Die Applikation von Glukokortikoiden und Muskelrelaxanzien wird kontrovers diskutiert, ist aber in der Literatur ein häufig beschriebener Risikofaktor [16, 19].

1.1.2.1. Critical Illness Polyneuropathie

Erstmalig wurde die „Critical Illness Polyneuropathie“ 1984 von Bolton et al. beschrieben [14]. Sie untersuchten fünf kritisch kranke Patienten, welche im Rahmen des ITS-Aufenthalts eine sowohl sensorische als auch eine motorische Polyneuropathie mit konsekutiver Muskelschwäche entwickelten. Neben den klinischen Zeichen konnte eine Polyneuropathie auch histologisch und elektrophysiologisch nachgewiesen werden [14]. Der Pathomechanismus der axonalen Degeneration beruht auf mikrovaskulären Veränderungen im Endoneurium, hervorgerufen durch eine systemische Inflammation [17, 20]. Diese bedingt wiederum eine erhöhte vaskuläre Permeabilität, sodass neurotoxische Substanzen, wie proinflammatorische Zytokine und Glukose ins Interstitium übertreten und die Nervenenden direkt schädigen [20]. Das entstehende endoneurale Ödem führt möglicherweise zu einer geringeren Substratversorgung des Axons, was zusammen mit einer mitochondrialen Dysfunktion, unter anderem bedingt durch eine Hyperglykämie, schlussendlich zur Degeneration des Axons führt [15, 16, 21].

1.1.2.2. Critical Illness Myopathie

Auch die Pathogenese der CIM ist multifaktoriell und bis heute nicht hinreichend geklärt. Bekannt ist, dass es in der Phase einer kritischen Erkrankung zu einer gestörten Balance zwischen Proteinsynthese und -abbau kommt [22, 23]. Im Rahmen einer systemischen Entzündung kommt es zur verstärkten Aktivierung verschiedener proteolytischer Systeme und Mechanismen wie dem Ubiquitin-Proteasom System, Proteasen wie Caspasen und Calpain und zur Autophagie von spezifischen Proteinen [23]. Es konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen einer ICUAW bereits frühzeitig zu einem Abbau der schnellen Typ II Muskelfasern [22], insbesondere der dicken kontraktilen Myosinfilamente kommt [24, 25]. Im Gegensatz zum bei kritisch kranken Patienten ebenso bekannten „muscle wasting“ resultiert die Muskelschwäche bei einer CIM nicht nur aus einer Reduktion der Muskelmasse, sondern auch aus einem Verlust der Muskelkraft (Kraft pro Querschnittsfläche) [22, 25, 26].

Ein weiterer Erklärungsansatz der Muskelschwäche ist die sich während einer kritischen Erkrankung zunehmend entwickelnde Insulinresistenz. Diese hat eine verminderte Glukoseaufnahme sowie eine verminderte Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) zur Folge, was wiederum zu einer Dysfunktion der Mitochondrien und einer gesteigerten Produktion von freien Radikalen führt [20, 25, 26]. Oxidativer Stress und reduzierte Glukoseaufnahme verstärken den Proteinabbau weiterhin. Weber-Carstens et al. konnten bereits zeigen, dass eine eingeschränkte, insulinvermittelte Translokation von GLUT-4-Transportern an die Zellmembran bei CIM-Patienten besonders ausgeprägt ist und somit zu geringerer Energieversorgung der Muskelzellen führt [27].

1.1.3. Diagnostik

Die diagnostischen Methoden zur Diagnose und Klassifikation einer ICUAW beinhalten ein klinisches Assessment zur Quantifizierung der Muskelkraft, elektrophysiologische Testungen und histomorphologische Untersuchungen von Muskel- oder Nervengewebe [28].

1.1.3.1. Klinisches Assessment

Die Kraftmessung mittels Medical Research Council (MRC)-Skala stellt bei wachen und kooperativen Patienten eine einfache und praktische klinische Untersuchungsmethode dar. Dabei werden zwölf Muskelgruppen an je vier Extremitäten getestet und Werte von null (keine sicht- oder fühlbare Muskelkontraktion) bis fünf (normale Kraft) vergeben, wobei ein maximaler Summenscore von 60 erreicht werden kann. Liegt der erreichte Wert

unter 48, lässt sich klinisch eine ICUAW diagnostizieren [2]. Entwickelt und validiert wurde der Score ursprünglich 1991 für Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom [29].

Eine simplere Methode um die Muskelkraft zu testen, ist die Kraftmessung mittels Handkraftdynamometer, wobei die Handkraft in Kilogramm quantifiziert wird. Auch hier muss der Patient wach sein und kooperativ mitarbeiten, jedoch gestaltet sich die Untersuchung häufig einfacher als die Testung der zwölf Muskelgruppen mittels MRC-Skala [4]. Ein weiterer Vorteil der Handkraftmessung ist die genauere Darstellung der Veränderung der Muskelkraft über die Zeit. Gerade bei Patienten, die im MRC-Score einen größeren Wert als drei (Bewegung gegen die Schwerkraft möglich) erreichen, können die feinen Abstufungen mittels Handkraftmessung besser aufgezeigt und eine Muskelschwäche bereits früh während des ITS-Aufenthalts erkannt werden [30, 31]. Die Reproduzierbarkeit der beiden beschriebenen Methoden zur klinischen Evaluierung der Muskelkraft bei kritisch kranken Patienten wurde 2012 in einer Studie von Hermans et al. validiert [32].

1.1.3.2. Elektrophysiologie

Mittels elektrophysiologischer Methoden können auch analgosedierte, nicht kooperative Patienten untersucht werden, wobei die Differenzierung zwischen einer muskulären oder neuropathischen Ursache häufig erschwert ist [33]. Routinemäßig kommt unter anderem die Elektroneurographie – die Messung von Nervenleitgeschwindigkeiten mittels Oberflächen Elektroden sensibler und motorischer Nerven sowie deren Aktionspotenziale – zum Einsatz [15]. Bei motorischen Nervenfasern wird das Summenaktionspotenzial des aktivierten Muskels erfasst, das sogenannte „compound muscle action potential“ (cMAP). Aktionspotenziale sensibler Nervenfasern werden als „sensory nerve action potential“ (SNAP) bezeichnet. Bei einer axonalen Polyneuropathie wie der CIP ist die Nervenleitgeschwindigkeit wenig verändert bis normal, da die verbleibenden Nervenfasern von intakten Myelinscheiden umgeben sind. Pathologisch verändert sind die beschriebenen Aktionspotenziale, deren Amplitude kleiner wird, da weniger funktionell intakte Axone vorhanden sind und der Nerv weniger beziehungsweise nicht erregbar ist. [12, 33]. Bei der CIM zeigt sich ebenfalls eine Minderung der motorischen Summenaktionspotenziale, wobei die SNAPs weitgehend in der Norm liegen. Nervenleitgeschwindigkeiten sind auch hier nicht pathologisch verlängert [34]. Bei der Elektromyografie werden beim wachen kooperativen Patienten in Ruhe, bei leichter Anspannung und bei maximaler Muskelkontraktion Muskelaktionspotenziale abgeleitet

und grafisch aufgezeichnet [35]. Für die CIP sprechen als Zeichen der Denervierung positive scharfe Wellen sowie pathologische elektrische Spontanaktivität im Sinne von Fibrillationen in Ruhe [12, 35]. Bei einer primären Myopathie ist das Summenaktionspotenzial nach einer Stimulation gleichmäßig reduziert oder fehlt komplett, jedoch auch hier können oben genannte Befunde vorliegen [15, 34]. Um das Problem der fehlenden Kooperationsfähigkeit der Patienten zu umgehen und die beiden Entitäten genauer zu differenzieren, wird das Prinzip der direkten Muskelstimulation (DMS) angewandt [35]. Muskelaktionspotenziale werden nach direkter Stimulation des Muskels (direct muscle Compound Muscle Action Potential, dmCMAP) und des entsprechenden versorgenden Nervs (nerve elicited Compound Muscle Action Potential, neCMAP) abgeleitet und verglichen [36, 37]. DmCMAP Amplituden unter < 3 Millivolt sprechen für eine Myopathie. Eine ne/dmCMAP Ratio von $< 0,5$ spricht mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine isolierte CIP, eine Ratio $> 0,5$ weist auf eine isolierte CIM hin, beziehungsweise auf physiologische Verhältnisse [11, 35, 36].

1.1.3.3. Histologie

Die Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen sind im klinischen Kontext oft schwierig zu interpretieren, da eine axonale Polyneuropathie beispielsweise durch Chemotherapie, Diabetes mellitus oder chronischen Alkoholabusus begründet sein kann [38]. Ebenso ist besonders die Ableitung von SNAPs durch Ödeme oder Temperaturunterschiede sehr störanfällig [35]. Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Muskel- beziehungsweise Nervenbiopsie mit anschließender histomorphologischer Untersuchung. Sie wird aber auf Grund ihrer Invasivität nicht routinemäßig durchgeführt und kommt somit als Screeningmethode nicht in Frage [35].

Histologische Zeichen einer CIP sind die axonale Degeneration sowohl motorischer als auch sensibler Nerven ohne pathologische Veränderungen der Myelinscheiden oder Zeichen einer Inflammation [11, 12, 17].

Liegt eine CIM vor, finden sich diverse histochemische Pathologien: Eine Atrophie der Muskelfasern, insbesondere der Typ II Muskelfasern, Fasernekrosen sowie ein selektiver Verlust von dicken Myosinfilamenten [11, 35, 39]. Immunhistologisches Korrelat dafür ist eine geringere oder fehlende Anfärbung von ATP in den Myofibrillen, was sich auch elektronenmikroskopisch darstellen lässt [35].

1.2. Perioperative Hyperglykämie, Insulinresistenz und Muskelschwäche

Hyperglykämien treten häufig während eines chirurgischen Eingriffs auf. Postoperativ führen sie unter anderem zu einer erhöhten Rate an Infektionen [40, 41], begünstigen Immunsuppression [42] und erhöhen das Risiko für ein postoperatives Delir [43]. Zudem sind sie ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer CIP/CIM [44, 45].

Die Regulation der Glukosehomöostase beruht auf komplexen hepatisch-autoregulatorischen und neuroendokrinen Mechanismen [46]. Die akute Reaktion des Organismus auf Stress, zum Beispiel während eines chirurgischen Eingriffs oder einer akuten Erkrankung, geht mit Veränderungen dieser Mechanismen einher und bewirkt somit Veränderung des Glukosemetabolismus [41]. Die Folge dieser Dysregulation ist eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei gleichzeitig vorliegender Insulinresistenz [47]. Diese Adaption des Körpers daran wird auch „Stress-Hyperglykämie“ oder „diabetes of injury“ genannt [42]. Neben einer verstärkten neuroendokrinen Stressantwort mit konsekutiver Freisetzung von Katecholaminen, Kortisol, Glukagon, Prolaktin und Wachstumshormonen kommt es auch zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) [48]. Dies führt zu einer gesteigerten hepatischen Glykogenolyse und Glukoneogenese, zu Proteolyse sowie zu einer verminderten Insulinsekretion bis hin zur Insulinresistenz [48, 49]. Es kommt außerdem zu einer gesteigerten Lipolyse und somit zu einer hohen Konzentration von freien Fettsäuren [50].

Die beschriebenen Mechanismen resultieren in einer hyperglykämischen Stoffwechsellage und physiologische Insulinkonzentrationen reichen nicht aus, um die gesteigerte Glukoseproduktion in der Leber zu supprimieren [41, 42]. Gleichzeitig besteht eine verminderte Glukoseaufnahme im Muskel- und Fettgewebe [41, 47]. Auf pathophysiologischer Ebene führt die verminderte Insulinsekretion zu einer Reduktion der insulinabhängigen Glukoseaufnahme über GLUT-4-Transporter. Ursächlich dafür ist einerseits eine Verminderung der Rezeptor- beziehungsweise Transporterdichte an der Zellmembran [47] sowie Störungen der Insulin-Signalkaskade und der Rezeptoraktivierung [41, 50]. Bei CIM-Patienten ist die gestörte Translokation der GLUT-4-Transporter besonders ausgeprägt [27, 41].

Andere potenzielle Mechanismen, die zu einer Muskelschwäche beitragen, sind unter anderem eine durch Glukose erhöhte Aktivität von Caspasen, die vermehrt myofibrilläre Proteine abbauen und damit eine Muskelatrophie verstärken, ebenso wie erhöhter oxidativer Stress und verringerte Proteinsynthese [51, 52].

Lange Zeit war man der Meinung, dass die vermehrte Bereitstellung von Glukose ausschließlich von Vorteil sei, um den erhöhten Energiebedarf des Körpers zu decken und die nichtinsulinabhängige Versorgung lebenswichtiger Organe zu gewährleisten [47, 53]. Mittlerweile konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten im Rahmen diverser Krankheitsbilder mit erhöhter Letalität und diversen Komplikationen assoziiert ist. Eine Untersuchung von Krinsley et al. aus 2003 ergab eine starke Assoziation zwischen Hyperglykämie und erhöhter Krankenhaussterblichkeit bei einer heterogenen Patientenpopulation auf der ITS [54]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine weitere Studie bei 5365 nicht-kardiochirurgischen Patienten, die intensivmedizinisch behandelt wurden. Erhöhte Blutglukosespiegel über 180 mg/dl sind sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [55]. Negative Effekte zeigen sich nicht nur bei Patienten auf der ITS. Eine Metaanalyse von Capes et al. konnte bei Patienten mit Myokardinfarkt eine starke Korrelation zwischen Hyperglykämie und erhöhter Sterblichkeit sowie Herzversagen und der Entwicklung eines kardiogenen Schocks zeigen [56]. Sowohl in kardiochirurgischen als auch in nicht-kardiochirurgischen Patienten ist die perioperative Hyperglykämie mit erhöhter ITS- und Krankenhaussterblichkeit, Morbidität sowie längerer Krankenhausverweildauer und erhöhter Rate an postoperativen Infektionen assoziiert [40, 57-60].

Um den negativen Auswirkungen einer Hyperglykämie entgegenzuwirken, erfolgten einige Untersuchungen zum Einfluss von enger Blutzuckereinstellung, sogenannter „tight glycemic control“ (TGC) auf Letalität und Morbidität diverser Patientenpopulationen.

In den großen prospektiven randomisiert-kontrollierten Studien von Van den Berghe et al. [61, 62] konnten die Kollegen zeigen, dass eine strenge Blutzuckereinstellung zwischen 80–110 mg/dl mittels intensivierter Insulintherapie die Morbidität und Letalität bei Patienten auf der chirurgischen ITS signifikant reduziert [62]. Bei Patienten auf der internistischen ITS konnte zwar die Morbidität gesenkt werden, allerdings zeigte sich durch die intensivierete Insulintherapie kein Einfluss auf die Sterblichkeitsrate in der Intention-to-treat-Population. In einer Subgruppenanalyse konnte bei Patienten, die mehr als drei Tage intensivmedizinische Pflege benötigten, eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit festgestellt werden [61].

Die positiven Ergebnisse einer intensivierten Insulintherapie konnten in weiteren Studien nicht reproduziert werden. Teilweise konnte eine erhöhte Rate an Hypoglykämien im

Rahmen intensivierter Insulintherapie festgestellt werden [63-67]. Einige Arbeiten konnten zudem zeigen, dass nicht nur ein erhöhter Blutzuckerspiegel, sondern auch eine Hypoglykämie die Sterblichkeit und Morbidität von kritisch kranken Patienten negativ beeinflusst [68-70].

Im Hinblick auf die Inzidenz einer CIP/CIM sowie Dauer der Beatmung, führten Van der Berge et al. Subanalysen ihrer Patientenpopulationen durch. Untersucht wurden Patienten, welche länger als sieben Tage auf der ITS verblieben. Jene Patienten, die einer intensivierten Insulintherapie zugeführt wurden, wiesen eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer CIP beziehungsweise CIM und in Folge eine kürzere Beatmungsdauer auf [44, 71].

1.3. Die Bedeutung der Glukosevariabilität

Die Ergebnisse der Studien zu Insulintherapie, Blutzuckereinstellung und Outcome der Patienten waren, wie oben bereits angeführt, teilweise widersprüchlich. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass nicht nur die Blutzuckerkonzentration an sich, sondern auch andere Parameter der Glukosemessung, wie die Änderung der Konzentration, eine wichtige Rolle spielen [72, 73]. Eine In-Vitro Studie an menschlichen Endothelzellen zeigte, dass Fluktuationen im Blutzuckerspiegel einen größeren Effekt auf die Induktion der Apoptose der Zellen haben, als es ein konstant hoher Blutzuckerspiegel hat [74]. Die Glukosevariabilität, als prognostischer Parameter für Morbidität und Letalität bei kritisch kranken Patienten, wurde in einigen Studien untersucht [72, 75-78].

In einer multizentrischen, retrospektiven Observationsstudie aus dem Jahr 2006, durchgeführt in Australien mit 7049 Patienten, konnte gezeigt werden, dass die Glukosevariabilität ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor sowohl für ITS- als auch Krankenhaussterblichkeit darstellt. Eine wesentliche Limitation dieser Arbeit stellt jedoch die fehlende Information über Insulinapplikation und -dosierung, die Gabe von Katecholaminen sowie Glukokortikoiden dar [76].

J. S. Krinsley konnte die Ergebnisse von Egi et al. in einer retrospektiven Analyse von 3252 Patienten bestätigen [75]. Diese Patientenpopulation wurde, wie bereits im vorangehenden Abschnitt beschrieben, in früheren Studien zu Outcome und Effektivität eines engen Blutzuckermanagements untersucht [55, 79]. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde nun die Glukosevariabilität als Standardabweichung des mittleren Glukosewerts für alle Patienten berechnet, deren Daten prospektiv während des ITS-Aufenthalts erhoben wurden. Es fand eine enge Blutzuckereinstellung (zwischen 80 mg/dl

und 125 beziehungsweise 140 mg/dl) mittels intravenöser und subkutaner Insulinapplikation statt, wobei auch in dieser Arbeit keine Angaben über die Insulindosierungen zu finden sind. Hier zeigte sich, dass eine erhöhte Glukosevariabilität als unabhängiger Risikofaktor mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit bei kritisch kranken Patienten assoziiert ist. Dies war vor allem bei Patienten mit guter Blutzuckereinstellung (mittlerer Glukosewert zwischen 70–99 mg/dl) zu sehen, wobei sich eine fünffache Zunahme (von 5,9 % auf 30,1 %) der Sterblichkeit bei Patienten mit dem höchsten Quartil im Vergleich zum niedrigsten Quartil der Glukosevariabilität zeigte [75]. Ebenfalls konnte die Glukosevariabilität sowohl bei septischen [72] als auch bei beatmeten Patienten auf der chirurgischen ITS als unabhängiger Risikofaktor für die Krankenhaussterblichkeit identifiziert werden [77].

Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen intraoperativer Glukosevariabilität und Muskelschwäche untersuchen, existieren bisher nicht.

1.4. Zielsetzung der Arbeit

Es ist bekannt, dass die Entstehung der ICUAW bereits sehr früh während des ITS-Aufenthalts beginnt. Bereits am fünften postoperativen Tag konnte bei Patienten mit ICUAW eine starke Abnahme des Myosinergehalts, vor allem das der schnellen Muskelfasern, gezeigt werden [39]. Welvaart et al. zeigten, dass es bereits nach zwei Stunden künstlicher Beatmung zu einer Proteindegradation des Diaphragmas kommt und damit zu einer messbaren Muskelschwäche der Atemmuskulatur [80].

Bekannt ist auch, dass Stress während eines chirurgischen Eingriffs über eine Sympathikusaktivierung zu einer Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, Cortisol und Glukagon führt und damit die perioperative Glukoseerhöhung sowie die Insulinresistenz fördert [81, 82].

Intra- beziehungsweise postoperativ kommt es sowohl zu einem Proteinkatabolismus als auch häufig zu einer durch Insulinresistenz geförderten Hyperglykämie [83]. Die Hyperglykämie ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer ICUAW und tritt häufig im operativen Setting auf, wobei der Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf eine Muskelschwäche noch nicht untersucht wurde. Es ist anzunehmen, dass die beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer ICUAW führen, auch intraoperativ eine Rolle spielen und sich als perioperative Muskelschwäche manifestieren. Diese wiederum könnte erheblichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das funktionelle Outcome der Patienten haben.

Folgende Fragestellungen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Tritt eine klinisch messbare Muskelschwäche auch im perioperativen Kontext auf und wie wird das funktionelle Outcome dadurch beeinflusst?
2. Beeinflusst die Glukosevariabilität eine eventuell auftretende perioperative Muskelschwäche?

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign und Ethikstatement

Bei der hier vorliegenden Arbeit „Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf die Entwicklung einer perioperativen Muskelschwäche“ handelt es sich um eine Substudie („SugarCog – intra- and postoperative glycemc variability on neurocognitive and neuromuscular outcome“), die im Rahmen der multizentrischen, prospektiven klinischen Observationsstudie „Entwicklung von Biomarkern zur Risikostratifizierung und Outcome Prädiktion für postoperative kognitive Störungen bei älteren Patienten“ (BioCog-Studie) durchgeführt wurde. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2/092/14, NCT02265263) und ist konform mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki sowie der Leitlinie zur guten klinischen Praxis. Das Ethikamendmentvotum für die Substudie lag am 05.02.2016 vor. Eine schriftliche Einwilligung aller in die Studie eingeschlossenen Patienten liegt vor.

2.2. Patientenkollektiv und Einschlussbaum

Im Zeitraum vom 25.02.2016 bis 31.12.2016 wurden in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin des Campus Charité Mitte und des Campus Virchow-Klinikum insgesamt 89 Patienten in die Substudie eingeschlossen, siehe Abbildung 1 (Abb. 1). Da diese Arbeit nicht auf die ICUAW fokussiert, wurden Patienten mit einem ITS-Aufenthalt über 72 Stunden oder einem MRC-Score ≤ 48 (definiert als ICUAW nach De Jonghe et al. [2]) nicht in die Analyse mit einbezogen.

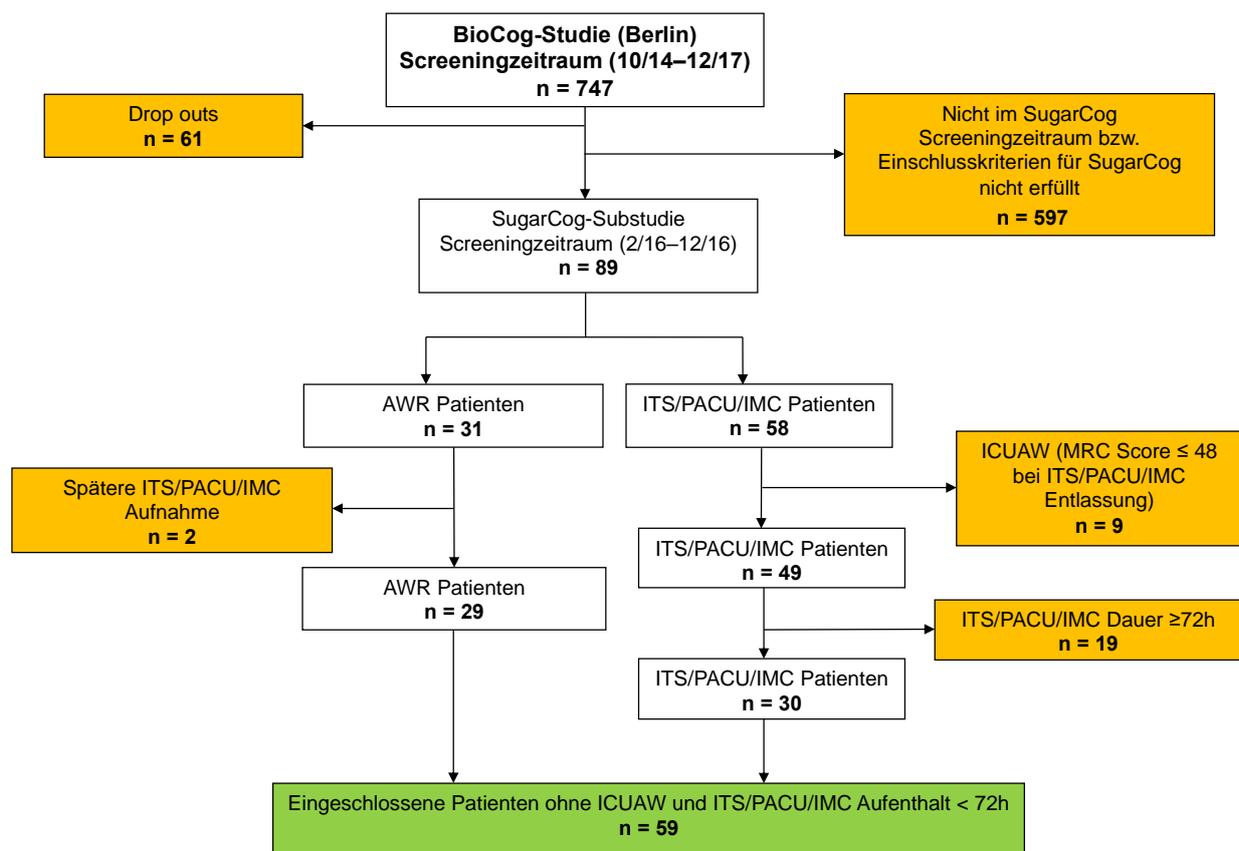


Abb. 1: Einschlussbaum. Gemessen wurden 89 Patienten, für diese Substudie analysiert wurden 59 Patienten. Patienten mit ITS-Aufenthalt umfasst jene, welche unmittelbar nach der Operation auf die ITS aufgenommen wurden, Patienten der Intermediate Care Unit (IMC) und der Post-Anesthesia Care Unit (PACU); Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly (BIOCOG); Aufwachraum (AWR).

Im Folgenden werden nur relevante Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie angeführt:

2.2.1. Einschlusskriterien

- Alter \geq 65 Jahre, europäische Abstammung
- elektiver Eingriff mit einer voraussichtlichen Operationsdauer \geq 60 Minuten
- Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung

2.2.2. Ausschlusskriterien

- 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
- 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

Alle Patienten, die an der SugarCog-Substudie teilnahmen, mussten die Einschlusskriterien der BioCog-Studie erfüllen. Zudem wurden nur Patienten in die SugarCog-Substudie eingeschlossen, bei denen präoperativ die Anlage eines arteriellen Katheters geplant war [84].

2.3. Prä- und postoperative Testungen

2.3.1. Verlauf der Messungen

Ein zeitlicher Ablauf unserer prä- und postoperativen Messungen ist der nachfolgenden Tabelle (Tab. 1) zu entnehmen. Follow-up nach drei Monaten wurde definiert als 90 Tage nach erfolgter Operation.

| | Präoperativ | POD1 | ITS-Entlassung | KH-Entlassung | Follow-up nach 3 Monaten |
|--|-------------|------|----------------|---------------|--------------------------|
| Handkraft | X | X | X | X | X |
| Medical Research Council-Score | X | X | X | | X |
| Lungenfunktion | X | X | | | |
| Functional Independence Measure-Fragebogen | X | | | X | |
| Barthel Index | X | | | X | X |
| Instrumental Activities of Daily Living | X | | | X | X |
| Timed Up and Go-Test | X | | | X | X |

Tab. 1: Zeitpunkte und Verlauf der Messungen. Erster postoperativer Tag (POD1); Intensivstation (ITS); Krankenhausentlassung (KH-Entlassung).

2.3.2. Functional Independence Measure

Zur Erfassung von funktionellen Einschränkungen unserer Patienten wurde unter anderem der FIM-Fragebogen als Messinstrument genutzt [85]. Anhand von 18 Merkmalen werden hier sowohl motorische als auch kognitive Defizite erfasst (Tab. 2). Für alle Merkmale wird eine Skala mit sieben Ausprägungen angewandt. Dieser Test kam sowohl präoperativ als auch vor Entlassung aus dem Krankenhaus zur Anwendung.

Die Ausprägungen der Skala lauten wie folgt:

1 = völlige Unselbstständigkeit

2 = ausgeprägter Hilfebedarf

3 = mäßiger Hilfebedarf

4 = Kontakthilfe / geringe Hilfestellung

5 = Beaufsichtigung / Vorbereitung

6 = eingeschränkte Selbstständigkeit

7 = völlige Selbstständigkeit

| Motorische Items | Kognitive Items |
|--|--|
| Selbstversorgung <ul style="list-style-type: none">• Essen/Trinken• Körperpflege• Baden/Duschen/Waschen• Ankleiden oben• Ankleiden unten• Intimhygiene | Kommunikation <ul style="list-style-type: none">• Verstehen akustisch/visuell• Ausdruck verbal/nonverbal |
| Kontinenz <ul style="list-style-type: none">• Blasenkontrolle• Darmkontrolle | Kognitive Fähigkeiten <ul style="list-style-type: none">• Soziales Verhalten• Problemlösung• Gedächtnis |
| Transfer <ul style="list-style-type: none">• Bett/Stuhl/Rollstuhl• Toilettensitz• Dusche/Badewanne | |
| Fortbewegung <ul style="list-style-type: none">• Gehen/Rollstuhl• Treppensteigen | |

Tab. 2: FIM – Motorische und Kognitive Items nach [85, 86].

2.3.3. Medical Research Council-Skala

Eine verlässliche und validierte Methode um den Verlust der Muskelkraft klinisch zu prüfen, ist die MRC-Skala. Dabei wird die Muskelkraft von je drei Muskelgruppen an allen vier Extremitäten getestet und je nach Kraftgrad mit einem Punktwert von 0–5 quantifiziert. So kann insgesamt ein maximaler MRC-Summenscore von 60 Punkten erreicht werden (Tab. 3).

| Muskelgruppen | Kraftgrad |
|-------------------------|--|
| Schulterabduktion | 0 = keine sicht- oder fühlbare Muskelkontraktion |
| Ellbogenflexion | 1 = sicht- oder fühlbare Muskelkontraktion |
| Handgelenkextension | 2 = Bewegung unter Aufhebung der Schwerkraft |
| Hüftflexion | 3 = Bewegung gegen die Schwerkraft |
| Knieextension | 4 = Bewegung gegen Schwerkraft und Widerstand |
| Dorsalflexion des Fußes | 5 = normale Kraft |

Tab. 3: Getestete Muskelgruppen und MRC-Skala. Kraftgrade nach [2].

Der Kraftgrad wurde zu folgenden Zeitpunkten nach De Jonghe et al. [2] mittels MRC-Skala erhoben:

- präoperativ
- POD1
- bei Verlegung von der ITS auf die Normalstation
- nach drei Monaten

Falls der MRC-Score an bestimmten Muskelgruppen auf Grund von orthopädischen Eingriffen, neurologischen Erkrankungen, Amputation oder aus anderen Gründen (Schmerzen, intravenöse Zugänge) nicht erhoben werden konnte, wurden die Werte der kontralateralen Muskelgruppen eingesetzt, um den Summenscore zu berechnen [32]. Um den perioperativen Verlauf des MRC detaillierter abzubilden, wurde bei sieben Patienten der MRC-Score zusätzlich täglich von POD2 bis POD7 erhoben. Die MRC-Differenz (Zu- oder Abnahme) wurde als der prozentuale Unterschied zwischen prä- und postoperativen Messungen definiert.

2.3.4. Handkraft

Eine weitere Methode, um die Muskelkraft bei wachen und kooperativen Patienten zu evaluieren, ist die Handkraftmessung mittels Handkraftdynamometer (SAEHAN SH 5002). Die Messung erfolgte im Sitzen, wobei der Patient das Gerät mit im rechten Winkel gehaltenem Arm komprimiert. Anschließend wurden die Werte in Kilogramm dokumentiert, wobei pro Hand drei Versuche erfolgten und der beste Wert gezählt wurde. Gemessen wurde die Handkraft zu folgenden Zeitpunkten:

- präoperativ
- POD1
- bei Entlassung von der ITS (Verlegung auf die Normalstation)
- bei Entlassung aus dem Krankenhaus
- nach drei Monaten

Auch die Handkraft wurde bei sieben Patienten zusätzlich täglich von POD2 bis POD7 erhoben. Die Daten wurden als Prozent der patientenindividuellen erwarteten Normwerte berechnet [87]. Die Handkraftdifferenz (Zu- oder Abnahme) wurde als der prozentuale Unterschied zwischen prä- und postoperativen Messungen definiert.

2.3.5. Lungenfunktion

14 Patienten erhielten im Verlauf dieser Substudie prä- und postoperativ (POD1) eine Lungenfunktionstestung mittels Spirometrie (Pneumotrac, Vitalograph). Aus den Standardparametern einer Spirometrie gingen die gemessenen Werte von VC und FEV1 in die Analyse mit ein. Diese Parameter wurden ebenfalls als Prozent der erwarteten, individuellen Patientenwerte berechnet. Wie auch bei den anderen Parametern wurde der relative Unterschied zwischen prä- und postoperativen Messungen gewählt, um die Zu- oder Abnahme von FEV1 und VC zu definieren.

2.3.6. Funktioneller Status

Aus der BioCog-Studie gingen die folgenden erhobenen Parameter zur Beurteilung des funktionellen Outcomes in unsere Analyse mit ein und wurden verblindet beurteilt:

- BI zur Bewertung der Alltagsselbstständigkeit beziehungsweise Pflegebedürftigkeit [88]
- IADL zur Beurteilung der Alltagskompetenzen [89]
- TUG-Test zur Beurteilung der Mobilität [90]

BI, IADL und der TUG-Test wurden mittels eines Interviews beziehungsweise durch Anleitung des Untersuchers präoperativ erhoben respektive durchgeführt, der BI, IADL und TUG-Test zusätzlich bei Entlassung aus dem Krankenhaus und drei Monate nach erfolgter Operation.

2.4. Perioperative Daten

Alle Patienten wurden gemäß unseren Standard Operating Procedures (SOP) versorgt [84]. Die Patienten wurden von Beginn der Narkoseeinleitung bis zur Übergabe auf die ITS beziehungsweise in den AWR begleitet und alle relevanten Parameter wurden in unsere Case Report Forms (CRF) dokumentiert.

Nach Anlage des arteriellen Katheters wurde alle 20 Minuten eine Blutgasanalyse (ABL800 Flex Radiometer, Radiometer Medical ApS, Brønshøj Denmark) durchgeführt. Konnte kein arterieller Zugang gelegt werden, wurden, wenn möglich, venöse Blutgasanalysen durchgeführt. Die erhobenen Standardparameter sowie die Uhrzeit der Abnahme wurden bereits intraoperativ in unsere CRF eingetragen. Alle BGAs, welche 60 Minuten nach Extubation stattfanden, wurden noch zu den intraoperativen Messungen gezählt.

Für unsere Berechnungen definierten wir Normo- und Dysglykämie nach aktuellen Empfehlungen wie folgt: schwere Hypoglykämie (< 40 mg/dl), milde Hypoglykämie (Werte zwischen 40 und 79 mg/dl), Normoglykämie (Werte zwischen 80-149 mg/dl), milde Hyperglykämie (Werte zwischen 150 und 179 mg/dl) und schwere Hyperglykämie (≥ 180 mg/dl) [91].

2.5. Statistische Analyse

Eine statistische Beratung erfolgte durch Frau Dr. rer. nat. Sophie K. Piper aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Auswertung und Darstellung der Daten erfolgte mithilfe des Statistik Programm-Pakets IBM© SPSS© Statistics (Version 25.0, © Copyright 1989, 2017 SPSS Inc., an IBM Company). Für unsere Analysen wurden die Blutglukoseparameter Maximum, Minimum, Mittelwert und Variabilität (diese repräsentiert als Standardabweichung) berechnet. Es kamen nur nicht parametrische Tests zur Anwendung. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluten (n) und relativen Häufigkeiten (%) sowie Median mit den Grenzen des Interquartilsbereiches [25.; 75. Perzentil] dargestellt. Um Unterschiede über mehrere Messzeitpunkte zu

identifizieren, wurde der Friedmann-Test durchgeführt. Bei signifikantem Ergebnis wurde der Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test als Post-Hoc-Test angewandt, um innerhalb einer Gruppe zwei verschiedene Messzeitpunkte zu vergleichen. Zum Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung, beim Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Gruppen der Kruskal-Wallis-H-Test (Vergleich innerhalb der Fachgebiete). Die Rangkorrelation nach Spearman wurde angewandt, um einen Zusammenhang zwischen der OP-Dauer, Schmerz und den Glukoseparametern in Bezug auf den Handkraftverlust, den MRC und die Lungenfunktionsparameter zu testen. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass unsere Analysen und deren Ergebnisse explorativen, beziehungsweise deskriptiven Charakter haben, sodass keine confirmatorische Interpretation zulässig ist. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus für multiples Testen wurde nicht durchgeführt [92].

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Von unseren 89 untersuchten Patienten diagnostizierten wir bei neun Patienten bei Entlassung von der ITS eine ICUAW, 19 Patienten verblieben länger als 72 Stunden auf der ITS und zwei weitere Patienten wurden postoperativ unvorhergesehen auf die ITS transferiert. Folglich wurden in unsere endgültige Analyse 59 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten wurden unter Vollnarkose operiert und bis auf eine Ausnahme erfolgte die Extubation direkt nach dem Eingriff. Ein Patient wurde postoperativ aufgrund einer anhaltenden Hypothermie nach fünf Stunden extubiert. Für die intraoperative Muskelrelaxation kamen entweder Rocuronium oder Cisatracurium zur Anwendung, ein Patient erhielt am OP-Ende Neostigmin zur Antagonisierung. Die Patientencharakteristika und die Outcomeparameter der analysierten Gruppe sind in folgender Tabelle dargestellt.

| | Analysierte Patienten (n = 59) | Follow-up nach 3 Monaten (n = 23) |
|--------------------------------------|---|--|
| Alter in Jahren | 74 [69; 77] | 72 [69; 76] |
| Männliches Geschlecht, n (%) | 33 (55,9) | 12 (52,2) |
| Diabetes, n (%) | 22 (37,3) | 6 (26,1) |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 26,8 [24,0; 30,1] | 29,8 [26,4; 32,1] |
| ASA Score II/III, n/n | 30/29 | 12/11 |
| Tumorerkrankung, n (%) | 40 (67,8) | 14 (60,9) |
| Niereninsuffizienz, n (%) | 16 (27,1) | 4 (17,4) |
| Arterielle Hypertonie, n (%) | 45 (76,3) | 19 (82,6) |
| KHK, n (%) | 17 (28,8) | 6 (26,1) |

| | | |
|--|----------------|----------------|
| Leberzirrhose, n (%) | 5 (8,5) | 1 (4,3) |
| Operationsdauer in min | 166 [116; 256] | 166 [108; 290] |
| Art der Operation, n (%) | | |
| intrathorakal | 7 (11,9) | 4 (17,4) |
| intraabdominal | 38 (64,4) | 13 (56,5) |
| andere | 14 (23,7) | 6 (26,1) |
| Anästhesiedauer in min | 248 [182; 365] | 220 [184; 384] |
| Rocuronium/Cisatracurium zur Muskelrelaxation, n/n | 39/20 | 15/8 |
| TIVA/balancierte Anästhesie, n/n | 11/48 | 5/18 |
| Intraoperatives Glukosemaximum in mg/dl | 149 [127; 183] | 149 [121; 181] |
| Intraoperativer Glukosemittelwert in mg/dl | 129 [115; 158] | 129 [112; 151] |
| Schmerz NRS an POD1 | 0 [0; 3] | 0 [0; 5] |
| Periduralkatheter, n (%) | 27 (45,8) | 10 (43,5) |
| ITS-Aufenthalt in Stunden | 4 [0; 23] | 18 [0; 26] |
| Krankenhausaufenthalt in Tagen* | 8 [5; 10] | 7 [5; 9] |
| im Krankenhaus verstorbene Patienten, n (%) | 1 (1,7) | 0 |

Tab. 4: Patientencharakteristika und intraoperative Daten. American Society of Anesthesiologists (ASA); Koronare Herzerkrankung (KHK); Minuten (min); Milligramm pro Deziliter (mg/dl); Numeric Rating Scale (NRS); Total intravenöse Anästhesie (TIVA); Patientenanzahl (n). *Berechnung nach Ausschluss der verstorbenen Patienten. Die Daten sind mittels absoluten (n) und relativen Häufigkeiten (%) sowie Median mit den Grenzen des Interquartilsbereiches [25.; 75. Perzentil] dargestellt. Modifiziert nach [93].

3.2. Postoperative Muskelschwäche

3.2.1. Handkraft und MRC-Score

Präoperativ zeigten die Patienten Handkraftwerte entsprechend ihrer Normwerte bezogen auf ihr Alter und Geschlecht (97,9 % [84,3 %; 114,6 %], erwartet 32,2 kg [23,5 kg; 39,1 kg] gemessen 29,0 kg [21,5 kg; 38,5 kg] [87]). Der präoperative MRC-Wert betrug im Median 60 [59; 60]. Über alle gemessenen Zeitpunkte konnten wir signifikante Unterschiede in der Handkraft zeigen ($p = 0,006$; Abb. 2). Für den MRC-Score wurden keine Unterschiede beobachtet (Abb. 3). Der erste postoperativ erhobene Handkraftwert – im Median erhoben an POD1 – war bei allen Patienten signifikant verringert (medianer Abfall um 16,4 % [0,0; 22,7]; $p < 0,001$). Dieser blieb bei ITS-Entlassung signifikant vermindert (medianer Abfall 18,9 % [1,4; 27,9]; $p < 0,001$). Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung war die Handkraft im Vergleich zu präoperativ gemessenen Werten nach wie vor verringert (Medianer Abfall um 3,6 % [2,1; 11,7]; $p < 0,016$). Bei der dreimonatigen Follow-up Untersuchung waren die Handkraftwerte im Vergleich zu präoperativen Messungen anhaltend verringert (medianer Abfall um 11,1 % [0,0; 20,5]; $p < 0,012$). Die Follow-up Rate der Handkraftmessungen nach drei Monaten betrug 39,0 %.

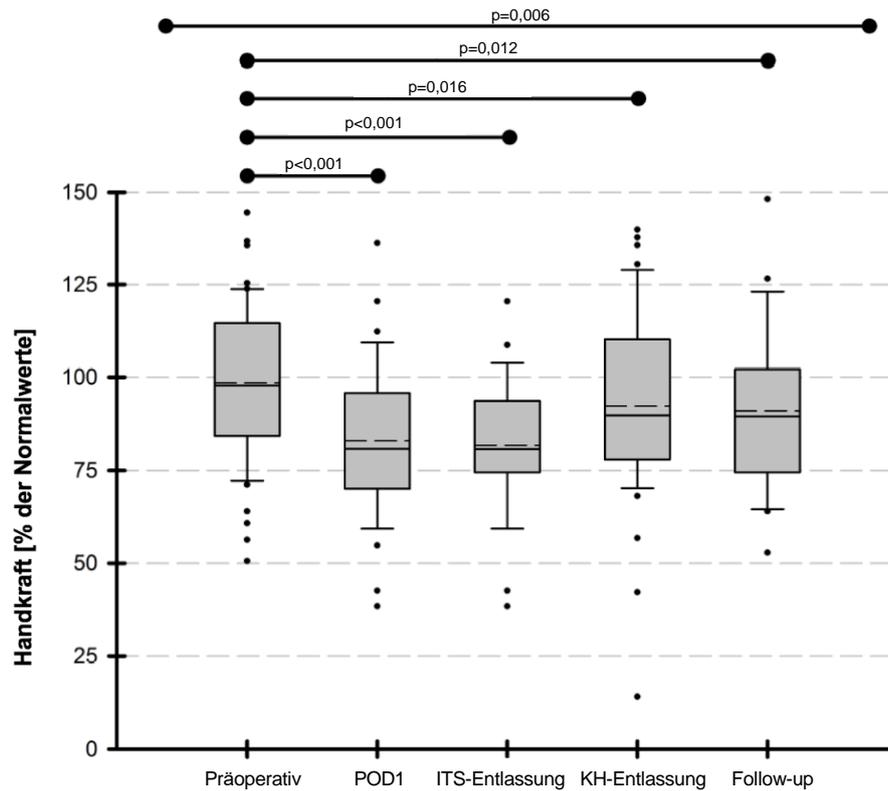


Abb. 2: Handkraftmessung von 59 Patienten im Verlauf. Präoperativ: n = 51, POD1: n = 47, ITS-Entlassung: n = 29, KH-Entlassung: n = 45, Follow-up: n = 23. Box Plots mit Mittelwert (gestrichelte Linie); Patientenanzahl (n). Modifiziert nach [93].

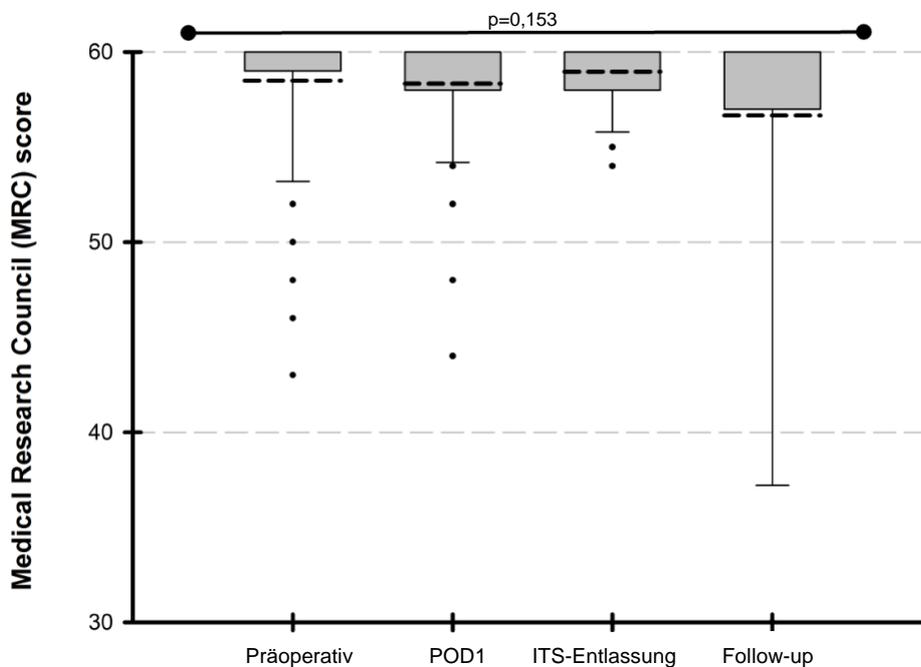


Abb. 3: MRC-Summenscore von 59 Patienten im Verlauf. Präoperativ: n = 52, POD1: n = 50, ITS-Entlassung: n = 27, Follow-up: n = 12. Boxplots mit Mittelwerten (gestrichelte Linie); Patientenanzahl (n). Modifiziert nach [93].

Zusätzlich erfolgte bei sieben Patienten eine tägliche Kraftmessung bis zum siebenten postoperativen Tag (Abb. 4 und 5). Das Maximum des Kraftverlustes war am ersten postoperativen Tag zu verzeichnen mit einer Tendenz zur Erholung am siebenten postoperativen Tag. Um Schmerz als Confounder zu identifizieren, wurde Schmerz, gemessen an der Numeric Rating Scale (NRS), am ersten postoperativen Tag mit dem Abfall der Handkraft und des MRC-Scores korreliert. Es zeigte sich keine relevante Korrelationsstärke (Handkraft $r=0,003$; $p=0,985$; MRC $r=-0,216$; $p=0,181$). 27 Patienten erhielten zur postoperativen Schmerztherapie einen Periduralkatheter (PDK). Es ließ sich auch hier kein signifikanter Unterschied im Handkraftabfall ($p=0,424$) oder im MRC-Abfall ($p=0,363$) bei Patienten mit und ohne PDK feststellen.

Des Weiteren zeigten weder die Art der Narkoseführung (TIVA vs. balancierte Anästhesie) noch das verwendete Muskelrelaxans (Rocuronium vs. Cisatracurium) in Bezug auf den Handkraftverlust ($p=0,490$ und $p=0,562$) oder den MRC-Abfall ($p=0,602$ und $p=0,181$) eine signifikante Korrelation. Auch innerhalb der verschiedenen Fachgebiete (Gynäkologie, Allgemeinchirurgie, Unfallchirurgie, Neurochirurgie, Urologie) fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Handkraftverlust ($p=0,118$). Eine Auswertung in Bezug auf Handkraftverlust und die Lokalisation der Operation (intraabdominal/intrathorakal vs. andere) ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,808$). Die OP-Dauer korrelierte nicht signifikant mit dem Handkraftverlust, jedoch zeigte sich eine Tendenz ($r=0,294$; $p=0,053$).

Die statistische Auswertung wurde mit den gemessenen Werten der dominanten und der nicht dominanten Hand durchgeführt. Dies führte zu den gleichen Resultaten.

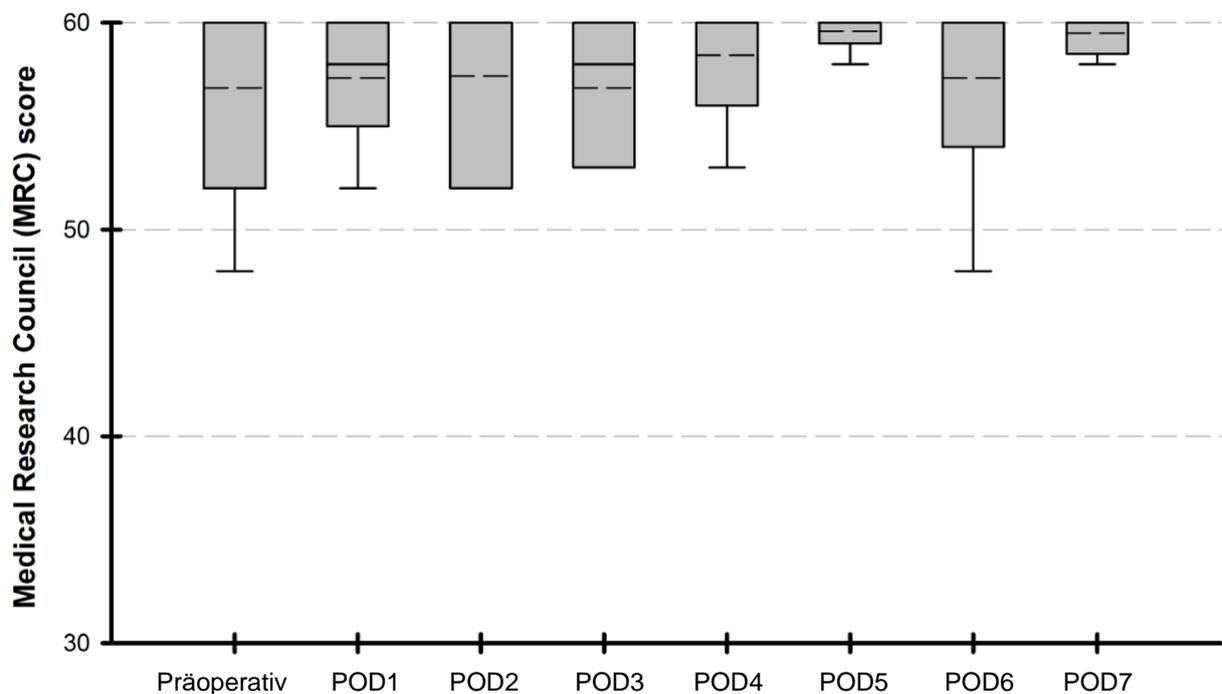


Abb. 4: Verlauf der Handkraftmessungen. Präoperativ: n = 51, POD1: n = 47, POD2: n = 7, POD3: n = 6, POD4: n = 6, POD5: n = 5, POD6: n = 5, POD7: n = 3. Box Plots mit Mittelwert (gestrichelte Linie); Patientenanzahl (n). Modifiziert nach [93].

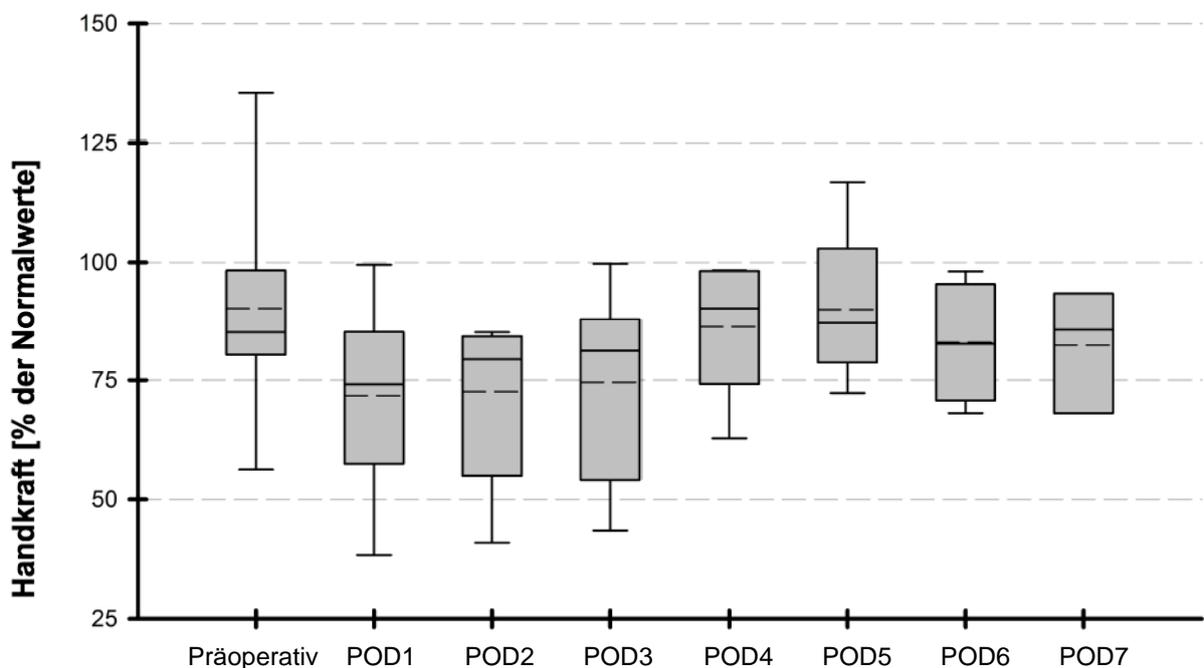


Abb. 5: Verlauf der MRC-Messungen. Präoperativ: n = 52, POD1: n = 50, POD2: n = 7, POD3: n = 7, POD4: n = 7, POD5: n = 5, POD6: n = 6, POD7: n = 4. Box Plots mit Mittelwert (gestrichelte Linie); Patientenanzahl (n). Modifiziert nach [93].

3.2.2. Respiratorische Muskelkraft

Eine Subgruppe von 14 Patienten erhielt zusätzlich eine bettseitige Spirometrie. Die Patientencharakteristika und die Outcome Parameter dieser Subgruppe sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

| | Spirometrie n = 14 |
|--|---------------------------|
| Alter in Jahren | 74 [69; 78] |
| Männliches Geschlecht, n (%) | 8 (57,1) |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 25,4 [21,1; 27,1] |
| Diabetes, n (%) | 7 (50,0) |
| ASA Score II/III, n/n | 5/9 |
| Tumorerkrankung, n (%) | 7 (50,0) |
| Art der Operation, n (%) | |
| intrathorakal | 0 |
| intraabdominal | 7 (50,0) |
| andere | 7 (50,0) |
| Schnitt-Naht-Zeit in min | 136 [122; 244] |
| TIVA/Balancierte Anästhesie, n/n | 2/12 |
| Rocuronium/Cisatracurium zur Muskelrelaxation, n/n | 11/3 |
| Intraoperatives Glukosemaximum in mg/dl | 145 [128; 198] |
| Intraoperativer Glukosemittelwert in mg/dl | 126 [116; 178] |
| ITS-Aufenthalt in Stunden | 10 [0; 22] |
| Krankenhausaufenthalt in Tagen | 7 [4; 9] |
| im Krankenhaus verstorbene Patienten, n (%) | 0 |

Tab. 5: Patientencharakteristika und intraoperative Daten der Subgruppe. American Society of Anesthesiologists (ASA); Minuten (min); Milligramm pro Deziliter (mg/dl); Total intravenöse Anästhesie (TIVA); Patientenanzahl (n). Die Daten sind mittels absoluten (n) und relativen Häufigkeiten (%) sowie Median mit den Grenzen des Interquartilsbereiches [25.; 75. Perzentil] dargestellt. Modifiziert nach [93].

Die präoperativ gemessenen Parameter der Spirometrie waren im Vergleich zu den erwarteten geschlechts- und altersspezifischen Normwerten geringer mit einer VC von 87,5 % [66,5 %; 98,3 %] (erwartet 3,7 L [2,4 L; 4,1 L], gemessen 2,7 L [2,1 L; 3,5 L], $p = 0,03$) und einer FEV1 von 85,0 % [79,0 %; 104,0 %] (erwartet 2,7 L [1,9 L; 3,0 L], gemessen 2,1 L [1,7 L; 2,4 L], $p = 0,095$). Postoperativ ließ sich ein medianer Abfall von 13,1 % [2,7 %; 21,3 %] für die VC ($p = 0,022$) und eine signifikante Reduktion der FEV1 (im Median 12,6 % [10,7 %; 21,7 %]; $p = 0,001$) verzeichnen. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 dargestellt. Die FEV1/VC Ratio blieb unverändert (präoperativ 76,0 % [69,3 %; 86,8 %], postoperativ 77,0 % [68,4 %; 82,6 %]; $p = 0,470$). Wir konnten weder bei der Art der Narkoseführung (TIVA vs. balancierte Anästhesie) noch bei der Wahl des verwendeten Muskelrelaxans (Rocuronium vs. Cisatracurium) in Bezug auf den Abfall der VC ($p = 0,659$ und $p = 0,659$) oder der FEV1 ($p = 0,198$ und $p = 1,000$) einen signifikanten Unterschied feststellen. In dieser Kohorte fanden wir eine Assoziation zwischen OP-Dauer und dem FEV1-Abfall ($r = 0,583$, $p = 0,029$), konnten aber keinen Zusammenhang zwischen OP-Dauer und VC-Abfall feststellen ($r = 0,031$, $p = 0,917$).

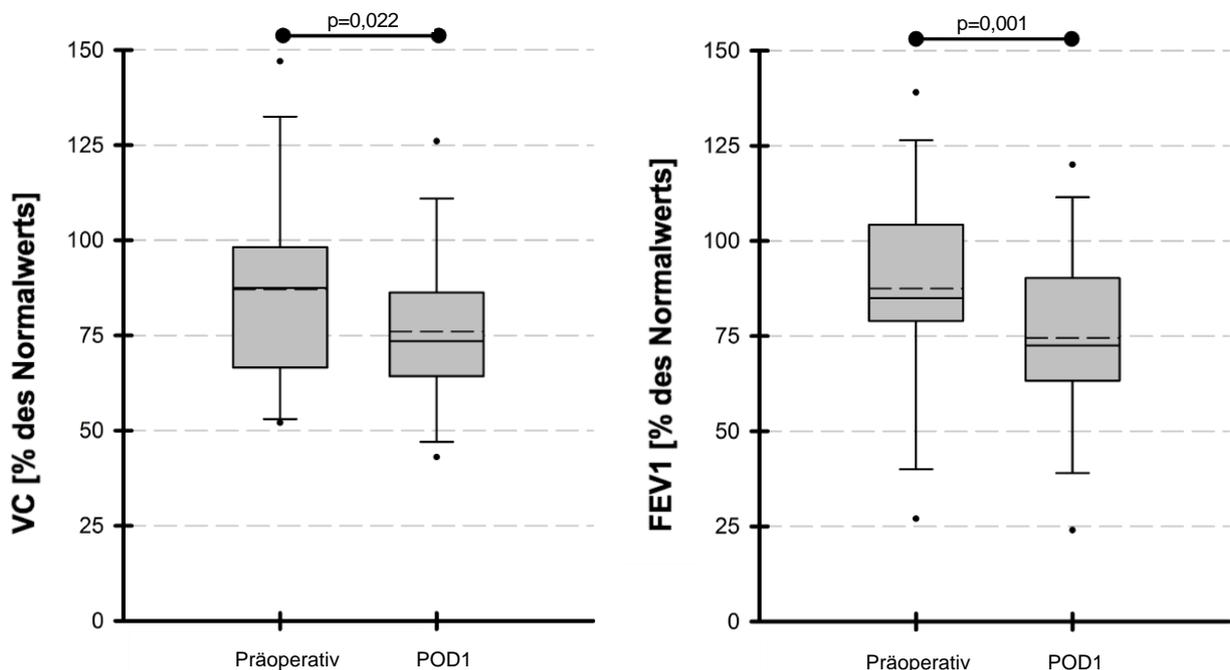


Abb. 6: Respiratorische Muskelkraft repräsentiert als VC und FEV1. Präoperativ: $n = 14$, POD1: $n = 12$. Box Plots mit Mittelwert (gestrichelte Linie). Vitalkapazität (VC); Einsekundenkapazität (FEV1); Patientenanzahl (n). Modifiziert nach [93].

3.3. Einfluss der Glukoseparameter auf die postoperative Muskelkraft

57 von 59 Patienten erhielten insgesamt 510 Blutzuckermessungen (11 [8; 16] pro Patient). Zwei Patienten erhielten unvorhergesehen weder einen arteriellen Katheter noch einen zentralvenösen Katheter, sodass keine repetitiven Messungen stattfanden. Die mittlere Blutzuckerkonzentration betrug 128,6 mg/dl [115,2 mg/dl; 157,6 mg/dl], die Glukosevariabilität betrug 11,8 mg/dl [6,2 mg/dl; 16,5 mg/dl]. Von diesen 57 Patienten hatten 12 Patienten eine milde Hyperglykämie (150–179 mg/dl), 16 eine schwere Hyperglykämie (≥ 180 mg/dl) und ein Patient zeigte eine milde Hypoglykämie (75 mg/dl). Weder die Blutglukosevariabilität (dargestellt in Abb. 7), der intraoperative Mittelwert noch die minimale oder die maximale Blutglukosekonzentration korrelierten mit einer Muskelschwäche (beschrieben durch MRC-Abfall, Handkraftabfall, VC- und FEV1-Abfall). Ergebnisse der Korrelation zwischen Glukosevariabilität und Muskelschwäche: Handkraft ($r = 0,186$; $p = 0,232$), MRC ($r = 0,019$; $p = 0,900$), VC ($r = -0,028$; $p = 0,931$), FEV1 ($r = 0,336$; $p = 0,286$).

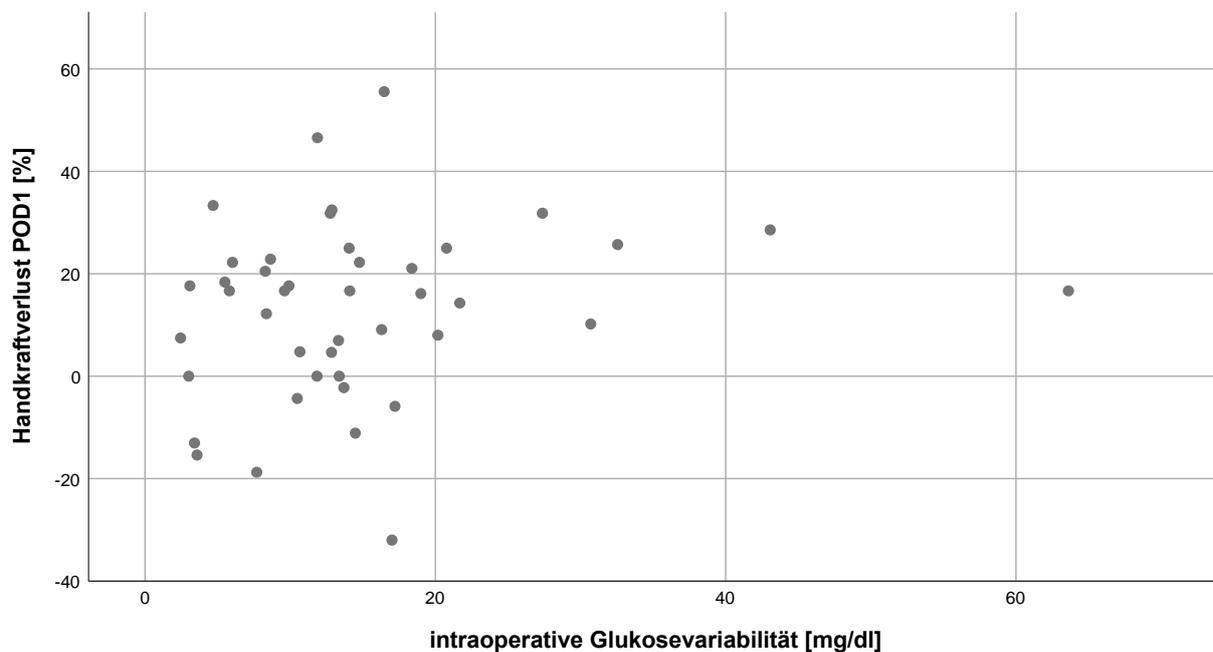


Abb. 7: Streudiagramm. Graphisch dargestellt ist hier die Korrelation der intraoperativen Blutglukosevariabilität in mg/dl (Milligramm pro Deziliter) mit dem Handkraftverlust am ersten postoperativen Tag in Prozent.

3.4. Funktionelles Outcome

Der funktionelle Status unserer Patienten entsprach dem einer gesunden Population mit Normwerten für BI (100 [95, 100]), IADL (8 [8, 8]), TUG-Test (8,0 s [6,8 s; 9,6 s]) sowie für die Items im FIM-Fragebogen (125 [122, 126]). Über alle gemessenen Zeitpunkte konnten wir signifikante Unterschiede für die IADL feststellen ($p = 0,004$), jedoch nicht für den TUG-Test ($p = 0,174$) oder den BI ($p = 0,358$). Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus waren die IADL ($p < 0,001$) sowie der FIM ($p < 0,001$) immer noch signifikant reduziert. Insbesondere der motorisch-funktionelle Teil des FIM blieb postoperativ signifikant verringert, während sich beim kognitiven Part kein Unterschied feststellen ließ. Zum Zeitpunkt des dreimonatigen Follow-ups blieben die IADL im Vergleich zu präoperativen Werten nach wie vor signifikant verringert ($p = 0,026$).

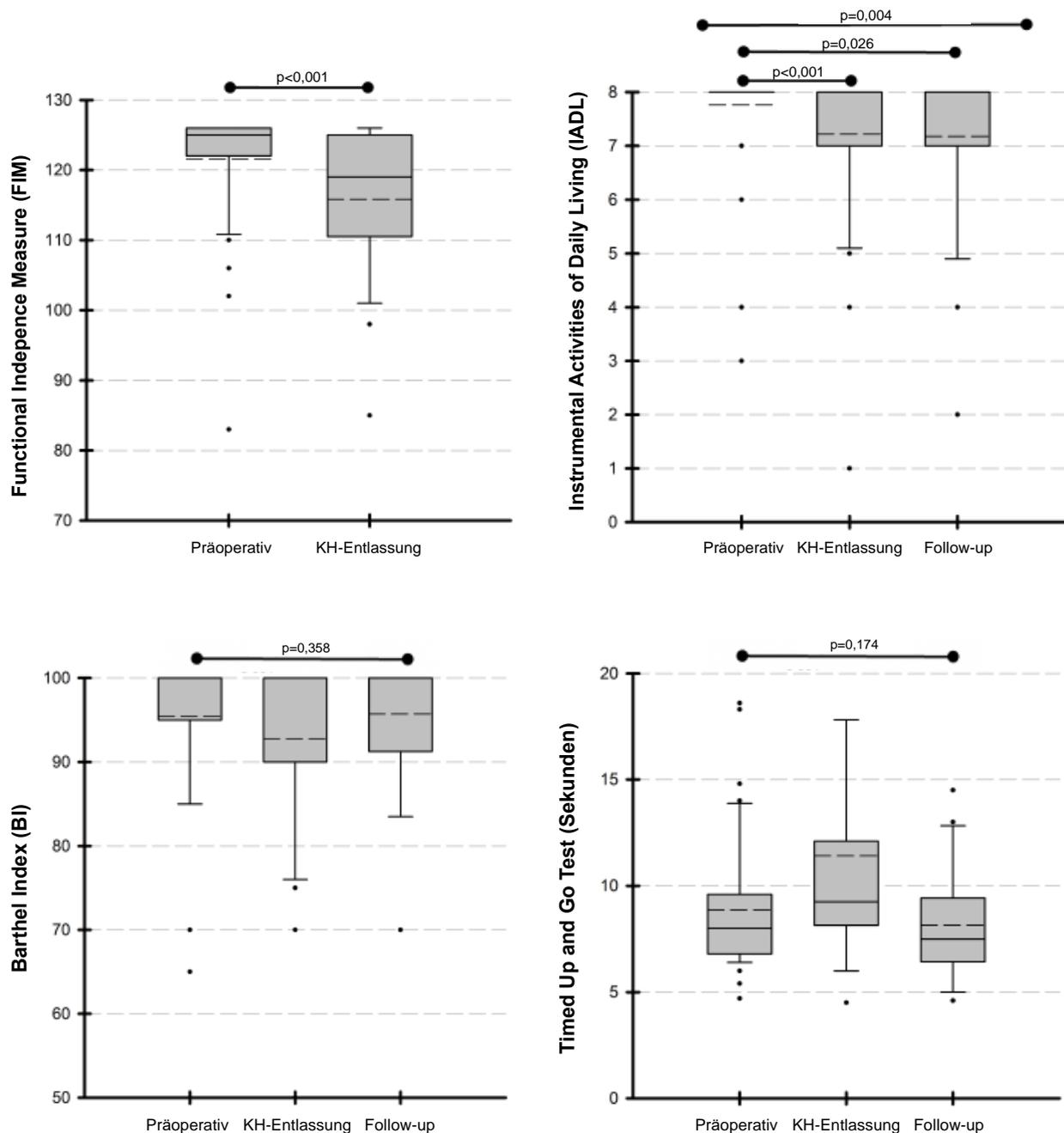


Abb. 8: Funktionelle Scores. Erhoben wurden diese präoperativ, bei Krankenhausentlassung sowie nach drei Monaten. Barthel-Index (BI); Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL); Timed up and go-Test (TUG); Functional Independence Measure-Fragebogen (FIM). Präoperativ: BI n = 58, IADL n = 59, TUG-Test n = 43, FIM n = 53. Bei KH-Entlassung: BI n = 51, IADL n = 50, TUG n = 38, FIM n = 44. Follow-up: BI n = 28, IADL n = 28, TUG = 20. Box Plots mit Mittelwert (gestrichelte Linie); Patientenanzahl (n). Modifiziert nach [93].

4. Diskussion

4.1. Hauptergebnisse

Bereits am ersten postoperativen Tag kam es zu einer signifikanten Reduktion sowohl der respiratorischen als auch der peripheren Muskelkraft.

Glukosevariabilität beziehungsweise Dysglykämie zeigten allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative Muskelschwäche.

Des Weiteren waren die Patienten bei der Entlassung aus dem Krankenhaus sowie drei Monate nach stattgehabter Operation immer noch funktionell beeinträchtigt.

4.2. Vergleich mit anderen Studien

4.2.1. Perioperatively Acquired Weakness

Eine postoperative Muskelschwäche im Sinne einer POAW konnte unabhängig von einer ICUAW beobachtet werden, sodass diese, ebenso wie die ICUAW, als Komorbidität beziehungsweise eigene Erkrankung angesehen werden kann und als chirurgisch-anästhesiologische Komplikation zu sehen ist.

Postoperativ kam es zu einem Abfall der Handkraft um 16 %. Auch die Funktion der respiratorischen Muskeln, gemessen an der VC und der FEV1, verschlechterte sich mit circa 13 % in ähnlichem prozentualem Rahmen. Dies deutet darauf hin, dass die POAW sowohl die periphere Muskulatur als auch die Atemmuskulatur betrifft. Dass die VC/FEV1 Ratio sich nicht veränderte, macht eine obstruktive Genese als Ursache der Verschlechterung unwahrscheinlich [93].

1993 konnten Watters et al. zeigen, dass es nach ausgedehnten abdominal chirurgischen Eingriffen zu einem signifikanten Abfall der Muskelkraft kommt [94]. Es wurden insgesamt 40 Patienten (zwei Gruppen à 20 Patienten ≥ 75 Jahre, sowie ≤ 50 Jahre) nach abdominal chirurgischen Operationen im Hinblick auf Muskelkraft und Muskelmasse und ihr Zusammenhang zu Körperzusammensetzung und Stickstoffbilanz untersucht. Alle Patienten erhielten präoperativ sowie postoperativ an POD2, POD4 und POD6 eine Handkraftmessung mittels Dynamometer und eine bettseitige Spirometrie (gemessene Werte waren ebenfalls VC und FEV1). Kortisol, Stickstoff und Kreatinin wurden mittels Urinproben ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass postoperativ in beiden Gruppen sowohl die Handkraft als auch die respiratorische Muskelkraft signifikant verringert war,

mit einem Maximum am zweiten postoperativen Tag und einer Tendenz zur Erholung am sechsten postoperativen Tag. Die Ergebnisse stimmen mit jenen dieser Arbeit überein.

Alle Patienten der beschriebenen Studie erhielten eine Allgemeinanästhesie, teilweise kombiniert mit einer Periduralanästhesie [94]. Auch in der hier vorliegenden Untersuchung hatten weder der Faktor Schmerz noch die Art der Narkoseführung oder die Anlage eines PDKs einen Einfluss auf den Muskelkraftverlust.

Henriksen et al. analysierten 48 Patienten und untersuchten den Effekt von präoperativer kohlenhydrat- und proteinreicher Ernährung auf die postoperative Hormonantwort, Muskelfunktion, Mobilisation und auf den Ernährungsstatus [95]. Die Muskelfunktion wurde als Handkraft mittels Dynamometer und als Kraft des Musculus quadriceps femoris repräsentiert. Gemessen wurden die Patienten präoperativ, am siebenten postoperativen Tag sowie ein und zwei Monate nach erfolgter OP. Konform mit unseren Ergebnissen fanden die Kollegen in der Kontrollgruppe eine Abnahme der Muskelkraft des Quadriceps um 16 %. Nach einem Monat betrug der Kraftverlust 13 % und nach dem zweiten Monat zeigte sich eine Tendenz zur Erholung. Sie konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede in der Handkraftmessung beobachten [95].

Eine Ursache dafür könnte sein, dass die erste postoperative Handkraftmessung – im Unterschied zu der hier vorliegenden Arbeit – nicht am ersten, sondern erst am siebenten postoperativen Tag stattfand. In dieser Arbeit konnte eine Tendenz zur Erholung am siebenten POD festgestellt werden, was den nicht signifikanten Unterschied, den die Kollegen beobachteten, erklären könnte. Die FEV1 sowie die forcierte VC wurden präoperativ, am dritten sowie am siebenten postoperativen Tag via Spirometrie erfasst. Es zeigte sich am dritten Tag nach dem Eingriff eine statistisch signifikante Abnahme sowohl der FEV1 als auch der VC. Auch diese Ergebnisse konnten reproduziert werden. In einer Studie von Petersson et al. von 1990 untersuchten die Kollegen perkutane Muskelbiopsien von zehn Patienten, die sich einer elektiven Cholezystektomie unterzogen zu folgenden Zeitpunkten: präoperativ, POD3, POD10, POD20 und POD30 [96]. Sie analysierten die Konzentration und Verteilung der Ribosomen und konnten zeigen, dass es postoperativ zu einer verringerten Muskelproteinsynthese kommt, die bis zu einem Monat nach der Operation anhält. Außerdem testeten sie die Handkraft der dominanten Hand prä- und postoperativ, wobei der Mittelwert aller drei Versuche aufgezeichnet wurde [96]. Interessanterweise zeigte sich in ihrer Studie kein messbarer Abfall der Handkraft, es wurde sogar eine signifikante Verbesserung am zehnten

postoperativen Tag beobachtet. Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste nur zehn Patienten und die mittlere OP-Dauer betrug 89 Minuten [96]. Eine Muskelschwäche war eventuell aufgrund der geringeren Fallzahl und der kürzeren OP-Dauer klinisch nicht messbar. Dennoch ist der beschriebene pathophysiologische Mechanismus der Muskelatrophie, im Sinne einer vermehrten Proteindegradation und einer verringerten Proteinsynthese, ein bekannter Mediator in der Entwicklung einer ICUAW [39]. Ob auch eine Assoziation zur Entstehung einer POAW vorliegt, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.2.2. Einfluss der perioperativen Muskelschwäche auf das funktionelle Outcome

Ebenso wie der Kraftverlust per se ist auch die eingeschränkte Muskelfunktion relevant. Eine dadurch entstehende Beeinträchtigung der Alltagskompetenzen kann oft auch mit einer Einschränkung der Lebensqualität einhergehen. Diese Beeinträchtigung lässt sich bei Patienten bis zu einem Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus feststellen, wobei sich die Follow-up Studien auf kritisch kranke Patienten oder Patienten mit ICUAW beziehen [5, 10, 97, 98].

In der hier vorliegenden Arbeit wurde neben der Muskelkraft auch das funktionelle Outcome der Patienten mittels etablierten Scoringsystemen zu Mobilität, Eigenständigkeit und Aktivitäten des täglichen Lebens untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten sowohl bei Entlassung aus dem Krankenhaus als auch drei Monate nach stattgehabter Operation noch funktionell beeinträchtigt waren. Es ist anzunehmen, dass eine Assoziation zu einer POAW besteht, die ebenso zum Zeitpunkt des Follow-ups noch nachweisbar war.

Eine Studie aus dem Jahr 1982 von Edwards et al. untersuchte bei elf Patienten, die sich einer elektiven Operation unterzogen, die prä- und postoperative Muskelkraft bis zum 35. postoperativen Tag [99]. Zum Vergleich wurden zwei Studenten, die sieben Tage Bettruhe einhalten mussten, insgesamt 21 Tage lang getestet. Gemessen wurden sowohl isometrische als auch isokinetische Kraft und die Kraftausdauer der Hüft-, Schulter- und Knieflexoren und -extensoren. Bei allen Patienten (auch in der Kontrollgruppe) war sowohl die Ausdauer im Sinne der Funktion als auch die Kraft an sich bis zu mehreren Wochen nach dem Eingriff immer noch verschlechtert [99].

Obwohl ihre Untersuchung eine geringe Fallzahl umfasste und keine Scoringsysteme angewandt wurden, gibt es Parallelen zu den in dieser Arbeit gezeigten Ergebnissen. Die Kollegen beschrieben, dass sich die Kraftausdauer, im Sinne der Muskelfunktion, in

beiden Gruppen signifikant verschlechterte. Mit einem Maximum zwischen dem achten und zehnten postoperativen Tag entspricht dies in der hier gezeigten Untersuchung dem Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine signifikante Reduktion der Funktionalität im Sinne einer Verschlechterung der IADL sowie des FIM gezeigt werden. Insbesondere der motorisch-funktionelle Teil des FIM war betroffen.

Im Unterschied zu dieser Arbeit erfolgten die postoperativen Messungen immer an der nicht operierten Körperseite, ebenso wurden die Patienten beziehungsweise Probanden nur bis fünf Wochen postoperativ, respektive drei Wochen nach sieben tägiger Bettruhe untersucht. Eine Aussage über Langzeitfolgen kann somit nicht getroffen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Relevanz einer POAW und der damit assoziierten eingeschränkten Funktion im Sinne einer anhaltenden Beeinträchtigung der Alltagskompetenzen, die nicht nur – wie Jahre lang gedacht – ausschließlich Patienten der ITS betrifft.

Die Therapie der ICUAW umfasst bisher eine Minimierung der Risikofaktoren sowie physiotherapeutische Interventionen [16, 100, 101]. Wenn wir den aktuellen Forschungsstand betrachten, ist der Behandlungserfolg nach Krankenhausentlassung vor allem für die Hausärzte relevant, welche die Patienten postoperativ ambulant weiterbetreuen. Durch Sensibilisierung und Schulungen könnte durch gezieltes Training, Ernährung und Physiotherapie auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten eingegangen werden.

4.2.3. Einfluss der Glukoseparameter auf die perioperative Muskelschwäche

Maschinelle Beatmung, Hyperglykämie, anhaltende Inflammation und Immobilisation sowie frühe parenterale Ernährung sind bekannte Risikofaktoren, die zu neuromuskulären Dysfunktionen beitragen [2, 7, 17, 102]. Wir gehen davon aus, dass die ICUAW und die POAW in ihrer Entstehung viele Gemeinsamkeiten haben. Interessanterweise konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Einfluss der Glukoseparameter auf die Entwicklung einer POAW gezeigt werden.

Arbeiten konnten bereits zeigen, dass die Inzidenz von CIP/CIM durch eine intensivierete Insulintherapie deutlich gesenkt werden kann [61, 62]. Allerdings wurde in dieser Arbeit die Diagnose mittels EMG und ENG gestellt, klinische Tests zur Muskelkraft fanden nicht statt. Somit lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob die Muskelschwäche auch

klinisch nachweisbar war. Von Bedeutung ist auch, dass Patienten trotz eines engen Glukosemanagements eine relevante Muskelschwäche entwickeln können [62, 71, 103]. Es liegt nahe, dass neben den absoluten Werten auch die Blutzuckerschwankungen sowie die Variabilität, repräsentiert als Standardabweichung, relevant sind. Auch hier konnten wir keinen signifikanten Einfluss finden. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass keine kontinuierliche Glukosemessung stattfand. Somit konnten Blutzuckerspitzen und die damit einhergehende veränderte Glukosevariabilität nicht erfasst werden. Ein weiterer Grund für eine fehlende Signifikanz könnte sein, dass die gemessenen Blutzuckerwerte weitgehend im Normbereich lagen. Die mittlere Blutglukosekonzentration aller Patienten betrug 128,6 mg/dl [115,2 mg/dl; 157,6 mg/dl].

Das Management intraoperativer Hyperglykämien an unserer Klinik erfolgt nach SOP und schreibt Glukosewerte von < 150 mg/dl vor. Ebenso ursächlich für die fehlende Signifikanz könnte die Dauer der Hyperglykämie sein. Patienten auf der ITS sind naturgemäß längeren Perioden von Blutzuckerschwankungen ausgesetzt.

Ein Vergleich mit anderen Studien ist erschwert, da bisher keine Arbeiten existieren, die diesen Zusammenhang untersucht haben.

Die Entstehung einer Muskelschwäche beruht auf einer komplexen Pathophysiologie, weshalb an dieser Stelle auch festzuhalten ist, dass in dieser Arbeit hauptsächlich auf die Glukose als einer der vielen pathophysiologischen Faktoren der Muskelschwäche fokussiert wurde.

4.3. Limitationen

Eine Limitation dieser Arbeit ist die erhöhte Interobserver-Variabilität der angewandten Tests. Trotz Einarbeitung des Studienteams, ist, vor allem bei der Messung der Muskelkraft mittels MRC-Skala, eine unterschiedliche Kraftwahrnehmung möglich. Zukünftige Untersuchungen sollten dies berücksichtigen. Da im Rahmen dieses Projekts ausschließlich Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren eingeschlossen wurden, lassen sich die Ergebnisse nicht auf alle Altersgruppen übertragen.

Ebenso ist die Zahl der in der Studie analysierten Patienten mit 59 als gering zu sehen. Bei großen abdominal chirurgischen Eingriffen, wie sie auch bei unserem Patientenkollektiv erfolgten, könnte Schmerz die Muskelkrafttestungen beeinflusst haben. Alle Patienten wurden postoperativ gemäß den Schmerzschemas unserer Klinik behandelt, was sich an den Werten der Schmerzskala (NRS an POD1: 0 [0, 3]) erkennen

lässt. 46 % der Patienten erhielten zur postoperativen Schmerztherapie einen Periduralkatheter. Auch in dieser Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Handkraftabfall. Somit ist es unwahrscheinlich, dass Schmerz die Handkraftmessungen relevant beeinflusst hat.

Alle Patienten erhielten für den chirurgischen Eingriff mindestens einen peripheren venösen Zugang sowie einen arteriellen Katheter und unter Umständen auch einen ZVK, je nach Umfang der Operation. Die Lage der venösen Zugänge sowie die des arteriellen Katheters könnte die Handkraftmessungen beeinflusst haben, vor allem, wenn die dominante Hand betroffen war. Für die statistische Auswertung wurden sowohl die gemessenen Werte der dominanten als auch der nicht dominanten Hand verwendet und führte zu denselben Ergebnissen.

5. Zusammenfassung und Perspektiven

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie zeigen, dass es bereits am ersten postoperativen Tag zu einer Schwäche der Atem- und der Extremitätenmuskulatur kommt. Zudem konnte eine Assoziation zwischen einer POAW und einer Beeinträchtigung des funktionellen Outcomes der Patienten – welches bis zu drei Monaten nach erfolgter Operation anhält – gezeigt werden. So ist die POAW wie auch die ICUAW als eigene relevante perioperative Organdysfunktion zu sehen. In dieser Arbeit wurde ein Aspekt der Entstehung einer Muskelschwäche herausgearbeitet. Aus bereits durchgeführten Studien zur ICUAW sind einige relevante Bestandteile der pathophysiologischen Entstehungskette bekannt. Für die POAW ist es notwendig, umfangreichere Studien durchzuführen, dessen Ergebnisse nicht nur auf größeren Patientenzahlen basieren, sondern auch in umfangreicherem Maße weitere pathophysiologische Faktoren herausarbeiten. Des Weiteren sollten zukünftige Studien den Einfluss einer POAW auf Krankenhausverweildauer, Lebensqualität und Alltagskompetenzen untersuchen. Ziel sollte es außerdem sein, Risikofaktoren, die eine POAW begünstigen, zu erkennen.

6. Literaturverzeichnis

1. Appleton, R.T., J. Kinsella, and T. Quasim, *The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review*. J Intensive Care Soc, 2015. **16**(2): p. 126-136.
2. De Jonghe, B., T. Sharshar, J.P. Lefaucheur, F.J. Authier, I. Durand-Zaleski, M. Boussarsar, C. Cerf, E. Renaud, F. Mesrati, J. Carlet, J.C. Raphael, H. Outin, and S. Bastuji-Garin, *Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study*. Jama, 2002. **288**(22): p. 2859-67.
3. Ahlbeck, K., K. Fredriksson, O. Rooyackers, G. Maback, S. Remahl, T. Ansved, L. Eriksson, and P. Radell, *Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(6): p. 717-23.
4. Ali, N.A., J.M. O'Brien, Jr., S.P. Hoffmann, G. Phillips, A. Garland, J.C. Finley, K. Almoosa, R. Hejal, K.M. Wolf, S. Lemeshow, A.F. Connors, Jr., C.B. Marsh, and C. Midwest Critical Care, *Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(3): p. 261-8.
5. Hermans, G., H. Van Mechelen, B. Clerckx, T. Vanhullebusch, D. Mesotten, A. Wilmer, M.P. Casaer, P. Meersseman, Y. Debaveye, S. Van Cromphaut, P.J. Wouters, R. Gosselink, and G. Van den Berghe, *Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **190**(4): p. 410-20.
6. De Jonghe, B., S. Bastuji-Garin, M.C. Durand, I. Malissin, P. Rodrigues, C. Cerf, H. Outin, T. Sharshar, and R. Groupe de Reflexion et d'Etude des Neuromyopathies en, *Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness*. Crit Care Med, 2007. **35**(9): p. 2007-15.
7. Garnacho-Montero, J., J. Madrazo-Osuna, J.L. Garcia-Garmendia, C. Ortiz-Leyba, F.J. Jimenez-Jimenez, A. Barrero-Almodovar, M.C. Garnacho-Montero, and M.R. Moyano-Del-Estad, *Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients*. Intensive Care Med, 2001. **27**(8): p. 1288-96.
8. Hund, E., *Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy*. J Neurol, 2001. **248**(11): p. 929-34.
9. Herridge, M.S., A.M. Cheung, C.M. Tansey, A. Matte-Martyn, N. Diaz-Granados, F. Al-Saidi, A.B. Cooper, C.B. Guest, C.D. Mazer, S. Mehta, T.E. Stewart, A. Barr, D. Cook, A.S. Slutsky, and G. Canadian Critical Care Trials, *One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2003. **348**(8): p. 683-93.
10. Van Aerde, N., P. Meersseman, Y. Debaveye, A. Wilmer, J. Gunst, M.P. Casaer, F. Bruyninckx, P.J. Wouters, R. Gosselink, G. Van den Berghe, and G. Hermans, *Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1184-1193.
11. Bednarik, J., Z. Lukas, and P. Vondracek, *Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity*. Intensive Care Med, 2003. **29**(9): p. 1505-14.
12. Zochodne, D.W., C.F. Bolton, G.A. Wells, J.J. Gilbert, A.F. Hahn, J.D. Brown, and W.A. Sibbald, *Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure*. Brain, 1987. **110** (Pt 4): p. 819-41.
13. Lacomis, D., D.W. Zochodne, and S.J. Bird, *Critical illness myopathy*. Muscle Nerve, 2000. **23**(12): p. 1785-8.

14. Bolton, C.F., J.J. Gilbert, A.F. Hahn, and W.J. Sibbald, *Polyneuropathy in critically ill patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984. **47**(11): p. 1223-31.
15. Latronico, N. and C.F. Bolton, *Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis*. Lancet Neurol, 2011. **10**(10): p. 931-41.
16. Hermans, G. and G. Van den Berghe, *Clinical review: intensive care unit acquired weakness*. Crit Care, 2015. **19**: p. 274.
17. Witt, N.J., D.W. Zochodne, C.F. Bolton, F. Grand'Maison, G. Wells, G.B. Young, and W.J. Sibbald, *Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure*. Chest, 1991. **99**(1): p. 176-84.
18. de Letter, M.A., P.I. Schmitz, L.H. Visser, F.A. Verheul, R.L. Schellens, D.A. Op de Coul, and F.G. van der Meche, *Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients*. Crit Care Med, 2001. **29**(12): p. 2281-6.
19. de Jonghe, B., J.C. Lacherade, T. Sharshar, and H. Outin, *Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention*. Crit Care Med, 2009. **37**(10 Suppl): p. S309-15.
20. Bolton, C.F., *Neuromuscular manifestations of critical illness*. Muscle Nerve, 2005. **32**(2): p. 140-63.
21. Fenzi, F., N. Latronico, N. Refatti, and N. Rizzuto, *Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders*. Acta Neuropathol, 2003. **106**(1): p. 75-82.
22. Helliwell, T.R., A. Wilkinson, R.D. Griffiths, P. McClelland, T.E. Palmer, and J.M. Bone, *Muscle fibre atrophy in critically ill patients is associated with the loss of myosin filaments and the presence of lysosomal enzymes and ubiquitin*. Neuropathol Appl Neurobiol, 1998. **24**(6): p. 507-17.
23. Puthuchery, Z.A., J. Rawal, M. McPhail, B. Connolly, G. Ratnayake, P. Chan, N.S. Hopkinson, R. Phadke, T. Dew, P.S. Sidhu, C. Velloso, J. Seymour, C.C. Agle, A. Selby, M. Limb, L.M. Edwards, K. Smith, A. Rowleron, M.J. Rennie, J. Moxham, S.D. Harridge, N. Hart, and H.E. Montgomery, *Acute skeletal muscle wasting in critical illness*. JAMA, 2013. **310**(15): p. 1591-600.
24. Bierbrauer, J., S. Koch, C. Olbricht, J. Hamati, D. Lodka, J. Schneider, A. Luther-Schroder, C. Kleber, K. Faust, S. Wiesener, C.D. Spies, J. Spranger, S. Spuler, J. Fielitz, and S. Weber-Carstens, *Early type II fiber atrophy in intensive care unit patients with nonexcitable muscle membrane*. Crit Care Med, 2012. **40**(2): p. 647-50.
25. Bloch, S., M.I. Polkey, M. Griffiths, and P. Kemp, *Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness*. Eur Respir J, 2012. **39**(4): p. 1000-11.
26. Callahan, L.A. and G.S. Supinski, *Sepsis-induced myopathy*. Crit Care Med, 2009. **37**(10 Suppl): p. S354-67.
27. Weber-Carstens, S., J. Schneider, T. Wollersheim, A. Assmann, J. Bierbrauer, A. Marg, H. Al Hasani, A. Chadt, K. Wenzel, S. Koch, J. Fielitz, C. Kleber, K. Faust, K. Mai, C.D. Spies, F.C. Luft, M. Boschmann, J. Spranger, and S. Spuler, *Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(4): p. 387-96.
28. Fan, E., F. Cheek, L. Chlan, R. Gosselink, N. Hart, M.S. Herridge, R.O. Hopkins, C.L. Hough, J.P. Kress, N. Latronico, M. Moss, D.M. Needham, M.M. Rich, R.D. Stevens, K.C. Wilson, C. Winkelman, D.W. Zochodne, N.A. Ali, A.T.S.C.o.I.-a.W.i.

- Adults, and S. American Thoracic, *An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. **190**(12): p. 1437-46.
29. Kleyweg, R.P., F.G. van der Meche, and P.I. Schmitz, *Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome*. *Muscle Nerve*, 1991. **14**(11): p. 1103-9.
 30. Vanpee, G., J. Segers, H. Van Mechelen, P. Wouters, G. Van den Berghe, G. Hermans, and R. Gosselink, *The interobserver agreement of handheld dynamometry for muscle strength assessment in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2011. **39**(8): p. 1929-34.
 31. Samosawala, N.R., K. Vaishali, and B.C. Kalyana, *Measurement of muscle strength with handheld dynamometer in Intensive Care Unit*. *Indian J Crit Care Med*, 2016. **20**(1): p. 21-6.
 32. Hermans, G., B. Clerckx, T. Vanhullebusch, J. Segers, G. Vanpee, C. Robbeets, M.P. Casaer, P. Wouters, R. Gosselink, and G. Van Den Berghe, *Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit*. *Muscle Nerve*, 2012. **45**(1): p. 18-25.
 33. Latronico, N., F. Fenzi, D. Recupero, B. Guarneri, G. Tomelleri, P. Tonin, G. De Maria, L. Antonini, N. Rizzuto, and A. Candiani, *Critical illness myopathy and neuropathy*. *Lancet*, 1996. **347**(9015): p. 1579-82.
 34. Lacomis, D., M.J. Giuliani, A. Van Cott, and D.J. Kramer, *Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects*. *Ann Neurol*, 1996. **40**(4): p. 645-54.
 35. Trojaborg, W., L.H. Weimer, and A.P. Hays, *Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy--a reappraisal*. *Clin Neurophysiol*, 2001. **112**(9): p. 1586-93.
 36. Rich, M.M., S.J. Bird, E.C. Raps, L.F. McCluskey, and J.W. Teener, *Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy*. *Muscle Nerve*, 1997. **20**(6): p. 665-73.
 37. Weber-Carstens, S., S. Koch, S. Spuler, C.D. Spies, F. Bubser, K.D. Wernecke, and M. Deja, *Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(9): p. 2632-7.
 38. Bolton, C.F., *Electrophysiologic studies of critically ill patients*. *Muscle Nerve*, 1987. **10**(2): p. 129-35.
 39. Wollersheim, T., J. Woehlecke, M. Krebs, J. Hamati, D. Lodka, A. Luther-Schroeder, C. Langhans, K. Haas, T. Radtke, C. Kleber, C. Spies, S. Labeit, M. Schuelke, S. Spuler, J. Spranger, S. Weber-Carstens, and J. Fielitz, *Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness*. *Intensive Care Med*, 2014. **40**(4): p. 528-38.
 40. Frisch, A., P. Chandra, D. Smiley, L. Peng, M. Rizzo, C. Gatcliffe, M. Hudson, J. Mendoza, R. Johnson, E. Lin, and G.E. Umpierrez, *Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(8): p. 1783-8.
 41. Dungan, K.M., S.S. Braithwaite, and J.C. Preiser, *Stress hyperglycaemia*. *Lancet*, 2009. **373**(9677): p. 1798-807.
 42. Schricker, T., R. Lattermann, M. Schreiber, W. Geisser, M. Georgieff, and P. Radermacher, *The hyperglycaemic response to surgery: pathophysiology, clinical*

- implications and modification by the anaesthetic technique.* Clinical Intensive Care, 1998. **9**(3): p. 118-128.
43. Windmann, V., C. Spies, C. Knaak, T. Wollersheim, S.K. Piper, G. Vorderwulbecke, M. Kurpanik, S. Kuenz, G. Lachmann, and B. Consortium, *Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium.* Minerva Anestesiol, 2019. **85**(11): p. 1201-1210.
 44. Hermans, G., A. Wilmer, W. Meersseman, I. Milants, P.J. Wouters, H. Bobbaers, F. Bruyninckx, and G. Van den Berghe, *Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit.* Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(5): p. 480-9.
 45. Nanas, S., K. Kritikos, E. Angelopoulos, A. Sifaka, S. Tsirikiki, M. Poriazi, D. Kanaloupiti, M. Kontogeorgi, M. Pratikaki, D. Zervakis, C. Routsi, and C. Roussos, *Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit.* Acta Neurol Scand, 2008. **118**(3): p. 175-81.
 46. Baron, A.D., G. Brechtel, P. Wallace, and S.V. Edelman, *Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans.* Am J Physiol, 1988. **255**(6 Pt 1): p. E769-74.
 47. Van Cromphaut, S.J., *Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2009. **23**(4): p. 375-86.
 48. McCowen, K.C., A. Malhotra, and B.R. Bistran, *Stress-induced hyperglycemia.* Crit Care Clin, 2001. **17**(1): p. 107-24.
 49. Barth, E., G. Albuszies, K. Baumgart, M. Matejovic, U. Wachter, J. Vogt, P. Radermacher, and E. Calzia, *Glucose metabolism and catecholamines.* Crit Care Med, 2007. **35**(9 Suppl): p. S508-18.
 50. Mizock, B.A., *Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2001. **15**(4): p. 533-51.
 51. Russell, S.T., S. Rajani, R.S. Dhadda, and M.J. Tisdale, *Mechanism of induction of muscle protein loss by hyperglycaemia.* Exp Cell Res, 2009. **315**(1): p. 16-25.
 52. Du, J., X. Wang, C. Miereles, J.L. Bailey, R. Debigare, B. Zheng, S.R. Price, and W.E. Mitch, *Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions.* J Clin Invest, 2004. **113**(1): p. 115-23.
 53. Van den Berghe, G., M. Schetz, D. Vlasselaers, G. Hermans, A. Wilmer, R. Bouillon, and D. Mesotten, *Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target?* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3163-70.
 54. Krinsley, J.S., *Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients.* Mayo Clin Proc, 2003. **78**(12): p. 1471-8.
 55. Krinsley, J.S., *Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital.* Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2006. **18**(4): p. 317-25.
 56. Capes, S.E., D. Hunt, K. Malmberg, and H.C. Gerstein, *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview.* Lancet, 2000. **355**(9206): p. 773-8.
 57. Doenst, T., D. Wijeyesundera, K. Karkouti, C. Zechner, M. Maganti, V. Rao, and M.A. Borger, *Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent*

- risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2005. **130**(4): p. 1144.
58. Vogelzang, M., J.M. Nijboer, I.C. van der Horst, F. Zijlstra, H.J. ten Duis, and M.W. Nijsten, *Hyperglycemia has a stronger relation with outcome in trauma patients than in other critically ill patients.* J Trauma, 2006. **60**(4): p. 873-7; discussion 878-9.
 59. Ouattara, A., P. Lecomte, Y. Le Manach, M. Landi, S. Jacqueminet, I. Platonov, N. Bonnet, B. Riou, and P. Coriat, *Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients.* Anesthesiology, 2005. **103**(4): p. 687-94.
 60. Gandhi, G.Y., G.A. Nuttall, M.D. Abel, C.J. Mullany, H.V. Schaff, B.A. Williams, L.M. Schrader, R.A. Rizza, and M.M. McMahon, *Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients.* Mayo Clin Proc, 2005. **80**(7): p. 862-6.
 61. Van den Berghe, G., A. Wilmer, G. Hermans, W. Meersseman, P.J. Wouters, I. Milants, E. Van Wijngaerden, H. Bobbaers, and R. Bouillon, *Intensive insulin therapy in the medical ICU.* N Engl J Med, 2006. **354**(5): p. 449-61.
 62. van den Berghe, G., P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers, and R. Bouillon, *Intensive insulin therapy in critically ill patients.* N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1359-67.
 63. Brunkhorst, F.M., C. Engel, F. Bloos, A. Meier-Hellmann, M. Ragaller, N. Weiler, O. Moerer, M. Gruending, M. Oppert, S. Grond, D. Olthoff, U. Jaschinski, S. John, R. Rossaint, T. Welte, M. Schaefer, P. Kern, E. Kuhnt, M. Kiehntopf, C. Hartog, C. Natanson, M. Loeffler, K. Reinhart, and S. German Competence Network, *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis.* N Engl J Med, 2008. **358**(2): p. 125-39.
 64. De La Rosa Gdel, C., J.H. Donado, A.H. Restrepo, A.M. Quintero, L.G. Gonzalez, N.E. Saldarriaga, M. Bedoya, J.M. Toro, J.B. Velasquez, J.C. Valencia, C.M. Arango, P.H. Aleman, E.M. Vasquez, J.C. Chavarriaga, A. Yepes, W. Pulido, C.A. Cadavid, and G.-H. Grupo de Investigacion en Cuidado intensivo, *Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial.* Crit Care, 2008. **12**(5): p. R120.
 65. Arabi, Y.M., O.C. Dabbagh, H.M. Tamim, A.A. Al-Shimemeri, Z.A. Memish, S.H. Haddad, S.J. Syed, H.R. Giridhar, A.H. Rishu, M.O. Al-Daker, S.H. Kahoul, R.J. Britts, and M.H. Sakkijha, *Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients.* Crit Care Med, 2008. **36**(12): p. 3190-7.
 66. Preiser, J.C., P. Devos, S. Ruiz-Santana, C. Melot, D. Annane, J. Groeneveld, G. Iapichino, X. Lerverve, G. Nitenberg, P. Singer, J. Wernerman, M. Joannidis, A. Stecher, and R. Chioloro, *A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study.* Intensive Care Med, 2009. **35**(10): p. 1738-48.
 67. Investigators, N.-S.S., S. Finfer, D.R. Chittock, S.Y. Su, D. Blair, D. Foster, V. Dhingra, R. Bellomo, D. Cook, P. Dodek, W.R. Henderson, P.C. Hebert, S. Heritier, D.K. Heyland, C. McArthur, E. McDonald, I. Mitchell, J.A. Myburgh, R. Norton, J. Potter, B.G. Robinson, and J.J. Ronco, *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.* N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1283-97.
 68. Krinsley, J.S. and A. Grover, *Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes.* Crit Care Med, 2007. **35**(10): p. 2262-7.

69. Hermanides, J., R.J. Bosman, T.M. Vriesendorp, R. Dotsch, F.R. Rosendaal, D.F. Zandstra, J.B. Hoekstra, and J.H. DeVries, *Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality*. Crit Care Med, 2010. **38**(6): p. 1430-4.
70. Bagshaw, S.M., R. Bellomo, M.J. Jacka, M. Egi, G.K. Hart, C. George, and A.C.M. Committee, *The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness*. Crit Care, 2009. **13**(3): p. R91.
71. Van den Berghe, G., K. Schoonheydt, P. Becx, F. Bruyninckx, and P.J. Wouters, *Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients*. Neurology, 2005. **64**(8): p. 1348-53.
72. Ali, N.A., J.M. O'Brien, Jr., K. Dungan, G. Phillips, C.B. Marsh, S. Lemeshow, A.F. Connors, Jr., and J.C. Preiser, *Glucose variability and mortality in patients with sepsis*. Crit Care Med, 2008. **36**(8): p. 2316-21.
73. Ouattara, A., A. Grimaldi, and B. Riou, *Blood glucose variability: a new paradigm in critical care?* Anesthesiology, 2006. **105**(2): p. 233-4.
74. Risso, A., F. Mercuri, L. Quagliaro, G. Damante, and A. Ceriello, *Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. **281**(5): p. E924-30.
75. Krinsley, J.S., *Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients*. Crit Care Med, 2008. **36**(11): p. 3008-13.
76. Egi, M., R. Bellomo, E. Stachowski, C.J. French, and G. Hart, *Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients*. Anesthesiology, 2006. **105**(2): p. 244-52.
77. Dossett, L.A., H. Cao, N.T. Mowery, M.J. Dortch, J.M. Morris, Jr., and A.K. May, *Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit*. Am Surg, 2008. **74**(8): p. 679-85; discussion 685.
78. Hermanides, J., T.M. Vriesendorp, R.J. Bosman, D.F. Zandstra, J.B. Hoekstra, and J.H. DeVries, *Glucose variability is associated with intensive care unit mortality*. Crit Care Med, 2010. **38**(3): p. 838-42.
79. Krinsley, J.S., *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(8): p. 992-1000.
80. Welvaart, W.N., M.A. Paul, G.J. Stienen, H.W. van Hees, S.A. Loer, R. Bouwman, H. Niessen, F.S. de Man, C.C. Witt, H. Granzier, A. Vonk-Noordegraaf, and C.A. Ottenheijm, *Selective diaphragm muscle weakness after contractile inactivity during thoracic surgery*. Ann Surg, 2011. **254**(6): p. 1044-9.
81. Palermo, N.E., R.Y. Gianchandani, M.E. McDonnell, and S.M. Alexanian, *Stress Hyperglycemia During Surgery and Anesthesia: Pathogenesis and Clinical Implications*. Curr Diab Rep, 2016. **16**(3): p. 33.
82. Thorell, A., J. Nygren, and O. Ljungqvist, *Insulin resistance: a marker of surgical stress*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 1999. **2**(1): p. 69-78.
83. Schricker, T. and R. Lattermann, *Perioperative catabolism*. Can J Anaesth, 2015. **62**(2): p. 182-93.
84. Kastrup, M., T. Kerner, W.J. Kox, C. Spies, and H. Zielke, *SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie: Alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik*. 2014: Thieme.
85. de Langen, E.G., P. Frommelt, K.D. Wiedmann, and J. Amann, *[References for evaluation scales in quality assurance in rehabilitation--1. II. Measuring functional independence in rehabilitation with the Functional Independence Index]*. Rehabilitation (Stuttg), 1995. **34**(1): p. IV-XI.

86. Linacre, J.M., A.W. Heinemann, B.D. Wright, C.V. Granger, and B.B. Hamilton, *The structure and stability of the Functional Independence Measure*. Arch Phys Med Rehabil, 1994. **75**(2): p. 127-32.
87. Dodds, R.M., H.E. Syddall, R. Cooper, M. Benzeval, I.J. Deary, E.M. Dennison, G. Der, C.R. Gale, H.M. Inskip, C. Jagger, T.B. Kirkwood, D.A. Lawlor, S.M. Robinson, J.M. Starr, A. Steptoe, K. Tilling, D. Kuh, C. Cooper, and A.A. Sayer, *Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e113637.
88. Mahoney, F.I. and D.W. Barthel, *Functional Evaluation: The Barthel Index*. Md State Med J, 1965. **14**: p. 61-5.
89. Nourhashemi, F., S. Andrieu, S. Gillette-Guyonnet, B. Vellas, J.L. Albaredo, and H. Grandjean, *Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty: a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study)*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(7): p. M448-53.
90. Podsiadlo, D. and S. Richardson, *The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons*. J Am Geriatr Soc, 1991. **39**(2): p. 142-8.
91. Evans, C.H., J. Lee, and M.K. Ruhlman, *Optimal glucose management in the perioperative period*. Surg Clin North Am, 2015. **95**(2): p. 337-54.
92. Sainani, K.L., *The problem of multiple testing*. PM R, 2009. **1**(12): p. 1098-103.
93. Lachmann, G., R. Morgeli, S. Kuenz, S.K. Piper, C. Spies, M. Kurpanik, S. Weber-Carstens, T. Wollersheim, and B. Consortium, *Perioperatively Acquired Weakness*. Anesth Analg, 2020. **130**(2): p. 341-351.
94. Watters, J.M., S.M. Clancey, S.B. Moulton, K.M. Briere, and J.M. Zhu, *Impaired recovery of strength in older patients after major abdominal surgery*. Ann Surg, 1993. **218**(3): p. 380-90; discussion 390-3.
95. Henriksen, M.G., I. Hesso, F. Dela, H.V. Hansen, V. Haraldsted, and S.A. Rodt, *Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2003. **47**(2): p. 191-9.
96. Petersson, B., J. Wernerman, S.O. Waller, A. von der Decken, and E. Vinnars, *Elective abdominal surgery depresses muscle protein synthesis and increases subjective fatigue: effects lasting more than 30 days*. Br J Surg, 1990. **77**(7): p. 796-800.
97. Dettling-Ihnenfeldt, D.S., L. Wieske, J. Horn, F. Nollet, and M. van der Schaaf, *Functional Recovery in Patients With and Without Intensive Care Unit-Acquired Weakness*. Am J Phys Med Rehabil, 2017. **96**(4): p. 236-242.
98. Guarneri, B., G. Bertolini, and N. Latronico, *Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(7): p. 838-41.
99. Edwards, H., E.A. Rose, and T.C. King, *Postoperative deterioration in muscular function*. Arch Surg, 1982. **117**(7): p. 899-901.
100. Patel, B.K., A.S. Pohlman, J.B. Hall, and J.P. Kress, *Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated*. Chest, 2014. **146**(3): p. 583-9.
101. Routsi, C., V. Gerovasili, I. Vasileiadis, E. Karatzanos, T. Pitsolis, E. Tripodaki, V. Markaki, D. Zervakis, and S. Nanas, *Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. R74.

102. Hermans, G., M.P. Casaer, B. Clerckx, F. Guiza, T. Vanhullebusch, S. Derde, P. Meersseman, I. Derese, D. Mesotten, P.J. Wouters, S. Van Cromphaut, Y. Debaveye, R. Gosselink, J. Gunst, A. Wilmer, G. Van den Berghe, and I. Vanhorebeek, *Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial*. *Lancet Respir Med*, 2013. **1**(8): p. 621-9.
103. Derde, S., G. Hermans, I. Derese, F. Guiza, Y. Hedstrom, P.J. Wouters, F. Bruyninckx, A. D'Hoore, L. Larsson, G. Van den Berghe, and I. Vanhorebeek, *Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2012. **40**(1): p. 79-89.

7. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Ich, Sophia Kuenz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf die Entwicklung einer perioperativen Muskelschwäche / Influence of intraoperative glucose variability on the developement of perioperative muscle weakness* 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 (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. 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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sophia Kuenz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Lachmann G*, Mörgeli R*, Kuenz S, Piper SK, Spies C, Kurpanik M, Weber-Carstens S, Wollersheim T; BIOCOC Consortium; „*Perioperatively Acquired Weakness*“, Anesthesia & Analgesia, Februar 2020 *Geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und Erstellung der Datenbank, Eingabe der Daten, Plausibilisieren und Auswertung der Daten, Interpretation der Daten sowie Verfassung des Manuskripts zusammen mit den Erst- und Letztautoren. Dargestellt sind hauptsächlich Ergebnisse, die in dieser Arbeit enthalten sind.

Unterschrift, Datum und Stempel: PD Dr. med. Gunnar Lachmann

Unterschrift: Sophia Kuenz

8. Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

Publikation 1: Lachmann G*, Mörgeli R*, Kuenz S, Piper SK, Spies C, Kurpanik M, Weber-Carstens S, Wollersheim T; BIOCOC Consortium; „*Perioperatively Acquired Weakness*“, Anesthesia & Analgesia, Februar 2020 *Geteilte Erstautorenschaft

Publikation 2: Knaak C, Wollersheim T, Mörgeli R, Spies C, Vorderwülbecke G, Windmann V, Kuenz S, Kurpanik M, Lachmann G; „*Risk Factors Of Intraoperative Dysglycemia In Elderly Surgical Patients*“, International Journal of Medical Sciences, Mai 2019

Publikation 3: Windmann V, Spies C, Knaak C, Wollersheim T, Piper SK, Vorderwülbecke G, Kurpanik M, Kuenz S, Lachmann G; BIOCOC Consortium; „*Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium*“, Minerva Anesthesiologica, November 2019

Präliminäre Ergebnisse wurden auf dem EUROANAESTHESIA 2017, Genf, Schweiz und auf dem ESICM LIVES 2017, Wien, Österreich präsentiert.

10. Danksagung

Ein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Gunnar Lachmann, sowohl für seine fachliche Unterstützung als auch für die unermüdliche Motivation, für sein offenes Ohr, sein Verständnis und seine Geduld und für die Hilfe in allen Lebenslagen.

Ich möchte mich ebenso ganz herzlich bei Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies für ihre fachliche Unterstützung und für ihre konstruktive Kritik bei der Fertigstellung dieser Dissertation bedanken.

An dieser Stelle möchte ich mich auch ausdrücklich bei Dr. med. Tobias Wollersheim bedanken, der für Probleme immer eine Lösung wusste.

Ich danke insbesondere meiner Doktorandenkollegin Maryam Kurpanik für die produktive und sehr gute Zusammenarbeit und für die Unterstützung in den letzten Jahren.

Ein großer Dank gilt auch Julius Grunow für die Korrektur dieser Arbeit und für seine fachliche Expertise.

Ebenso danke ich Frau Dr. rer. nat. Sophie K. Piper für die statistischen Hilfestellungen bei der Auswertung.

Zudem danke ich Victoria Windmann für die stetige Unterstützung sowie natürlich dem gesamten BioCog Team, allen Doktoranden und Studienärzten für die zielstrebige Zusammenarbeit.

Danken möchte ich auch Frau Dr. rer. medic. Kathrin Scholtz für die Durchsicht meiner Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Patienten, Ärzten, Kollegen und Kolleginnen der Pflege der Intensivstationen, Normalstationen und der OP-Bereiche der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Freunden und Kommilitonen für die vielen schönen Momente, für die Motivation und für die Unterstützung bedanken.

Ein großer Dank gilt auch meinem langjährigen Partner Manuel.

Von ganzem Herzen möchte ich mich zuletzt bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinen Eltern für die uneingeschränkte Unterstützung all meiner Entscheidungen, für die Möglichkeiten, die sie mir eröffnet haben und für die Motivation und die Liebe, mit der sie mich all die Jahre begleitet haben.