

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

DISSERTATION

Präoperative Herzratenvariabilität und postoperatives Delir bei Älteren

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alissa Rebecca Wolf
aus Kirchheimbolanden

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Abstract	8
1.1. Deutsch.....	8
1.2. English	10
3. Einleitung	12
3.1. Relevanz des postoperativen Delirs	12
3.2. Pathophysiologie des POD	15
3.3. Herzratenvariabilität	15
4. Fragestellung	17
5. Methoden	18
5.1. Studiendesign	18
5.2. Einschlusskriterien	19
5.3. Ausschlusskriterien	19
5.4. Studienablauf.....	20
5.5. Messung Herzratenvariabilität.....	21
5.6. Delirdiagnose und Delirmessinstrumente.....	28
5.7. Grundcharakteristika.....	30
6. Geräte und Verbrauchsmaterialien	33
7. Statistik.....	34
8. Ergebnisse	35
8.1. Subkollektiv Herzratenvariabilität und kein POD/POD.....	35
8.2. Einfluss von Dauermedikation auf HRV Parameter	36

8.3.	Ergebnisse der Grundcharakteristika und POD	37
8.4.	Ergebnisse HRV Parameter und POD.....	38
8.5.	Binär logistische Regression der HRV Parameter und POD.....	41
8.6.	Ergebnisse der LF/HF Ratio Extremwerte und POD.....	42
8.7.	Ergebnisse der Variable „LF/HF Low“ und POD im gesamten Subkollektiv.....	44
9.	Diskussion	45
9.1.	Wichtigste Ergebnisse	45
9.2.	HRV Parameter und POD.....	46
9.3.	Schlussfolgerung	57
10.	Literaturverzeichnis.....	59
11.	Eidesstattliche Versicherung.....	68
12.	Lebenslauf	70
13.	Danksagung.....	71

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KRITERIEN DELIR NACH DSM-5 (4).....	12
TABELLE 2: POD INZIDENZ ÄLTERER PATIENTEN*INNEN ABHÄNGIG VOM UNTERSUCHTEN KOLLEKTIV.....	13
TABELLE 3: PRÄDISPOSITIONIERENDE UND PRÄZIPITIERENDE POD RISIKOFAKTOREN GEMÄß ESA (11)	13
TABELLE 4: EINSCHLUSSKRITERIEN	19
TABELLE 5: AUSSCHLUSSKRITERIEN	19
TABELLE 6 AUSWERTUNGSBEZOGENE EINSCHLUSSKRITERIEN	20
TABELLE 7: EIGENSCHAFTEN DER ULF	24
TABELLE 8: EIGENSCHAFTEN DER VLF	24
TABELLE 9: EIGENSCHAFTEN DER LF.....	24
TABELLE 10: EIGENSCHAFTEN DER HF	25
TABELLE 11: EIGENSCHAFT DER LF/HF RATIO.....	25
TABELLE 12: EIGENSCHAFTEN DER TP.....	26
TABELLE 13: EIGENSCHAFTEN DER HF(NU).....	26
TABELLE 14: EIGENSCHAFTEN DER LF(NU)	26
TABELLE 15: ERHOBENE GRUNDCHARAKTERISTIKA	30
TABELLE 16: ASA-PS KLASSEFİKATION GEMÄß ASA HOUSE DELEGATES/EXECUTIVE COMMITTEE 2014	31
TABELLE 17: GERÄTE UND VERBRAUCHSMATERIALIEN, SOWIE DEREN BEZUGSQUELLE	33
TABELLE 18 P-WERT TABELLE DER DAUERMEDİKATION UND HRV PARAMETERN.....	36
TABELLE 19: CHARAKTERISTIKA DES SUBKOLLEKTIVS NACH POD	37
TABELLE 20: DARSTELLUNG HRV PARAMETER IN BEZUG AUF POD	38
TABELLE 21: ERGEBNISSE VON FÜNF BINÄR LOGISTISCHEN REGRESSIONSMODELLEN.....	41
TABELLE 22: DARSTELLUNG DER KATEGORIALEN VARIABLE "LF/HF LOW" UND POD AUFTRETEN.....	44
TABELLE 23: ERGEBNISSE DER BINÄR LOGISTISCHEN REGRESSION BEZÜGLICH DES AUFTRETENS EINES POD	45
TABELLE 24 ALTER UND GESCHLECHT DER STUDIENTEILNEHMENDEN IM VERGLEICH.....	50
TABELLE 25 VERGLEICH HRV PARAMETER DER MÄNNER.....	51
TABELLE 26 VERGLEICH HRV PARAMETER DER FRAUEN.....	51
TABELLE 27 VERGLEICH GESCHLECHTSABHÄNGIGER HRV	52

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: LEBENSERWARTUNG IN DEUTSCHLAND (18).....	14
ABBILDUNG 2: VISITENPLAN.....	21
ABBILDUNG 3: KLASSISCHE HRV AUSWERTUNGSTECHNIKEN [ABBILDUNG AUS (40)].....	22
ABBILDUNG 4: LEISTUNGSDICHTESPEKTRUM EINER HRV MESSUNG [ABBILDUNG AUS (28)].....	23
ABBILDUNG 5: CAM-ICU NACH ELY ET AL. (47).....	29
ABBILDUNG 6: FLUSS DIAGRAMM DES HRV SUBKOLLEKTIVS DER <i>BioCog</i> -STUDIE BERLIN.....	35
ABBILDUNG 7: LF/HF RATIO IM VERGLEICH DER STUDIENGRUPPEN KEIN DELIR UND DELIR.....	39
ABBILDUNG 8: HF(NU) IM GRUPPENVERGLEICH KEIN DELIR UND DELIR.....	40
ABBILDUNG 9: VERTEILUNG DER PATIENTEN*INNEN NACH PERZENTIL GRUPPEN DER LF/HF RATIO.....	42
ABBILDUNG 10: LF/HF RATIO DER GRUPPE A IM GRUPPENVERGLEICH KEIN DELIR UND DELIR.....	43
ABBILDUNG 11: DARSTELLUNG DES INFLAMMATORISCHEN REFLEXES [ABBILDUNG AUS (24)].....	47
ABBILDUNG 12: INFLAMMATIONSMODULATION PERIPHER UND ZENTRAL DURCH ACETYLCHOLIN NACH (24,25).....	48
ABBILDUNG 13: WEGFALL DER ACETYLCHOLIN-VERMITTELTEN INHIBITION DER MIKROGLIA NACH (25).....	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(nu)	Normalized Units
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADL	Barthel-Index / „Activities of Daily Living“
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
BioCog	"Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly"
bpm	Beats per minute
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CTG	Kardiotokographie
DSM-5	Diagnostisches und Statistisches Manual, fünfte Auflage
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie
FFT	Fast-Fourier Transformation
GDS	Geriatrische Depressionsskala
HF	High-Frequency Power
HF(nu)	High Frequency (Normalized Units)
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
IADL	„Instrumental Activities of Daily Living“
LF	Low-Frequency Power
LF(nu)	Low-Frequency Power (Normalized Units)
LF/HF Ratio	Low-Frequency Power/ High-Frequency Power Ratio
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
Ms ²	Millisekunden ²
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OP	Operation
OR	Odds Ratio

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
POD	Postoperatives Delir
TNF- α	Tumornekrose Faktor- α
TP	Total Power
ULF	Ultra Low-Frequency Power
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VHF	Vorhofflimmern
VLF	Very Low-Frequency Power
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Abstract

1.1. Deutsch

Einleitung Eine Imbalance des Parasympathikus wird als Auslöser eines postoperativen Delirs diskutiert. Die Etablierung einer validen Risikostratifizierung vor Operationen ist für Menschen im höheren Lebensalter notwendig, um das individuelle postoperative Delir (POD) Risiko reduzieren zu können. Soweit wir wissen, existieren keine prospektiven *präoperativen* HRV Untersuchungen an operierten Älteren und dem Auftreten eines POD. Es liegen keine Daten vor, die einen Vergleich zulassen. Ziel dieser Studie war, ob *präoperative* Unterschiede der Parasympathikus Aktivität bei Patienten*innen mit und ohne POD durch HRV Messungen detektiert werden können.

Methodik Diese Untersuchung wurde bei 174 Patienten*innen der *BioCog-Studie* ("Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly") durchgeführt, die mindestens 65 Jahre alt waren. Beobachtet wurde an einem gemischt chirurgischen Kollektiv die präoperative HRV und das Auftreten eines POD nach Kriterien der *BioCog-Studie*. Die HRV wurde anhand der Frequenzbereichs Methode [die die Parameter Low-Frequency Power (LF) und High-Frequency Power (HF) und High-Frequency Power bezogen auf Normalized Units (HFnu) sowie die LF/HF Ratio umfasst] gemessen. HF und HFnu erlauben Aussagen über die parasympathische Aktivität, die LF/HF Ratio über die sympathovagale Balance. Weiterführend wurden die Patienten*innen mit besonders hoher und niedriger Parasympathikus Aktivität (anhand der LF/HF Ratio) analysiert.

Ergebnisse Im Median waren die 174 Patienten*innen 72 Jahre alt, 46 % (n=80) waren weiblich. Ein POD erlitten 21 % (n=37) der Patienten*innen. Signifikante Gruppenunterschiede in den HRV Parametern zwischen Patienten*innen mit und ohne POD zeigten sich nicht. Logistische Regressionsanalysen für jeden HRV Parameter zeigten keine Assoziation zu POD (HRV Parameter, Odds Ratio (95%-Konfidenz Intervall) p-Wert; Total Power 1,00 (1,00 bis 1,00), p-Wert: 0,144; Low-Frequency Power 1,00 (1,00 bis 1,00), p-Wert: 0,730; High-Frequency Power 1,00 (1,00 bis 1,00), p-Wert: 0,818; LF/HF Ratio 0,99 (0,88 bis 1,12), p-Wert: 0,952; HF(nu) 0,997 (0,966 bis 1,030),

p-Wert: 0,870). Besonders hohe Parasympathikus Aktivität ($LF/HF \leq 0,4$) steigert die POD Wahrscheinlichkeit um ca. 6 % (OR: 6,408; [KI95%: 1,125 - 36,517]; p-Wert: 0,036).

Schlussfolgerung Es ist anzunehmen, dass Patienten*innen, deren Vegetativum vor Operationen überdurchschnittlich aktiviert ist, weiteren Anforderungen mit einer nur eingeschränkten physiologischen Reflexantwort begegnen können. Extremwertanalysen der LF/HF Ratio zeigten, dass eine Reduktion der LF/HF Ratio, sprich eine besonders hohe Parasympathikus Aktivität, mit einem erhöhten POD Risiko verbunden ist.

Fehlende Referenzwerte, hohe interindividuelle HRV Varianz und ein methodenbedingter Selektionsbias stellt die HRV Frequenzbereichs Methode im klinischen Alltag vor Limitationen.

1.2. English

Background An imbalance of the parasympathetic nervous system is discussed as the trigger of a postoperative delirium (POD). Establishing a valid risk stratification before surgery is necessary for older people to reduce the individual POD risk. To the best of our knowledge there are no prospective *preoperative* heart rate variability (HRV) examinations on operated elderly people and the appearance of a POD. The aim of this study was to determine whether preoperative differences in parasympathetic activity in patients with and without POD could be detected by HRV measurements.

Methods The *BioCog-Study* ("Biomarkers Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly") was designed to the development of a biomarker panel to assess the individual POD risk. This analysis is based on a subgroup of the observational multicenter *BioCog-Study* comprising patients, who were at least 65 years of age. In a mixed surgical cohort, the *preoperative* HRV and POD according to criteria of the *BioCog-Study* were observed. HRV was measured by the Frequency Domain Method [which includes the parameters Low-Frequency Power (LF), High-Frequency Power (HF), High-Frequency Power related to Normalized Units (HFnu) and the LF/HF Ratio]. HF and HF(nu) evaluate the parasympathetic activity, the LF/HF Ratio the sympathovagal balance. The patients with particularly high and low parasympathetic activity were further analyzed (using the LF/HF Ratio).

Results The analysis included 174 patients, of whom 45.9% (n=80) were female, median age was 72 years. POD suffered 21.3% (n=37) of the patients. No significant group differences in the HRV Parameters were detected. Logistic regression analyzes for each HRV Parameter showed no POD association (HRV parameter, odds ratio (95% confidence interval) p-value; Total Power 1.00 (1.00 to 1.00), p-value: 0.144; Low-Frequency Power 1.00 (1.00 to 1.00), p-value: 0.730; High-Frequency Power 1.00 (1.00 to 1.00), p-value: 0.818; LF / HF Ratio 0.99 (0.88 to 1.12), p-value: 0.952; HF(nu) 0.997 (0.966 to 1.030), p-value: 0.870).

Particularly high parasympathetic activity (LF/HF \leq 0.4) increases the POD risk by approx. 6% (OR: 6.408; [KI95%: 1.125 - 36.517]; p: 0.036).

Conclusion

It can be assumed that patients with preoperatively pitched vegetative state are limited in physiological reflex response for further requirements. Extreme value analyzes of the LF/HF Ratio showed that a reduction, i.e. a particularly high parasympathetic activity, is associated with an increased POD risk.

Missing reference values, high interindividual HRV variance and a method-related selection bias pose limitation to the use of HRV frequency method in everyday clinical practice.

3. Einleitung

3.1. Relevanz des postoperativen Delirs

Ein beträchtlicher Anteil der operativ versorgten Patienten*innen in Deutschland ist im höheren Lebensalter. Im Jahr 2017 wurden etwa die Hälfte (7.172.539 von 16.866.846) aller operativen Prozeduren an Menschen über dem 65. Lebensjahr durchgeführt (1). Ältere Patienten*innen sind besonders vulnerabel gegenüber perioperativen neurokognitiven Störungen (2,3). Das postoperative Delir (POD) ist eine akute, neu aufgetretene und sekundäre Hirnfunktionsstörung, das im Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen, fünfte Auflage wie folgt definiert ist (4):

Tabelle 1: Kriterien Delir nach DSM-5 (4)

Kriterium	Domäne
A	Störung der Aufmerksamkeit (beispielsweise die reduzierte Fähigkeit die Aufmerksamkeit zu lenken, fokussieren und verlagern) und der Wahrnehmung (reduzierte Orientierung in Bezug auf die Umwelt).
B	Die Störung von Aufmerksamkeit und Bewusstsein entwickelt sich akut und stellt eine Änderung gegenüber der Baseline dar. Üblicherweise liegt ein fluktuierender Tagesverlauf der Symptomatik vor.
C	Zusätzliche kognitive Einschränkungen (beispielsweise Gedächtnisstörungen, Desorientierung, Störung der Sprache, räumlich-visuelle Wahrnehmung)
D	Die Störungen der Kriterien A und C sind nicht durch eine vorbestehende neurokognitive Störung erklärbar und treten nicht im Kontext eines stark reduzierten Erregungsniveaus, wie Koma, auf.
E	Es liegen Hinweise durch die Anamnese, körperliche Untersuchung oder Laborbefunden vor, dass die Hirnfunktionsstörung eine direkte physiologische Konsequenz einer anderen medizinischen Ursache ist (beispielsweise eine Intoxikation, Entzug, Exposition gegenüber einem Toxin, oder multiple Ursachen).

Die Inzidenz des POD variiert zwischen 4 und 53 % (Tabelle 2), da diese abhängig von prädisponierenden und präzipitierten Risikofaktoren ist (Tabelle 3). Prädisponierende Risikofaktoren sind Faktoren, die der/die Patienten*in mitbringt

(wie Alter, physischer Status, Komorbiditäten, sensorische Beeinträchtigungen). Die präzipitierten Risikofaktoren sind die Faktoren, die dem/der Patienten*in durch die Behandlung widerfahren (beispielsweise Art der Operation (OP), OP-Dauer, Schmerz, Durst, medikamentöse Behandlung, Schlafentzug) (5,6).

Tabelle 2: POD Inzidenz älterer Patienten*innen abhängig vom untersuchten Kollektiv

POD Inzidenz älterer Patienten*innen nach Kollektiv
<ul style="list-style-type: none"> • 16 – 44 % bei Hüftfrakturen (7) • 45 – 50 % kardiochirurgische Patienten*innen (8) • 40 % abdominalchirurgisch operierten Patienten*innen (9) • Modus der Operationsindikation: 13 % elektive Chirurgie vs. 18 % Notfalloperationen (10)

Tabelle 3: Prädispositionierende und präzipitierende POD Risikofaktoren gemäß ESA (11)

Prädispositionierende Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Lebensalter (≥ 65. Lebensjahr) • Alkoholkrankheit • Komorbiditäten (bspw. Apoplex, pAVK, Diabetes mellitus, Anämie, Depression) • Reduzierte Funktion / Gebrechlichkeit
Präzipitierende Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative Nüchternheit • Abdominal/ Kardiothorakale Chirurgie • Intraoperative Blutung • OP Dauer • Schmerz

Das Erleiden eines POD ist vergesellschaftet mit bedeutenden Verschlechterungen des Heilverlaufs. Ältere Patienten*innen, die ein POD erleiden, haben in der Folge häufig kognitive Langzeitschäden bis zur Demenz (2,12–14). Auch Pflegeabhängigkeit und Mortalität werden durch ein statt gehabtes Delir gesteigert (3). Hieraus ergeben sich über

den individuellen Schicksalsschlag hinaus sozioökonomische Konsequenzen, denn Pflege- und Transferleistungen steigen (15). Bei Älteren werden die zusätzlichen Kosten durch ein erlittenes POD auf ca. 16.000 - 64.400 US-Dollar pro Fall geschätzt. Für das Gesundheitssystem der Vereinigten Staaten von Amerika bedeutet dies zum Beispiel jährlich zwischen 38 – 152 Milliarden US-Dollar zusätzliche Kosten durch das POD (16,17).

Dank gesundheitspolitischer, technischer und medizinischer Fortschritte steigt die Lebenserwartung kontinuierlich an (Abbildung 1) (18).

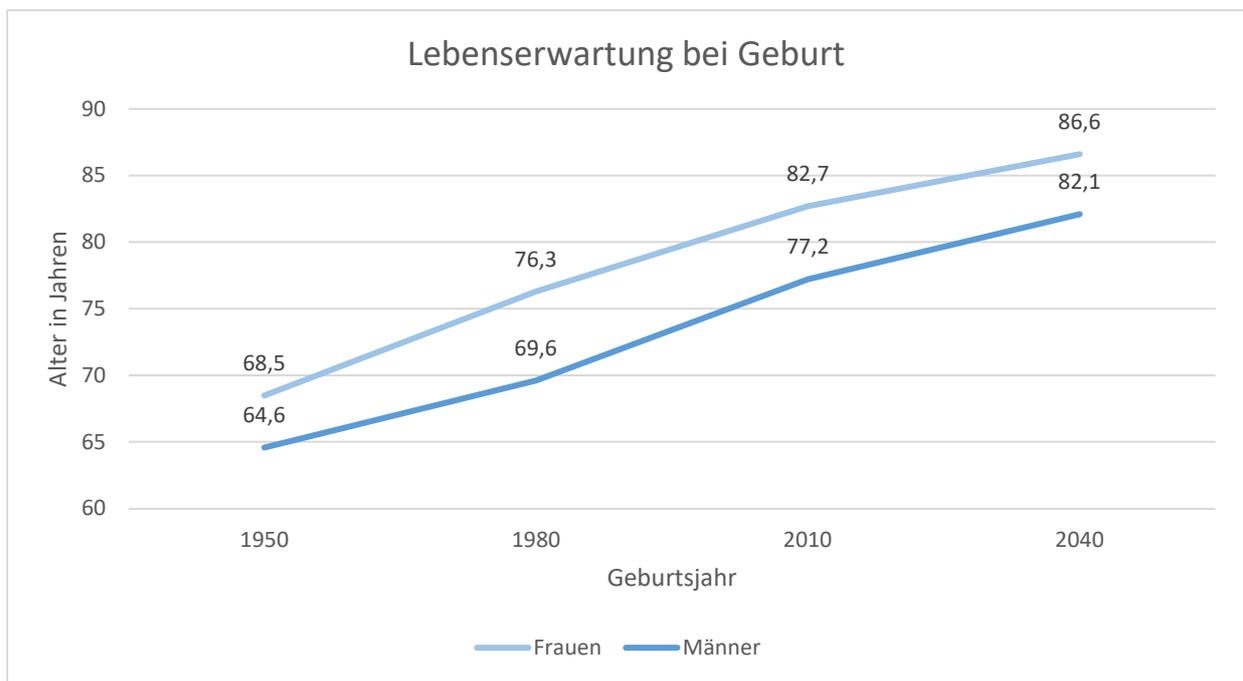


Abbildung 1: Lebenserwartung in Deutschland (18)

Mit höherem Lebensalter nimmt jedoch die Inzidenz bösartiger Neubildungen, vor allem des Verdauungstraktes und des Bronchialsystems, zu (19). Viele Erkrankungen sind potentiell operierbar. Operationen am Verdauungstrakt bilden, neben dem Bewegungsapparat, den größten Anteil medizinischer Eingriffe bei über 65-Jährigen (1). Hohe perioperative Komplikationsraten verschlechtern die Lebensqualität. Fried und Kollegen*innen konnten herausstellen, dass die meisten Älteren invasive Operationen auch mit potentiell letalem Ausgang in Kauf nehmen würden, jedoch keine bleibenden kognitiven Schäden (20). Saczysky und weitere stellten wiederholt den Zusammenhang zwischen statt gehabtem Delir und Langzeit-Schädigungen der Kognition heraus (2,12,14).

Der Bedarf einfacher, verlässlicher und kostengünstiger Biomarker zur Abschätzung des POD Risikos, die Evaluation des Patientenwillens sowie eine sorgfältige Risikostratifizierung und Aufklärung erscheint angesichts des demographischen Wandels unerlässlich.

3.2. Pathophysiologie des POD

Trotz intensiver Forschung ist die Pathophysiologie des Delirs nicht hinreichend geklärt. Die Ursachen des Delirs sind vielfältig. Multiple Faktoren lösen Mechanismen aus, die in eine gemeinsame Endstrecke (die zerebrale Dysfunktion) münden können (21). Neuroinflammation, oxidativer Stress und cholinerges Defizit stehen im Mittelpunkt einer gestörten zentralen Neurotransmitter Homöostase (22–25). Acetylcholin, der Neurotransmitter des Parasympathikus, wirkt zentral im Hippocampus, Cortex und Striatum. Es reguliert das neuronale Erregungslevel und moduliert Merk- und Lernfähigkeit (26). Im Rahmen des cholinergen Defizits können standortbedingt Aufmerksamkeits-, Bewusstseins- und Verhaltensänderungen auftreten (22).

3.3. Herzratenvariabilität

Die Herzratenvariabilität (HRV) -auch Herzfrequenzvariabilität- ist als Schlag-zu-Schlag (R-zu-R bzw. NN-variabilität) Variabilität bei vorliegendem Sinusrhythmus definiert. Die Intervalle zwischen den R-Zacken (oder auch N für Normal, also keine Extrasystole) unterscheiden sich in der Regel um Millisekunden. Im Regelfall entspricht die Herzaktion nicht den absolut gleichmäßigen Zeitintervallen eines Metronoms. HRV ist ein physiologisches Phänomen und Ausdruck davon, dass der Sinusknoten verschiedenen physiologischen Einflüssen unterliegt. Führend hierbei ist, neben humoralen, respiratorischen und reflexartigen Einflüssen, das autonome Nervensystem.

Diese Einflussfaktoren und nicht linearen Feedback Schleifen ermöglichen eine Anpassung der Herzleistung an die aktuelle Situation (27). Das Herz, insbesondere der Sinusknoten, wird durch Parasympathikus und Sympathikus angesteuert (28).

In der Geburtsmedizin wurde in den siebziger Jahren beobachtet, dass vor dem Auftreten einer fetalen Bradykardie die Schlag-zu-Schlag Variabilität verschwand. Die HRV gelangte über die Kardiotokographie (CTG) in die Klinik (29).

In den letzten Jahrzehnten wurde in vielen Bereichen beobachtet, dass Veränderungen der HRV mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sind. Zum Beispiel das

Überleben nach Herzinfarkt (30–32), oder einer Unfallverletzung (33). Im Bereich der Sepsis wurde beobachtet, dass schon vor der klinischen Sepsis Diagnose die HRV sinkt (34). Eine niedrige HRV wurde als Mortalitätsprädiktor bei Sepsis identifiziert (35).

Ein EKG ist die Grundlage der akkuraten HRV Beurteilung (28). Zur HRV Analyse wird ein EKG manuell Artefakt bereinigt und dann computergestützt in definierte Frequenzbereiche prozessiert.

Bestimmte Frequenzbereiche konnten dem Parasympathikus zugewiesen werden (36). Der Parasympathikus trägt im Wesentlichen zum Frequenzbereich der High-Frequency Power (HF) bei. Ebenfalls zu den parasympathischen HRV Parametern gehört die High-Frequency Power bezogen auf Normalized Units (HFnu), welche einen Bezug zur Herzfrequenz und zur Gesamtvariabilität herstellt. Die Low-Frequency Power/High-Frequency Power Ratio (LF/HF Ratio) erlaubt Rückschlüsse über die sympatho-vagale Balance.

Bisher ist kein definierter Frequenzbereich zu identifizieren, der alleine durch den Sympathikus reguliert wird (37). Bis heute ist es nicht befriedigend gelungen, allgemeingültige Referenzwerte zu generieren (28,38,39).

4. Fragestellung

Der Anteil der Älteren der Deutschen Bevölkerung steigt rasant. 2013 betrug der Anteil der über 67-Jährigen an der Gesamtbevölkerung 15,1 %, im Jahr 2040 wird der Anteil bei 21,5 % liegen (18). Es hat sich gezeigt, dass viele Operationen durchführbar sind. Jedoch können insbesondere ältere Menschen ein POD erleiden. Dies verschlechtert das Behandlungsergebnis:

Die OP gelingt, doch Kognition und Autonomie sind zerstört (3,12,13).

Um Menschen präoperativ hinsichtlich ihres individuellen POD Risikos beraten zu können fehlen valide Biomarker.

Ein EKG ist nicht invasiv und kostengünstig. Die Auswertung der HRV Parameter kann computergestützt und schnell erfolgen. Die HRV Frequenzbereichs Methode eignet sich, um die Parasympathikus Aktivität abzubilden (36). Eine der Hauptthesen, wie ein Delir entsteht, ist die des zentralen cholinergen Defizits (22,25). Kommt es zu dem Auftreten eines POD, ist die Homöostase des autonomen Nervensystems gestört. Diese Homöostase reguliert die anti-inflammatorischen Stoffwechselwege (24). Basierend auf der Hypothese des zentralen cholinergen Defizites könnte eine verminderte Parasympathikus Aktivität bei Patienten*innen, die ein POD entwickeln, präoperativ anhand der HRV messbar sein.

Daraus ergibt sich die folgende Fragestellung dieser Arbeit:

Existieren präoperativ Unterschiede in den parasympathischen HRV Parametern (anhand der Frequenzbereichs Methode zugeordneten Parametern HF und HFnu, LF/HF Ratio) zwischen Patienten*innen mit POD und ohne POD?

5. Methoden

5.1. Studiendesign

Die Untersuchungen wurden im Rahmen der durch das Forschungsrahmenprogramm FP7-HEALTH-2013-INNOVATION der Europäischen Kommission (Finanzhilfvereinbarung Nr. 602461) geförderten *BioCog-Studie* ("Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly") durchgeführt. Diese klinische, Nicht-Arzneimittelgesetz-Studie von der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité –Universitätsmedizin Berlin, wurde als multizentrische Observationsstudie an den Standorten Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte sowie an der Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC) in den Niederlanden durchgeführt. Im Zeitraum von Oktober 2014 bis April 2017 wurden 1033 Patienten*innen (747 Charité, 286 UMC) eingeschlossen, die Follow-up Untersuchungen wurden bis Juni 2019 durchgeführt. Die HRV Messungen fanden ab 06.02.2015 ausschließlich in Berlin statt. Ziel der *BioCog-Studie* ist es, ein valides Biomarkersampel zur Prädiktion eines postoperativen Delirs und postoperativen kognitiven Defizites bei Älteren zu etablieren.

Die Ethikkommission der Charité Berlin erteilte ein positives Ethikvotum (Nr. EA 2/092/14). Die Datenschutzbeauftragte genehmigte die Protokollierung und Speicherung der Daten (Datenschutzvotum vom 04.08.2014). Es besteht zudem für die Utrechter *BioCog*-Patienten ein eigenes Ethikvotum aus Utrecht (ABR-Nummer 50245). Die Studie wurde im Register für klinische Studien des U.S. National Institutes of Health erfasst (ClinicalTrials.gov Identifizierungsnummer: NCT02265263).

Gemäß dem Amendmentantrag 02 (Votum vom 06.02.2015) bei der Ethikkommission der Charité wurde die Erfassung der HRV nur in Berlin durchgeführt.

Alle Patienten*innen, die sich zu einer elektiven Operation vorstellten, wurden durch Studienpersonal gescreent. Erfüllten die Patienten*innen alle Einschlusskriterien ohne das Vorliegen von Ausschlusskriterien wurden sie nach informierter schriftlicher Einwilligung durch Studienärzte eingeschlossen.

Folgend werden die Bedingungen, die den Einschluss und Ausschluss der Studienteilnahme entschieden, vorgestellt. Für die HRV Auswertung liegen methodenbedingt weitere Einschlusskriterien (Tabelle 6) vor.

5.2. Einschlusskriterien

Tabelle 4: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Männliche und weibliche Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre europäischer Abstammung (Kaukasier)• Elektiver Eingriff mit einer voraussichtlichen Operationsdauer ≥ 60 Minuten• Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung• Eignung für MRT-Untersuchung

5.3. Ausschlusskriterien

Tabelle 5: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Mini-Mental Status Test (MMST) ≤ 23 Punkte• Personen ohne festen Wohnsitz oder andere Umstände, die die telefonische oder postalische Erreichbarkeit zur postoperativen Untersuchung infrage stellen• Teilnahme an einer parallelen prospektiven Interventionsstudie während des Krankenhausaufenthaltes• Unterbringung des Patienten in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung• Fehlende Einwilligung, dass die pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen dieser klinischen Studie gespeichert und weitergegeben werden dürfen• Patienten mit einem neuropsychiatrischen Krankheitsbild, welches die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert.• Patienten mit Hör- und/oder Sehstörungen, welche die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert.

Nur am Studienzentrum Berlin konnten EKG Messungen durchgeführt werden. Darüber hinaus ergaben sich die in Tabelle 6 dargestellten Einschlusskriterien für das Subkollektiv.

Tabelle 6 Auswertungsbezogene Einschlusskriterien

EKG auswertungsbezogene Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• EKG Aufzeichnung vorhanden• Sinusrhythmus ohne Extrasystolen• Keine Blockbilder• Artefakt- und Ektopie-freies Intervall von mindestens 300 Sekunden

5.4. Studienablauf

Nach präoperativem Einschluss der Patienten*innen in die Studie wurde ein bis vierzehn Tage präoperativ eine umfangreiche Eingangsvsiste durchgeführt.

Diese umfasste die Erhebung

- klinischer und demographischer Daten,
- der Dauermedikation,
- die Durchführung einer EKG Aufnahme,
- eine neuropsychologische Testbatterie, welche papier- und computerbasierte Tests beinhaltet,
- Fragebögen zu Schmerz, Angst, Depression, Lebensqualität und Schlaf,
- sowie einer MRT Untersuchung des Neurokraniums
- und eines Elektroenzephalogramms (EEG)
- und einer Blutuntersuchung.

Parallel zu der neuropsychologischen Testung wurde am Studienstandort Berlin eine EKG Aufnahme durchgeführt. Hierzu erhielten die Patienten*innen eine 2 Kanal-EKG Kurzzeitmessung von mindestens 20 Minuten (digitale Abtastfrequenz: 1024 Hertz), die mittels des EKG-Rekorders CardioMem CM 4000 der Firma Getemed GE Healthcare® (Chicago, USA) aufgezeichnet wurden. Zur Ableitung des EKGs wurden EKG-Klebeelektroden für den Einmalgebrauch mit Silber/Silberchlorid-Sensor der Firma Ambu® (Ballerup, Dänemark) verwendet. Die Ableitung erfolgte zeitgleich mit dem neuropsychologischen Assessment im Sitzen, um die Dauer der Eingangsvsiste so kurz wie nötig und möglich zu gestalten und die Bereitschaft der Studienteilnahme nicht zu

gefährden. Die Untersuchung fand in einem geräuscharmen Testraum statt. Die Raumtemperatur lag zwischen 21°C und 26°C.

Postoperativ erhielten die Patienten*innen täglich zwei Studienvisiten um 08.00 Uhr und 19.00 Uhr (± 1 Stunde) bis zum 7. postoperativen Tag bzw. bis zur Entlassung, falls diese zu einem früheren Zeitpunkt war (siehe Abbildung 2). Die Studienvisiten wurden durch Studienärzte bzw. geschultes und supervidiertes Studienpersonal durchgeführt. Hierbei wurden validierte und sensitive Messinstrumente zur Erfassung eines POD angewendet.

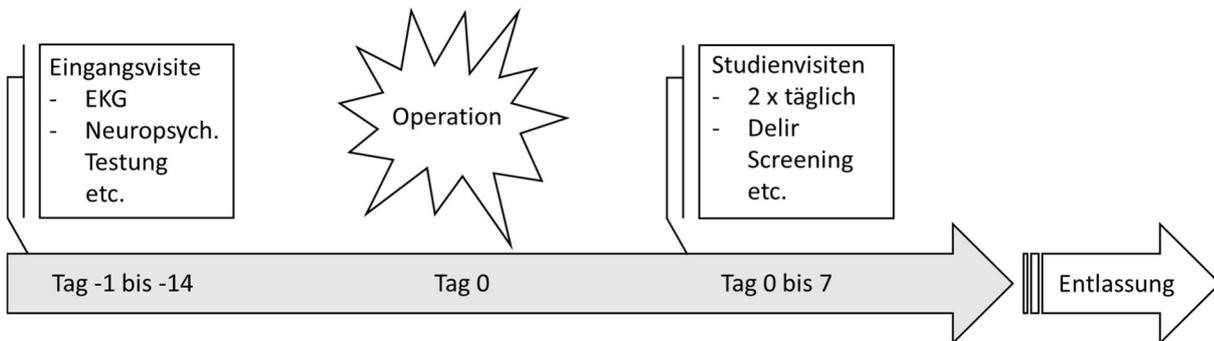


Abbildung 2: Visitenplan

5.5. Messung Herzratenvariabilität

Die HRV wird anhand nichtinvasiver, einfacher und kostengünstiger EKG-Ableitungen erfasst. Hierzu werden die Abstände zweier QRS-Komplexe anhand der R'-R' Zacken aufgezeichnet (auch RR-Intervall oder NN-Intervall) und in Millisekunden berechnet.

Nach standardisierter EKG Auswertung und mathematischer Prozessierung kann die HRV als vereinfachter Surrogat Parameter des vegetativen Nervensystems mit Parasympathikus und Sympathikus Aktivität dienen. Bereits 1996 legte die *Task Force der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die North American Society of Pacing Electrophysiology* ein Konsenspapier vor, welches Auswertungsstandards definierte und erste Referenzwerte basierend auf Studien mit geringen Fallzahlen nannte (28).

Zu den ersten Auswertungsstandards zählen die folgenden Methoden (Abbildung 3):

- Zeitbereich Methode, Time Domain Methode
- Frequenzbereichs Methode, Frequency Domain Methode
- Geometrische Methode, z. B. Poincaré

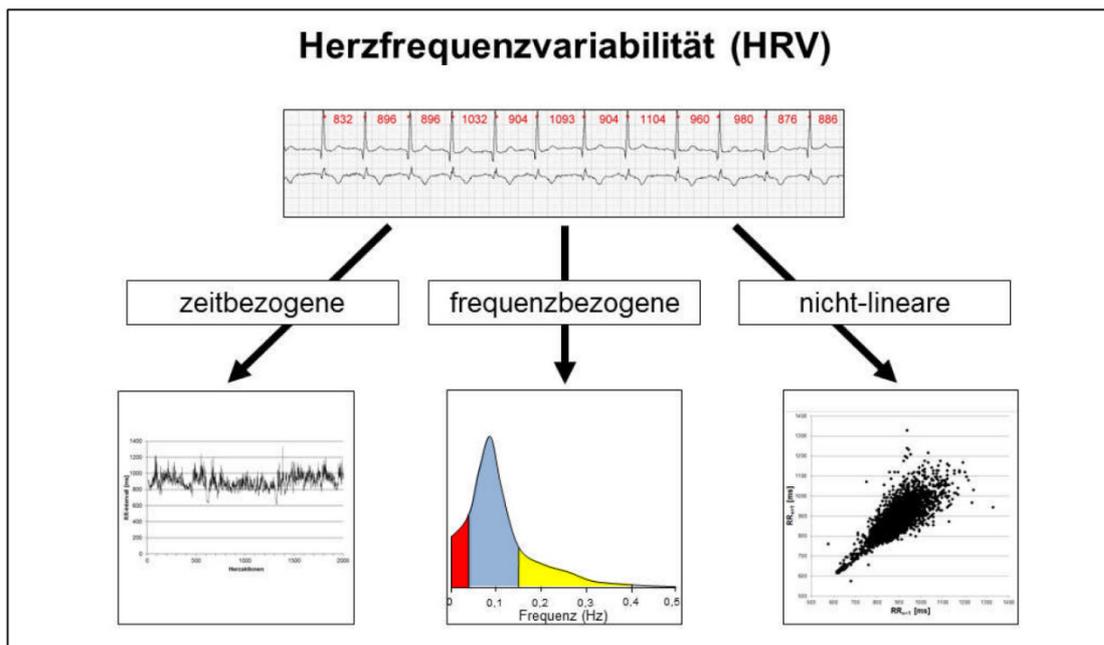


Abbildung 3: Klassische HRV Auswertungstechniken [Abbildung aus (40)]

Jede der genannten drei Methoden eignet sich in definierten Standards für bestimmte Fragestellungen. Die Fragestellung dieser Arbeit liegt schwerpunktmäßig auf der Beurteilung des Status des autonomen Nervensystems, um Unterschiede in der HRV zwischen Patienten*innen mit POD und ohne POD zu evaluieren.

Die EKG Kurzzeitmessung ist die der *Task Force* empfohlene Methode. Die EKG Auswertung erfolgt durch die, der Kurzzeitmessungen zugeordneten, Frequenzbereichs Analyse (28).

Um HRV Parameter zu generieren, werden EKG Signale mithilfe der Spektralanalyse in so genannte Frequenzbänder zerlegt. Zur Spektralanalyse wird eine Fast-Fourier Transformation (FFT) durchgeführt. Die FFT ist zulässig bei Vorliegen von Stationarität des Signals bezüglich Amplitude und Frequenz. Grundlage hierfür ist das Vorliegen einer Periodizität, also der Wiederholungen eines EKG Signals über einen definierten Zeitraum.

Vier Frequenzbänder wurden definiert (Abbildung 4), wovon zwei sich zur Analyse von Kurzzeitmessungen eignen. In der Literatur konnten diesen Frequenzbereichen zum Teil physiologische Phänomene zugeordnet werden. Da HRV Parameter, die alleinig der Sympathikus Aktivität zugeschrieben werden, fehlen eignet sich die Frequenzbereichs Methode besonders zur Beurteilung des Parasympathikus (36).

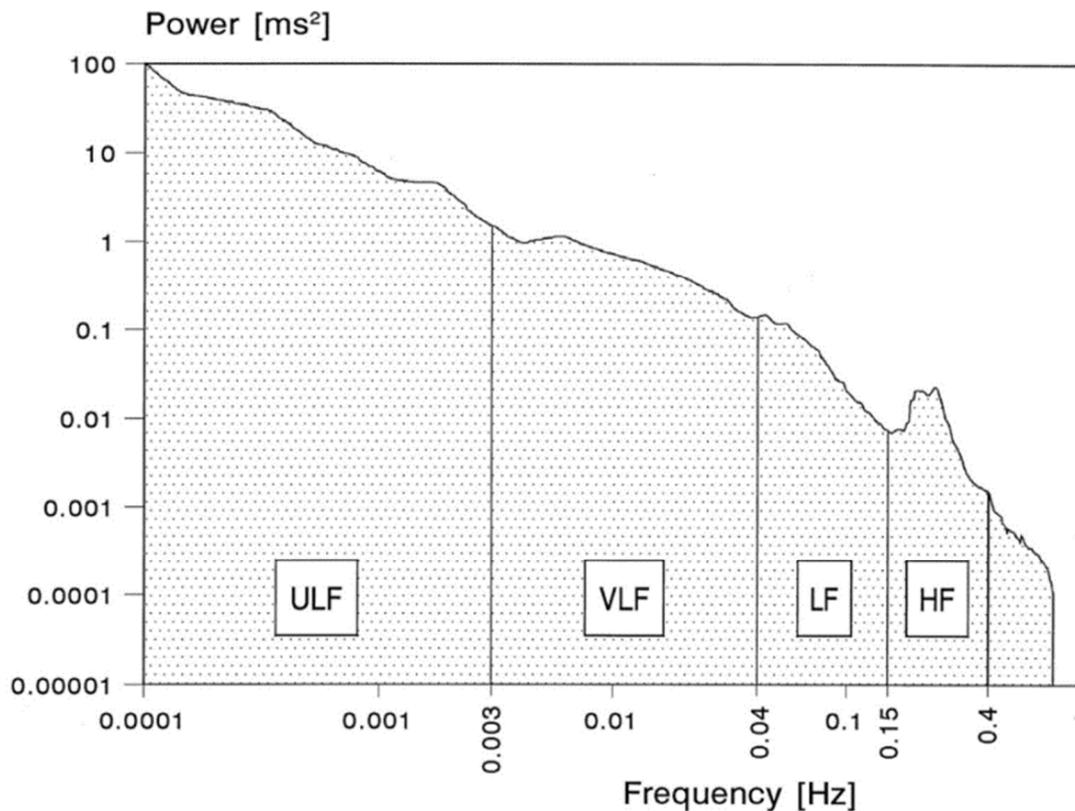


Abbildung 4: Leistungsdichtespektrum einer HRV Messung [Abbildung aus (28)]

ULF = Ultra Low-Frequency Power, VLF = Very Low-Frequency Power, LF = Low-Frequency Power, HF = High-Frequency Power, Hz = Hertz, ms² = Millisekunden²

Die Frequenzbereiche wurden wie folgt definiert:

- Ultra Low-Frequency Power (ULF) (Tabelle 7)
- Very Low-Frequency Power (VLF) (Tabelle 8)
- Low-Frequency Power (LF) (Tabelle 9)
- High-Frequency Power (HF) (Tabelle 10)

Weitere HRV Parameter der Frequenzbereichs Methode sind:

- Low-Frequency Power/ High-Frequency Power Ratio (LF/HF Ratio) (Tabelle 11)
- Total Power (TP) (Tabelle 12)
- High-Frequency Power bezogen auf Normalized Units [HF(nu)] (Tabelle 13)
- Low-Frequency Power bezogen auf Normalized Units [LF(nu)] (Tabelle 14)

Tabelle 7: Eigenschaften der ULF

Ultra Low-Frequency Power (ULF)
<ul style="list-style-type: none">• ms^2• ULF umfasst das Ausmaß der zugrundeliegenden fünf-minütigen bis einmal täglichen Rhythmik in der Herzratenvariabilität• Leistungsdichtespektrum ≤ 0.003 Hz• Daher eignet sich die ULF nur zur Analyse von Langzeitmessungen• Physiologisches Korrelat unklar (41)

Tabelle 8: Eigenschaften der VLF

Very Low-Frequency Power (VLF)
<ul style="list-style-type: none">• ms^2• VLF umfasst das Ausmaß von Oszillationen mit der Rhythmik alle 25 bis einmal pro fünf Minuten• Leistungsdichtespektrum 0.003 - 0.04 Hz• Die Aussagekraft in Kurzzeitmessungen (unter fünf Minuten) ist limitiert und methodisch nicht zulässig• Hinweise auf Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems, Thermoregulation, jedoch weitgehend ungeklärte Physiologie (37,42)

Tabelle 9: Eigenschaften der LF

Low-Frequency Power (LF)
<ul style="list-style-type: none">• ms^2• LF umfasst das Ausmaß von Oszillationen mit einer Rhythmik von drei bis neun Zyklen pro Minute• Leistungsdichtespektrum 0.04 - 0.15 Hz• Sympathikus- und Parasympathikus Aktivität• Baroreflexschleife bei 0,1 Hz (28)• Vagal modulierte respiratorische Sinusarrhythmie (36,37)• Für Kurzzeitmessung geeignet

Tabelle 10: Eigenschaften der HF

High-Frequency Power (HF)
<ul style="list-style-type: none">• ms²• HF umfasst das Ausmaß von Oszillationen mit einer Rhythmik von neun bis 24 Zyklen pro Minute• Leistungsdichtespektrum 0.15 - 0.40 Hz• <i>Parasympathikus Aktivität</i>• Für Kurzzeitmessung geeignet (41)

Tabelle 11: Eigenschaft der LF/HF Ratio

Low-Frequency Power/ High-Frequency Power Ratio (LF/HF Ratio)
<ul style="list-style-type: none">• LF zu HF Verhältnis• dimensionslose Ratio• Für Kurzzeitmessungen zulässiger Parameter (28)

Die LF/HF Ratio wird häufig als Marker für sympatho-vagale Balance beschrieben, was allerdings kritisch zu betrachten ist. Das LF Frequenzband beinhaltet sowohl parasympathische als auch sympathische Aktivität. Die Verhältnisdarstellung LF zu HF zeigt die Proportion der Sympathikus- und Parasympathikus Aktivität zur Parasympathikus Aktivität (siehe Gleichung 1). Es handelt sich, da Sympathikus- und Parasympathikus keine mathematisch kürzbare Funktionen sind, um eine Verhältnisdarstellung zum besseren Verständnis.

$$\frac{LF}{HF} = \frac{\text{Sympathikus \& Parasympathikus Aktivität}}{\text{Parasympathikus Aktivität}}$$

Gleichung 1: LF/HF Verhältnisdarstellung

Je mehr Sympathikus Aktivität vorhanden ist, desto größer wird der Quotient. Umgekehrt gilt: Je höher die *Parasympathikus Aktivität* ist, desto größer wird die HF und folglich *niedriger der Quotient*.

Tabelle 12: Eigenschaften der TP

Total Power (TP)
<ul style="list-style-type: none">• ms^2• Gesamtvariabilität• Die Gesamtvariabilität oder Spektralleistung wird anhand der Total Power erfasst.

Da Menschen unterschiedliche Spektralleistungen zeigen, wird zur besseren Vergleichbarkeit der Parasympathikus Aktivität, die Berechnung in Normalized Units (nu) vorgenommen.

Hierbei wird die Herzfrequenz miteinbezogen:

Tabelle 13: Eigenschaften der HF(nu)

High-Frequency Power bezogen auf Normalized Units [HF(nu)]
<ul style="list-style-type: none">• Unterschiedliche Gesamtvariabilität oder Spektralleistungen• Minimierung der intraindividuellen Varianzen• bessere Vergleichbarkeit der <i>Parasympathikus Aktivität</i>• Bezug zu Herzfrequenz und Gesamtvariabilität• $HF(nu) = HF / (Total\ Power - VLF) \times 100$

Tabelle 14: Eigenschaften der LF(nu)

Low-Frequency Power bezogen auf Normalized Units [LF(nu)]
<ul style="list-style-type: none">• Reziprok der HF(nu)• Bezug zur Herzfrequenz• Physiologisch Sympathikus und Parasympathikus• keine genaue Zuordnung, wird daher meist nicht angewendet• $LF(nu) = LF / (Total\ Power - VLF) \times 100$

Die Speicherung (Speicherung: 256 Hz / Studienserver) und Auswertung der EKG Daten erfolgte mit der Software CardioDay® 2.4 und 2.5 von GE Healthcare® (Chicago, USA). Die aufgezeichneten EKGs wurden gemäß der 1996 durch die *Task Force der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die North American Society of Pacing Electrophysiology* festgelegten Auswertungsstandards analysiert (28). Jeder Herzschlag

wurde verifiziert und einer manuellen Korrektur, bei falsch durch die Software markierten R-Zacken, unterzogen. Hierbei entstanden 300 Sekunden dauernde, von Artefakten bereinigte Auswertungsintervalle.

In die Analyse zu dieser Arbeit flossen nur vollkommen Artefakt- und Ektopie-freie gleich lange Intervalle ein, die nach der Einschwingphase der EKG Aufzeichnung entstanden und ein Mindestmaß an Signalstationarität aufwiesen.

Gemessen wird der Status des autonomen Nervensystems in dieser Untersuchung anhand der Frequenzbereichs Methode zugeordneten *parasymphischen Parametern*:

- High-Frequency Power (HF) (Tabelle 10)
- Low-Frequency Power/ High-frequency Power Ratio (LF/HF Ratio) (Tabelle 11)
- High-Frequency Power bezogen auf Normalized Units [HF(nu)] (Tabelle 13)

Gemäß der Auswertungs- und Abbildungsstandards der *Task Force* wurden zum besseren Verständnis stets die Herzfrequenz, Total Power und Low-Frequency Power mit angegeben.

5.6. Delirdiagnose und Delirmessinstrumente

5.6.1. Delirdiagnose

Die im Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen, fünfte Auflage, hinterlegten Diagnosekriterien des Delirs umfassen die in Tabelle 1 (Seite 12) dargestellten Domänen, die alle erfüllt sein müssen (4).

Laut Nomenklatur Konsensus Arbeitsgruppe ist die Deklaration *postoperativ* auf ein siebentägiges Intervall nach operativer Prozedur oder Zeitpunkt der Entlassung, je nach dem, was früher stattfindet, beschränkt (43).

Das DSM-5 stellt den Goldstandard in der Diagnostik des Delirs dar, erfordert jedoch eine intensive psychiatrische Schulung des Anwenders. Validierte und reliable Screening Instrumente stehen abhängig vom Ort des Screenings zur Verfügung (44).

Das hypoaktive Delir wird ohne Screening systematisch übersehen (45). Nur durch konsequentes, gezieltes und regelmäßiges Screening mit einem validierten Messinstrument können alle Fälle erfasst werden.

5.6.2. Delirkriterien *BioCog-Studie*

Patienten*innen der *BioCog-Studie* wurden als positiv für das postoperative Delir gewertet, wenn die folgenden Konditionen zutrafen:

- Kriterien für Delir erfüllt nach dem Diagnostischem und statistischen Leitfaden psychischer Störungen, fünfte Auflage, Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft (DSM-5) (4)

Und/Oder

- ≥ 2 Punkte in der Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

Und/Oder

- Positive Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)
Oder auf Normalstation Confusion Assessment Method (CAM)

Und/Oder

- Positives Screening der papierbasierten Patientenkurve hinsichtlich des Vorliegens eines Delirs. Hierbei wurden Patienten*innen als positiv gewertet, wenn eine antipsychotische Medikation verabreicht wurde und/oder die Beschreibung des/der Patienten*in Adjektive wie „verwirrt, agitiert, benommen“ oder „desorientiert“ beinhaltete.

- Positives Screening der elektronischen Diagnoseverschlüsselungen hinsichtlich „Delir“ in Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung (SAP, Walldorf) und COPRA 5 (COPRA System, Berlin).

5.6.3. Confusion Assessment Method (for the Intensive Care Unit) (CAM/CAM-ICU)

1990 entwickelten und validierten Sharen Inouye und Kollegen*innen die CAM, um nicht psychiatrisch tätigen Klinikern ein schnelles Screeningverfahren für den Symptomkomplex Delir an die Hand zu geben. Sie stellten eine Sensitivität von 0,91 und eine Spezifität von 0,95 fest (46).

2001 entwickelten Wes Ely und Kollegen*innen das Messinstrument weiter zur CAM-ICU, um auch nonverbal ein Delir Screeningverfahren bei beatmeten intensivstationär behandelten Patienten*innen anwenden zu können. Die CAM-ICU besitzt eine Sensitivität von 0,79 und eine Spezifität von 0,9 (47). Die Durchführungsdauer für CAM/CAM-ICU beträgt 5 Minuten. Die Anwender müssen auf diese Methoden geschult sein (Abbildung 5).

<p>1. akuter Beginn/ fluktuierender Verlauf: A: Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert? ODER B: Zeigten sich wechselnde mentale Zustände in den letzten 24h?</p>
<p>2. Unaufmerksamkeit: (positiv bei > 2 falschen Antworten von 10) A: Vorlesen einer Buchstabenreihe; der Patient soll bei „A“ die Hand drücken: ANANASBAUM ODER B: Zeigen von 5 Bildern (je 3 Sekunden), dann Zeigen von diesen 5 und 5 anderen; der Patient soll die ersten Bilder wiedererkennen.</p>
<p>3. unorganisiertes Denken (positiv bei > 2 Fehlern von 5) A: <i>Schwimmt ein Stein auf Wasser?</i> <i>Schwimmen Fische im See?</i> <i>Wiegt 1 Kilo mehr als 2 Kilo?</i> <i>Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen?</i> UND B: <i>Halten Sie x Finger hoch... Nun dasselbe mit der anderen Hand. (Zahl nicht wiederholen. Beides zusammen gibt 1 Pkt.)</i></p>
<p>4. veränderte Bewusstseinslage (positiv, wenn Richmond Agitation Sedation Scale nicht 0)</p>
<p>Gesamturteil: wenn 1+2 UND entweder 3 <u>oder</u> 4 positiv ist, hat der Patient ein Delir.</p>

Abbildung 5: CAM-ICU nach Ely et al. (47)

5.6.4. Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

2005 entwickelte und validierte die kanadische Gruppe um Gaudreau die Nursing Delirium Screening Scale, um eine robuste, einfache und schnelle Screening Methode auf Delir für das Pflegepersonal zur Verfügung zu stellen. Die Skala wurde auf der Normalstation evaluiert und zeigte eine Sensitivität von 0,85 und Spezifität von 0,86 (48). Die Nu-DESC beruht auf Beobachtungen ohne Intervention und bedarf keiner Anwenderschulung. Bei einem Punktwert ≥ 1 sollte ein weiterer Test zur Delirdiagnostik herangezogen werden, um eine bessere Sensitivität zu erzielen (49).

Im Vergleich zur Nu-DESC liegen für die CAM-ICU Hinweise auf eine geringere Sensitivität vor (CAM-ICU: 0.81, Nu-DESC: 0.83 $p= 0.623$). Die CAM-ICU besitzt jedoch eine höhere Spezifität (CAM-ICU: 0.96; Nu-DESC: 0.81, $p= 0.0001$) (50).

5.7. Grundcharakteristika

Tabelle 15: Erhobene Grundcharakteristika

Grundcharakteristika
<ul style="list-style-type: none">• Alter und Geschlecht• American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA-PS)• Anästhesiedauer• Art der Operation• Mini-Mental Status Test (MMST)• Barthel-Index / „Activities of Daily Living“ (ADL)• „Instrumental Activities of Daily Living“ (IADL)• Geriatrische Depressionsskala (GDS)• Dauermedikation

Alter und Geschlecht wurden im Rahmen der präoperativen Eingangsvisite erhoben.

Die Einschätzung des aufklärenden Narkosearztes hinsichtlich des American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA-PS) wurde in den

Erhebungsbogen übernommen. Diese 1941 entwickelte und in den folgenden Jahren evaluierte Skala dient weltweit der Einschätzung der rein physischen Funktion von Patienten*innen vor Operationen (51,52). Die aktuellste Version der ASA-PS Klassifikation umfasst sechs Gruppen (Tabelle 16). Die Interrater Reliabilität der ASA-PS ist moderat (κ 0.61) (53). In dieser Arbeit wurden aufgrund der geringen Stichprobengröße die ASA-PS Klassen I - II sowie die Klassen III - IV zusammengefasst. Die Anästhesiedauer in Minuten wurde anhand der in der Software SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung, Walldorf) dokumentierten Anästhesie Zeit erfasst.

Tabelle 16: ASA-PS Klassifikation gemäß ASA House Delegates/Executive Committee 2014

ASA-PS Klassifikation	Definition	Beispiele
I	Gesunder Patient	keine Einschränkungen
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung	suffizient behandelte Hypertonie gut eingestellter Diabetes mellitus BMI 25 – 35 kg KG/ m ² ; COPD/ Asthma ohne Leistungseinschränkung; Nikotinabusus
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung	KHK: Angina pectoris CCS I- II; Herzinsuffizienz NYHA I-II Hypertonie: insuffizient behandelt/ mit Organeinschränkung Diabetes mellitus: schlecht eingestellt / mit Organeinschränkung BMI > 35 kg KG/ m ² oder < 18 kg KG/ m ² ; COPD/ Asthma mit klinischer Leistungseinschränkung suffizient behandelte Niereninsuffizienz Schwere Anämie (<10 mg/dl)
IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, welche ständig das Leben bedroht	Instabile KHK: Angina pectoris CCS III - IV, Akutes Koronarsyndrom Dekompensierte Herzinsuffizienz NYHA III und i.v. (MET <4) Hypertensive Krise Komazustände respiratorische Insuffizienz Dekompensierte/ insuffizient behandelte Leber- oder Niereninsuffizienz Akute Blutung, schwerste Anämie (< 7 mg/dl)

V	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird	massive Lungenarterienembolie Polytrauma rupturiertes Aortenaneurysma
VI	Hirntoter Patient zur Organtransplantation	

Die Art der Operation wurde in intrakraniell, intrakavitär sowie peripher/extrakraniell klassifiziert. Hierbei umfassten intrakavitäre Eingriffe Operationen innerhalb der Körperhöhlen Thorax, Abdomen, Becken.

Um schwerwiegende präoperative neurokognitive Störungen auszuschließen wurde vor Patienteneinschluss der Mini-Mental Status Test (MMST) durch das Studienpersonal durchgeführt. Der MMST wurde 1975 von Folstein entwickelt, um den kognitiven Status zu screenen und umfasst 30 Punkte (54). Die Durchführung dauert etwa 10 Minuten. Bei einer Punktzahl ≤ 24 werden 85 % der Demenzkranken korrekt als solche eingestuft. 90 % der Getesteten werden korrekt als nicht erkrankt eingestuft (Sensitivität 0,85, Spezifität 0,9) (55).

Im Zuge der Eingangsvisite wurde der Barthel-Index, der die Fähigkeiten der Aktivitäten des täglichen Lebens bewertet, bestimmt. Der Barthel-Index oder auch „Activities of Daily Living“ (ADL) umfasst 100 Punkte, wobei 0 Punkte die absolute Pflegeabhängigkeit und 100 Punkte die Selbstständigkeit abbildet (56). Beim ADL besteht ein *Ceiling-Effekt*, niedrige Punktwerte werden erst bei erheblicher Hilfsbedürftigkeit erreicht (57). Aufgrund der geringen Stichprobengröße und dem *Ceiling-Effekt* wurde für die ADL eine kategoriale Variable gebildet. Die Gruppe mit Punktwert 100 und eine Gruppe mit Barthel ≤ 100 Punkten entstanden.

Darüber hinaus wurden die instrumentellen Aktivitäten des Lebens nach Lawton und Brody bzw. „Instrumental Activities of Daily Living“ (IADL) erfasst. Acht zentrale Felder des täglichen Lebens werden im IADL Fragebogen erfasst. Beispielsweise die Telefon- und Verkehrsmittelnutzung, aber auch, ob die Medikation korrekt gerichtet und eingenommen wird. Diese Tätigkeiten stellen komplexe Anforderungen dar. In der ursprünglichen IADL Version wurden hauswirtschaftliche Tätigkeiten (die Felder Kochen, Waschen, Putzen) nur Frauen gestellt. Daher existierten unterschiedliche Maximalwerte in der Auswertung, Frauen konnten 8 Punkte, Männern 5 Punkte erreichen. In dieser Studie wurden keine genderspezifischen Unterschiede gemacht, der Maximalwert betrug 8 Punkte (58).

Mittels der Geriatriischen Depressionsskala (GDS), einem Fragebogen, wurden die Patienten*innen auf depressive Störungen gescreent. Die GDS umfasst 15 Fragen, ab einem Punktwert ≥ 6 ist eine Depression möglich und eine weitere Diagnostik ist erforderlich (59).

Angaben der Probanden*innen hinsichtlich der eingenommenen Dauermedikation wurden dokumentiert und in die folgenden Gruppen zusammengefasst:

- β - Blocker (Bisoprolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol)
- Antidepressiva: Selektive Serotonin -Reuptake-Hemmer + Selektive Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SSRI + SSNI) (Citalopram, Duloxetin, Sertralin)
- α - Blocker (Tamsulosin, Doxazosin)
- Antihypertensiva: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) + Sartane (Ramipril, Enalapril, Lisinopril, Candesartan, Valsartan, Irbesartan)
- Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Trosipiumchlorid)
- β_2 - Mimetika (Salbutamol)
- Benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam, Tetrazepam)

6. Geräte und Verbrauchsmaterialien

Tabelle 17: Geräte und Verbrauchsmaterialien sowie deren Bezugsquelle

Geräte und Verbrauchsmaterialien	Bezugsquelle
EKG-Rekorder CardioMem CM 4000, Getemed GE Healthcare®	Getemed GE Healthcare® Teltow
EKG Software CardioDay® 2.4 und 2.5, GE Healthcare®	Getemed GE Healthcare® Teltow
EKG Elektroden BlueSensor SP, Ambu®	Geschäftsbereich Einkauf der Charité – Universitätsmedizin Berlin

7. Statistik

Zunächst wurden die Grundcharakteristika und HRV-Parameter einer explorativen Analyse unterzogen und deskriptiv betrachtet. Mit Boxplots ist eine graphische Darstellung zur Verteilung der HRV Parameter erfolgt. Daher stellen wir ohne Testung auf Normalverteilung metrisch skalierte Merkmale als Median und 25% - 75% Quartile (25%,75%) dar. Kategoriale Merkmale werden als Häufigkeit und Prozent angegeben. Gruppenvergleiche für stetige Merkmale wurden mit dem exakten Mann-Whitney-U-Test und für qualitative Merkmale mit dem Chi Quadrat-Test nach Pearson berechnet.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße verzichteten wir in diesem explorativen Ansatz auf eine alpha-Adjustierung Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgesetzt. Die erzielten p-Werte für alle Endpunkte verstehen sich als explorativ, da keine alpha-Adjustierung für multiples Testen durchgeführt wurde.

Eine logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Assoziationen von HRV Parametern mit dem Auftreten eines POD zu untersuchen. Die Variablen wurden anhand klinischer Gesichtspunkte und einer univariaten Analyse ausgewählt.

Für jeden HRV Parameter wurden einzelne logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse aus 5 Modellen werden in dieser Arbeit präsentiert. Auch hier sind die Ergebnisse als rein explorativ zu verstehen, da keine alpha-Adjustierung für multiples Testen durchgeführt wurde.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistik Programm IBM © SPSS © Statistics, Version 24, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., an IBM Company und SAS, Version 9.1, Copyright by SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA durchgeführt.

Die statistische Beratung wurde durch Dr. rer. nat. Jochen Kruppa des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin ausgeführt.

8. Ergebnisse

8.1. Subkollektiv Herzratenvariabilität und kein POD/POD

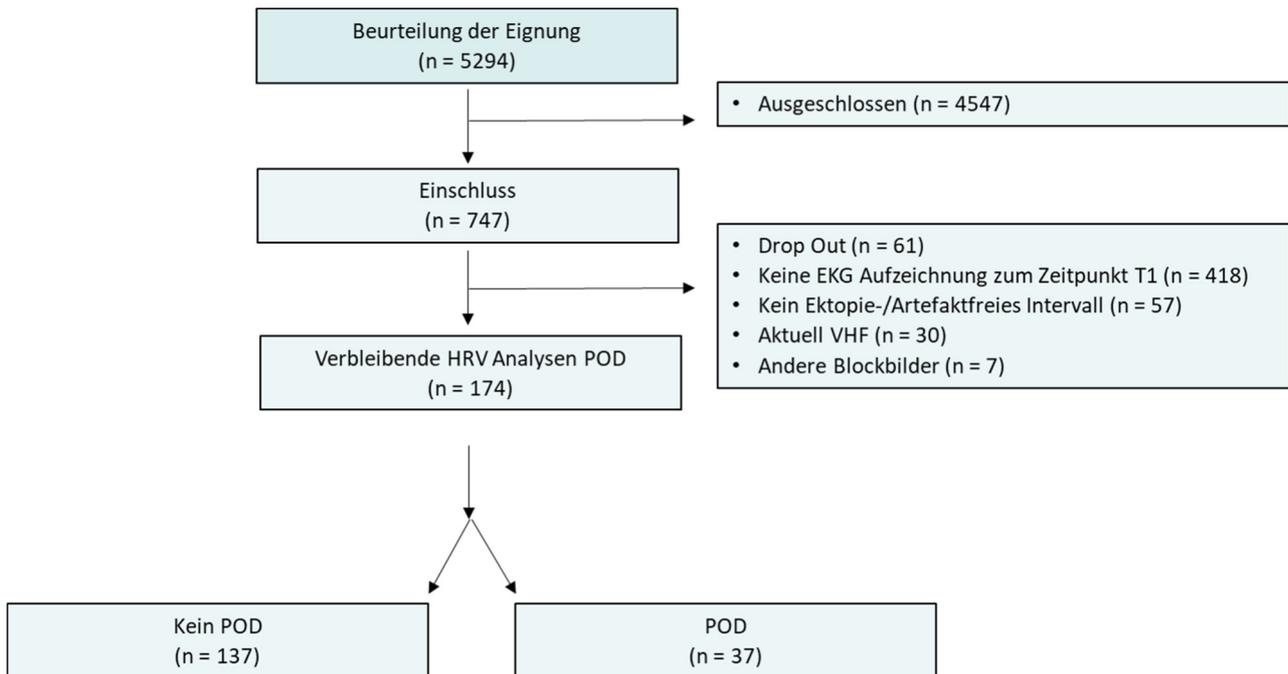


Abbildung 6: Fluss Diagramm des HRV Subkollektivs der *BioCog*-Studie Berlin

Im Zeitraum von Oktober 2014 bis April 2017 wurden am Studienzentrum Berlin 747 Patienten*innen in die *BioCog-Studie* eingeschlossen. 174 Patienten*innen erfüllten die für diese Analyse definierten Einschlusskriterien, davon entwickelten 37 Patienten*innen ein POD (21 %) (Abbildung 6).

8.2. Einfluss von Dauermedikation auf HRV Parameter

Die Dauermedikation der 174 Patienten*innen wurde hinsichtlich der Beeinflussung der HRV Parameter untersucht.

Hierbei zeigten β - Blocker einen signifikanten Einfluss auf die Herzfrequenz. Des Weiteren beeinflussten Anticholinergika und β 2- Mimetika die Total Power, wobei Anticholinergika auch auf die Low-Frequency Power (LF) auswirkten (Tabelle 18).

Tabelle 18 P-Wert Tabelle der Dauermedikation und HRV Parametern Die Ergebnisse sind dargestellt als absolute Häufigkeit. P-Werte wurden durch den Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Medikament	p-Wert Herz- Frequenz	p-Wert Total Power	p-Wert LF	p-Wert HF	p-Wert LF/HF Ratio	p-Wert HF(nu)
β - Blocker (n = 65)	0,001	0,204	0,534	0,363	0,091	0,067
SSRI + SSNI (n = 16)	0,766	0,098	0,201	0,781	0,219	0,174
α - Blocker (n = 18)	0,262	0,338	0,982	0,974	0,639	0,803
ACE-Hemmer + Sartane (n = 104)	0,749	0,839	0,409	0,718	0,064	0,158
Anticholinergika (n = 11)	0,352	0,019	0,031	0,395	0,149	0,181
β 2- Mimetika (n = 12)	0,450	0,032	0,318	0,52	0,656	0,652
Benzodiazepine (n = 9)	0,641	0,613	0,480	0,796	0,473	0,534

8.3. Ergebnisse der Grundcharakteristika und POD

In der Untersuchung der Grundcharakteristika zeigte sich, dass Patienten*innen mit einem POD eine höhere ASA-PS Klassifikation aufwiesen und höhere Punktwerte in der GDS erreichten im Vergleich zu Patienten*innen ohne Delir. Auch die Art der Operation und die Anästhesiedauer unterschieden sich zwischen den Gruppen.

Bezüglich der Grundcharakteristika: Alter, Geschlecht, MMSE, IADL und Barthel-Index konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden (Tabelle 19).

Tabelle 19: Charakteristika des Subkollektivs nach POD Die Daten sind dargestellt als Median und Quartile (25%; 75%), oder Häufigkeit (Prozent). Zur Testung auf Gruppenunterschiede wurden der exakte Mann-Whitney-U-Test ^(a) oder der Chi Quadrat Test nach Pearson ^(b) angewendet. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Charakteristika	kein POD N = 137 (79%)	POD N = 37 (21%)	p-Wert
Alter (Jahre)	71 (68/75)	73 (69/77)	0,153 ^a
Geschlecht (Weiblich)	64 (47%)	16 (43%)	0,707 ^b
ASA-PS			
ASA-PS I-II	97 (71%)	17 (46)	0,005 ^b
ASA-PS III-IV	40 (29%)	20 (54%)	
MMSE (Punkte)	29 (28/30)	29 (27/30)	0,108 ^a
IADL-Skala (Punkte)	8 (8/8)	8 (8/8)	0,273 ^a
Barthel-Index (Punkte)			
≤ 100 Punkten	30 (23%)	14 (38%)	0,060 ^b
GDS (Punkte)	1 (0/3)	2 (1/4)	0,044 ^a
Art der OP			
Intrakraniell	1 (1 %)	2 (5 %)	0,008 ^b
Intrakavitär	47 (34%)	20 (54%)	
Peripher/Extrakraniell	89 (65 %)	15 (41 %)	
Anästhesiedauer (Minuten)	138 (85/190)	247 (145/387)	<0,001 ^a

8.4. Ergebnisse HRV Parameter und POD

In dieser Arbeit wurden die für Kurzzeitmessungen legitime HRV Parameter [LF und HF, LF/HF Ratio, HF(nu)] ausgewertet und tabellarisch sowie auszugsweise graphisch dargestellt. Herzfrequenz und Gesamtvariabilität (Total Power) werden gemäß den Auswertungsstandards der *Task Force der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die North American Society of Pacing Electrophysiology* zur Komplettierung angegeben (28). Da die LF(nu) reziprok der HF(nu) ist und keinen weiteren Wissensgewinn erzeugt, wird diese nicht aufgeführt.

Für keinen HRV Parameter zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zwischen Patienten*innen mit und ohne Delir.

Die Ergebnisse der HRV Parameter werden in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Darstellung HRV Parameter in Bezug auf POD Die Ergebnisse sind dargestellt als Median und Quartile (25%; 75%). P-Werte wurden durch den Mann-Whitney-U-Test berechnet.

HRV Parameter	Kein POD N = 137	POD N = 37	p-Wert
Herzfrequenz HR (bpm)	76 (69/83)	75 (66/81)	0,446
Total Power (TP in ms ²)	1110 (589/2067)	906 (430/2966)	0,721
Low-Frequency Power (LF in ms ²)	186 (79/525)	167 (53/382)	0,217
High-Frequency Power (HF in ms ²)	60 (23/143)	60 (23/143)	0,712
LF/HF Ratio	3,2 (1,6/5,8)	2,3 (1,1/5,2)	0,134
HF(nu) in Normalized Units	21 (14/34)	25 (15/39)	0,301

Bei Betrachtung der dimensionslosen LF/HF Ratio der beiden Studiengruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (siehe Abbildung 7)

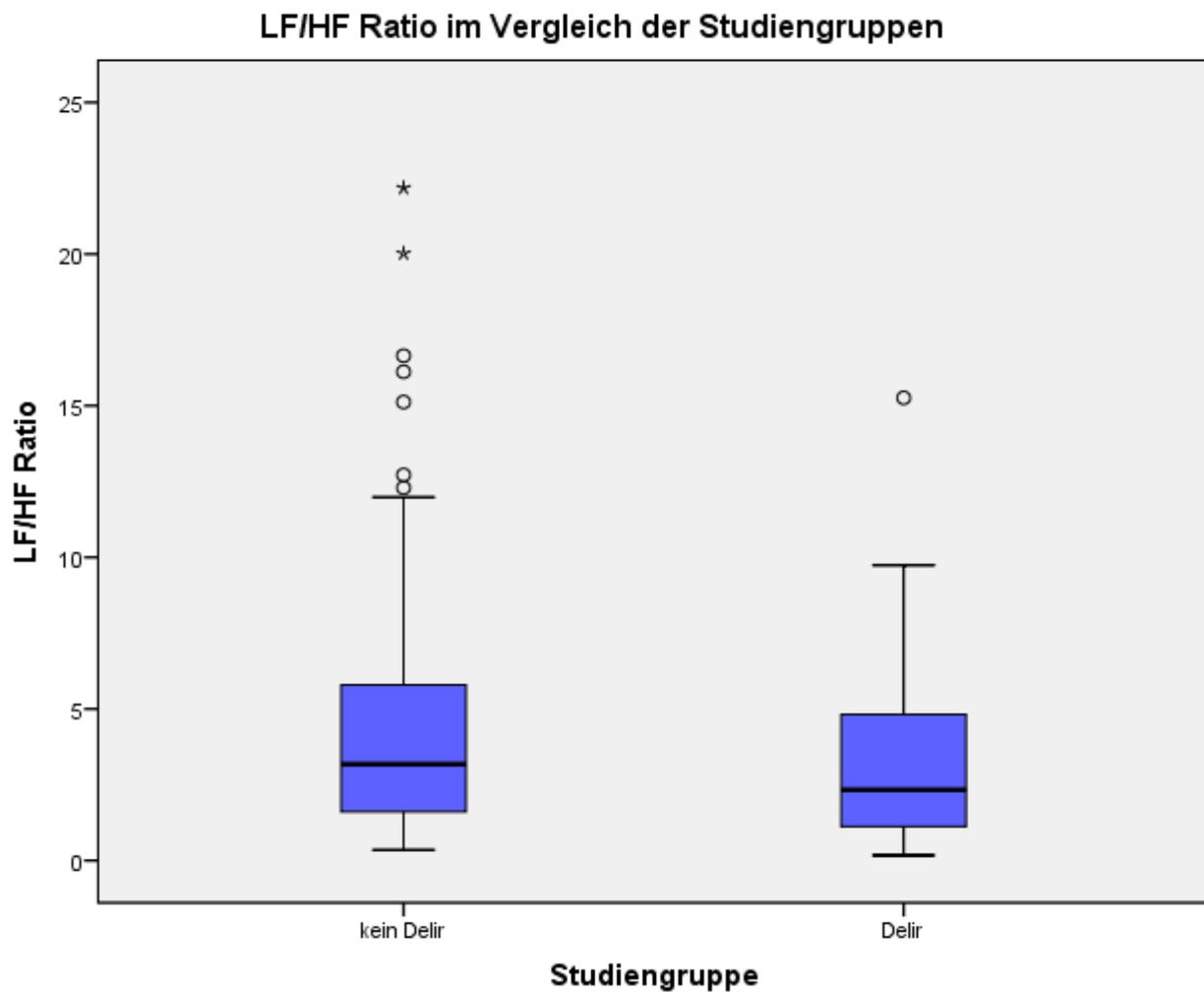


Abbildung 7: LF/HF Ratio im Vergleich der Studiengruppen kein Delir und Delir Die Ergebnisse der dimensionslosen LF/HF Ratio der Gruppe mit und ohne Delir werden graphisch als Boxplots dargestellt. Abgebildet sind Median und 25%-/ 75%-Quartile.

Die in Abbildung 8 dargestellte High-Frequency Power bezogen auf Normalized Units [HF(nu)] der beiden Studiengruppen zeigt ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede bezogen auf die Entwicklung eines Delirs.

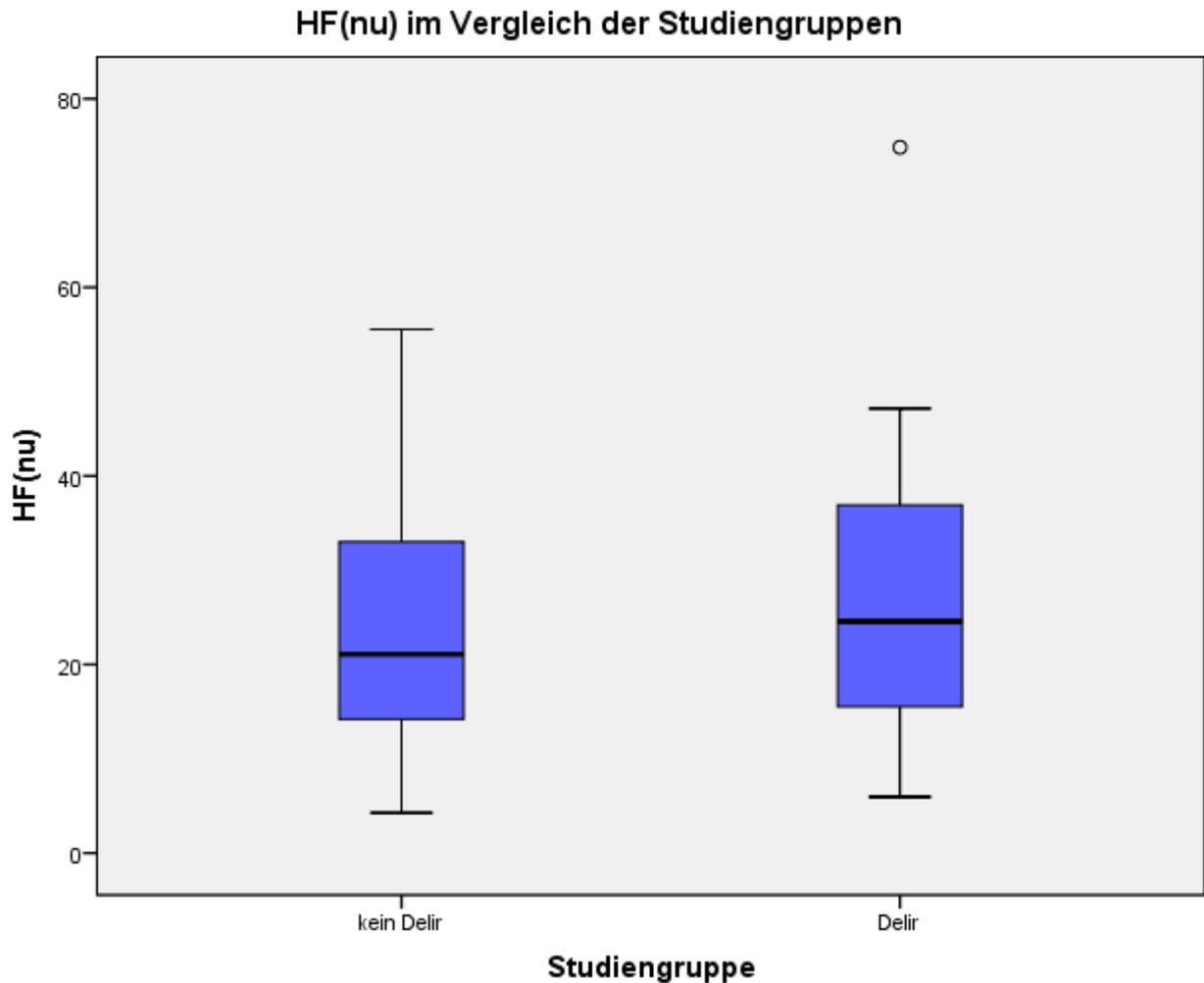


Abbildung 8: HF(nu) im Gruppenvergleich kein Delir und Delir Die Ergebnisse der HF(nu) der Gruppe mit und ohne Delir werden graphisch als Boxplots dargestellt. Abgebildet sind Median und 25%-/ 75%-Quartile.

8.5. Binär logistische Regression der HRV Parameter und POD

Um zu überprüfen, ob es eine Assoziation zwischen den HRV Parametern und der Entwicklung eines postoperativen Delirs gibt, führten wir als sekundäre Analyse für jeden der HRV Parameter eine separate binär logistische Regression durch. Die abhängige Variable stellte dabei POD im Regressionsmodell nach Wald dar. In jedes einzelne Modell sind neben dem jeweiligen HRV Parameter, Alter, Geschlecht und ASA-PS eingeflossen. Aufgrund der Stichprobengröße wurde im explorativen Ansatz zunächst keine Adjustierungen für multiples Testen vorgenommen.

In allen Modellen zeigte sich ein signifikant erhöhtes POD Risiko für Patienten*innen mit einem ASA-PS Wert von III-IV (im Vergleich zu ASA-PS I-II). Für alle HRV Parameter konnte keine signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines POD festgestellt werden. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Odds Ratios (OR) der HRV Parameter der fünf Modelle in einer Tabelle dargestellt (Tabelle 21). Bei den HRV Parametern bestand eine hohe interindividuelle Varianz, was sich in den Ergebnissen der OR und der Konfidenzintervalle der TP, LF und HF ablesen lässt.

Tabelle 21: Ergebnisse von fünf binär logistischen Regressionsmodellen für den jeweilig angezeigten HRV Parameter und das Auftreten von POD Dargestellt sind die OR sowie das 95% Konfidenzintervall. Berücksichtigte Störvariablen waren: Alter, Geschlecht, ASA-PS (kategorial) und Anästhesiedauer in Minuten.

Modell	HRV Parameter	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	P-Wert
1	Total Power	1,000 (1,000 bis 1,000)	0,144
2	Low Frequency Power	1,000 (1,000 bis 1,000)	0,730
3	High Frequency Power	1,000 (1,000 bis 1,000)	0,818
4	LF/HF Ratio	0,996 (0,886 bis 1,120)	0,952
5	HF(nu)	0,997 (0,966 bis 1,030)	0,870

8.6. Ergebnisse der LF/HF Ratio Extremwerte und POD

Weiterhin wurde eine Extremwertanalyse der HRV Variablen LF/HF Ratio durchgeführt um Individuen mit besonders hoher und besonders niedriger Parasympathikus Aktivität eingehender zu untersuchen.

Hierfür wurden zwei Gruppen gebildet. In die erste Gruppe wurden Patienten*innen aufgenommen, dessen/deren LF/HF Ratio unterhalb des 15. Perzentils des Kollektivs lag und in die zweite Gruppe Patienten*innen, dessen/deren LF/HF Ratio oberhalb der 85. Perzentile des Kollektivs lag (zur bildlichen Veranschaulichung siehe Abbildung 9). Bei je 26 Patienten*innen lagen die LF/HF Ratio Werte im Bereich unter der 15. bzw. über der 85. Perzentile. Diese Extremwertgruppen sind dunkelblau unterlegt und werden im Folgenden als Gruppe A und Gruppe B definiert.

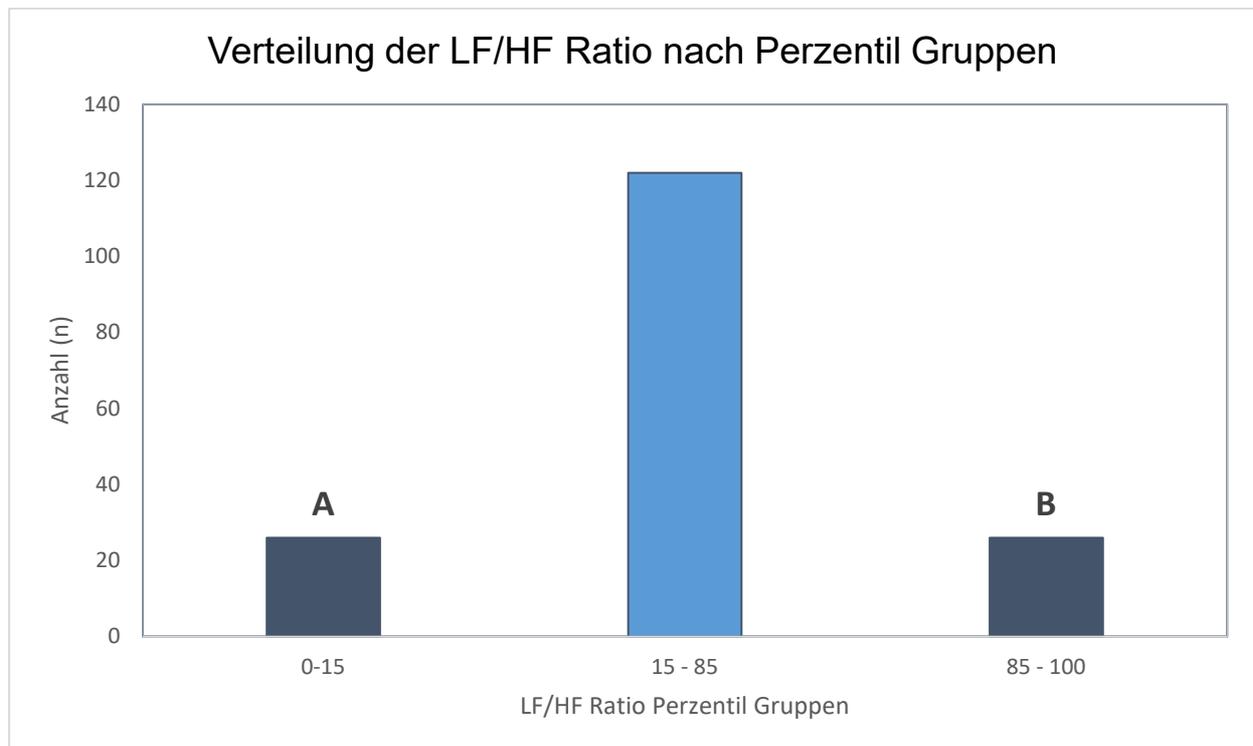


Abbildung 9: Verteilung der Patienten*innen nach Perzentil Gruppen der LF/HF Ratio Die Patienten*innen des Kollektivs werden entsprechend der LF/HF Ratio in 3 Perzentil Gruppen (0. - 15. Perzentil [LH/HF Ratio: 0 - 1,0], 15. - 85. Perzentil [LH/HF Ratio: 1,0 - 7,5], 85. - 100. Perzentil [LH/HF Ratio: 7,6 - 23]) eingeteilt.

Der Cut off der 15. Perzentile der LF/HF Ratio lag bei 1,0 (Gruppe A, n = 26, LF/HF Ratio ≤ 1), der Grenzwert der 85. Perzentile der LF/HF Ratio lag bei 7,6 (Gruppe B, n = 26, LF/HF Ratio $\geq 7,55$).

Es wurden also die Gruppen analysiert mit besonders hoher (Gruppe A) und besonders niedriger (Gruppe B) Parasympathikus Aktivität. In Gruppe A erlitten 30 % (n = 8) und in Gruppe B 15 % (n = 4) ein POD.

In den Grundcharakteristika der Gruppe A zeigten Patienten*innen mit POD eine signifikant längere Anästhesiedauer und häufiger intrakavitäre Eingriffe. Gruppenunterschiede in den weiteren Grundcharakteristika (Alter, Geschlecht, ASA-PS, MMSE, IADL und Barthel-Index, GDS) stellten wir nicht fest. Die LF/HF Ratio signifikant niedriger in der POD Gruppe. In der POD Gruppe (n = 8) lag die LF/HF Ratio im Median bei 0,3 (0,2/0,6), in der Gruppe ohne POD (n=18) bei 0,7 (0,6/0,8) (siehe Abbildung 10).

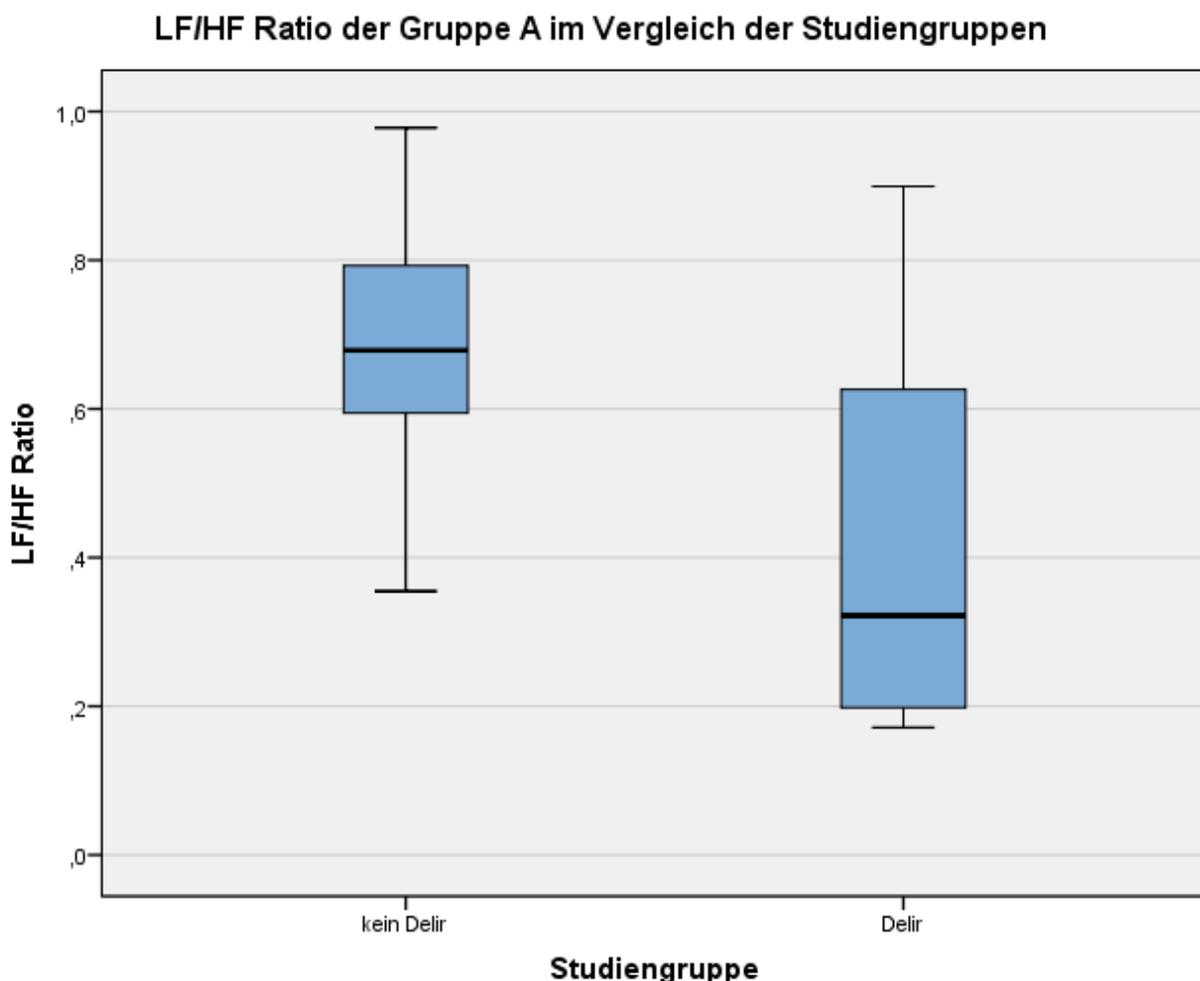


Abbildung 10: LF/HF Ratio der Gruppe A im Gruppenvergleich kein Delir und Delir Die Ergebnisse der dimensionslosen LF/HF Ratio der Gruppe mit und ohne Delir werden graphisch als Boxplots dargestellt. Abgebildet sind Median und 25%-/ 75%-Quartile.

8.7. Ergebnisse der Variable „LF/HF Low“ und POD im gesamten Subkollektiv

Im Folgenden wurde die Variable „LF/HF Low“ gebildet. Dies basiert zum einen auf den Ergebnissen der LF/HF Analyse der Gruppe A und zum anderen auf vorliegender Evidenz. So ist in der Literatur eine Assoziation niedriger LF/HF Ratio Werte mit Infektionen und Sepsis beschrieben (60–63). Der LF/HF-Cut-off hierfür wurde a priori in der Mitte des Konfidenzintervalls der POD Gruppe A (KI95%: 0,2; 0,6) bei $\leq 0,4$ festgelegt.

Im gesamten Subkollektiv erfüllten 7 Patienten*innen das Kriterium „LF/HF Low“, von denen 5 Patienten*innen ein POD einwickelten. Angewendet auf das Gesamtkollektiv stellte sich somit für „LF/HF Low“ ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Entwicklung eines POD dar (Tabelle 22).

Tabelle 22: Darstellung der kategorialen Variable "LF/HF Low" und POD Auftreten Die Ergebnisse sind dargestellt als n (%) Patienten*innen. P-Werte wurden durch den exakten Fisher-Test (a) bestimmt.

Charakteristika	Kein POD N = 137	POD N = 37	p-Wert
„LF/HF Low“ $\leq 0,4$	2 (1,5%)	5 (13,5 %)	0,005^a

In einem rein explorativen Ansatz, wurde das in Absatz 8.5 (Seite 41) beschriebene Modell (binär log. Regression) zur Untersuchung eines Zusammenhangs der Variable „LF/HF Low“ und der Entwicklung eines postoperativem Delir herangezogen. POD wurde als abhängige Variable definiert. In dieses Modell wurden „LF/HF Low“, Alter, Geschlecht und ASA-PS einbezogen.

„LF/HF Low“ und ASA-PS zeigen signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines POD. Das Vorhandensein einer LF/HF $\leq 0,4$ steigert die Wahrscheinlichkeit ein POD zu erleiden um näherungsweise 6 % (OR: 6,408; [KI95%: 1,125 - 36,517]; p: 0,036).

Das Merkmal ASA-PS III - IV erhöht die POD Wahrscheinlichkeit um näherungsweise 2 % (OR: 2,388; [KI95%: 1,096 - 5,204]; p: 0,029) gegenüber einem ASA-PS Wert von I - II (Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse der binär logistischen Regression bezüglich des Auftretens eines POD
 Dargestellt sind die OR sowie das 95% Konfidenzintervall. Berücksichtigte Störvariablen waren: Alter, Geschlecht, ASA-PS (kategorial) und „LF/HF Low“ (kategorial).

Parameter	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)	P-Wert
Alter (Jahre)	1,045 (0,965 bis 1,132)	0,277
Geschlecht (Weiblich)	0,870 (0,402 bis 1,883)	0,723
ASA-PS (ASA-PS III-IV)	2,388 (1,096 bis 5,204)	0,029
LF/HF Low (LF/HF Ratio \leq 0,4)	6,408 (1,125 bis 36,517)	0,036

9. Diskussion

9.1. Wichtigste Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden *präoperative* HRV Parameter und das Auftreten eines postoperativen Delirs bei Patienten*innen über dem 65. Lebensjahr untersucht.

In dieser Studie konnte die präoperative HRV nach Frequenzbereichs Methode an 174 Patienten*innen eines gemischt chirurgischen Kollektivs und das Auftreten eines postoperativen Delirs nach DSM-5, CAM, CAM-ICU und Nu-DESC sowie Chart-Review analysiert werden.

Es zeigten sich bei Patienten*innen, die ein POD erlitten im Vergleich zu Patienten*innen ohne Delir, keine Unterschiede in den HRV Parametern.

Mittels binär logistischer Regression wurde für jeden der HRV Parameter das POD Auftreten sekundär analysiert. Für keinen der HRV Parameter konnte eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines POD registriert werden.

Eine LF/HF Ratio Extremwertanalyse zeigte, dass POD Patienten*innen aus der Gruppe der unteren Perzentile signifikant niedrigere LF/HF Ratio besaßen. Basierend auf dieser Erkenntnis wurde die neue dichotome Variable „LF/HF Low“ (LF/HF Ratio \leq 0,4) gebildet und auf die 174 Individuen dieser Untersuchung angewendet. Die Merkmale „LF/HF Low“ und ASA-PS III - IV zeigen eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines POD im Regressionsmodell.

9.2. HRV Parameter und POD

Die Untersuchung eines Zusammenhangs von parasympathischen HRV Parametern und POD basiert auf der Theorie des cholinergen Defizites, welches pathophysiologisch ein POD bedingt.

Zwar ist die Pathophysiologie des Delirs nur hinreichend verstanden, experimentelle und klinische Daten legen als Ursache des Delirs jedoch unter anderem eine Störung der vegetativen Homöostase nahe.

Über die Ausschüttung proinflammatorischen Zytokine aufgrund von Infektionen, akzidentellem und/oder chirurgischem Trauma kann konsekutive eine Neuroinflammation, oxidativer Stress und ein cholinerges Defizit ausgelöst werden (22–24).

Im Rahmen eines peripheren Inflammationsgeschehens werden Interleukin - 6, Interleukin - 1 β und Tumornekrose Faktor- α (TNF- α) ausgeschüttet. Auf eine Inflammation folgt, so hypothetisieren Tracey et al., ein anti-inflammatorischer Stoffwechselweg, der so genannte *inflammatorische Reflex* (24). Dieser anti-inflammatorische Stoffwechselweg besteht aus einem Blut- und Nerven-vermittelten Anteil. Der neuronale Anteil wird durch das autonome Nervensystem getragen. Abbildung 11 bildet schematisch den *inflammatorischen Reflex* ab aus (24).

Hierbei kommt es zu einem anti-inflammatorischer Synergismus von Sympathikus und Parasympathikus. Der Nervus Vagus schwächt die Inflammationsreaktion, indem er Acetylcholin-vermittelt Nikotinrezeptoren an Makrophagen hemmt (24,64).

Über den Sympathikus werden ebenfalls anti-inflammatorische Prozesse initiiert. Monozyten produzieren das anti-inflammatorische Zytokin Interleukin – 10 und die Aktivität von neutrophilen Granulozyten wird geschwächt (65).

Eine Dysbalance des anti-inflammatorischen Prozesses könnte über die Freisetzung von Glukokortikoiden zu einer anhaltenden Immunsuppression führen (24). Beispielsweise konnten bei immunsupprimierten hirnverletzten Patienten*innen im Vergleich zu gesunden Probanden deutlich erhöhte parasympathische HRV Parameter registriert werden, die TNF- α Werte waren signifikant niedriger. Hieraus folgerten die Autoren, dass der Nervus Vagus eine Immunsuppression vermittelte (62,63,66).

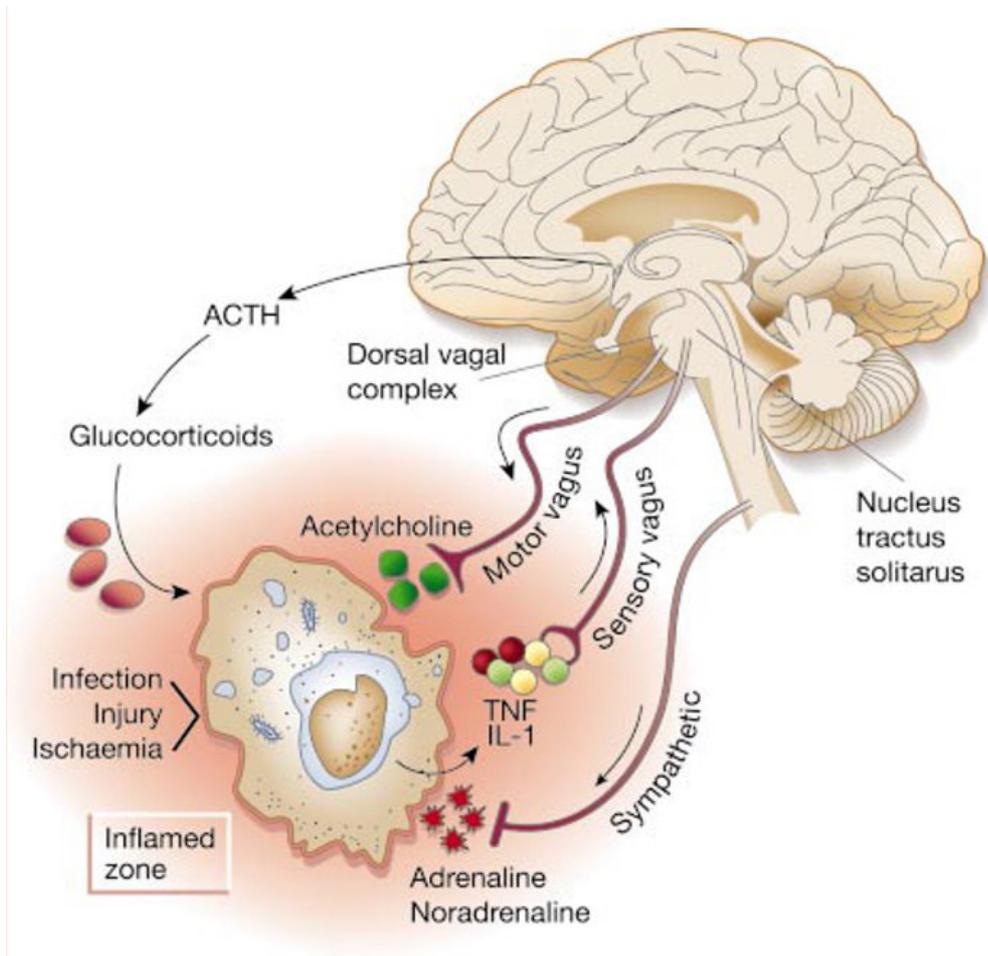


Abbildung 11: Darstellung des inflammatorischen Reflexes [Abbildung aus (24)] „Die periphere Inflammation wird durch den afferenten sensorischen Teil des Nervus Vagus ins zentrale Nervensystem (ZNS) übermittelt. Dort wird der efferente Teil des Nervus Vagus aktiviert, durch die Ausschüttung von Acetylcholin kommt es zur verminderten Zytokin Freisetzung. Über die Aktivierung der Hypophysen-Hypothalamus Achse kommt es zur Freisetzung von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Glukokortikoiden, was den Blut-vermittelten Anteil des *inflammatorischen Reflexes* darstellt. Eine weitere neuronale Achse stellt der Sympathikus dar, durch die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin können inflammatorische Prozesse unterdrückt werden.“ (24) (Übersetzung durch die Autorin)

Proinflammatorischen Mediatoren können die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Die im ZNS stationierten Makrophagen, Mikroglia genannt, werden Acetylcholin-vermittelt durch den Nervus Vagus in ihrer Aktivität reguliert (25). Die Mikroglia-Zellen werden durch Acetylcholin über nikotinerge Rezeptoren inhibiert. Abbildung 12 skizziert diesen Zustand.

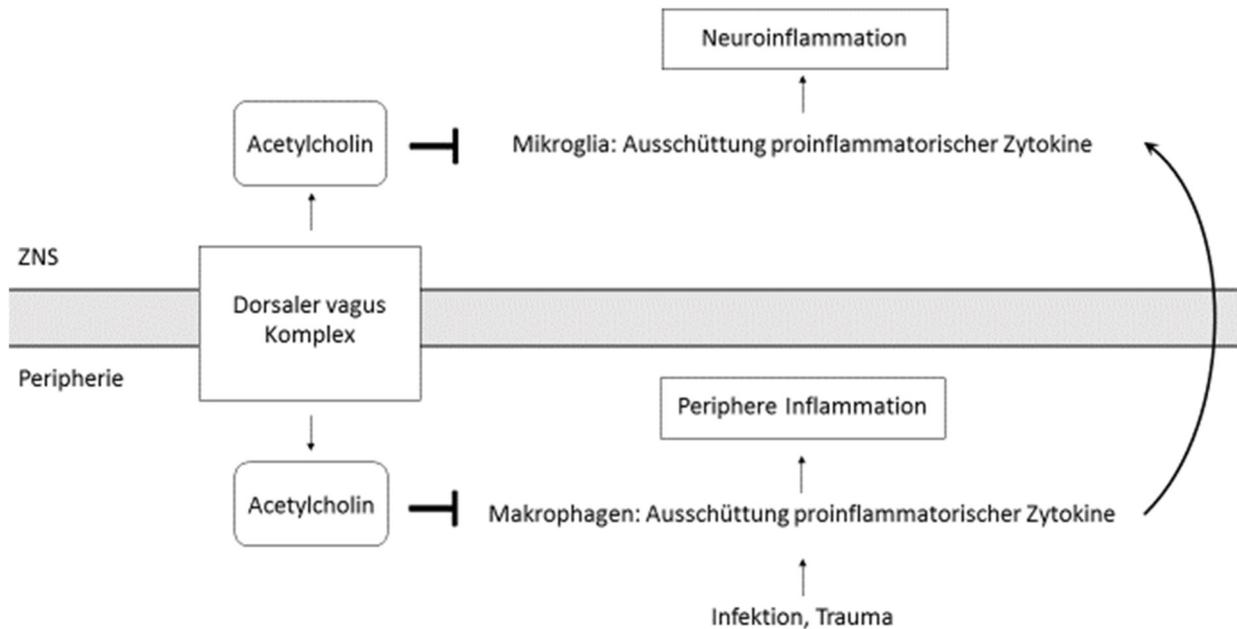


Abbildung 12: Inflammationsmodulation peripher und zentral durch Acetylcholin nach (24,25) Abgebildet ist, wie proinflammatorische Zytokine die Blut-Hirn-Schranke überwinden und eine Inflammationssituation bewirken. Acetylcholin moduliert die Aktivität der Mikroglia und Makrophagen, sodass ein physiologischer limitierter Inflammationsprozess stattfindet.

Im Rahmen eines cholinergen Defizits, fällt der hemmende Einfluss des Acetylcholins weg. Dadurch aktivierte Mikrogliazellen bewirken Veränderungen der Tight-Junctions und der Aktivität von Astrozyten, was in kognitiven Störungen münden kann (67). Acetylcholin, beziehungsweise ein Defizit davon, wirkt darüber hinaus zentral an weiteren Stellen über muskarinerge und andere nikotinerge Rezeptoren. Die muskarinerge Rezeptoren werden im Hippocampus und Cortex, aber auch im Striatum exprimiert (26). Den zentralen nikotinerge Rezeptoren wird die Regulierung des neuronalen Erregungslevels zugeschrieben, aber auch die Modulation von Merk- und Lernfähigkeit. Im Rahmen des cholinergen Defizits können standortbedingt Aufmerksamkeits-, Bewusstseins- und Verhaltensänderungen (die das POD definieren) auftreten (22). Ob in diesem Zustand in der Peripherie Nervus Vagus vermittelte Änderungen der HRV vorliegen, ist nicht geklärt. Dies wird in Abbildung 13 schematisch dargestellt.

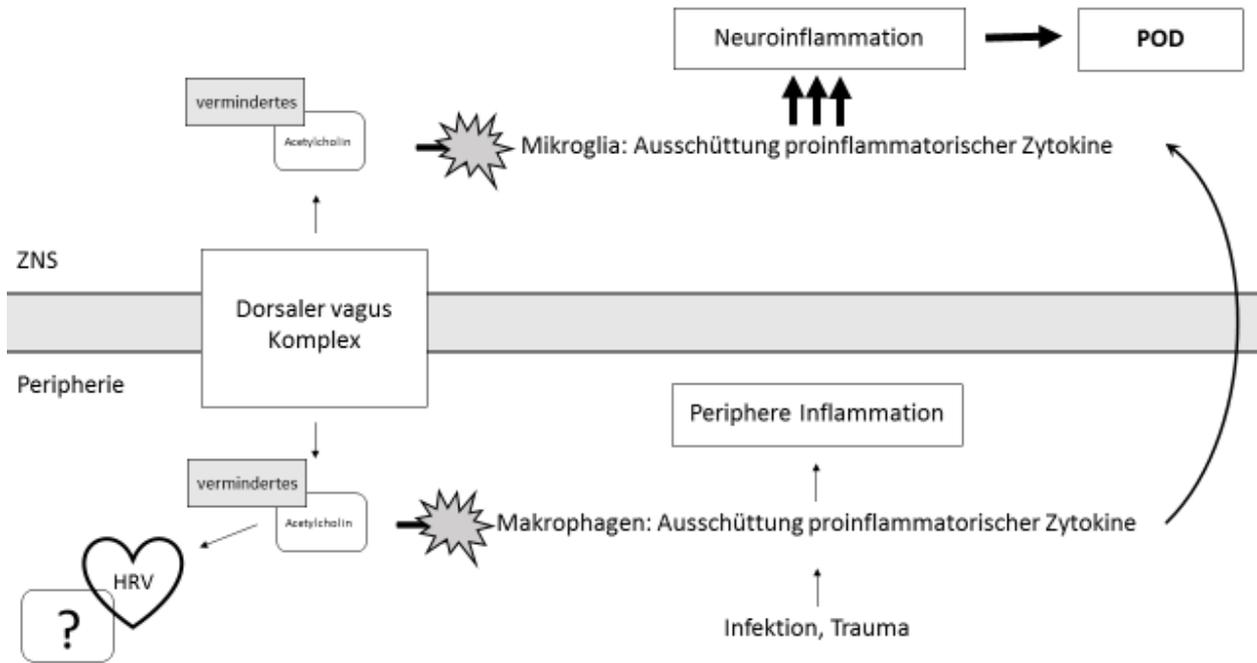


Abbildung 13: Wegfall der Acetylcholin-vermittelten Inhibition der Mikroglia nach (25) Im Rahmen eines manifesten cholinergen Defizites entfällt der hemmende Einfluss auf die Mikroglia. Die Aktivierten Mikrogliazellen aggravieren das Inflammationsgeschehen, sodass ein POD auftritt.

In der Frequenzbereichs Methode der HRV Analyse konnten einigen Parametern physiologische Korrelate zugeordnet werden. Insbesondere die HF und HFnu und die LF/HF Ratio erlaubt Aussagen über die Nervus Vagus Aktivität in Bezug auf die Sympathikus Aktivität (28,36).

Die HRV Analyse erlaubt keine Beurteilung von Ursache und Wirkung der Parasympathikus Aktivität. Es handelt sich um das „periphere“ Messen der parasympathischen Aktivität am Effektor-Organ Herz und ist damit ein Surrogat Parameter.

Bis heute ist es nicht befriedigend gelungen, allgemeingültige HRV Referenzwerte zu generieren (28,38,39). Die meisten Referenzwerte beziehen sich auf junge und gesunde Erwachsene (38). Insbesondere für ältere kränkere Personen existieren keine allgemeingültigen Werte (39).

Die HRV verändert sich mit dem Lebensalter. Im jungen Erwachsenenalter ist die HRV am Höchsten, sinkt über die Lebenszeit ab, um im hohen Lebensalter in diesem reduzierten Umfang stabil zu verlaufen. Die größte Reduktion findet in der mittleren Lebensspanne (ab dem 44. Lebensjahr) statt (68–70). Voss und Kollegen*innen konnten zwischen dem 65. Und 74. Lebensjahr in einer Kohorten Untersuchung keine signifikante altersbedingte Abnahme der HRV Parameter feststellen, wohl aber in den Dekaden davor (71). Insbesondere die Total Power und HF(nu) korreliert negativ mit dem Lebensalter, was einem Verlust vagaler Aktivität gleichkommt.

Eine positive Korrelation zwischen LF/HF Ratio und Lebensalter wird beschrieben. Dies kann als Steigerung der Sympathikus Aktivität im Alter interpretiert werden. Die Reduktion der vagalen Aktivität scheint von Dauermedikation und kardiometabolischen Faktoren unabhängig zu verlaufen (72).

Der Vergleich der Ergebnisse des Subkollektivs mit Studienergebnissen ähnlicher Alters- und Geschlechtsarchitektur war limitiert. Ursächlich hierfür waren unterschiedlichste HRV Auswertungsmethoden, nicht bzw. inkomplett publizierte HRV Parameter, nicht publizierte Alters- und Geschlechtsmerkmale. Nur der Vergleich einer Auswertungsmethode ist nach *Task Force der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die North American Society of Pacing Electrophysiology* zulässig (28). Zwei Studien, welche die für Kurzzeitmessungen adäquate Frequenzbereichs Methode anwendeten und eine z.T. ähnliche Alters- und Geschlechtsarchitektur aufwiesen, konnten identifiziert werden (61,71).

Tabelle 24 bis Tabelle 26 fassen die Ergebnisse vergleichend zusammen.

Tabelle 24 Alter und Geschlecht der Studienteilnehmenden im Vergleich Die Ergebnisse sind dargestellt als Median und Quartile (25%; 75%), Mittelwert und Standardabweichung (\pm SD) oder Häufigkeit (Prozent).

Charakteristika	HRV Subkollektiv N = 174	Voss et al. (71) N= 146	Ernst et al. (61) N = 165
Alter (Jahre)	72 (68 / 75)	65 – 74	80,9 \pm 0,8
Geschlecht (Weiblich)	80 (46 %)	60 (43%)	123 (74,5 %)

Tabelle 25 Vergleich HRV Parameter der Männer Voss et al. geben die HRV Ergebnisse als Mittelwert und Standardabweichung an, zur besseren Vergleichbarkeit werden die Ergebnisse des Subkollektivs ebenfalls in dieser Form angegeben.

HRV Parameter	HRV Subkollektiv Männer N = 94	Voss et al. (71) Männer N = 84
Total Power (TP in ms ²)	2304 ± 3495	241 ± 300
Low-Frequency Power (LF in ms ²)	549 ± 1118	70 ± 112
High-Frequency Power (HF in ms ²)	385 ± 1109	22 ± 29
LF/HF Ratio	4,5 ± 4,2	4,77 ± 5,34
HF(nu)	24 ± 14	Wurde nicht angegeben

Tabelle 26 Vergleich HRV Parameter der Frauen Ernst und Voss geben die HRV Ergebnisse als Mittelwert und Standardabweichung an, zur besseren Vergleichbarkeit werden die Ergebnisse des Subkollektivs ebenfalls in dieser Form angegeben.

HRV Parameter	HRV Subkollektiv Frauen N = 80	Voss et al. (71) Frauen N = 62	Ernst et al. (61) Keine Komplikation N = 95	Ernst et al. (61) Komplikation N = 55
Total Power (TP in ms ²)	2190 ± 3499	188 ± 212	1082 ± 282	2525 ± 740
Low-Frequency Power (LF in ms ²)	491 ± 1542	45 ± 56	134,7 ± 23,1	196,5 ± 56,3
High-Frequency Power (HF in ms ²)	354 ± 1388	29 ± 38	52,4 ± 7,9	54,1 ± 14,3
LF/HF Ratio	3,9 ± 3,3	2,97 ± 3,18	1,98 ± 0,19	1,7 ± 0,29
HF(nu)	25 ± 13	Wurde nicht angegeben	Wurde nicht angegeben	Wurde nicht angegeben

Auffällig hohe Standardabweichungen aller HRV Variablen dieses Subkollektivs drücken eine breite interindividuelle Varianz aus. Lediglich die LF/HF Ratio lässt sich zum Vergleich heranziehen und entspricht den Werten der Vergleichsstudien. Die Parameter TP, LF und HF weichen etwa um das Zehnfache ab. Über die Ursache der Abweichung um das Zehnfache der HRV Parameter kann nur gemutmaßt werden, denn der Methodik

Bericht der Studien erläuterte die unbekanntenen Umrechnungseinheiten nicht. In einigen Publikationen wurden Ergebnisse logarithmiert, dies könnte eine Ursache sein. Dieser Umstand spiegelt die Forschungslandschaft der HRV wider, denn trotz bestehender Guideline, werden nicht standardisierte, also kaum vergleichbare Daten publiziert. Dies unterstreicht den Bedarf an vereinheitlichten Auswertungs- und Reportierungs-Standards sowie einer Datenbank für alters- und geschlechtsabhängige Referenzwerte.

Neben dem Lebensalter beeinflusst auch das Geschlecht die HRV. Frauen zeigen eine höhere vagale Aktivität als Männer (73–76). Postmenopausal scheinen die Geschlechterunterschiede nicht mehr nachweisbar zu sein (71).

Im Vergleich der HRV Parameter der beiden Geschlechter des Subkollektivs entsprechen die Konstellationen weitestgehend der Literatur. Tabelle 27 fasst die HRV Ergebnisse von Frauen und Männern im Vergleich mit den postulierten Konstellationen zusammen.

Tabelle 27 Vergleich geschlechtsabhängiger HRV Die Daten sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

HRV Parameter	HRV Subkollektiv Frauen N = 80	HRV Subkollektiv Männer N = 94	Literatur- vergleich ♀ zu ♂	Im HRV Subkollektiv Konstellation zutreffend?
Total Power (TP in ms ²)	2190 \pm 3499	2304 \pm 3495	↓	√
Low-Frequency Power (LF in ms ²)	491 \pm 1542	549 \pm 1118	↓	√
High-Frequency Power (HF in ms ²)	354 \pm 1388	385 \pm 1109	↑	x
LF/HF Ratio	3,9 \pm 3,3	4,5 \pm 4,2	↓	√

In dieser Untersuchung erlitten beide Geschlechter gleich häufig ein POD. Dies deckt sich mit der aktuellen Studienlage. Geschlecht scheint keinen Einfluss auf POD zu haben. Radtke und Kollegen*innen stellten in einer Observationsstudie an 1002 Patienten*innen keine signifikanten Geschlechtsunterschiede beim POD Auftreten fest (77). Auch die ESA

Guideline stellt Geschlecht explizit nicht als POD Risikofaktor in allen Altersklassen dar (11).

Die *Task Force der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die North American Society of Pacing Electrophysiology* empfiehlt für die zur HRV Auswertung herangezogenen EKG Aufzeichnungen, diese im Liegen durchzuführen sowie Ektopie- und Artefakt-bereinigte Intervalle auszuwerten (28).

Im Rahmen dieser Studie saßen die Untersuchten und beantworteten Fragen aus zeitlichen und räumlich Gründen. Das Abweichen von der Empfehlung, die EKG Aufzeichnungen im Liegen durchzuführen, kann als Schwäche der Arbeit angesehen werden. Unter Umständen waren die Patienten*innen auch psychisch belastet und unter erhöhtem adrenergen Tonus, denn die Eingangsvsiste fand meist einen Tag vor der Operation statt. Auch eine geplante Operation ist ein Abweichen von „sicheren“ täglichen Routinen. Viele Menschen erleben Narkose und Operation als angsteinflößende Maßnahmen und fühlen sich aufgewühlt oder gestresst.

50 Individuen mussten aufgrund eines fehlenden 5-minütigen EKG Auswertungsintervalls ohne Ektopien (bzw. 7 Individuen aufgrund von Artefakten) ausgeschlossen werden. Die Häufigkeit eines POD und das Alter in dieser ausgeschlossenen Gruppe unterschieden sich nicht zum Subkollektiv.

Extrasystolen sind ein physiologisches Phänomen, dem - sofern keine strukturelle Herzerkrankung, Symptome oder auffällige Familienanamnese bezüglich Herztodes vorliegen - kein Krankheitswert beigemessen wird (78,79). Der genaue Einfluss des autonomen Nervensystems auf das Entstehen von Extrasystolen ist Gegenstand der Forschung und nicht abschließend geklärt. Je nach Ursprung und Art der Ektopie bzw. Arrhythmie scheinen sowohl vagale als auch adrenerge Impulse vorzuherrschen (80). Das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen kann abhängig von der Herzfrequenz sein (81). Eine chinesische HRV Analyse 30 Minuten vor Auftreten von ventrikulären Extrasystolen (VES) mittels Frequenzbereichs Methode an Ektopie-freien 5-minütigen Intervallen, zeigte für VES in langsamen Herzfrequenzen höhere HF(nu) und eine niedrigere LF/HF Ratio. Dies weist auf erhöhten vagalen Tonus vor Auftreten der VES hin (82).

Auf der anderen Seite fördert adrenerger Tonus bis zu einer gewissen Herzfrequenz das Auftreten von Extrasystolen (83). Ab erhöhter Herzfrequenz kommt es zur *Overdrive Suppression*, das Auftreten von Extrasystolen wird unterdrückt (84). Kommt es nicht zur

Suppression entstehen tachykarde Herzrhythmusstörungen mit Krankheitswert und Handlungsempfehlungen (85,86). Die EKG Aufnahmen erfolgten im Sitzen, sodass es nicht zu hohen physiologischen Anforderungen kam. Die Herzfrequenzen waren ggf. nicht hoch genug für eine *Overdrive Suppression*.

Die vegetativen Gegebenheiten vor Auftreten der Ektopie könnten mittels eines Langzeit-EKG und HRV Zeitbereichs Methode untersucht werden. Ein definiertes Artefakt- und Ektopie-freies Intervall vor Auftreten einer Ektopie könnte in der HRV Frequenzbereichs Methode ausgewertet werden. Die Frequenzbereichs Methode eignet sich besonders den Status des autonomen Nervensystems und damit die der Ektopien zugrundeliegende Kondition zu untersuchen. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der *Task Force der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die North American Society of Pacing Electrophysiology* (28). Durch ein Setting zeitlich weiter präoperativ, in dem die Untersuchten liegen und keiner weiteren Tätigkeit nachgehen, könnte ebenfalls Limitationen abschwächen.

Bei 11 % (n= 30) der Studienteilnehmenden lag ein Vorhofflimmern (VHF), und damit ein fehlendes Einschlusskriterium für die HRV Analyse, vor. VHF ist die häufigste kardiale Arrhythmie. Als chronisch fortschreitende Erkrankung steigt die Inzidenz mit dem Lebensalter (87,88). Liegt die Prävalenz in der zwischen dem 50. – 54. Lebensjahr bei 0,7 %, ist sie bei den 85 – 89-Jährigen 15 %. Die Studienteilnehmenden mit VHF (n=30) waren mit 74 Lebensjahren im Median signifikant älter als das Subkollektiv (n=174, Median: 72 Lebensjahre).

Im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Operationen scheinen Assoziation zwischen präoperativem VHF und POD zu bestehen (89,90). Die pathophysiologische Kausalität ist unklar (11,91). VHF und POD sind Erscheinungen des gehobenen Lebensalters, Ursachen und Auswirkungen (Inflammation, Apoplex, kognitive Einschränkung) interagieren und überschneiden sich.

Risikofaktoren eines POD sind neben Komorbiditäten wie Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Schmerz, Angst und Depression das fortgeschrittene Alter (11).

Hinsichtlich des Alters stellten wir keine signifikanten Gruppenunterschiede fest, was von den Ergebnissen anderer Untersuchungen abweicht (77,92–94). Die älteren Patienten*innen mit VHF wurden in dieser Untersuchung nicht eingeschlossen, es liegt

ein Selektionsbias vor. Ein bestehender Sinusrhythmus ist Basis der akkuraten HRV Auswertung. Das Fehlen der Patienten*innen mit VHF verzerrt die Studienpopulation, ist jedoch methodenbedingt unumgänglich.

Patienten*innen, die ein POD erlitten, erreichten signifikant höhere ASA-PS Klassifikationen. In die ASA-PS Klassifikation fließen Komorbiditäten, die ASA-PS Klassen III - IV spiegeln Patienten*innen mit schwerer und schwerer Allgemeinerkrankung, die ständig das Leben bedroht (51). Morbidität und fehlende funktionelle Reserven sind mit POD assoziiert (95). Damit deckt sich das Ergebnis dieser Untersuchung mit der aktuellen Evidenz.

In den Grundcharakteristika Untersuchungen MMSE, IADL und ADL stellten wir keinen Gruppenunterschied fest.

Wu et al. analysierten altersabhängige MMSE Werte, ab denen ein POD Risiko besteht (96). „Jüngere Alte“ müssen im Vergleich zu Älteren drastisch niedrige MMSE Punkte erreichen um das POD Risiko zu steigern. Bei der Gruppe 70 bis ≤ 80-Jährigen lag der Wert bei 18 Punkten. Ältere bis zum 88. Lebensjahr mussten den MMSE Wert von 21 Punkten unterschreiten um das POD Risiko zu steigern. MMSE Werte ≤ 23 Punkte stellten ein Ausschlusskriterium dieser Studie dar und liegen damit über der „Dosis“ des Punktverlustes, der ein POD Risiko darstellt.

In den Ergebnissen der instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) und der kategorialen Darstellung des Barthel-Index (ADL) bestehen keine Gruppenunterschiede in dieser Untersuchung. Untersuchungen konnten den Zusammenhang von reduzierter postoperativen instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens nach POD herstellen (97,98), Hochwertige konkludente Untersuchungen, die den Zusammenhang zwischen IADL und POD untersuchen, fehlen bisher. Robinson et al. beobachteten bei älteren Operierten, die ein POD erlitten, signifikant niedrigere ADL Punktwerte (99). In diesem Subkollektiv mit niedriger Fallzahl wurde die ADL in einer kategorialen Darstellung untersucht. Keine Gruppenunterschiede lagen vor. Unsere Ergebnisse könnten begründet im Studienbedingten Selektionsbias zugunsten relativ selbstständiger Individuen sein. Ein zeitintensives Studien Assessment (mit zum Teil notwendigem Taxi Transfer vom Standort Charité Virchow-Klinikum zum MRT Standort Charité Mitte),

machte den bettlägerigen und körperlich am deutlichsten beeinträchtigten Patienten*innen eine Studienteilnahme nur eingeschränkt möglich.

Depressionen und verminderte Exekutivfunktionen gelten als POD Risikofaktoren (11,100). POD und Depression basieren pathophysiologisch auf ähnlichen Entitäten: der gesteigerten chronischen Stressachse der Hypophysen-Hypothalamus-Nebenniere mit erhöhter Kortison Produktion und dem zentralen serotonergen Defizit (23,101).

In dieser Analyse zeigten Patienten*innen, die ein POD entwickelten, präoperativ signifikant höhere Punktwerte in der Geriatric Depression Scale. In der POD Gruppe wurden im Median 2 Punkte erhoben, in der nicht POD Gruppe 1 Punkt. Ab einem Punktwert ≥ 6 ist eine Depression möglich und weitere Untersuchungen sind notwendig (59). In dieser Untersuchung liegen keine pathologischen Werte im Sinne einer Depression vor. Die Items in der GDS, betrachtet als Einzelantworten, sind unspezifisch. Ursachen, warum ein Mensch seinen Aktivitätsradius einschränkt, können mit beispielsweise einer Koxarthrose oder einer Depression begründet sein. Weitere Analysen der GDS Items und mögliche Antwort Konstellationen sind notwendig um den POD Gruppenunterschied zu veranschaulichen.

Art und Dauer der Operation sollen als POD Risikofaktoren berücksichtigt werden laut ESA Guideline. Neben Abdominal- und kardiotorakalen Operationen ist auch eine lange Operationszeit mit einer hohen POD Rate vergesellschaftet (11). Jedes unserer Regressionsmodelle zeigte ein signifikant erhöhtes POD Risiko für die Anästhesiedauer in Minuten. Diese Erkenntnis stimmt mit der bisher publizierten Evidenz überein (11,77,94).

Wir analysierten die LF/HF Ratio Extremwerte. Die Rationale dieser Analysen basieren auf den Ergebnissen aus Observationsstudien, die die Reduktion der LF/HF Ratio (sprich eine besonders hohe Parasympathikus Aktivität) mit inadäquater Immunreaktion im Sinne von Infektionen, Sepsis und Immunsuppression assoziierten (60,61,66).

In diesem Subkollektiv zeigt das Vorliegen des Merkmals „LF/HF Low“ eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines POD. Die Wahrscheinlichkeit ein POD zu erleiden, wird um ca. 6 % gesteigert (OR: 6,408; [KI95%: 1,125 - 36,517]; p-Wert: 0,036). Der

angegebene Konfidenzintervall zeigt, dass diese Untersuchung deutlich unterpoweret war und eine Überprüfung am größeren Kollektiv notwendig ist.

Ob die in dieser Untersuchung gefundene Assoziation zwischen hoher Parasympathikus Aktivität und POD auf einer inadäquaten Immunreaktion beruht, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Um diesen Befund besser einordnen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig. Weitere Untersuchungen dieses Subkollektivs, die präoperative Laborwert-Konstellationen und Kerngebiete im MRT mit einbeziehen, könnten diese Fragestellung klären.

9.3. Schlussfolgerung

Klinische Untersuchungen bezogen sich bisher auf das Erheben der HRV *während* eines Delirs (102), keine Studie zu *präoperativen* HRV Parametern und POD konnte identifiziert werden. Soweit wir wissen, existieren keine prospektiven *präoperativen* HRV Untersuchungen an operierten Älteren und dem Auftreten eines POD. Es liegen keine Daten vor, die einen Vergleich zulassen.

Die Fragestellung, ob Unterschiede in den HRV Parametern [anhand der Frequenzbereichs Methode zugeordneten Parameter HF und HF(nu), LF/HF Ratio] zwischen Patienten*innen mit POD und ohne POD existieren, lässt sich nun mit Nein beantworten. Eine Stärke der Untersuchung ist die Hypothesen getriggerte binär logistische Regressionen, die wir für jeden der HRV Parameter und das POD Auftreten durchführten. Für keinen HRV Parameter konnte eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines POD in dieser Untersuchung festgestellt werden.

Auffällig war eine hohe interindividuelle Varianz der HRV Parameter im Subkollektiv.

Größe Stichproben sind notwendig um dieses Ergebnis zu verifizieren. Die Stichprobengröße ließe sich in Zukunft möglicherweise erhöhen, wenn zum einen die EKG Aufzeichnung zeitlich weiter vor der operativen Maßnahme stattfinden und zum anderen die vegetativen Ursachen der Ektopien ausgewertet werden könnten. Das Selektionsbias zugunsten jüngerer Patienten*innen durch den Ausschluss von VHF, lässt sich HRV Auswertungsmethoden-bedingt, nicht beherrschen. Ob VHF ein POD Risikofaktor außerhalb der Herzchirurgie darstellt, sollten Untersuchungen an großen Stichproben klären. Die Erkenntnisse dieser Arbeit können für zukünftige Fallzahlkalkulationen miteinbezogen werden.

In einem weiteren Schritt könnten Interventionsstudien prüfen, ob mit präoperativ angewendetem Biofeedback-Training, die HRV bei Älteren und das POD Auftreten beeinflusst werden können. Eine durch Biofeedback-Mechanismen beeinflusste Stärkung der sympatho-vagalen Balance ist denkbar.

Präoperative HRV Erhebungen an Älteren sind bisher selten und ohne klinische Relevanz. Zugunsten der besseren Vergleichbarkeit und der Translation in die klinische Praxis wäre das Erstellen einer internationalen Datenbank für alters- und geschlechtsabhängige HRV Referenzwerte sinnvoll. Weitere Observationen- und Interventionen an großen Kollektiven sind vonnöten um die klinische Relevanz der HRV bei hospitalisierten Älteren zu untersuchen. Die gewonnenen Kenntnisse anhand dieses Subkollektivs können bei Fallzahlkalkulation dienen oder zur generellen Planung weiterer Untersuchungen herangezogen werden.

10. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt Deutschland DESTATIS. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern [Internet]. 2018 [zitiert 29. September 2019]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Methoden/fallpauschalenbezogene-krankenhausstatistik.html>
2. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, u. a. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet Lond Engl.* 21. März 1998;351(9106):857–61.
3. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 28. Juli 2010;304(4):443–51.
4. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5 Revised edition. Washington, D.C: American Psychiatric Association Publishing; 2013. 991 S.
5. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, u. a. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guidelines on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 9. Februar 2017;
6. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* 20. März 1996;275(11):852–7.
7. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizzard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr IPA.* April 2007;19(2):197–214.
8. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, u. a. Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation.* 20. Januar 2009;119(2):229–36.
9. Lütz A, Heymann A, Radtke FM, Spies CD. [If delirium is not monitored it will often be not detected]. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS.* Februar 2010;45(2):106–11.
10. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, u. a. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg.* Februar 2010;97(2):273–80.
11. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, u. a. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* April 2017;34(4):192–214.

12. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, u. a. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* Juli 2016;12(7):766–75.
13. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, u. a. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 3. Oktober 2013;369(14):1306–16.
14. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, u. a. Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium. *N Engl J Med.* 5. Juli 2012;367(1):30–9.
15. Steinmetz J, Rasmussen LS. Peri-operative cognitive dysfunction and protection. *Anaesthesia.* Januar 2016;71 Suppl 1:58–63.
16. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med.* 14. Januar 2008;168(1):27–32.
17. Vasilevskis EE, Chandrasekhar R, Holtze CH, Graves J, Speroff T, Girard TD, u. a. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient. *Med Care.* 2018;56(10):890–7.
18. Statistisches Bundesamt Deutschland DESTATIS. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015 [Internet]. 2017 [zitiert 29. September 2019]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Download s-Vorausberechnung/bevoelkerung-bundeslaender-2060-aktualisiert-5124207179004.html>
19. Statistisches Bundesamt Deutschland DESTATIS. Statistisches Jahrbuch 2018 [Internet]. 2018 [zitiert 29. September 2019]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.html>
20. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med.* 4. April 2002;346(14):1061–6.
21. Trzepacz PT. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry.* April 2000;5(2):132–48.
22. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Juli 2008;63(7):764–72.
23. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(11):1428–57.
24. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 19. Dezember 2002;420(6917):853–9.

25. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet Lond Engl.* 27. Februar 2010;375(9716):773–5.
26. Zivkovic AR, Sedlacek O, von Haken R, Schmidt K, Brenner T, Weigand MA, u. a. Muscarinic M1 receptors modulate endotoxemia-induced loss of synaptic plasticity. *Acta Neuropathol Commun.* 4. November 2015;3:67.
27. Silbernagl S. Regulation des Herzschlagvolumens. In: *Taschenatlas Physiologie.* 8. Aufl. Stuttgart New York: Thieme; 2012. 472 S.
28. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1. März 1996;93(5):1043–65.
29. Hon EH, Lee ST. ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS. *Am J Obstet Gynecol.* 15. November 1963;87:814–26.
30. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, u. a. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet Lond Engl.* 20. Mai 2006;367(9523):1674–81.
31. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1. Februar 1987;59(4):256–62.
32. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust.* 15. Juli 1978;2(2):52–3.
33. Riordan WP, Norris PR, Jenkins JM, Morris JA. Early loss of heart rate complexity predicts mortality regardless of mechanism, anatomic location, or severity of injury in 2178 trauma patients. *J Surg Res.* Oktober 2009;156(2):283–9.
34. Ahmad S, Ramsay T, Huebsch L, Flanagan S, McDiarmid S, Batkin I, u. a. Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults. *PloS One.* 14. August 2009;4(8):e6642.
35. de Castilho FM, Ribeiro ALP, Nobre V, Barros G, de Sousa MR. Heart rate variability as predictor of mortality in sepsis: A systematic review. *PloS One.* 2018;13(9):e0203487.
36. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, u. a. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* Januar 1985;248(1 Pt 2):H151-153.
37. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, u. a. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* November 1997;34(6):623–48.

38. Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. November 2010;33(11):1407–17.
39. Sammito S, Böckelmann I. Reference values for time- and frequency-domain heart rate variability measures. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1309–16.
40. Sammito et al. 002/042 – S2k-Leitlinie: Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und Arbeitswissenschaft. 30. Juni 2014;
41. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin*. August 1992;10(3):499–537.
42. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 10. Juli 1981;213(4504):220–2.
43. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, u. a. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-20181. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;66(1):1–10.
44. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, u. a. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med*. Februar 2010;38(2):409–18.
45. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 3):S3.
46. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 15. Dezember 1990;113(12):941–8.
47. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, u. a. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. Juli 2001;29(7):1370–9.
48. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*. April 2005;29(4):368–75.
49. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, Joshi D, Wanamaker BL, Rios-Robles J, u. a. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *Br J Anaesth*. Oktober 2013;111(4):612–8.
50. Lütz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau J-D, Kleinwächter R, u. a. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiologie Intensivmed Notfallmedizin Schmerzther AINS*. Februar 2008;43(2):98–102.
51. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. Oktober 1978;49(4):239–43.

52. Saklad M. GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. *Anesthesiology*. 1. Mai 1941;2(3):281–4.
53. Sankar A, Johnson SR, Beattie WS, Tait G, Wijeyesundera DN. Reliability of the American Society of Anesthesiologists physical status scale in clinical practice. *Br J Anaesth*. September 2014;113(3):424–32.
54. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. November 1975;12(3):189–98.
55. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, u. a. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1).
56. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. Februar 1965;14:61–5.
57. Fieo RA, Austin EJ, Starr JM, Deary IJ. Calibrating ADL-IADL scales to improve measurement accuracy and to extend the disability construct into the preclinical range: a systematic review. *BMC Geriatr*. 16. August 2011;11(1):42.
58. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*. 1. Oktober 1969;9(3_Part_1):179–86.
59. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, u. a. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983 1982;17(1):37–49.
60. Chen W-L, Kuo C-D. Characteristics of heart rate variability can predict impending septic shock in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. Mai 2007;14(5):392–7.
61. Ernst G, Watne LO, Frihagen F, Wyller TB, Dominik A, Rostrup M. Decreases in heart rate variability are associated with postoperative complications in hip fracture patients. *PloS One*. 2017;12(7):e0180423.
62. Huston JM, Tracey KJ. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy. *J Intern Med*. Januar 2011;269(1):45–53.
63. Kox M, Vrouwenvelder MQ, Pompe JC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Hoedemaekers CW. The effects of brain injury on heart rate variability and the innate immune response in critically ill patients. *J Neurotrauma*. 20. März 2012;29(5):747–55.
64. de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, u. a. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by

- activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol.* August 2005;6(8):844–51.
65. Tintinger GR, Theron AJ, Anderson R, Ker JA. The anti-inflammatory interactions of epinephrine with human neutrophils in vitro are achieved by cyclic AMP-mediated accelerated resequestration of cytosolic calcium. *Biochem Pharmacol.* 15. Mai 2001;61(10):1319–28.
 66. Kox M, Pompe JC, Pickkers P, Hoedemaekers CW, van Vugt AB, van der Hoeven JG. Increased vagal tone accounts for the observed immune paralysis in patients with traumatic brain injury. *Neurology.* 5. Februar 2008;70(6):480–5.
 67. De Simone R, Ajmone-Cat MA, Carnevale D, Minghetti L. Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures. *J Neuroinflammation.* 25. Januar 2005;2(1):4.
 68. Britton A, Shipley M, Malik M, Hnatkova K, Hemingway H, Marmot M. Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle-aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study). *Am J Cardiol.* 1. August 2007;100(3):524–7.
 69. Yeragani VK, Sobolewski E, Kay J, Jampala VC, Igel G. Effect of age on long-term heart rate variability. *Cardiovasc Res.* 1. Juli 1997;35(1):35–42.
 70. Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur Raju null, u. a. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput.* Juni 2013;27(3):259–64.
 71. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability--influence of gender and age in healthy subjects. *PloS One.* 2015;10(3):e0118308.
 72. Jandackova VK, Scholes S, Britton A, Steptoe A. Are Changes in Heart Rate Variability in Middle-Aged and Older People Normative or Caused by Pathological Conditions? Findings From a Large Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 12. Februar 2016;5(2).
 73. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F, Ericson M, Lindblad LE, Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand.* Juli 1997;160(3):235–41.
 74. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1. Mai 2016;64:288–310.
 75. Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol.* 1999;277(6):H2233-2239.
 76. Liao D, Barnes RW, Chambless LE, Simpson RJ, Sorlie P, Heiss G. Age, race, and sex differences in autonomic cardiac function measured by spectral analysis of

heart rate variability--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Am J Cardiol.* 1. November 1995;76(12):906–12.

77. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, u. a. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* Mai 2010;27(5):411–6.
78. Hingorani P, Karnad DR, Rohekar P, Kerkar V, Lokhandwala YY, Kothari S. Arrhythmias Seen in Baseline 24-Hour Holter ECG Recordings in Healthy Normal Volunteers During Phase 1 Clinical Trials. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(7):885–93.
79. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med.* 24. Januar 1985;312(4):193–7.
80. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res.* 14. März 2014;114(6):1004–21.
81. Gillis AM, Guilleminault C, Partinen M, Connolly SJ, Winkle RA. The diurnal variability of ventricular premature depolarizations: influence of heart rate, sleep, and wakefulness. *Sleep.* Oktober 1989;12(5):391–9.
82. He W, Lu Z, Bao M, Yu L, He B, Zhang Y, u. a. Autonomic involvement in idiopathic premature ventricular contractions. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* Mai 2013;102(5):361–70.
83. Hayashi H, Fujiki A, Tani M, Mizumaki K, Shimono M, Inoue H. Role of sympathovagal balance in the initiation of idiopathic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* Oktober 1997;20(10 Pt 1):2371–7.
84. Graziani AT, Vassalle M. Mechanisms underlying overdrive suppression and overdrive excitation in guinea pig sino-atrial node. *J Biomed Sci.* 21. Mai 2006;13(5):703.
85. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, u. a. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 31. August 2019;
86. Priori SG, Blomström-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J.* 1. November 2015;36(41):2757–9.
87. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, u. a. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* Januar 2017;70(1):50.

88. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, u. a. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. April 2013;15(4):486–93.
89. Banach M, Kazmierski J, Kowman M, Okonski PK, Sobow T, Kloszewska I, u. a. Atrial fibrillation as a nonpsychiatric predictor of delirium after cardiac surgery: a pilot study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. Mai 2008;14(5):CR286-291.
90. Zhang W, Wu W, Gu J, Sun Y, Ye X, Qiu W, u. a. Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care*. Juni 2015;30(3):606–12.
91. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg*. Juli 2012;27(4):481–92.
92. Do T-D, Lemogne C, Journois D, Safran D, Consoli SM. Low social support is associated with an increased risk of postoperative delirium. *J Clin Anesth*. März 2012;24(2):126–32.
93. Lee HB, Mears SC, Rosenberg PB, Leoutsakos J-MS, Gottschalk A, Sieber FE. Predisposing Factors for Post-Operative Delirium After Hip Fracture Repair Among Patients With and Without Dementia. *J Am Geriatr Soc*. Dezember 2011;59(12):2306–13.
94. Müller A, Olbert M, Heymann A, Zahn PK, Plaschke K, von Dossow V, u. a. Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(2):114–22.
95. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, u. a. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg*. April 2010;251(4):759–65.
96. Wu Y, Shi Z, Wang M, Zhu Y, Li C, Li G, u. a. Different MMSE Score Is Associated with Postoperative Delirium in Young-Old and Old-Old Adults. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139879.
97. Liang C-K, Chu C-L, Chou M-Y, Lin Y-T, Lu T, Hsu C-J, u. a. Interrelationship of Postoperative Delirium and Cognitive Impairment and Their Impact on the Functional Status in Older Patients Undergoing Orthopaedic Surgery: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE [Internet]*. 17. November 2014 [zitiert 27. September 2019];9(11). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234211/>
98. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, u. a. Delirium: An Independent Predictor of Functional Decline After Cardiac Surgery. *J Am Geriatr Soc*. April 2010;58(4):643–9.

99. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. Januar 2009;249(1):173–8.
100. Greene NH, Attix DK, Weldon BC, Smith PJ, McDonagh DL, Monk TG. Measures of executive function and depression identify patients at risk for postoperative delirium. *Anesthesiology*. April 2009;110(4):788–95.
101. HASLER G. PATHOPHYSIOLOGY OF DEPRESSION: DO WE HAVE ANY SOLID EVIDENCE OF INTEREST TO CLINICIANS? *World Psychiatry*. Oktober 2010;9(3):155–61.
102. Zaal IJ, van der Kooi AW, van Schelven LJ, Oey PL, Slooter AJC. Heart Rate Variability in Intensive Care Unit Patients With Delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 26. Dezember 2014;27(2):e112–6.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alissa Rebecca Wolf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Präoperative Herzratenvariabilität und postoperativen Delir bei Älteren“ / "Preoperative Heart Rate Variability and Postoperative Delirium in the Older" 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 der Erstbetreuerin, 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

12. Lebenslauf

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

13. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meiner Doktormutter Frau Univ.- Prof. Dr. Claudia Spies für die Möglichkeit, Teil ihrer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe zu sein und die freundliche Überlassung des interessanten Themas. Ich danke ihr für ihre Unterstützung und Förderung sowie ihren unermesslichen und visionären Einsatz, das Gesundheitswesen stets im Sinne unserer Patient*innen zu verbessern und damit auch mir die Möglichkeit gegeben zu haben, einer spannenden, vielfältigen und sinnstiftenden Tätigkeit nach zu gehen.

Ich bedanke mich bei allen Patientinnen und Patienten, die in Angesicht ihrer besonderen Lebenslage, an der *BioCog-Studie* teilgenommen und damit diese Untersuchung ermöglicht haben. Ebenso gilt mein Dank allen beteiligten Mitarbeitern*innen, die zum Gelingen dieses Projekts beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Maria Heinrich (geb. Olbert) für ihre ausgezeichnete Betreuung, ihren Optimismus und ihre Energie, sowie ihren scharfsinnigen Verstand, mit dem sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Jochen Kruppa für seine Beratung und Hilfe in Bezug auf Statistik und Nervenstärke. Für die vielen interessanten inhaltlichen Diskurse möchte ich mich besonders bei Dr. Fatima Yürek, Rudolf Mörgeli, Dr. Björn Weiß, Dr. Friedrich Borchers, Dr. Katrin Scholtz, PD Henning Krampe, Dr. Karin Steinecke und Tuba Aslan bedanken.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Mutter Sibylle, die mir das Studium ermöglicht hat, für ihre liebevolle und konstante Unterstützung und Motivation in allen Lebenslagen. Meinem Bruder Caspar danke ich für die wichtigen Impulse, die konstruktive Kritik (nicht nur im Bereich der Arbeit) und seinen wertschätzenden Optimismus. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Mann Eric, dass er mit Verständnis diese Arbeit mitgetragen und mich mit seinem aufmunternden Humor immer wieder motiviert hat.