

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

## DISSERTATION

# Der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und postoperativem Delir bei Patienten mit Leberteilresektion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ricarda Julia Kühn geb. Kretschmer

aus Berlin

Datum der Promotion:

26. Juni 2022



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen .....</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract (deutsch).....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract (English).....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1 Das postoperative Delir – Terminologie und Definition .....	5
1.2 Bedeutung des postoperativen Delirs .....	6
1.3 Klinik des postoperativen Delirs .....	8
1.4 Diagnostik des postoperativen Delirs.....	9
1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit .....	10
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>12</b>
2.1 Methodik der PHYDELIO-Studie .....	12
2.1.1 Zielsetzung und Methodik der PHYDELIO-Studie .....	12
2.1.2 Studienpopulation der PHYDELIO-Studie.....	13
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie .....	14
2.2 Methodik der vorliegenden Arbeit.....	16
2.2.1 Auswahl der Studienpopulation.....	16
2.2.2 Datenerhebung .....	18
2.2.3 Statistische Auswertung.....	22
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1 Subgruppen- Basischarakteristika der Gruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinente' und 'Delir und kein Delir' .....	24
3.1.1 Basischarakteristika der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinente' .....	24
3.1.2 Basischarakteristika der Subgruppen 'Delir und kein Delir'.....	26
3.1.3 Delirinzidenz in den Subgruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinente'.....	28
3.2 Multivariable Analyse: Nikotinkonsum im Vergleich mit anderen möglichen Prädiktoren.....	28
3.3 Subkategorien- Einteilung nach HSI-Gruppen.....	30
3.3.1 Basischarakteristika der Subkategorien .....	30
3.3.2 Delirinzidenz innerhalb der Subkategorien .....	32
3.3.3 Regressionsanalyse: Assoziation der HSI-Gruppe mit einem postoperativen Delir	32

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>Basischarakteristika der Subgruppen .....</b>	<b>34</b>
4.1.1	Basischarakteristika der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinente' .....	34
4.1.2	Basischarakteristika der Subgruppen 'Delir und kein Delir' .....	35
<b>4.2</b>	<b>Einfluss des Nikotinkonsums auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs ...</b>	<b>36</b>
<b>4.3</b>	<b>Einfluss des Grades der Nikotinabhängigkeit auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs .....</b>	<b>38</b>
<b>4.4</b>	<b>Erklärungsansätze für den Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und postoperativem Delir .....</b>	<b>40</b>
<b>4.5</b>	<b>Methodenkritik.....</b>	<b>43</b>
<b>5</b>	<b>Fazit und Ausblick .....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>58</b>
<b>8</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>71</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>72</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>73</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACh.....	Acetylcholin
AHA .....	American Heart Association
AMG .....	Arzneimittelgesetz
APA .....	American Psychiatric Association
ASA .....	American Society of Anesthesiology
AUDIT .....	Alcohol Use Disorder Identification Test
BfArM.....	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI .....	Body-Mass-Index
CAM-ICU .....	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CCM .....	Campus Charité Mitte
CKI.....	Charlson Komorbiditätsindex
COPD .....	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRF .....	Case Report Form
CRS .....	Confusion Rating Scale
CVK .....	Campus Virchow Klinikum
d.....	Tag
DA.....	Dopamin
DDS .....	Delirium Detection Score
DRS .....	Delirium Rating Scale
DSM.....	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
FTNA .....	Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit
FTND .....	Fagerström Test for Nicotine Dependence
GCP-V .....	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen
GLU .....	Glutamat
h.....	Stunde
HF .....	Herzfrequenz
HSI.....	Heaviness of Smoking Index
ICD-10 .....	International Classification of Diseases
ICDSC .....	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ISRCTN .....	International Standard Randomized Controlled Trial Network
ITS .....	Intensivstation

KHK .....	Koronare Herzkrankheit
KI .....	Konfidenzintervall
MEL .....	Melatonin
MMSE .....	Mini Mental State Examination
NaCl.....	Natriumchlorid
NE.....	Norepinephrin
NRS .....	Numeric Rating Scale
Nu-DESC.....	Nursing Delirium Screening Scale
NW.....	Nebenwirkung
NYHA.....	New York Heart Association
NTS .....	Nucleus tractus solitarii
OR .....	Odds Ratio
p.....	Wahrscheinlichkeits-/Signifikanzwert
POCD .....	Postoperatives kognitives Defizit
POD .....	Postoperative Day
py.....	pack year
RASS.....	Richmond Agitation Sedation Scale
SE .....	Standardfehler
SPSS .....	Statistical Package of Social Science (Software)
TNF- $\alpha$ .....	Tumornekrosefaktor-alpha
WHO.....	World Health Organization
ZAS.....	Zentral Anticholinerges Syndrom
ZNS .....	Zentrales Nervensystem

## Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

### I – Abbildungen

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Selektion der Auswertungspopulation dieser Arbeit	17
Abbildung 2: Verlauf der Datenerhebung .....	21

### II – Tabellen

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für ein Delir in Anlehnung an das DSM-IV .....	6
Tabelle 2: Fragen zum Nikotinkonsum .....	18
Tabelle 3: Basischarakteristika der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten' und 'Nikotinabstinente' .....	25
Tabelle 4: Basischarakteristika und Nikotinkonsumstatus der Subgruppen 'Delir und kein Delir' .....	27
Tabelle 5: Delirinzidenz innerhalb der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten' und 'Nikotinabstinente' .....	28
Tabelle 6: Logistische Regressionsanalyse – abhängige Variable 'Delir nach DSM-IV-Kriterien' .....	30
Tabelle 7: Basischarakteristika der Subkategorien 'HSI Gruppen' .....	31
Tabelle 8: Delirinzidenz innerhalb der Subkategorien .....	32
Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse für die HSI-Subkategorien – abhängige Variable Delir nach DSM-IV-Kriterien.....	33

## Abstract (Deutsch)

**Einleitung:** Das postoperative Delir ist eine häufige Komplikation, die mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Dabei ist die ausreichende Kenntnis möglicher Risikofaktoren unerlässlich, um präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Nikotinkonsum als Einflussfaktor für das postoperative Delir ist trotz weltweit hoher Anzahl an Rauchern nur wenig untersucht. So war es Ziel dieser Arbeit zu prüfen ob Nikotinkonsum und die Stärke der Nikotinabhängigkeit einen Einfluss auf die Entstehung eines postoperativen Delirs haben. Erstmals wurden Patienten nach Leberteilresektion unabhängig ihrer präoperativen Diagnose in die Analyse eingeschlossen. Die Leberteilresektion wurde hier als Beispiel für eine große abdominalchirurgische Operation gewählt.

**Methodik:** Die im Rahmen der PHYDELIO-Studie prospektiv erhobenen Daten wurden retrospektiv analysiert. Präoperativ wurden die Patienten (n=245) mithilfe eines Fragebogens zu ihren Rauchgewohnheiten befragt. Postoperativ wurde bis zur Entlassung eine Delir-Diagnostik anhand des DSM-IV durchgeführt. Die Auswertung erfolgte nach Einteilung in Nikotinkonsumenten bzw. -abstinente und Patienten mit und ohne Delir. In einem weiteren Schritt wurden Raucher in drei Gruppen des Heaviness of Smoking Index (HSI) eingeteilt. Um den unabhängigen Einfluss des Nikotinkonsums bzw. der Stärke des Nikotinkonsums zu überprüfen, wurden multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

**Ergebnisse:** 32 (13,1%) der 245 Patienten entwickelten ein Delir. Patienten mit Delir waren signifikant älter ( $p < 0,001$ ), wurden länger auf der Intensivstation behandelt ( $p = 0,04$ ) und hatten einen längeren Krankenhausaufenthalt ( $p = 0,04$ ). Bei 7 (15,2%) der 46 Nikotinkonsumenten trat ein Delir auf. Die Gruppe der Nikotinkonsumenten bestand aus 17 (37%) Frauen und 29 (63%) Männern. Nikotinkonsumenten waren jünger (Median 51 Jahre) als Nikotinabstinente (Median 64 Jahre) ( $p < 0,001$ ), litten häufiger an einer COPD ( $p = 0,009$ ) und wiesen einen niedrigeren BMI ( $p = 0,002$ ) und höhere Werte im AUDIT auf ( $p = 0,003$ ). Univariat ergab sich zwischen den Gruppen kein Unterschied bzgl. des Delirs ( $p = 0,63$ ). Multivariabel konnten Nikotinkonsum (OR 3,51; 95 %-KI 1,1-11,24;  $p = 0,03$ ) und höheres Alter (OR 1,12; 95 %-KI 1,06-1,18;  $p < 0,001$ ) als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Hinsichtlich des Grades der Nikotinabhängigkeit ergab

sich kein signifikanter Zusammenhang mit einem Delir (HSI 2 vs.1: OR 0,83; 95 %-KI 0,14-4,93;  $p=0,84$ ; HSI 3 vs. 1:  $p=1$ ).

**Schlussfolgerung:** Die vorliegende Arbeit konnte Nikotinkonsum als Risikofaktor für ein postoperatives Delir identifizieren. Besonders war hierbei, dass Patienten unabhängig ihrer präoperativen Diagnose in die Analyse eingeschlossen wurden. Ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Nikotinabhängigkeit und einem Delir zeigte sich nicht. Da in der HSI 3- Gruppe kein Delir auftrat, erfolgte die Auswertung rein deskriptiv. Es sollten daher weitere Studien mit höheren Fallzahlen innerhalb der HSI-Gruppen folgen.

## Abstract (English)

**Introduction:** Postoperative delirium is a common complication associated with greater morbidity and mortality. A good knowledge of risk factors is indispensable to adopt preventive measures. Despite the large worldwide prevalence of smokers, there are only few studies to investigate the influence of nicotine consumption in postoperative delirium. Therefore, this medical thesis aimed to research the influence of nicotine and the level of nicotine dependency on development of postoperative delirium. Partial hepatectomy served as an example for extensive abdominal operations. For the first time patients were included regardless of their preoperative diagnosis.

**Methods:** The prospectively acquired data of the study PHYDELIO was analysed retrospectively. Preoperatively patients gave information about their smoking habits by answering a questionnaire. Diagnosis of delirium was determined according to DSM-IV criteria until discharge. The data analysis was performed after splitting the group into consumers and abstainers and into patients with and without delirium. Also the consumers were splitted into groups corresponding to the Heaviness of Smoking Index (HSI). To assess the independent effect of nicotine consumption and the heaviness of smoking, multivariable logistic regression analyses were performed.

**Results:** 32 (13,1%) of 245 patients developed delirium. Patients with delirium were significantly older ( $p<0,001$ ), stayed longer in the Intensive Care Unit ( $p=0,04$ ) and had a prolonged hospitalisation ( $p=0,04$ ). 7 (15,2 %) of the 46 consumers developed delirium. The consumers consisted of 17 (37%) women and 29 (63%) men. Consumers (median 51 years) were younger than abstainers (median 64 years) ( $p<0,001$ ), had a lower BMI ( $p=0,002$ ), a higher prevalence of COPD ( $p=0,009$ ) and showed higher AUDIT scores ( $p=0,003$ ). Univariate analyses showed no difference in the incidence of delirium between the groups ( $p=0,63$ ). Multivariate analyses proved nicotine consumption (OR 3,51; 95 %-CI 1,1-11,24;  $p=0,03$ ) and age (OR 1,12; 95 %-CI 1,06-1,18;  $p<0,001$ ) to be independently associated with delirium. The level of nicotine dependency did not show a significant influence (HSI 2 vs.1: OR 0,83; 95 %-KI 0,14-4,93;  $p=0,84$ ; HSI 3 vs. 1:  $p=1$ ).

**Conclusion:** The present study identified the use of nicotine as a risk factor for postoperative delirium in patients undergoing partial hepatectomy. Remarkably enough, this was

Abstract (English)

the first work to include patients regardless of their preoperative diagnosis. There was no significant association between the severity of nicotine dependence and delirium. Since there was no patient in the HSI 3 Group with delirium, the results were evaluated descriptively only. Hence further studies with larger sample sizes should follow.

## 1 Einleitung

Das postoperative Delir gehört zu den häufigsten Komplikationen nach einem operativen Eingriff (1). Erhöhte Morbidität und Pflegebedürftigkeit, Arbeitsunfähigkeit, Verlust der Selbstständigkeit oder psychiatrische Folgeerkrankungen, sind nur einige der möglichen Auswirkungen für die Betroffenen. Daher ist es von größter Bedeutung, die Mechanismen für die Entstehung eines postoperativen Delirs besser zu verstehen.

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit die männliche Sprachform verwendet. Diese impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern soll geschlechtsneutral im Sinne der sprachlichen Vereinfachung zu verstehen sein.

### 1.1 Das postoperative Delir – Terminologie und Definition

Der Begriff Delirium bzw. Delir (lateinisch *delirium*, abgeleitet von *lira* 'Furche', *delirare* 'aus der Furche geraten', 'Irresein', 'Verwirrtheitszustand') steht für einen vorübergehenden Zustand akuter geistiger Störung (2).

Die WHO beschreibt das Delir in der zehnten Auflage der International Classification of Diseases (ICD-10) in der Version von 2019 als Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins einerseits und mindestens zwei der folgenden weiteren Störungen andererseits: der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder des Schlaf-Wach-Rhythmus (3). Entsprechend gelten die nachstehenden Kriterien für die Diagnose eines Delirs:

- Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit,
- Störungen der Wahrnehmung,
- psychomotorische Störungen,
- Schlafstörungen,
- akuter Beginn und fluktuierender Verlauf,
- Nachweis einer organischen Grundlage.

Der Goldstandard der Diagnostik eines Delirs und dessen Definition findet sich im Diagnostischen und Statistischen Manual (DSM) psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders) (4) (vgl. Anlage I), herausgegeben von der American Psychiatric Association (APA). Zentrales Element ist dabei eine akut einsetzende Aufmerksamkeitsstörung, deren Schwere im Tagesverlauf fluktuiert. Zusätzlich muss eine Denkstörung bestehen und die vorhandenen Symptome dürfen weder durch ein Koma noch durch eine vorbestehende neurokognitive Schädigung erklärbar sein, sondern bedürfen einer anderen medizinischen Ursache (4).

Die diagnostischen Kriterien für ein dem DSM entsprechendes Delir sind der folgenden Tabelle 1 zu entnehmen:

**Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für ein Delir in Anlehnung an das DSM-IV (4)**

<b>Bewusstseinsstörung</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reduzierte Klarheit der Umgebungswahrnehmung</li><li>• Eingeschränkte Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu richten</li></ul>
<b>Veränderung der kognitiven Funktion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gedächtnisstörung, Desorientiertheit, Sprachstörung</li><li>• Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die sich nicht durch eine zuvor bestehende, manifeste oder sich entwickelnde Demenz erklären lässt</li></ul>
<b>Zeitlicher Verlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Symptomatik entwickelt sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne</li><li>• Im Tagesverlauf fluktuierend</li></ul>
<b>Körperliche Ursache</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Es finden sich Hinweise aus Anamnese, körperlicher Untersuchung oder Laborbefunden, dass das Störungsbild durch die direkten körperlichen Folgeerscheinungen eines medizinischen Krankheitsfaktors verursacht wird</li></ul>

## 1.2 Bedeutung des postoperativen Delirs

Das postoperative Delir gehört zu den häufigsten Komplikationen nach einem operativen Eingriff. Vor allem bei älteren (über 65 Jahre) und multimorbiden Patienten besteht ein erhöhtes Risiko, ein postoperatives Delir zu entwickeln (1) (5).

Die Inzidenz des Delirs schwankt zwischen 8,4 % nach orthopädischen (6) und 46 % nach herzchirurgischen Eingriffen (7) und liegt bei schwerstkranken Patienten mit Behandlung auf der Intensivstation bei bis zu 87 % (8).

Die Inzidenz des Delirs bei älteren Menschen im Krankenhaus beträgt im Durchschnitt 25 %, höhere Raten finden sich allerdings bei Patienten mit primären Erkrankungen des ZNS (9). Dabei führt das Delir zu einer längeren Intensivstation- (ITS) und insgesamt Krankenhausverweildauer sowie zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität mit steigendem Risiko für eine Anschlussbehandlung im Pflegeheim (10-15).

Nicht nur die verlängerte Krankenhausverweildauer, die erhöhte Morbidität und Pflegebedürftigkeit sowie vor allem auch die langfristigen psychosozialen Konsequenzen für Patienten, wie z.B. Arbeitsunfähigkeit, Verlust an Lebensqualität und Selbstständigkeit, oder psychiatrische Folgeerkrankungen, wie Depressionen, verdeutlichen die Relevanz der Prävention bzw. Behandlung des postoperativen Delirs. Nicht zuletzt spielen auch die mit dem Delir einhergehenden steigenden Kosten für das Gesundheitssystem eine Rolle (16-21).

Beim Entstehen eines postoperativen Delirs sind sowohl prädisponierende als auch präzipitierende Bestandteile von Relevanz, wobei diese synergistisch zusammenwirken (22). Dabei sind prädisponierende Faktoren oder auch Vulnerabilitätsfaktoren für den Patienten nicht veränderbar, wie z.B. Alter, visuelle und kognitive Einschränkungen, Immobilität, chronische Schmerzen und schwerwiegende Erkrankungen. Präzipitierende delirauslösende Faktoren dagegen wirken auf den Patienten ein, d.h. sie sind veränderbar. Dazu zählen u.a. akute Erkrankungen (Infektionen), größere Eingriffe, Malnutrition, medizinische Interventionen (z.B. das Legen eines Blasenkatheters) und auch Medikamente, wie Tranquilizer und Anticholinergika (22).

Obwohl die Ätiologie des postoperativen Delirs nicht abschließend geklärt ist, wird dabei aber vor allem von einem neurophysiologischen Syndrom als Folge von Transmitterimbilanzen im Gehirn ausgegangen. Eine der führenden Thesen in diesem Zusammenhang besagt, dass das Delir durch einen Mangel an Acetylcholin (ACh) und/oder Melatonin (MEL) bzw. einen Überschuss an Dopamin (DA), Norepinephrin (NE) und/oder Glutamat (GLU) ausgelöst wird. Hierdurch kommt es zu einer verstärkten Aktivierung des Sympathikus bei gleichzeitig verminderter Parasympathikusaktivität (23).

Für die Entstehung eines postoperativen Delirs gibt es jedoch noch weitere Annahmen, zu denen auch die Entzündungshypothese zählt. In diesem Zusammenhang sehen bspw.

Inouye et al. in ausgedehnten Eingriffen und Infektionen besondere Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Delirs (24).

Aufgrund der vielfältigen Interaktionen unterschiedlicher Faktoren ist es schwierig, eine exakte Aussage über die Pathogenese des Delirs zu treffen, auch wenn die Hypothese der Neuroinflammation auf eine wahrscheinliche Ursache hinweist (25).

### **1.3 Klinik des postoperativen Delirs**

Typischerweise setzt das postoperative Delir innerhalb der ersten 24-78 postoperativen Stunden ein (21). Klinisch präsentiert es sich dabei unterschiedlich. Zu differenzieren ist zwischen hyperaktivem und hypoaktivem Delir, wobei vielfach auch gemischte Formen auftreten (26).

Das hypoaktive Delir stellt die häufigste Form dar. Dazu werden in der Literatur Häufigkeiten zwischen 45 und 67 % angegeben (19, 21, 27). Es zeigt sich eine geringe vegetative Symptomatik bei gleichzeitiger Apathie und Bewegungsarmut, eingeschränkter Kontaktaufnahme, Halluzinationen und Desorientiertheit, die erst nach gezieltem Befragen auffällig ist (28).

Die reine Form des hyperaktiven Delirs, die für medizinisches Personal leichter diagnostizierbar ist, tritt relativ selten auf (19). Sie äußert sich vor allem durch psychomotorische Unruhe bis zu Agitiertheit, Irritierbarkeit, Halluzinationen und Angst, wobei dabei häufig nestelnde Bewegungen, Manipulationen an Kathetern und impulsive Dreh- und Wendebewegungen im Bett beobachtet werden können (19). Vegetativ äußert sich das hyperaktive Delir durch Tachykardien, Hypertonie und ausgeprägtem Schwitzen (19, 21). Die Patienten können trotz fortbestehender Kommunikationsfähigkeit einfache Anweisungen nur unangemessen befolgen (19, 21).

Die Mischform des Delirs stellt die zweithäufigste Ausprägungsform dar und ist gekennzeichnet durch einen anhaltenden Wechsel zwischen hypo- und hyperaktiven Merkmalen (27).

Denkstörungen bei Patienten mit einem postoperativen Delir präsentieren sich häufig in Form umständlicher Gedankengänge (2, 18). Begleitend können auch Wortfindungs- und Verständnisstörungen auftreten (18).

Bei nahezu allen deliranten Patienten finden sich Schlafstörungen mit teilweiser Umkehrung der zirkadianen Rhythmik, die oft zu nächtlicher Antriebssteigerung und Tages-schläfrigkeit führen (21).

Charakteristisch ist bei allen drei Formen vor allem der fluktuierende Verlauf, der sich u.a. als Ausdruck von zunehmenden Transmitterimbancen des Gehirns darstellt (2). Dabei kann der Übergang eines Delirs in ein postoperatives kognitives Defizit (POCD) fließend sein (29).

#### **1.4 Diagnostik des postoperativen Delirs**

Zur Diagnostik eines postoperativen Delirs werden die diagnostischen Kriterien nach ICD-10 oder nach DSM angewandt. Hierbei gilt das DSM als Goldstandard der Delir-Diagnostik (4). Zentrale Elemente hierbei sind eine akut einsetzende Aufmerksamkeitsstörung, deren Schwere im Tagesverlauf fluktuiert, sowie das Bestehen einer Denkstörung. Diese Symptome dürfen jedoch weder durch ein Koma noch durch eine vorbestehende neurokognitive Schädigung erklärbar sein, sondern bedürfen einer anderen medizinischen Ursache (vgl. Abschn. 1.1) (4).

Wie verschiedene Studien zeigen, wird jedoch ein Delir häufig aufgrund der teilweise schwierigen Anwendbarkeit der ICD-10/DSM-Kriterien nicht erkannt und diagnostiziert. Daher wurden auf der Basis dieser Richtlinien praktikablere Messverfahren entwickelt, welche die zügige und zuverlässige Erfassung eines Delirs durch Ärzte und Pflegekräfte ermöglichen (30).

In diesem Zusammenhang werden routinemäßig während eines Aufenthalts auf der Intensivstation entsprechend der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015) (31) die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) (32) (vgl. Anlage II), die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) (33) (vgl. Anlage III), die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) (34) (vgl. Anlage IV), die Delirium Rating Scale (DRS) (35) (vgl. Anlage V) und der Delirium Detection Score (DDS) (35) (vgl. Anlage VI) zur Evaluation durchgeführt. Letzterer wurde im Charité Zentrum 7 (CC7) entwickelt und ist hochsensitiv und spezifisch für das postoperative Delir (35). Ähnlich verhält es sich mit dem von Inouye et al. entwickelten CAM-ICU, durch den zügig und auch von geschultem nicht-psychiatrischen Personal ein Delir aufgedeckt werden kann (33).

Die 2005 entwickelte, auf den Kriterien der Confusion Rating Scale (CRS) (36) basierende Nu-DESC berücksichtigt zusätzlich das an den DSM-IV angelehnte Kriterium der psychomotorischen Retardierung und ist somit ebenfalls hochspezifisch und sensitiv für die Diagnostik des postoperativen Delirs (32).

### **1.5 Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs sind bereits bekannt und ausgiebig erforscht. Hierbei werden in der chirurgischen Literatur am häufigsten vorbestehende kognitive Defizite, höheres Alter und multiple Komorbiditäten, wie z.B. kardiopulmonale Erkrankungen und ausgedehnte Eingriffe, beschrieben (37, 38). Auch Alkoholabusus, Depressionen, funktionelle Einschränkungen (z.B. vermindertes Hör- und/oder Sehvermögen), eine Behandlung auf der Intensivstation und Infektionen werden als Einflussfaktoren genannt (1, 39, 40). In anderen Studien konnten außerdem Geschlechterunterschiede festgestellt werden. Dabei zeigte sich, dass Männer ein höheres Risiko für ein Delir aufwiesen (1). Das weibliche Geschlecht hatte dagegen einen protektiven Einfluss (41).

Aufgrund der mit dem postoperativen Delir zusammenhängenden erhöhten Morbidität und Mortalität sowie der erheblichen psychosozialen Folgen für die Betroffenen ist es von größter Bedeutung, weitere Risikofaktoren zu identifizieren. Darüber hinaus ist dies wichtig, um die mit dem Delir verbundenen steigenden Kosten für das Gesundheitssystem zu reduzieren.

Die Relevanz der Untersuchung des Nikotinkonsums als Risikofaktor für das Entstehen eines postoperativen Delirs ergibt sich vor allem auch aus der weiterhin großen Anzahl von Rauchern. Laut WHO Bericht von 2017 sind dies weltweit mehr als eine Milliarde (42). Auch in Deutschland wurde Erhebungen des Statistischen Bundesamtes zufolge bezogen auf den aktuellsten Mikrozensus von 2017 eine Prävalenz von 24,2 % angegeben (43).

Die aktuelle Studienlage zum Risikofaktor Nikotinkonsum gestaltet sich allerdings konträr. Nicht zuletzt ist dies auf die Heterogenität entsprechender Studien und die jeweiligen medizinischen Interventionen zurückzuführen. In einigen Studien konnte das Rauchen nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs identifiziert werden,

in anderen Studien dagegen wurde Nikotinkonsum bereits als nicht zu vernachlässigender Risikofaktor identifiziert. So zeigten u.a. Benoit et al. in ihrer Studie von 2005 einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Entwicklung eines postoperativen Delirs bei Patienten mit viszeralchirurgischen Eingriffen (17). Van Rompaey et al. bestätigten dies in Ihrer Studie von 2009 (44).

Zum Nikotinkonsum als Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs bei Patienten nach Leberteilresektion existiert jedoch bisher lediglich eine Untersuchung, und zwar von Yoshimura et al. Diese schloss lediglich Patienten mit hepatozellulärem Karzinom ein, d.h. war diagnoseabhängig (45). Somit unterscheidet sich diese Studie von der vorliegenden Arbeit, da hier Patienten mit Leberteilresektion unabhängig von einer vorangegangenen Diagnose eingeschlossen wurden.

Vor dem beschriebenen Problemhintergrund ist es daher Ziel der vorliegenden Arbeit, zu klären, ob es einen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Entwicklung eines postoperativen Delirs bei Patienten mit Leberteilresektion (unabhängig von einer vorangegangenen Diagnose) gibt.

Hierzu sollen folgende Fragen bearbeitet werden:

- 1. Besteht für Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Operation Nikotin konsumierten, ein höheres Risiko als für Nikotinabstinenten – vor allem im Hinblick auf einen abrupten Entzug –, ein postoperatives Delir zu entwickeln?*
- 2. Hat der Einsatz des Acetylcholin-Esterase-Hemmers Physostigmin Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs im Sinne einer verminderten Entzugssymptomatik?*
- 3. Besteht innerhalb der Gruppe der Nikotinkonsumenten ein Unterschied zwischen verschiedenen Abhängigkeitskategorien im Zusammenhang mit einem postoperativen Delir?*

## 2 Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Sekundäranalyse prospektiv erhobener Daten im Rahmen der Studie mit dem Titel „Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitiven Defizit“ (PHYDELIO). Das dazugehörige Paper „Physostigmine for prevention of postoperative delirium and long-term cognitive dysfunction – a double-blinded randomised controlled trial“ wurde im „European Journal of Anaesthesiology“ veröffentlicht (46).

Vorab wird die Methodik der PHYDELIO-Studie beschrieben und in einem nächsten Schritt die Methodik der vorliegenden Arbeit dargestellt.

### 2.1 Methodik der PHYDELIO-Studie

#### 2.1.1 Zielsetzung und Methodik der PHYDELIO-Studie

Die PHYDELIO-Studie basiert auf der Hypothese, dass es bei einer Gewebsschädigung, z.B. im Rahmen eines operativen Traumas zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine kommt. Diese erreichen die viszerale Afferenzen, gelangen zum Nucleus tractus solitarius (NTS) im Hirnstamm und bewirken eine veränderte Stimulation des Nervus vagus. Auch wenn eine lokale Stimulation des NTS durch inflammatorische Mediatoren, wie den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), nicht ausreicht, tritt dieser Mechanismus in Kraft und die cholinerge Stimulation hemmt die Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine. Somit stellt der inflammatorische Reflex als Reaktion auf das operative Trauma die Verbindung zwischen lokaler Gewebsschädigung und immunologischer Reaktion dar. Die durch den Nervus vagus vermittelten antiinflammatorischen Mechanismen führen zu einer verminderten Intensität der Proinflammation und einer daraus folgenden reduzierten postoperativen Immunsuppression (46, 47).

Somit war primäres Endziel der Studie die Reduzierung des postoperativen Delirs und des postoperativen kognitiven Defizits (POCD) durch die kontinuierliche Gabe des Cholin-Esterase-Hemmers Physostigmin (Anticholinum®) über 24 Stunden. Sekundäre Endpunkte umfassten u.a. die Delirdauer und -frequenz, die Dauer der Behandlung auf der ITS und die Länge des Krankenhausaufenthalts (46).

Während des Studienzeitraumes wurde das postoperative Delir anhand des DSM in der ehemals aktuellen Version (DSM-IV) diagnostiziert. Aktuell liegt dieser jedoch bereits in der fünften Version vor (48). Aufgrund der Verwendung des DSM-IV innerhalb der Studie wird in der vorliegenden Arbeit dieser ebenfalls zur Analyse herangezogen. Das POCD wurde mittels einer neuropsychologischen Testbatterie evaluiert.

Um die Forschungsfragen der PHYDELIO-Studie beantworten zu können, wurde eine prospektive, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, stratifizierte, zweiarmige, klinische Prüfung der Stufe-4 unter Beachtung des Arzneimittelgesetzes (AMG) und GCP-V (Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen) und der EU-Richtlinie zu GCP (Richtlinie 2005/28/EG) durchgeführt. Hierfür wurde zuerst ein Votum der Ethik-Kommission des Landes Berlin (Aktenzeichen ZS EK 11 618/08) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingeholt. Die Untersuchung fand monozentrisch durch die Mitarbeiter der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin CVK/CCM, Charité-Universitätsmedizin Berlin, mit zwei Prüfpräparaten (Verum= Anticholinum<sup>®</sup>, Placebo= NaCl 0,9%), statt. Der Studienzeitraum erstreckte sich von August 2009 bis August 2017.

Registriert wurde die Studie im International Standard Randomized Controlled Trial Network (ISRCTN Nr. 18978802) und auf [www.clinicaltrialregister.eu](http://www.clinicaltrialregister.eu) (EudraCT Nr. 2008-007237-47).

### **2.1.2 Studienpopulation der PHYDELIO-Studie**

Alle Patienten, für die eine größere elektive Leberteilektomie, d.h. eine Trisektorektomie oder eine Hemihepatektomie geplant war, wurden für die Studie in Betracht gezogen und durch die Studienärzte der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (CVK/CCM) auf Ausschlusskriterien überprüft. Die Patienten, bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden mündlich und schriftlich über mögliche Risiken aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung konnten die Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Nach dem Einschluss erfolgte eine Randomisierung der Patienten und die Zuteilung zum jeweiligen Behandlungsarm (Physostigmin- (Anticholinum<sup>®</sup>) bzw. Placebo-Gabe).

### **2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie**

Einschlusskriterien laut Prüfplan der PHYDELIO-Studie (49) waren:

- Geplante elektive Leberteilresektion mit oder ohne zusätzlichen chirurgischen Eingriff in gleicher Sitzung,
- Alter  $\geq$  18 Jahre,
- durchgeführte Patientenaufklärung,
- schriftliche Einwilligung (laut AMG §40 (1) 3b),
- negativer Schwangerschaftstest im Rahmen des Screenings ( $\beta$ -HCG im Urin),
- keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem AMG vor weniger als einem Monat vor Studieneinschluss sowie während der gesamten Studienteilnahme.

Als Ausschlusskriterien wurden laut Prüfplan der PHYDELIO-Studie (49) festgelegt:

- Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest ( $\beta$ -HCG im Urin) bei Frauen im Rahmen der Einschlussuntersuchung, die nicht mindestens zwei Jahre postmenopausal oder chirurgisch steril waren, sowie Stillzeit,
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Daten im Rahmen der klinischen Prüfung,
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4),
- Mitarbeiter der Charité,
- Analphabetismus,
- fehlende Kenntnisse der deutschen Sprache,
- relevant eingeschränktes Seh- und/oder Hörvermögen,
- geplanter Operationsbeginn nicht zwischen 7:00 und 13:00 Uhr,
- ASA Klassifikation  $>$  IV,
- Wedgeresektion,
- MMSE  $\leq$  23,
- manifeste psychiatrische Erkrankung,

- regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka (einschließlich Schlafmitteln und Benzodiazepinen),
- AIDS (nach CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung Kategorie C),
- neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage,
- rheumatoide Vorerkrankung unter einer Anti-TNF-alpha-Therapie und/oder hoch dosierter Kortikoid-Therapie: Prednisolon/d > 7,5 mg,
- Colitis ulcerosa,
- Zustand nach Vagotomie,
- kreislaufwirksame Bradykardien,
- symptomatische Herzrhythmusstörungen,
- QTc-Intervall > 456 ms,
- regelmäßige Einnahme von Amiodaron,
- Vagusstimulation bei Epilepsie,
- Therapie mit Cholinestern (Bethanechol),
- Asthma bronchiale (Physostigminsalicylat enthält Natriumdisulfat),
- bekannte Allergien und/oder Überempfindlichkeiten auf eine der arzneilich wirksamen oder sonstigen Bestandteile bzw. auf eine der möglichen Produktionsrückstände des genannten Prüfpräparates,
- Gangrän,
- Dystrophia myotonica,
- Intoxikationen durch irreversibel wirkende Cholin-Esterase-Hemmer, wie z.B. Organophosphate,
- geschlossene Schädelhirntraumata in Verbindung mit einer stationären Behandlung innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss,
- Morbus Parkinson,
- positive Anamnese eines Depolarisationsblocks nach Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans bzw. nach Narkoseinduktion mit einem depolarisierenden

Muskelrelaxans nach der Canadian Society of Anesthesiologists Stadium IV oder Vorliegen einer Interventionsindikation bei koronarer Herzerkrankung,

- symptomatische Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und den ableitenden Harnwegen

## **2.2 Methodik der vorliegenden Arbeit**

### **2.2.1 Auswahl der Studienpopulation**

Die Studienpopulation der PHYDELIO-Studie umfasste nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 261 Patienten. Da das für diese Arbeit vorliegende Analysekriterium die Durchführung einer Leberteilresektion war, wurden zusätzlich 16 Patienten ausgeschlossen. Es ergab sich eine Auswertungspopulation von 245 Patienten. Dieses Patientenkollektiv wurde in die Subgruppen 'Nikotinkonsumenten' und 'Nikotinabstinenten' unterteilt. Die Gruppe der Nikotinabstinenten bestand aus 199 (81%) und die der Nikotinkonsumenten aus 46 (19%) Patienten.

Der vorstehend beschriebene Prozess der Erstellung der Studienpopulation wird in Abbildung 1 anhand eines Flussdiagramms verdeutlicht:

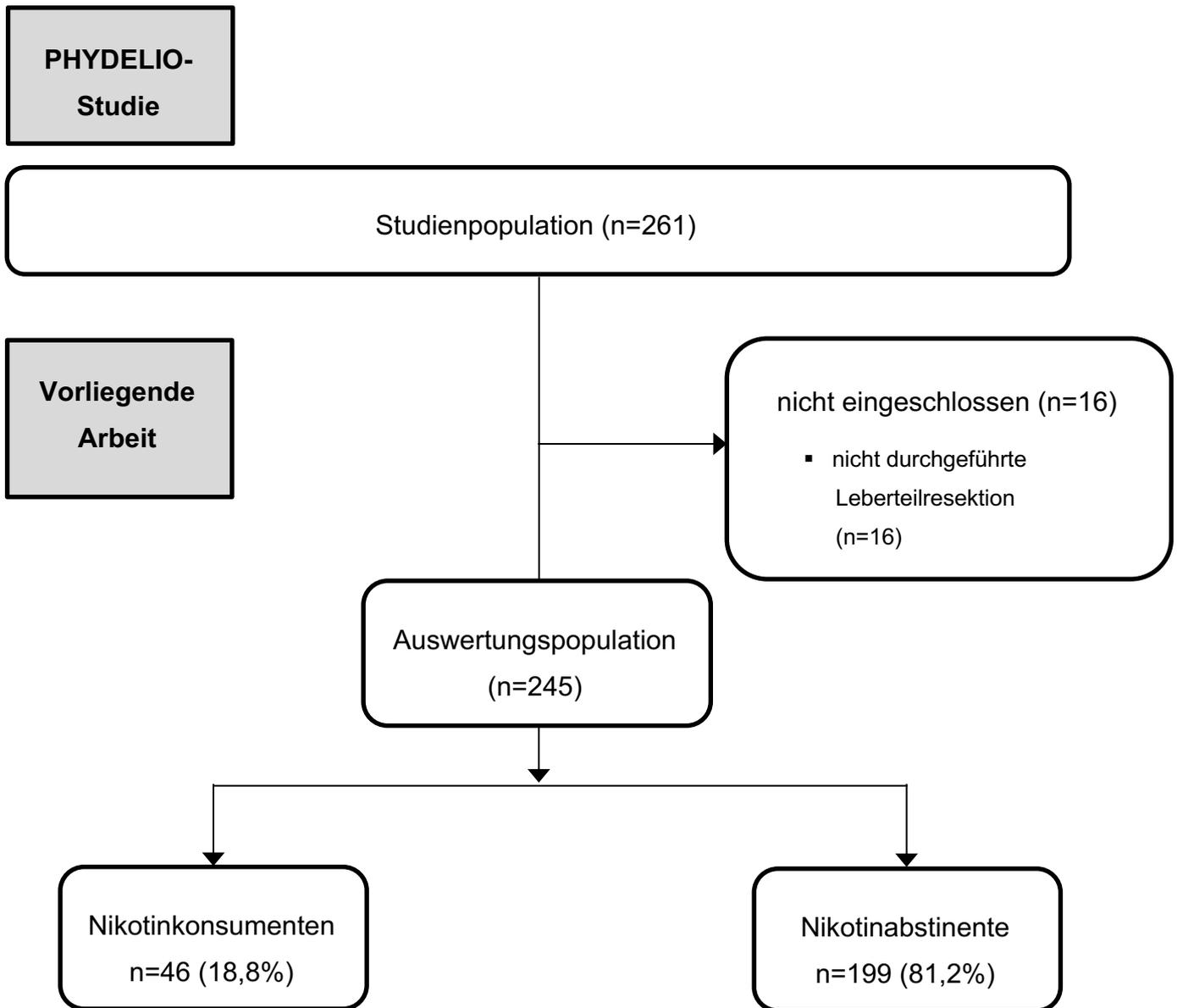


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Selektion der Auswertungspopulation dieser Arbeit

### 2.2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte unter Einhaltung der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice) durch Prüfarzte der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Campus Mitte/Virchow Klinikum und geschultes studentisches Personal.

Mit Erfüllung der Einschlusskriterien der Studie ohne Vorliegen eines Ausschlusskriteriums erfolgte die Aufklärung und Einholung der Einwilligung zur Studienteilnahme.

Präoperativ wurden patientenbezogene Basischarakteristika erhoben. Für diese Arbeit relevante Daten waren dabei u.a. das Patientenalter, der BMI sowie Informationen zu Organdysfunktionen.

Der Nikotinkonsum wurde mithilfe eines Fragebogens (vgl. Tabelle 2) evaluiert, welcher an den „Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)“ angelehnt ist. Der FTND (ans Deutsche adaptiert als Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTNA) wurde entwickelt, um den Schweregrad einer Nikotinabhängigkeit zu quantifizieren (vgl. Anlage VII) (50). Dieser Test besteht aus sechs Fragen mit jeweiligen Punktwerten. Nach Addition der Punkte kann eine Einteilung in eine von drei Abhängigkeitsstufen erfolgen.

- < 4 Punkte    geringe Nikotinabhängigkeit
- 4-6 Punkte    moderate Nikotinabhängigkeit
- 7-10 Punkte    starke Nikotinabhängigkeit

**Tabelle 2: Fragen zum Nikotinkonsum**

Auch wenn im Weiteren nur von 'Zigaretten' gesprochen wird, sind damit ebenso 'Pfeifen', 'Zigarillos', 'Zigarren' etc. gemeint.		
1.	Rauchen Sie?	<input type="checkbox"/> ja, <b>weiter mit Frage 4</b> <input type="checkbox"/> nein
2.	Haben Sie je geraucht?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, <b>weiter mit Frage 9</b>
3.	Seit wann rauchen Sie nicht mehr?	<input type="checkbox"/> weniger als 6 Monate. <b>weiter mit Frage 9</b>

		<input type="checkbox"/> mehr als 6 Monate, <b>weiter mit Frage 9</b> <input type="checkbox"/> mehr als 5 Jahre. <b>weiter mit Frage 9</b>
4.	Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?	<input type="checkbox"/> nach mehr als 60 Minuten <input type="checkbox"/> nach 31 bis 60 Minuten <input type="checkbox"/> nach 6 bis 30 Minuten <input type="checkbox"/> innerhalb von 5 Minuten
5.	Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen pro Tag?	<input type="checkbox"/> bis 10 <input type="checkbox"/> 11 bis 20 <input type="checkbox"/> 21 bis 30 <input type="checkbox"/> mehr als 30
6.	Planen Sie ernsthaft, bald mit dem Rauchen aufzuhören?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, <b>weiter mit Block 7</b>
7.	Haben Sie in der letzten Zeit ernsthaft versucht, mit dem Rauchen aufzuhören?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
8.	Waren Sie in den letzten vier Wochen längere Zeit vollkommen rauchfrei?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
9.	Raucht Ihr Partner / Ihre Partnerin?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> kein Partner

Als Nikotinkonsumenten wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten definiert, welche die Frage 1 „Rauchen Sie zurzeit?“ mit „ja“ beantwortet hatten. Nikotinabstinente Patienten waren somit diejenigen, die diese Frage mit „nein“ beantwortet und folglich zum Zeitpunkt des Einschlusses nicht geraucht hatten.

Um den möglichen Einfluss der Stärke der Nikotinabhängigkeit standardisiert auswerten zu können, wurde in dieser Arbeit zusätzlich der Grad der Abhängigkeit mithilfe des Heaviness of Smoking Index (HSI) ermittelt. Bei diesem Index handelt es sich um eine 1989 entwickelte Zwei-Item-Kurzform des Fagerström-Tests zur Nikotinabhängigkeit (FTNA), der von Kozlowski et al. auf Reliabilität geprüft und als mit dem FTNA gleichwertig beurteilt wurde (51, 52). Somit stellt der HSI eine gute Möglichkeit des Screenings der Nikotinabhängigkeit dar. Schumann et al. entwickelten zusätzlich eine deutsche Version

des HSI (HSI-d), die im Rahmen der TACOS-Studie überprüft und als ausreichend eingestuft wurde (53, 54). Um die Punktzahl des HSI zu ermitteln, wurden die Fragen 4 und 5 des FTNA verwendet (vgl. Tabelle 2). Damit lauten die beiden Fragen des HSI:

1. Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette? (0-3 Punkte)
2. Wie viele Zigaretten rauchen Sie am Tag? (0-3 Punkte).

Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 6 und die niedrigste bei 0 Punkten. Eine Punktzahl von 0-2 spricht dabei für eine leichte (HSI 1), von 3-4 (HSI 2) für eine mittlere und von 5-6 (HSI 3) für eine schwere Nikotinabhängigkeit.

Weiterhin wurden die Patienten durch den prämedizierenden Anästhesisten nach ASA-Klassen unterteilt (vgl. Anlage VIII). Diese Klassifizierung wurde 1963 durch die American Society of Anesthesiologists (ASA) zur besseren Einschätzung des präoperativen Gesundheitszustandes und möglicher perioperativer Risiken eingeführt (55).

Das Stadium von Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wurde dem jeweiligen Zustand entsprechend mithilfe der NYHA-Klassifikation bestimmt (vgl. Anlage IX). Diese Klassifikation ist ein von der New York Heart Association entwickeltes Schema zur Schweregrad-Einteilung von Herzerkrankungen und kommt vor allem zur Einschätzung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz zur Anwendung (56).

Anhand der Vorerkrankungen und des Alters wurde für die Patienten die Mortalitätsrate mithilfe des Charlson Komorbiditätsindex Index (CKI, vgl. Anlage X) ermittelt. Dieser reicht von 0 (1-Jahres-Mortalitätsrate 12 %) bis >5 Punkte (1-Jahres-Mortalitätsrate 85 %) (57).

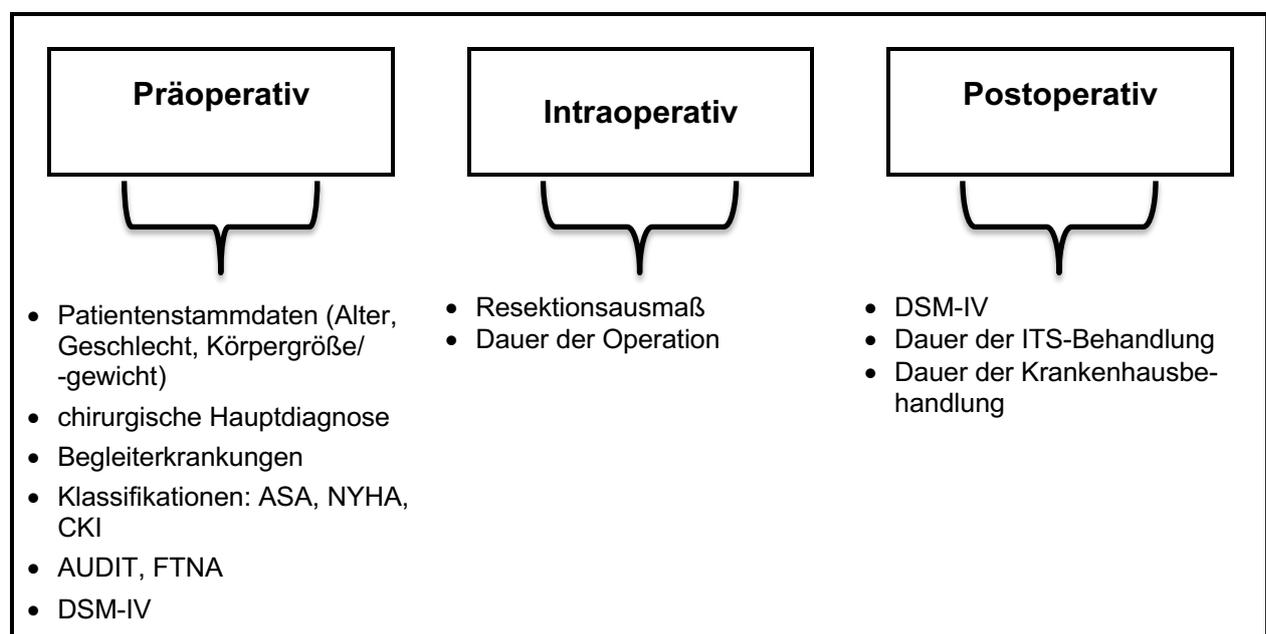
Außerdem wurde der AUDIT-Score (Alcohol Use Disorder Identification Test, vgl. Anhang XI) erhoben, für den die Patienten einen Fragebogen mit zehn Fragen ausfüllen mussten (58). Mithilfe der Antworten lassen sich 'Konsummuster', 'Probleme im Zusammenhang mit Alkohol' und 'Kriterien der Alkoholabhängigkeit' erfassen. Als gesundheitsschädigend wurde Alkoholkonsum bei Frauen ab einem Punktwert von 5 und bei Männern ab einem Wert von 8 definiert. Diese Patienten galten als AUDIT-positiv.

Und schließlich wurden auch präoperativ Delir-Scores (vgl. Anlagen I-VI) erhoben.

Nach Beendigung der Operation wurden die Operationsdauer und das Ausmaß der Resektion festgehalten.

Postoperativ erfolgte bereits unmittelbar nach Ankunft des Patienten auf der Intensivstation die erste Visite und nach weiteren vier Stunden die zweite. Hierbei wurde das erste postoperative Delir-Screening mittels DSM-IV, CAM-ICU, DDS, Nu-DESC, DRS und ICDSC durchgeführt. Im weiteren Verlauf fanden ab dem ersten bis zum siebten postoperativen Tag (POD) morgens und abends Visiten statt. Ab dem achten POD erfolgten Visiten nur noch alle drei Tage abends. Dabei wurden – je nachdem, ob die Patienten weiterhin auf der ITS lagen oder auf einer peripheren Station – die entsprechenden Delir-Scores erhoben: auf der ITS die oben beschriebenen, auf der peripheren Station waren dies weiterhin der DSM-IV und zusätzlich DRS, CAM-ICU, Nu-DESC und ICDSC. Die Abschlussvisite fand bei Entlassung bzw. am 30. POD statt.

Der Verlauf der für diese Arbeit relevanten Datenerhebung ist der folgenden Abbildung 2 zu entnehmen:



*ASA, American Society of Anesthesiology; NYHA, New York Heart Association; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test; FTNA, Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit; CKI, Charlson Komorbiditätsindex; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders 4. Auflage; ITS, Intensivstation*

**Abbildung 2: Verlauf der Datenerhebung**

### **2.2.3 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse der im Rahmen der PHYDELIO-Studie erhobenen Daten erfolgte unter Verwendung der Statistical Package of Social Science Software (SPSS Inc., Chicago, Version 25). Die Daten wurden aus den papiergestützten Case-Report-Forms (CRF) in eine Excel Tabelle und anschließend in SPSS zur Auswertung übernommen.

Die Beschreibung und Auswertung von kategorialen Variablen erfolgten auf Basis von absoluten Zahlen, gefolgt von Prozentangaben (%) in Klammern. Die Auswertung der kontinuierlichen Variablen dagegen wurde mithilfe des Medians sowie des ersten und dritten Quartils durchgeführt.

Für die Analyse innerhalb der Subgruppen wurde für nicht normalverteilte Variablen der U-Test nach Mann und Whitney angewandt. Die Testung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfolgte bei ordinalen Variablen mithilfe des Tests auf linearen Trend und für kategoriale Variablen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson.

Zur Bearbeitung der Forschungsfragen wurde untersucht, ob sich die Gruppe der Nikotinabstinenten von der der Nikotinkonsumenten in der Outcome-Variablen Delir (diagnostiziert nach DSM-IV) unterschied. Zu den Nikotinkonsumenten zählten alle Patienten, die bis zum Tag der Krankenhausaufnahme Nikotin konsumiert hatten, unabhängig von der Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten.

Für die multivariable Analyse und damit für die Bestimmung des Einflusses unabhängiger Variablen auf das Entstehen eines Delirs wurde eine binär-logistische Regression durchgeführt. Da die abhängige Variable Delir durch ihre Diagnose dichotom ist, ist die Auswertung mithilfe einer regulären linearen Regression ungeeignet. Die Voraussetzung für deren Anwendung ist abhängig von der Normalverteilung der abhängigen Variablen, welche von dichotomen Variablen grundsätzlich nicht erreichbar ist. Die Patienten wurden je nach Auftreten eines Delirs unterteilt in: Delir nach DSM-IV diagnostiziert ja/nein. Die Ergebnisse der logistischen Regression wurden mit Regressionskoeffizient B, Standardfehler (SEM), p-Wert, Odds Ratio (OR) und einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % angegeben. Bei allen Berechnungen wurde ein Ergebnis von  $p < 0,05$  als signifikant betrachtet.

Somit bildete das Delir die abhängige Variable. Unabhängige, in den deskriptiven Analysen signifikante (Raucher vs. Nichtraucher bzw. Delir vs. kein Delir) und aus der Literatur

bekannte klinisch relevante Variablen waren Alter, Geschlecht, BMI, Nikotinkonsum, Behandlungsgruppe, ASA-Status und COPD.

Zur Untersuchung des Einflusses des Grades der Nikotinabhängigkeit wurden die Patienten für die univariate Analyse in drei entsprechende HSI-Gruppen aufgeteilt. Zum Vergleich zwischen den Gruppen kam bei kontinuierlichen nicht normalverteilten Variablen der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Darüber hinaus wurde anschließend eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Auch hier wurden die Ergebnisse der logistischen Regression mit Regressionskoeffizient B, Standardfehler (SEM), p-Wert, Odds Ratio (OR) und einem Konfidenzintervall (KI) von 95 % angegeben. Ebenfalls wurde bei allen Berechnungen ein Ergebnis von  $p < 0,05$  als signifikant betrachtet.

Die statistische Beratung erfolgte freundlicherweise durch Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux und Herrn M. Sc. Robert Röhle am Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité- Universitätsmedizin Berlin.

### 3 Ergebnisse

In die statistische Auswertung dieser Arbeit, wurden 245 leberteilresizierte Patienten aufgenommen.

Die vorstehend beschriebene Population wurde zur univariaten Analyse einerseits in die Subgruppen 'Nikotinkonsumenten' und 'Nikotinabstinente' und für eine weitere Analyse in die Subgruppen 'Delir und kein Delir' unterteilt.

#### 3.1 Subgruppen- Basischarakteristika der Gruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinente' und 'Delir und kein Delir'

##### 3.1.1 Basischarakteristika der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinente'

Die 245 eingeschlossenen Patienten wurden in 46 (18,8 %) zum Zeitpunkt der Aufnahme Nikotinkonsumierende und 199 (81,2 %) nikotinabstinente Patienten unterteilt. Als nikotinabstinent galten Patienten, welche zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme kein Nikotin konsumierten.

Die Gruppe der Nikotinkonsumenten bestand aus 17 (37 %) Frauen und 29 (63 %) Männern, die der Nichtraucher aus 83 (41,7%) Frauen und 116 (58,3%) Männern ( $p=0,56$ ).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Altersverteilung: Nikotinabstinente Patienten waren im Median (64 Jahre) sieben Jahre älter ( $p<0,001$ ) als Nikotinkonsumenten (Median 57 Jahre).

Ebenso unterschied sich der BMI zwischen den Gruppen signifikant ( $p<0,001$ ), wobei dieser in der nikotinabstinenten Gruppe im Median bei 25,5 kg/m<sup>2</sup> und in der Gruppe der Nikotinkonsumenten im Median bei 23,7 kg/m<sup>2</sup> lag. Die Inzidenz der COPD war in der Gruppe der Nikotinkonsumenten mit 13 % signifikant höher als bei der nikotinabstinenten Gruppe mit 3,5 % ( $p=0,009$ ). Auch der Punktwert des Fragebogens für gefährlichen Alkoholkonsum (AUDIT) war bei den Nikotinkonsumenten mit 2 Punkten (Median 2 Punkte) höher als bei der nikotinabstinenten Gruppe ( $p=0,03$ ).

Hinsichtlich der Diagnosen zum Zeitpunkt der Aufnahme ( $p=0,22$ ) sowie der Operationsdauer ( $p=0,89$ ) unterschieden sich beide Gruppen nicht. Auch bezogen auf weitere Charakteristika und Komorbiditäten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Anzahl der Patienten, die das Studienmedikament erhielten, unterschied sich ebenfalls nicht signifikant von der Anzahl der Patienten, denen ein Placebo infundiert wurde. Somit war die Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben ( $p=0,41$ ).

Die Basischarakteristika der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinente' sind in Tabelle 3 dargestellt:

**Tabelle 3: Basischarakteristika der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten' und 'Nikotinabstinente'**  
(Prozentwerte spaltenweise)

	<b>Gesamt- kollektiv</b>	<b>Nikotinabstinente</b>	<b>Nikotin- konsumenten</b>	<b>p-Wert</b>
<b>n (%)</b>	245 (100)	199 (81,2)	46 (18,8)	
<b>Alter in Jahren</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	61 (52; 69)	64 (52; 70)	57 (51; 60)	<0,001 <sup>*1</sup>
<b>Geschlecht</b>	245 (100)			0,56 <sup>2</sup>
<b>weiblich n (%)</b>	100 (40,8)	83 (41,7 %)	17 (37 %)	
<b>männlich n (%)</b>	145 (59,2)	116 (58,3 %)	29 (63 %)	
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	25,1 (23,1; 28,6)	25,5 (23,7; 29)	23,7 (20,9; 26,7)	0,001 <sup>*1</sup>
<b>CKI</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	6 (2; 6)	6 (2; 6)	6 (2; 6)	0,33 <sup>1</sup>
<b>ASA</b>	245 (100)			0,45 <sup>3</sup>
<b>ASA Grad I n (%)</b>	18 (7,3)	14 (7)	4 (8,7)	
<b>ASA Grad II n (%)</b>	175 (71,4)	141 (70,9)	34 (73,9)	
<b>ASA Grad III n (%)</b>	52 (21,2)	44 (22,1)	8 (17,4)	
<b>NYHA</b>	245 (100)			0,52 <sup>3**</sup>
<b>Keine Herzinsuffizienz n (%)</b>	170 (69,4)	136 (68,3)	34 (75,6)	
<b>NYHA I n (%)</b>	66 (26,9)	57 (28,6)	9 (20)	
<b>NYHA II n (%)</b>	8 (3,3)	6 (3)	2 (4,4)	
<b>COPD n (%)</b>	13 (5,3)	7 (3,5)	6 (13)	0,009 <sup>*2</sup>
<b>Asthma n (%)</b>	4 (1,6)	3 (1,5)	1 (2,2)	0,75 <sup>2</sup>
<b>Koronare Herzkrankheit n (%)</b>	16 (6,5)	14 (7)	2 (4,3)	0,51 <sup>2</sup>
<b>Arterielle Hypertonie n (%)</b>	103 (42)	87 (43,7)	16 (34,8)	0,27 <sup>2</sup>
<b>Alcohol Use Disorder Identification Test</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	1 (.00; 3)	1 (.00; 3)	2 (1; 5)	0,003 <sup>*1</sup>
<b>Diagnose bei Aufnahme n (%)</b>	245 (100)			0,22 <sup>2</sup>
<b>Benigne Raumforderung n (%)</b>	25 (10,2)	19 (9,5)	6 (13)	

## Ergebnisse

<b>Maligne Raumforderung</b> n (%)	121 (49,4)	104 (52,3)	17 (37)	
<b>Lebermetastase</b> n (%)	87 (35,5)	68 (34,2)	19 (41,3)	
<b>Sonstige</b> n (%)	12 (4,9)	8 (4)	4 (8,7)	
<b>Operation (sektorbezogen)</b> n (%)	245 (100)			0,64 <sup>3</sup>
<b>Hemihepatektomie</b> n (%)	103 (42)	79 (39,7)	24 (52,2)	
<b>Erweiterte Hemihepatektomie</b> n (%)	92 (37,6)	81 (40,7)	11 (23,9)	
<b>Ektomie zweier-/weniger Segmente</b> n (%)	31 (12,7)	24 (12,1)	7 (15,2)	
<b>Sonstige</b> n (%)	19 (7,8)	15 (7,5)	4 (8,7)	
<b>Operationsdauer</b> (hh:mm) Median (25 %; 75 % Perzentile)	04:30 (03:30; 05:51)	04:21 (03:30; 05:56)	04:38 (03:28; 05:34)	0,89 <sup>1</sup>
<b>Dauer Behandlung Intensivstation</b> (h) Median (25 %; 75 % Perzentile)	23 (20; 65)	23 (20; 67)	22 (20; 45)	0,31 <sup>1</sup>
<b>Dauer Krankenhausbehandlung</b> (d) Median (25 %; 75 % Perzentile)	14 (10; 25)	14 (10; 24)	14 (9; 26)	0,66 <sup>1</sup>
<b>Behandlungsgruppe Physostigmin</b> n (%)	120 (49)	100 (50,3)	20 (43,5)	0,41 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test; <sup>2</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson; <sup>3</sup> Test auf linearen Trend; \*  $p < 0,05$  statistisch signifikant; \*\* ein fehlender Wert ohne Einfluss auf das Signifikanzniveau; n, Fallzahl; BMI, Body-Mass-Index; CKI, Charlson Komorbiditätsindex; ASA, American Society of Anesthesiology; NYHA, New York Heart Association; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test

### 3.1.2 Basischarakteristika der Subgruppen 'Delir und kein Delir'

Die 245 eingeschlossenen Patienten wurden in 32 (13,1%) mit und 213 (86,9%) ohne nach den Kriterien des DSM-IV diagnostiziertes Delir unterteilt.

Die Gruppe der Patienten mit Delir bestand aus 11 (34,4%) Frauen und 21 (65,6%) Männern, die der Patienten ohne Delir aus 89 (41,8%) Frauen und 124 (58,2%) Männern ( $p=0,43$ ).

Wie in den Subgruppen der Nikotinkonsumenten und -abstinenten zeigten auch die Subgruppen der Patienten mit und ohne Delir einen signifikanten Unterschied in der Altersverteilung: Patienten mit Delir waren im Median 70 Jahre und damit zehn Jahre älter als Nikotinkonsumenten (Median 60 Jahre) ( $p < 0,001$ ).

Weiterhin unterschieden sich die Gruppen signifikant in der Länge der Krankenhausbehandlung ( $p=0,04$ ) und des Behandlungszeitraumes auf der Intensivstation ( $p=0,04$ ). Patienten mit Delir befanden sich (19 d) im Median 5 Tage länger im Krankenhaus als die Patienten ohne Delir (14 d). Auch der Behandlungszeitraum auf der Intensivstation war bei den Patienten mit Delir (50 h) im Median um 28 Stunden länger.

In den weiteren Basisdaten konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Die Basischarakteristika der Subgruppen 'Delir und kein Delir' sind in Tabelle 4 dargestellt:

**Tabelle 4: Basischarakteristika und Nikotinkonsumstatus der Subgruppen 'Delir und kein Delir'**  
(Prozentwerte spaltenweise)

	<b>Gesamt- kollektiv</b>	<b>Delir</b>	<b>Kein Delir</b>	<b>p-Wert</b>
<b>n (%)</b>	245 (100)	32 (13,1)	213 (86,9)	
<b>Nikotinkonsum</b>				
<b>ja n (%)</b>	46 (18,8)	7 (15,2)	39 (84,8)	0,63 <sup>2</sup>
<b>nein n (%)</b>	199 (81,2)	25 (16,2)	174 (87,4)	
<b>Alter in Jahren</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	61 (52; 69)	70 (64; 74)	60 (51; 68)	< 0,001 <sup>*1</sup>
<b>Geschlecht</b>	245 (100)			0,43 <sup>2</sup>
<b>weiblich n (%)</b>	100 (40,8)	11 (34,4)	89 (41,8)	
<b>männlich n (%)</b>	145 (59,2)	21 (65,6)	124 (58,2)	
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	25,1 (23,1; 28,6)	25,3 (23,3; 27,9)	25 (23; 28,8)	0,99 <sup>1</sup>
<b>CKI</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	6 (2; 6)	6 (3; 6)	6 (2; 6)	0,28 <sup>1</sup>
<b>ASA</b>	245 (100)			0,25 <sup>3</sup>
<b>ASA Grad I n (%)</b>	18 (7,3)	1 (3,1)	17 (8)	
<b>ASA Grad II n (%)</b>	175 (71,4)	21 (65,6)	154 (72,3)	
<b>ASA Grad III n (%)</b>	52 (21,2)	10 (31,3)	42 (19,7)	
<b>NYHA</b>	245 (100)			0,32 <sup>3**</sup>
<b>Keine Herzinsuffizienz n (%)</b>	170 (69,4)	19 (59,4)	151 (70,9)	
<b>NYHA I n (%)</b>	66 (26,9)	11 (34,4)	55 (25,8)	
<b>NYHA II n (%)</b>	8 (3,3)	2 (6,3)	6 (2,8)	
<b>COPD n (%)</b>	13 (5,3)	3 (9,4)	10 (4,7)	0,27 <sup>2</sup>
<b>Asthma n (%)</b>	4 (1,6)	0 (0)	4 (1,9)	0,43 <sup>2</sup>
<b>Koronare Herzkrankheit n (%)</b>	16 (6,5)	3 (9,4)	13 (6,1)	0,49 <sup>2</sup>
<b>Arterielle Hypertonie n (%)</b>	103 (42)	16 (50)	87 (40,8)	0,33 <sup>2</sup>
<b>Alcohol Use Disorder Identification Test</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	1 (.00; 3)	1 (.00; 4)	1 (.00; 3)	0,82 <sup>1</sup>
<b>Diagnose bei Aufnahme n (%)</b>	245 (100)			0,93 <sup>2</sup>
<b>Benigne Raumforderung n (%)</b>	25 (10,2)	3 (9,4)	22 (10,3)	
<b>Maligne Raumforderung n (%)</b>	121 (49,4)	17 (53,1)	104 (48,8)	
<b>Lebermetastase n (%)</b>	87 (35,5)	10 (31,3)	77 (36,2)	
<b>Sonstige n (%)</b>	12 (4,9)	2 (6,3)	10 (4,7)	
<b>Operation (sektorbezogen) n (%)</b>	245 (100)			0,05 <sup>3</sup>
<b>Hemihepatektomie n (%)</b>	103 (42)	19 (59,4)	84 (39,4)	
<b>Erweiterte Hemihepatektomie n (%)</b>	92 (37,6)	9 (28,1)	83 (39)	
<b>Ektomie zweier-/weniger Segmente n (%)</b>	31 (12,7)	3 (9,4)	28 (13,1)	
<b>Sonstige n (%)</b>	19 (7,8)	1 (3,1)	18 (8,5)	

## Ergebnisse

<b>Operationsdauer</b> (hh:mm) Median (25 %; 75 % Perzentile)	04:30 (03:30; 05:51)	04:30 (03:30; 05:41)	04:40 (03:30; 05:53)	0,74 <sup>1</sup>
<b>Dauer Behandlung Intensivstation</b> (h) Median (25 %; 75 % Perzentile)	23 (20; 65)	50 (20; 117)	22 (20; 51)	0,04 <sup>*1</sup>
<b>Dauer Krankenhausbehandlung</b> (d) Median (25 %; 75 % Perzentile)	14 (10; 25)	19 (12; 34)	14 (10; 23)	0,04 <sup>*1</sup>
<b>Behandlungsgruppe Physostigmin</b> n (%)	120 (49)	18 (56,3)	102 (47,9)	0,38 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mann-Whitney-U-Test; <sup>2</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson; <sup>3</sup> Test auf linearen Trend; \*  $p < 0,05$  statistisch signifikant; \*\* ein fehlender Wert ohne Einfluss auf das Signifikanzniveau; n, Fallzahl; BMI, Body-Mass-Index; CKI, Charlson Komorbiditätsindex; ASA, American Society of Anesthesiology; NYHA, New York Heart Association; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test

### 3.1.3 Delirinzidenz in den Subgruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinenten'

Primär erfolgte die Auswertung für die Kategorien 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinenten' nach dem Auftreten eines postoperativen Delirs, wozu eine bivariate Analyse mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson durchgeführt wurde. Im Ergebnis entwickelten 7 von 46 Nikotinkonsumenten (15,2 %) ein postoperatives Delir, bei den Nikotinabstinenten waren es zwar lediglich 25 von 199 (12,6 %), womit allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Entwicklung eines Delirs zwischen den Nikotinkonsumenten und der abstinenten Gruppe nachweisbar war ( $p=0,63$ ) (vgl. Tabelle 5).

**Tabelle 5: Delirinzidenz innerhalb der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten' und 'Nikotinabstinenten'**  
(Prozentwerte spaltenweise)

	Gesamtkollektiv	Nikotinabstinenten	Nikotinkonsumenten	p-Wert
<b>Gesamt n (%)</b>	245 (100)	199 (81,2)	46 (18,8)	
<b>Delir nach DSM-IV n (%)</b>	32 (13,1)	25 (12,6)	7 (15,2)	0,63 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson; n, Fallzahl; DSM, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

### 3.2 Multivariable Analyse: Nikotinkonsum im Vergleich mit anderen möglichen Prädiktoren

Für die multivariable Analyse wurde eine binär-logistische Regression durchgeführt, wobei die abhängige Variable das nach den DSM-IV-Kriterien diagnostizierte Delir darstellte.

Als möglicher Prädiktor floss das Alter ein, welches sich auch in der Subgruppenanalyse zwischen Nikotinkonsumenten und -abstinenten, sowie Patienten mit und ohne Delir signifikant unterschieden hatte. Vor allem ein höheres Alter wird in vielen Studien als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs beschrieben (1, 5, 59). Zur Klärung der Forschungsfrage wurde Nikotinkonsum als Einflussfaktor in das multivariate Modell aufgenommen. Dieser hatte sich in der univariaten Testung bzgl. Delir nicht signifikant unterschieden. Weiterhin flossen als mögliche Prädiktoren der BMI, COPD und AUDIT in die Berechnung ein, welche in der univariaten Analyse bzgl. des Raucherstatus einen signifikanten Unterschied aufwiesen. Zusätzlich wurden weitere Variablen gewählt die bereits als Einflussfaktoren aus der Literatur bekannt waren. Dazu wurden das Geschlecht – das männliche Geschlecht stellt einen bekannten Prädiktor für das postoperative Delir dar (1) – und der ASA-Score als Maßstab für den Krankheitsgrad der Patienten, einbezogen. Ebenso wurde das Studienmedikament (Placebo vs. Physostigmin) in die Berechnung aufgenommen. Mithilfe dieses Modells konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Alter (OR 1,12; 95%-KI 1,06-1,18,  $p < 0,001$ ) bzw. Nikotinkonsum (OR 3,51; 95%-KI 1,1-11,24,  $p = 0,03$ ) mit dem Vorhandensein eines Delirs identifiziert werden. Für die Faktoren BMI, AUDIT, COPD, ASA-Status und Studienmedikament war dagegen kein erhöhtes Risiko eines postoperativen Delirs nachweisbar.

Die folgende Tabelle 6 vermittelt einen Überblick über die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse:

**Tabelle 6: Logistische Regressionsanalyse – abhängige Variable 'Delir nach DSM-IV-Kriterien' (4)**

Prädiktor	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler (SE)	p	Odds Ratio	95 % Konfidenz- intervall
Alter	0,11	0,03	<0,001*	1,12	1,06-1,18
Geschlecht (männlich <sup>#</sup> vs. weiblich)	0,07	0,46	0,88	1,07	0,44-2,64
Body-Mass-Index	-0,02	0,05	0,65	0,98	0,89-1,08
Nikotinkonsum	1,26	0,59	0,03*	3,51	1,10-11,24
Alcohol Use Disorder Identification Test	-0,05	0,08	0,52	0,95	0,82-1,11
American Society of Anesthesiology (ASA)			0,9		
ASA Grad II (vs. ASA Grad I)	-0,46	1,16	0,69	0,63	0,07-6,08
ASA Grad III (vs. ASA Grad I)	-0,42	1,22	0,73	0,66	0,06-7,17
Chronic Obstructive Pulmonary Disease	-0,08	0,78	0,92	0,92	0,20-4,25
Studienmedikament (Physostigmin)	0,33	0,41	0,43	1,39	0,62-3,12

\*  $p < 0,05$  statistisch signifikant; # Referenz

### 3.3 Subkategorien- Einteilung nach HSI-Gruppen

In einem weiteren Schritt erfolgte die statistische Auswertung nach Einteilung in die drei Kategorien des HSI, d.h. in Patienten mit geringer Nikotinabhängigkeit (HSI 1, < 4 Punkte), mit moderater Nikotinabhängigkeit (HSI 2, 4-6 Punkte) und mit einer starken Nikotinabhängigkeit (HSI 3, 7-10 Punkte).

#### 3.3.1 Basischarakteristika der Subkategorien

Die Gruppe der gering Nikotinabhängigen (HSI 1) bestand aus 30 Patienten, d.h. einem Anteil von 65,2 % innerhalb der Nikotinkonsumenten, die Gruppe der moderat abhängigen (HSI 2) bestand aus 14 Patienten und damit einem Anteil von 30,4 % und die Gruppe mit starker Nikotinabhängigkeit (HSI 3) bestand aus zwei Patienten und einem entsprechenden Anteil von 4,4 %. Zwischen den Subkategorien unterschied sich der Anteil von Patienten mit einer arteriellen Hypertonie ( $p=0,02$ ) und dem ASA-Status ( $p=0,001$ ) signifikant. Die übrigen Variablen wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen auf.

Die Basischarakteristika der Subkategorien sind der Tabelle 7 zu entnehmen:

Tabelle 7: Basischarakteristika der Subkategorien 'HSI Gruppen' (Prozentwerte spaltenweise)

	Gesamt Kollektiv	HSI 1	HSI 2	HSI 3	p-Wert
<b>n (%)</b>	46 (100)	30 (65,2)	14 (30,4)	2 (4,4)	
<b>Alter in Jahren</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	61 (52; 69)	56 (44; 60)	58 (51; 61)	54 (54; 54)	0,53 <sup>1</sup>
<b>Geschlecht</b>	46 (100)				0,52 <sup>2</sup>
<b>weiblich n (%)</b>	17 (37)	12 (40)	5 (35,7)	0 (0)	
<b>männlich n (%)</b>	29 (63)	18 (60)	9 (64,3)	2 (100)	
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	23,7 (20,9; 26,7)	24,2 (21,5; 26,7)	23,3 (20,9; 29,4)	18,6 (17,4; -)	0,13 <sup>1</sup>
<b>CKI</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	6 (2; 6)	5 (2; 6)	6 (6; 7)	5 (2; -)	0,06 <sup>1</sup>
<b>ASA</b>	46 (100)				0,001 <sup>*2</sup>
<b>ASA Grad I n (%)</b>	4 (8,7)	4 (13,3)	0 (0)	0 (0)	
<b>ASA Grad II n (%)</b>	34 (73,9)	25 (83,3)	9 (64,3)	0 (0)	
<b>ASA Grad III n (%)</b>	8 (17,4)	1 (3,3)	5 (35,7)	2 (100)	
<b>NYHA</b>	46 (100)				0,24 <sup>2**</sup>
<b>Keine Herzinsuffizienz n (%)</b>	34 (73,9)	22 (73,3)	10 (71,4)	2 (100)	
<b>NYHA I n (%)</b>	9 (19,6)	7 (23,3)	2 (14,3)	0 (0)	
<b>NYHA II n (%)</b>	2 (4,3)	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)	
<b>COPD n (%)</b>	6 (13)	2 (6,7)	4 (28,6)	0 (0)	0,11 <sup>2</sup>
<b>Asthma n (%)</b>	1 (2,2)	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)	0,31 <sup>2</sup>
<b>Koronare Herzkrankheit n (%)</b>	2 (4,3)	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)	0,09 <sup>2</sup>
<b>Arterielle Hypertonie n (%)</b>	14 (30,4)	7 (23,3)	9 (64,3)	0 (0)	0,02 <sup>*2</sup>
<b>Alcohol Use Disorder Identification Test</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	2 (1; 5)	2(1; 4,3)	3 (-; 6,5)	- (-; -)	0,14 <sup>1</sup>
<b>Diagnose bei Aufnahme n (%)</b>	46 (100)				0,62 <sup>2</sup>
<b>Benigne Raumforderung n (%)</b>	6 (13)	4 (13,3)	1 (7,1)	1 (50)	
<b>Maligne Raumforderung n (%)</b>	17 (37)	10 (33,3)	7 (50)	0 (0)	
<b>Lebermetastase n (%)</b>	19 (41,3)	13 (43,3)	5 (35,7)	1 (50)	
<b>Sonstige n (%)</b>	4 (8,7)	3 (10)	1 (7,1)	0 (0)	
<b>Operation (sektorbezogen) n (%)</b>	46 (100)				0,77 <sup>2</sup>
<b>Hemihepatektomie n (%)</b>	24 (52,2)	16 (53,3)	6 (42,9)	2 (100)	
<b>Erweiterte Hemihepatektomie n (%)</b>	11 (23,9)	8 (26,7)	3 (21,4)	0 (0)	
<b>Ektomie zweier-/weniger Segmente n (%)</b>	7 (15,2)	4 (13,3)	3 (21,4)	0 (0)	
<b>Sonstige n (%)</b>	4 (8,7)	2 (6,7)	2 (14,3)	0 (0)	
<b>Operationsdauer (hh:mm)</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	04:38 (03:28; 05:34)	04:35 (02:51; 05:23)	04:50 (03:36; 07:11)	05:44 (04:41; -)	0,25 <sup>1</sup>
<b>Dauer Behandlung Intensivstation (h)</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	22 (20; 44,5)	22 (20; 49)	21,5 (18,5; 41,8)	44,5 (21; -)	0,59 <sup>1</sup>
<b>Dauer Krankenhausbehandlung (d)</b> Median (25 %; 75 % Perzentile)	14 (9; 26)	14 (9; 26)	15 (9; 30)	14,5 (8; -)	0,81 <sup>1</sup>

<b>Intervention Physostigmin n (%)</b>	20 (43,5)	11 (36,7)	8 (57,1)	1 (50)	0,44 <sup>2</sup>
--	-----------	-----------	----------	--------	-------------------

<sup>1</sup> Kruskal-Wallis-Test; <sup>2</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson; \*  $p < 0,05$  statistisch signifikant; \*\* ein fehlender Wert ohne Einfluss auf das Signifikanzniveau; n, Fallzahl; HSI, Heaviness of Smoking Index; BMI, Body-Mass-Index; CKI, Charlson Komorbiditätsindex; ASA, American Society of Anesthesiology; NYHA, New York Heart Association; COPD; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; AUDIT, Alcohol Use Disorders Identification Test

### 3.3.2 Delirinzidenz innerhalb der Subkategorien

Auch für die Auswertung der Delirinzidenz innerhalb der Subkategorien wurde für jede Gruppe (HSI 1, HSI 2, HSI 3) eine Analyse mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson durchgeführt. Fünf Patienten der HSI 1-Gruppe und zwei der HSI 2-Gruppe entwickelten ein Delir. Allerdings ließ sich zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens eines Delirs kein signifikanter Unterschied feststellen (vgl. Tabelle 8).

**Tabelle 8: Delirinzidenz innerhalb der Subkategorien** (Prozentwerte spaltenweise)

	HSI 1	HSI 2	HSI 3	p-Wert
<b>Delir nach DSM-IV n (%)</b>	5 (16,7)	2 (14,3)	0	0,81 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chi-Quadrat-Test nach Pearson; n, Fallzahl; DSM, Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders

### 3.3.3 Regressionsanalyse: Assoziation der HSI-Gruppe mit einem postoperativen Delir

Zur Feststellung eines Zusammenhangs zwischen dem Grad der Nikotinabhängigkeit und der Entwicklung eines Delirs wurde wiederum eine binär-logistische Regressionsanalyse durchgeführt, bei der das nach den DSM-IV-Kriterien (4) diagnostizierte Delir die abhängige Variable darstellte. Der Grad der Nikotinabhängigkeit hatte hier keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs (vgl. Tabelle 9). Da in der HSI Gruppe 3 kein Delir auftrat, war die Berechnung eines OR hier nicht möglich. Daraufhin konnte die Auswertung ausschließlich deskriptiv erfolgen.

**Tabelle 9: Logistische Regressionsanalyse für die HSI-Subkategorien – abhängige Variable Delir nach DSM-IV-Kriterien (4)**

Prädiktor	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler (SE)	p	Odds Ratio	95 % Konfi- denz- intervall
<b>HSI-Nikotinabhängigkeit</b>			0,98		
HSI 2 (vs. HSI 1)	-.182	0,91	0,84	0,83	0,14-4,93
HSI 3 (vs. HSI 1)	-*	-*	1	-*	-*

*HSI, Heaviness of Smoking Index; \*, da in der HSI Gruppe 3 kein Delir auftrat, war die Berechnung eines OR hier nicht möglich*

## 4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss des Nikotinkonsums und dessen Stärke auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs bei Patienten nach Leberteilresektion untersucht. Hierbei konnte der Nikotinkonsum als Risikofaktor, unabhängig der präoperativen Diagnose, identifiziert werden.

Unter Berücksichtigung weiterer möglicher Prädiktoren konnte neben dem Nikotinkonsum auch ein höheres Alter als Einflussfaktor für die Entwicklung eines Delirs dargestellt werden.

### 4.1 Basischarakteristika der Subgruppen

#### ***4.1.1 Basischarakteristika der Subgruppen 'Nikotinkonsumenten und Nikotinabstinenten'***

Die in dieser Arbeit untersuchten Gruppen (Nikotinkonsumenten/-abstinenten) unterschieden sich vor allem bezüglich des Alters der Patienten. Die Nikotinkonsumenten waren zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme jünger als die Nikotinabstinenten. Diese Feststellung deckt sich mit Ergebnissen früherer Studien, in denen Nikotinkonsumenten ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen, wie z.B. für die Entwicklung von Tumoren bzw. Karzinomen, aufwiesen und sich daher bereits in jüngerem Alter in Krankenhausbehandlung begaben (60). Hiermit lässt sich das geringere Aufnahmealter der Nikotinkonsumenten in der vorliegenden Arbeit erklären. Auch in der multivariaten Analyse stellte sich das Alter als unabhängiger Risikofaktor heraus. Dies deckt sich u.a. mit der Studie von Yoshimura et al. an Patienten mit Leberteilresektionen sowie mit weiteren vorangegangenen Studien (45, 59, 61-63).

Nikotinkonsumenten weisen häufig einen geringeren BMI auf, wobei davon auszugehen ist, dass das Nikotin zu erhöhtem Energieverbrauch und reduziertem Appetit führt (64). Inouye et al. beschrieben einen niedrigeren BMI als unabhängigen Einflussfaktor für die Entwicklung eines Delirs (22). Auch in der vorliegenden Arbeit wies die Gruppe der Nikotinkonsumenten einen signifikant niedrigeren BMI auf, wobei dieser laut WHO mit 24 kg/m<sup>2</sup> im Normbereich lag (65). Im Gegensatz dazu war die Gruppe der Nikotinabstinenten mit einem mittleren BMI von 26 kg/m<sup>2</sup> leicht übergewichtig (65). Dennoch konnte in

der logistischen Regressionsanalyse dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem BMI und einem Delir hergestellt werden.

Nikotinkonsum bzw. Rauchen ist die häufigste Ursache für die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung (66). So zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der COPD zwischen den Gruppen, wobei der Anteil der COPD-Erkrankten in der Gruppe der Nikotinkonsumenten höher war. Erkrankungen der Atemwege, bzw. eine daraus folgende Hypoxie und Hyperkapnie stellen bereits bekannte Risikofaktoren für ein postoperatives Delir dar (18). Auch Cui et al. konnten in ihrer Studie eine bestehende COPD als unabhängigen Risikofaktor für das postoperative Delir nachweisen (67). Innerhalb des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs konnte im Rahmen der multivariaten Analyse jedoch kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden.

Alkoholkonsum ist nach wie vor ein konträr diskutierter Risikofaktor für das postoperative Delir. In einigen Studien wurde ein über einen längeren Zeitraum erhöhter Alkoholkonsum als Risikofaktor nachgewiesen (68, 69). Lim et al. dagegen konnten keinen Zusammenhang feststellen (70). Auch in der multivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit ließ sich kein Zusammenhang zwischen den Werten des AUDIT und einem Delir nachweisen. Allerdings kann aufgrund der nur teilanonym mittels Fragebogen durchgeführten Erhebung des Alkoholkonsums bezweifelt werden, ob die Patienten wahrheitsgetreu Auskunft über ihr Trinkverhalten und damit über die Menge des konsumierten Alkohols erteilten. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass vor allem die Menge des Alkoholkonsums Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs zu haben scheint (69).

#### **4.1.2 Basischarakteristika der Subgruppen 'Delir und kein Delir'**

Die Inzidenz des Delirs in der vorliegenden Arbeit war geringer als in anderen Studien (12, 17, 71, 72). Yoshimura et al. gaben in ihrer Studie mit leberteilresizierten Patienten ebenfalls eine höhere Inzidenz an (45). Dies könnte durch das Einschlusskriterium des hepatozellulären Karzinoms beeinflusst sein. Maligne Erkrankungen wurden bereits in der Literatur als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs beschrieben (22). Da im Gegensatz zu der Studie von Yoshimura et al. in der vorliegenden Arbeit nicht nur Patienten mit malignen Erkrankungen eingeschlossen wurden, ist dies ein möglicher Erklä-

rungsansatz für die niedrigere Delirinzidenz. Weiterhin könnte das durchschnittlich höhere Alter des durch Yoshimura et al. untersuchten Patientenkollektivs zu einer größeren Delirinzidenz geführt haben (45). Höheres Alter ist ein lang beschriebener Risikofaktor für das postoperative Delir (22). Auch im Vergleich der in der vorliegenden Arbeit analysierten Patientengruppen mit und ohne postoperativem Delir, unterschied sich das Alter signifikant. Hierbei war das Patientenkollektiv mit einem Delir älter als die Patienten welche kein Delir aufwiesen. Dieses Ergebnis zu dem bereits gut erforschten Einflussfaktor 'Alter' deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher Studien (1, 5, 71-73). Die durchgeführte multivariate Analyse konnte ebenso zeigen, dass ein höheres Alter unabhängig von anderen möglichen Prädiktoren mit der Entwicklung eines postoperativen Delirs assoziiert war.

Weiterhin unterschieden sich die Gruppen der Patienten mit und ohne Delir in der Behandlungsdauer auf der Intensivstation sowie in der Gesamtbehandlungsdauer im Krankenhaus. Hierbei waren die Gesamtbehandlungs- und ITS-Behandlungsdauer verlängert. Zwar differierten die Gruppen in diesen beiden Variablen, jedoch boten diese keinen Erklärungsansatz für das Entstehen eines Delirs, da bereits in vorangegangenen Studien belegt werden konnte, dass die verlängerte (ITS-)Behandlungsdauer durch das Auftreten eines Delirs bedingt ist (21, 74).

#### **4.2 Einfluss des Nikotinkonsums auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs**

In früheren Studien variiert die Inzidenz eines Delirs insgesamt stark (75, 76). Dieser Arbeit ähnliche Studien mit Patienten nach Leberteilresektion zeigten Inzidenzen zwischen 8,4 % und 22,4 %, sodass sich die Inzidenz der vorliegenden Arbeit eher im unteren Bereich dieser Angaben befand (76). Die Ergebnisse der multivariaten Analyse der vorliegenden Arbeit, bei der Nikotinkonsum und Alter als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden konnten, decken sich mit denen vorangegangener Studien (59, 71-73, 75).

Neben einer Vielzahl weiterer dort beschriebener Operationen wurde in diesen Studien der Zusammenhang mit gefäß- und herzchirurgischen Eingriffen als Risikofaktor betrachtet (17, 59, 62, 71, 76-78). In einigen dieser Arbeiten wurden Risikofaktoren und die Inzidenz eines Delirs nach ausgedehnten abdominellen Eingriffen, wie Ösophagektomien,

Pancreatico-Duodenektomien und Eingriffen bei kolorektalen Krebserkrankungen, untersucht (79-81). Da diese Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Inzidenzen und Risikofaktoren kamen, ist es zunächst einmal wichtig, diese Faktoren jeweils im Zusammenhang mit den entsprechenden Operationen zu untersuchen.

Nach aktuellem Stand existieren nur wenige Studien zu Risikofaktoren für ein postoperatives Delir nach Leberresektionen (45, 63, 82), wobei sich trotz der weltweit hohen Anzahl an Nikotinkonsumenten lediglich Yoshimura et al. auch mit dem Nikotinkonsum als Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs bei Patienten nach Leberteillesektionen beschäftigten (45). Allerdings handelte es sich dabei ausschließlich um Patienten mit hepatozellulärem Karzinom und die Delir-Detektion erfolgte unter Anwendung der CAM (45).

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten nach Leberteillesektion unabhängig von der Diagnose eingeschlossen und mit dem als Goldstandard zur Diagnosestellung des Delirs geltenden DSM-IV evaluiert, sodass sich hieraus eine breitere Anwendbarkeit der Ergebnisse sowie eine bessere Vergleichbarkeit mit künftigen Studien ergibt.

In der univariaten Analyse ihrer Daten konnten Yoshimura et al. zwar einen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Entwicklung eines Delirs feststellen, jedoch ließ sich das Rauchen in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Risikofaktor unter Adjustierung für präoperative Patientencharakteristika bestätigen (45). Hier ließen sich nur das Alter und ein niedriger Wert des Serum-Albumins nachweisen (45).

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls ein höheres Alter als unabhängiger Risikofaktor unter Adjustierung für präoperative Charakteristika der Patienten identifiziert werden, und darüber hinaus konnte – im Gegensatz zur Studie von Yoshimura et al. – gezeigt werden, dass es sich bei bis zur Krankenhausaufnahme bestehendem Nikotinkonsum um einen unabhängigen Risikofaktor handelt. Obwohl Yoshimura et al. Nikotinkonsum nicht als unabhängigen Risikofaktor belegen konnten, räumten die Autoren ein, dass eine Assoziation durchaus wahrscheinlich sei (45).

Die Vergleichbarkeit bisheriger Studien wird zusätzlich dadurch erschwert, dass nicht nur Yoshimura et al., sondern auch andere Autoren die Gruppierung im Zusammenhang mit dem Nikotinkonsum recht ungenau bzw. (wie bei Yoshimura et al.) als „history of smoking“ definierten (45, 62, 73).

In einigen Studien, in denen der DSM-IV bzw. DSM-III zur Diagnostik verwendet wurde, konnte jedoch bereits ein bis zur Operation bestehender Nikotinkonsum als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden (17, 71). Allerdings ist auch hier die Vergleichbarkeit untereinander und auch mit der vorliegenden Arbeit insofern komplex, als diese Studien jeweils in anderen Fachbereichen und mit unterschiedlichem Assessment bezüglich des Nikotinkonsums durchgeführt wurden. Mit den Arbeiten von Santos et al. und von Benoit et al. besteht allerdings bezüglich der Nikotinkonsum-Gruppenaufteilung und der Delir-Diagnostik eine adäquate Vergleichbarkeit, da in beiden Studien einerseits der DSM-IV zur Delir-Diagnostik verwendet und andererseits die Gruppen bezüglich des Nikotinkonsums in ähnlicher Weise verglichen wurden wie auch in der vorliegenden Arbeit (17, 71). Das heißt, Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Operation Nikotin konsumierten, wurden mit Patienten, die nie oder lediglich in der Vergangenheit einmal Nikotin konsumierten, vergleichend analysiert (17, 71).

Dazu zeigten Santos et al. in ihrer Studie mit Patienten nach Koronararterien-Bypass-Operationen, zu denen 34 Nikotinkonsumenten gehörten, dass ein bis zum Aufnahmetag bestehender Nikotinkonsum ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Delirs darstellte (71). Benoit et al. dagegen stellten in ihrer Studie mit Patienten nach Operation eines abdominalen Aortenaneurysmas fest, dass zwar die pack years, d.h. die Lebenszeit-Exposition, Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs hatten, nicht jedoch ein aktuell bestehender Nikotinkonsum (17). Hierbei wiesen die Patienten mit Delir eine mittlere Anzahl von 47 pack years auf (17).

Dieses Ergebnis könnte jedoch möglicherweise spezifisch für das untersuchte Patientenkollektiv sein, da in einer weiteren Arbeit, die ebenfalls den Einfluss von pack years untersuchte (83), kein entsprechender Zusammenhang gefunden wurde, in anderen Studien dagegen, die auch den DSM-IV zur Delir-Diagnostik verwendeten, ein aktuell bestehender Nikotinkonsum als Risikofaktor identifiziert werden konnte (59, 62, 75, 77). Dies unterstreicht noch einmal die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

#### **4.3 Einfluss des Grades der Nikotinabhängigkeit auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs**

Zur Untersuchung des Einflusses des Grades der Nikotinabhängigkeit war die Gruppe der Nikotinkonsumenten in drei der HSI-Punktzahl entsprechende Kategorien aufgeteilt worden (vgl. Abschn. 2.3).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich im ASA-Status der Patienten. Es zeigte sich, dass mit steigender HSI-Gruppe mehr Patienten auch einem höheren ASA-Status zugeordnet werden mussten. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Patienten dieser Studie mit steigendem Nikotinkonsum eine zunehmend schlechtere physische Konstitution aufweisen als Patienten mit geringerem oder gar keinem Nikotinkonsum. Diese Feststellung deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, in denen Nikotinkonsumenten u.a. eine höhere Inzidenz an Herz-Kreislauf- und chronischen Lungenerkrankungen sowie Diabetes mellitus aufwiesen, was zu einem höheren ASA-Status führte (60).

Passend hierzu zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied zwischen den HSI-Gruppen in der Inzidenz der arteriellen Hypertonie, wobei diese bei den Patienten der HSI 2-Gruppe am höchsten war.

Univariat ließ sich im Hinblick auf die Entwicklung eines Delirs nach den Kriterien des DSM-IV kein Unterschied zwischen den HSI-Gruppen feststellen. Auch in der Regressionsanalyse konnte ein erhöhter Nikotinkonsum nicht als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs bestätigt werden. Die fehlende Signifikanz mag jedoch der geringen Fallzahl geschuldet sein. Dazu ist anzumerken, dass bis heute auch kaum ein Vergleich mit anderen Studien möglich ist, da insgesamt nur sehr wenige Studien existieren, welche die Stärke der Nikotinabhängigkeit als Einflussfaktor für die Entwicklung eines Delirs untersuchen.

In einer dieser Studien wurden von Lucidarme et al. 44 Raucher nach geringer (Score  $\leq 4$ ) und starker Nikotinabhängigkeit (Score  $> 4$ ) unterteilt, wobei der FTNA als validiertes Messinstrument verwendet wurde (84). Hierbei ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Stärke der Nikotinabhängigkeit und der Entwicklung eines Delirs, was von Lucidarme et al., wie in der vorliegenden Arbeit, auf die geringe Fallzahl zurückgeführt wurde (84). Ein Vergleich mit dieser Studie ist dennoch aufgrund des unterschiedlichen Messverfahrens für Nikotinabhängigkeit, der Verwendung des ICDSC zur Delir-Diagnostik sowie eines unterschiedlichen Patientenkollektivs (Patienten auf der Intensivstation mit einer Beatmung von mindestens zwei Tagen, unabhängig vom Aufnahmegrund) schwierig.

Auch Mayer et al. beschäftigten sich in ihrer Arbeit mit dem Einfluss des Grades der Nikotinabhängigkeit auf die Entwicklung eines Delirs und berichteten in diesem Zusammenhang von einigen Fällen auf der neurologischen Intensivstation (85). Aufgrund der schnellen Besserung des Delirs bei stark nikotinabhängigen Patienten nach Applikation eines Nikotinpflasters empfahlen Mayer et al. den standardmäßigen Einsatz eines Nikotinpflasters mit erhöhter Dosis, falls keine zeitnahe Besserung eintritt (85). Da in dieser Studie jedoch nicht angegeben wurde mit welcher Methode der Grad der Abhängigkeit gemessen wurde, lassen sich auch hier nur bedingt Vergleiche ziehen.

Um also eine ausreichende Vergleichbarkeit bezüglich des Grades der Nikotinabhängigkeit und der Entwicklung eines Delirs zu schaffen, ist es erforderlich, weitere Studien mit höheren Fallzahlen und einheitlichem Patientenkollektiv, vor allem auch mit Patienten mit Leberteilresektion, durchzuführen

#### **4.4 Erklärungsansätze für den Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und postoperativem Delir**

Die genauen Mechanismen für die Entstehung eines postoperativen Delirs sind trotz intensiver Forschung bisher noch nicht endgültig verstanden. Die überwiegende Zahl der Studien führt jedoch die Entstehung eines Delirs auf ein Zusammenspiel von präzipitierenden und prädisponierenden Faktoren (22) oder auf eine Imbalance von Neurotransmittern im Gehirn (23) infolge einer systemischen Entzündungsreaktion (24, 25), einer Stoffwechselstörung, einer akuten Stressantwort oder der Einnahme von psychoaktiven Medikamenten zurück (86). Allen voran wird hierbei die Hypothese eines Acetylcholin-Defizits im zentralen Nervensystem als Ursache für die Entstehung eines Delirs diskutiert (49, 87). Trotz der hohen Prävalenz des Rauchens in der Bevölkerung wurde Nikotinkonsum als präzipitierender Risikofaktor für ein Delir bzw. als Erzeuger einer Transmitterimbalance im Gehirn bisher nur in wenigen Studien untersucht. Hessler et al. vermuteten, dass dies auf die noch nicht abschließend geklärten Einflüsse des Rauchens auf die Pathophysiologie des Delirs bzw. auf die diesbezüglich unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse zurückzuführen sei (88).

Bei einem Nikotinentzugs-Syndrom zeigen sich ähnliche Symptome wie bei einem Delir, wie u.a. Unruhe oder depressive Verstimmungen. Dies kann die Diagnosefindung eines Delirs erschweren (89). Der Mechanismus einer Transmitterimbalance spielt auch bei einem Nikotinentzug eine Rolle. Durch eine chronische Nikotinexposition kommt es zu

einer Hochregulation und Desensibilisierung der nikotinerger Acetylcholin-Rezeptoren im Gehirn, die während einer Abstinenzphase unbesetzt bleiben. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass Nikotinentzug zu einem Mangel an ACh führt (90, 91). Dieser Mangel konnte bereits in einigen Studien als ursächlich für ein Delir bestätigt werden (23, 87).

Im Rahmen der PHYDELIO-Studie erhielt die Interventionsgruppe Physostigmin als Acetylcholin-Esterase-Hemmer. In der vorliegenden Arbeit wurde u.a. von der Annahme ausgegangen, dass Physostigmin die möglicherweise entstehende Entzugssymptomatik bzw. die aufgrund des abrupten Entzugs entstehende Transmitterimbalance im Gehirn positiv beeinflussen kann. So soll das Auftreten eines Delirs verhindert werden.

Mohamed et al. stellten in ihrer Arbeit zwar fest, dass sich Physostigmin aufgrund der fehlenden Rezeptorselektivität nicht zur Behandlung/Unterdrückung einer Entzugssymptomatik eigne (92). Dennoch lässt sich vermuten, dass Physostigmin aufgrund der erhöhten ACh-Konzentration die Transmitterimbancen ausgleichen und somit ein Delir verhindern könnte. Allerdings konnte in der vorliegenden Arbeit kein Einfluss von Physostigmin auf die Entstehung des postoperativen Delirs festgestellt werden.

Jasinska et al. zeigten in ihrer Neuroimaging-Studie, dass eine gestörte ACh-Homöostase bei fortbestehender Nikotinabstinenz innerhalb weniger Wochen ausgeglichen werden konnte (91). Dies unterstützt u.a. die Annahme der vorliegenden Arbeit, dass der abrupte Nikotinentzug ursächlich für die Entwicklung eines Delirs sein könnte. Diese Annahme wurde durch die Studie von Hessler et al. bestätigt, in der ein höheres Risiko für ein Delir bei Patienten nachgewiesen wurde, die bis zur Krankenhausaufnahme aktiv geraucht hatten (88). Die Patienten, die mit dem Rauchen bereits einige Zeit vor der Krankenhausaufnahme aufgehört hatten, wiesen hingegen kein erhöhtes Risiko für ein postoperatives Delir auf (88). Auch Visser et al. interpretierten die Ergebnisse ihrer Studie dahingehend, dass ein abrupter Entzug und damit ein neurotoxischer Effekt das Delir hervorrufen (59).

Santos et al. wiesen ebenfalls eine stärkere Delir-Wahrscheinlichkeit bei Patienten nach, die bis zur Krankenhausaufnahme Nikotin konsumierten als bei ehemaligen Rauchern (71). In ihrer Studie diskutierten Santos et al. neben der Hypothese einer Minderdurchblutung aufgrund bereits bestehender Gefäßschäden oder des abrupten Entzugs die

Möglichkeit, dass Nikotin zu erhöhter Aufmerksamkeit und Aktivierung einiger Gehirnregionen (93) führen könne und zu reduziertem Metabolismus in anderen Regionen (94). Durch eine Unterbrechung dieses Effekts aufgrund der Abstinenz könne daher das Risiko eines postoperativen Delirs steigen (71).

Um das Entzugssyndrom als Störfaktor für ein Delir auszuschließen sowie einer durch den Entzug entstehenden Transmitterimbalance, die möglicherweise zum Delir führt, entgegenzuwirken, wurde in einigen Studien bereits der Einsatz einer Nikotin-Ersatztherapie untersucht (85, 95-97), allerdings mit konträren Ergebnissen.

In einer Arbeit von Mayer SA et al. wurde berichtet, dass Patienten mit hochgradiger Nikotinabhängigkeit besonders von einem 21mg-Nikotinpflaster profitierten und die Symptome des Delirs innerhalb von sechs Stunden rückläufig waren (85).

Cartin-Ceba et al. bspw. verwendeten in ihrer Observationsstudie bei 174 Patienten ein Nikotinpflaster, welches bereits präoperativ etabliert wurde (95). Hier kam es vor allem in der Gruppe der Patienten mit Nikotinpflaster – im Gegensatz zur Kontrollgruppe – vermehrt zu Agitation und zu einem erhöhten Bedarf an Psychopharmaka. Darüber hinaus beschrieben Cartin-Ceba et al. ein paradox erhöhtes Auftreten eines Delirs in der Interventionsgruppe bei gleichzeitig vermindertem Einsatz von Haloperidol als Neuroleptikum zur kurzfristigen Behandlung eines Delirs (95). Fraglich bei dieser Beobachtung bleibt jedoch, ob die Behandlung mit einem Nikotinpflaster das Delir ausgelöst hat, was gegen die These eines Nikotinentzugs als Auslöser eines Delirs spräche oder ob das Auftreten eines Delirs den Einsatz des Nikotinplasters wahrscheinlicher macht (95). Anzumerken ist hierzu allerdings, dass sich in der Interventionsgruppe Patienten befanden, die mehr Nikotin konsumierten als die Patienten in der Kontrollgruppe. Somit bleibt ungeklärt, ob die Dosierung des Nikotinplasters ausreichend war, um den Entzug und damit ein Delir zu verhindern (95).

In vorangegangenen Studien konnte jedoch bereits ein positiver Effekt der transdermalen Nikotinapplikation festgestellt werden (79, 85, 98). Hinsichtlich des Entzugs, der abrupten Abstinenz und deren Therapie ist also weitere Forschung vonnöten, um vor allem den genauen pathophysiologischen Einfluss des Nikotins besser zu verstehen.

#### 4.5 Methodenkritik

Die Patienten des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs hatten sich einem hepatochirurgischen Eingriff am Campus Virchow-Klinikum der Charité Berlin unterzogen. Hier wurden sie nach standardisierten anästhesiologischen und chirurgischen Verfahrensprotokollen behandelt. So konnten gleichmäßige Voraussetzungen für alle geschaffen und sichergestellt werden.

Der Einschluss der Patienten in die PHYDELIO-Studie erfolgte nach festen Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschn. 2.2.1) durch die Studienärzte der Klinik für Anästhesiologie der Charité Campus Virchow-Klinikum und Mitte. Auf diese Weise konnte ein homogenes Patientenkollektiv erzielt werden, indem Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, immunkompromittierte Patienten im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen oder medizinischer Behandlung, psychiatrisch oder anders mental Erkrankte nicht in die PHYDELIO-Studie eingeschlossen wurden. Auch Patienten mit beeinträchtigtem Hör- und Sehvermögen oder sprachlichen Barrieren wurden ausgeschlossen. Obwohl die mit der Studie befassten Ärzte und Doktoranden vor Beginn der Studie in der Durchführung des Delir-Screenings geschult wurden, unterliegt die Diagnose eines postoperativen Delirs letztlich der Einschätzung des Untersuchers. Ein solcher Einfluss wurde jedoch durch die vorangegangene Schulung und die Verwendung standardisierter Messinstrumente sowie durch mehrzeitige Screenings auf ein Minimum reduziert.

Aufgrund der Datenerhebung mithilfe eines an den FTNA angelehnten Fragebogens konnte dieser nicht standardisiert ausgewertet werden. Dennoch ließen sich aus den erhobenen Daten Punktwerte für den HSI bilden und so ebenfalls gültige Aussagen zum Grad der Abhängigkeit der Raucher treffen (51, 52, 99). Allerdings handelte es sich bei beiden Verfahren um Selbstauskünfte im Rahmen eines anonymisierten Fragebogens, sodass die Nikotinbelastung nicht mit letzter Sicherheit überprüft werden konnte. Zur objektiveren Beurteilung der Nikotinbelastung könnte in künftigen Studien Cotinin, ein Hauptmetabolit des Nikotins, als gut messbarer Marker verwendet werden (100, 101).

Das Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern, bzw. Nikotinkonsumenten zu Nikotinabstinenten der Studie spiegelt annähernd die Prävalenz in der deutschen Bevölkerung wider. Diese lag laut Statistischem Bundesamt zum letzten Mikrozensus 2017 bei 24,2 %, die der Studie bei 18,8 % (43). Somit ist eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die

Allgemeinbevölkerung gegeben. Das breite Konfidenzintervall ist höchstwahrscheinlich auf die etwas geringere Gruppengröße zurückzuführen.

Die Unterteilung der Raucher in die drei Subkategorien des HSI führte zu geringeren Fallzahlen in der weiteren Untersuchung. Die Unterschiede zwischen den Gruppen in der univariaten Analyse sowie auch die Ergebnisse der Regressionsanalyse, sollten daher unter Vorbehalt betrachtet werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Hier sollte die weitere Forschung mit höheren Fallzahlen ansetzen, um die Validität der Daten sicherzustellen und eine genauere Aussage über den Einfluss der Nikotinabhängigkeit auf die Entwicklung eines Delirs treffen zu können.

## 5 Fazit und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und der Entwicklung eines postoperativen Delirs bei Patienten mit Leberteilresektion zu untersuchen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Nikotinkonsum einen unabhängigen Prädiktor für das postoperative Delir darstellt. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten einiger vorangegangener Studien. Somit ist es von größter Bedeutung, den Mechanismus für die Entstehung des Delirs besser zu verstehen, um diesen beeinflussbaren Faktor präoperativ erkennen und adäquate Präventionsmaßnahmen rechtzeitig etablieren zu können (37, 62, 71, 72, 77). Hierbei sollte geklärt werden, welche Art der Prävention am zielführendsten ist.

Die vorliegende Arbeit ist nach derzeitigem Kenntnisstand die Einzige, die sich ausschließlich mit dem Risikofaktor Nikotinkonsum für ein postoperatives Delir bei Patienten mit Leberteilresektion – unabhängig von der führenden Diagnose – befasst und zur besseren Vergleichbarkeit für die Diagnostik den als Goldstandard anzusehenden DSM-IV verwendet (45). Damit wird die weitere Untersuchung des Risikofaktors Nikotinkonsum zu einer wichtigen Herausforderung für die Forschung.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die in anderen Studien angesprochene Vermutung bezüglich des pathophysiologischen Einflusses des Nikotins. In den meisten Studien wurde angenommen, dass der abrupte Entzug zu einer Transmitterimbalance im Gehirn führte, die sich wiederum auf die Entwicklung des Delirs verstärkend auswirkte (23, 89-91). Auch in der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des abrupten Entzugs untersucht, wobei die Ergebnisse den Resultaten anderer Studien gleichen.

Weiter wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss des Grades der Nikotinabhängigkeit auf die Entwicklung eines Delirs mithilfe des HSI geprüft. Auch wenn sich hierbei aufgrund der geringen Fallzahl keine fundierte Aussage zur Bedeutung des Abhängigkeitsgrades treffen ließ, erscheint es wichtig, diesen Zusammenhang in künftigen Studien – auch unter dem Gesichtspunkt der Objektivierung – weiter zu untersuchen.

Zu möglichen Präventionsmaßnahmen konstatierten Møller et al. zwar, dass die Applikation von Nikotinplastern keinen präventiven Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs habe (96), dennoch erscheint es angebracht, hier weitere Verabreichungsschemata bzw. die Verabreichung eines anderen Nikotinersatzes zu erforschen und darüber hinaus die Wirkung bei weiteren Patientengruppen zu überprüfen (89). Im Gegensatz zu Møller et al. konnten Mayer SA et al. in einigen Fällen einen Rückgang der Delir-Symptome bei starken Rauchern bereits sechs Stunden nach Applikation eines 21 mg-Nikotinplasters feststellen (85). Seither wird auf der neurologischen Intensivstation des Columbia-Presbyterian Medical Centers bei Patienten, die mehr als zehn Zigaretten pro Tag konsumierten, standardmäßig und mit zufriedenstellendem Erfolg ein 21 mg-Nikotinplaster zur Prävention eines Delirs eingesetzt (85).

Als weitere Möglichkeit der Prävention wäre die frühzeitige Feststellung des Raucherstatus verbunden mit dem Angebot eines begleiteten Entzugs einige Wochen präoperativ denkbar (96). Møller et al. berichteten in einer Studie aus dem Jahre 2002 mit Patienten mit elektiver Hüft-/Knie-Operation von einer Verbesserung der postoperativen Komplikationen – u.a. bei der Entwicklung eines Delirs –, nachdem die Patienten sechs bis acht Wochen vor der Operation aufgehört hätten zu rauchen (96).

Wichtig ist jedoch vor allem auch, die möglichen Langzeitfolgen des Nikotinkonsums im Zusammenhang mit der Entwicklung eines postoperativen Delirs weiter zu erforschen. Hierzu konnte aufgrund der Datenlage in dieser Arbeit keine Untersuchung erfolgen. Benoit et al. berichteten allerdings von einem Zusammenhang zwischen pack years und der Entwicklung eines Delirs (17). Dies legt die Vermutung nahe, dass nicht nur ein abrupter Nikotinentzug, sondern auch die durch das Rauchen verursachten physischen Veränderungen, wie bspw. mikrovaskuläre Schädigungen und vermehrte atherosklerotische Veränderungen (89), die Entwicklung eines Delirs beeinflussen können. Allerdings sind diese Veränderungen Zeichen eines chronischen Nikotinkonsums und damit schwerer zu beeinflussen und in die Delir-Prävention einzubeziehen (89). Zusätzliche Kenntnisse darüber wären jedoch von Nutzen, um der erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Delirs medikamentös oder anderweitig entgegenzuwirken.

Angesichts der zunehmenden Verwendung von Vaporisatoren sollten auch Vergleichsstudien zum Zigarettenkonsum und zur Vaporisator-Nutzung durchgeführt werden, um so den neurotoxischen Effekt, der in den meisten bisherigen Studien als Auslöser eines

Delirs genannt wurde, gegenüber mikrovaskulären Schädigungen als Ursache abgrenzen. In Vaporisatoren befindet sich ein zu erhitzendes Aerosol, sodass die Konsumenten Nikotin, jedoch keine Brennstoffe des Tabaks einatmen.

Die Frage, inwieweit für Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Operation Nikotin konsumierten, ein höheres Risiko besteht, ein postoperatives Delir – vor allem im Hinblick auf einen abrupten Entzug – zu entwickeln, konnte in dieser Arbeit geklärt und mit einem signifikanten Ergebnis beantwortet werden. D.h., das Risiko, ein postoperatives Delir zu entwickeln, muss für Patienten, die bis zum Tag der geplanten Operation Nikotin konsumiert haben, höher eingeschätzt werden als für nikotinabstinente Patienten, sodass eine entsprechende Delir-Therapie bzw. -Prävention geplant werden sollte.

Weiter lassen die Ergebnisse der Arbeit vermuten, dass der Einsatz des Acetylcholin-Esterase-Hemmers Physostigmin keinen Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs im Sinne einer verminderten Entzugssymptomatik bei Nikotinkonsumenten hat. In künftigen Studien sollte jedoch der Nikotinkonsum als Risikofaktor bei Patienten überprüft werden, die kein Physostigmin erhielten. Dies könnte zur weiteren Objektivierung der Ergebnisse beitragen, da eine Wechselwirkung letztlich in dieser Arbeit nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte.

Die Frage nach dem Einfluss des Abhängigkeitsgrades auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs konnte in der vorliegenden Studie nicht abschließend beantwortet werden. Zur weiteren Klärung dieser wichtigen Frage sind Untersuchungen mit größeren Fallzahlen erforderlich. Darüber hinaus sollten im Hinblick auf eine breitere Anwendbarkeit der Ergebnisse nicht nur die Daten zu Rauchgewohnheiten analysiert, sondern auch objektivere Messverfahren zum Nikotingebrauch in den Studien eingesetzt werden. Hierzu könnte sich z.B. die quantitative Bestimmung des Cotinins als Abbauprodukt des Nikotins im Urin eignen (84, 100, 101).

## 6 Literaturverzeichnis

1. Inouye SK. Delirium in Older Persons. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(11):1157-65.
2. Gallinat J, Moller H, Moser RL, Hegerl U. Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment. *Anaesthesist*. 1999;48(8):507-18.
3. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme: Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information DIMDI; 2016 <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/>.
4. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Primary Care Version (DSM-IV-PC)*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1995.
5. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-22.
6. Bin Abd Razak HR, Yung WY. Postoperative Delirium in Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2015;30(8):1414-7.
7. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*. 2012;367.
8. Lutz A, Heymann A, Radtke FM, Spies CD. If delirium is not monitored it will often be not detected. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45(2):106-11.
9. Haupt M. Diagnostik und Therapie des Delirs - nicht durch Alkohol oder durch sonstige psychotrope Substanzen bedingt. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York; 2006 20.01.2006.
10. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Sr., Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg*. 2002;94(6):1628-32, table of contents.

11. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care*. 2005;9(4):R375-81.
12. Olin K, Eriksdotter-Jonhagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92(12):1559-64.
13. Leslie DL, Zhang Y, Holford TR, Bogardus ST, Leo-Summers LS, Inouye SK. Premature death associated with delirium at 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1657-62.
14. McAvay GJ, Van Ness PH, Bogardus ST, Jr., Zhang Y, Leslie DL, Leo-Summers LS, Inouye SK. Older adults discharged from the hospital with delirium: 1-year outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(8):1245-50.
15. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(4):221-7.
16. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703-10.
17. Benoit AG, Campbell BI, Tanner JR, Staley JD, Wallbridge HR, Biehl DR, Bradley BD, Louridas G, Guzman RP, Fromm RA. Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. *J Vasc Surg*. 2005;42(5):884-90.
18. O'Keeffe ST, Ni Chonchubhair A. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth*. 1994;73(5):673-87.
19. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg*. 2011;146(3):295-300.
20. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Forstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):26-31.

21. Schmitt T-K, Pajonk F-G. Postoperatives Delir beim Intensivpatienten. *Der Anaesthesist*. 2008;57(4):403.
22. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):393-400.
23. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(12):1190-222.
24. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: a symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med*. 1999;106(5):565-73.
25. Cascella M, Muzio MR, Bimonte S, Cuomo A, Jakobsson JG. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: updates in pathophysiology, potential translational approaches to clinical practice and further research perspectives. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(2):246-60.
26. Wesch C, Massarotto P, Schubert M. Effective nursing prevention of delirium. *Krankenpfl Soins Infirm*. 2010;103(3):26-7.
27. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, Dittus R, Ely EW. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(10):1726-31.
28. Esser W. Der delirante Patient [Präsentation]. Klinikum Karlsruhe 2010  
[http://www.klinikum-karlsruhe.com/fileadmin/Medien/Kliniken\\_und\\_Medizinische\\_Zentren/Chirurgische\\_Kliniken/Klinik\\_fuer\\_Anaesthesie\\_und\\_Intensivmedizin/Delirante%20Syndrome2010%20ppt.pdf](http://www.klinikum-karlsruhe.com/fileadmin/Medien/Kliniken_und_Medizinische_Zentren/Chirurgische_Kliniken/Klinik_fuer_Anaesthesie_und_Intensivmedizin/Delirante%20Syndrome2010%20ppt.pdf).
29. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ, Inouye SK. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*. 2008;63(9):941-7.
30. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM, Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2467-73.

31. S-3 Leitlinie Analgesie, Sedierung, und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015).
32. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(4):368-75.
33. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370-9.
34. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):859-64.
35. Otter H, Martin J, Basell K, von Heymann C, Hein OV, Bollert P, Jansch P, Behnisch I, Wernecke KD, Konertz W, Loening S, Blohmer JU, Spies C. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):150-8.
36. Williams MA. Delirium/acute confusional states: evaluation devices in nursing. *Int Psychogeriatr.* 1991;3(2):301-8.
37. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):66-73.
38. Flinn DR, Diehl KM, Seyfried LS, Malani PN. Prevention, diagnosis, and management of postoperative delirium in older adults. *J Am Coll Surg.* 2009;209(2):261-8; quiz 94.
39. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(10):1578-89.
40. van Munster BC, de Rooij SE. Delirium: a synthesis of current knowledge. *Clin Med (Lond).* 2014;14(5):548.
41. Stachon P, Kaier K, Zirlik A, Reinohl J, Heidt T, Bothe W, Hehn P, Zehender M, Bode C, von Zur Muhlen C. Risk factors and outcome of postoperative delirium after transcatheter aortic valve replacement. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(9):756-62.

42. World Health Organization (WHO). Tobacco- Fact sheet 2017  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>.
43. Statistisches Bundesamt, Mikrozensus 2017  
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-rauchverhalten.html>.
44. Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3):R77.
45. Yoshimura Y, Kubo S, Shirata K, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Kinoshita H. Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2004;28(10):982-6.
46. Spies CD, Knaak C, Mertens M, Brockhaus WR, Shadenok A, Wiebach J, Kunzmann K, Feldheiser A, Pratschke J, Muller O, Kipping V, Fabian M, Abels W, Borchers F, Akyuz L, Ely EW, Wernecke KD, Menon DK, Piper SK. Physostigmine for prevention of postoperative delirium and long-term cognitive dysfunction in liver surgery: A double-blinded randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2021.
47. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
48. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
49. Prüfplan Phydelio-Studie. Virchow-Klinikum CUBKfAmSoIC, editor. 2009.
50. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-27.
51. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Rickert W, Robinson J. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict*. 1989;84(7):791-9.
52. Kozlowski LT, Porter CQ, Orleans CT, Pope MA, Heatherton T. Predicting smoking cessation with self-reported measures of nicotine dependence: FTQ, FTND, and HSI. *Drug Alcohol Depend*. 1994;34(3):211-6.

53. Schumann A, Rumpf, H.-J., Meyer C., Hapke U., and John U. Deutsche Version des Fagerström-Test for Nicotine Dependence (FTND) (FTND-d) und des Heaviness of Smoking Index (HSI) (HSI-d). Mannheim: Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen: A. Glöckner-Rist & H.Küfner; 2002.
54. C. Meyer H-JR, U. Hapke, H. Dilling, U. John. Lebenszeitprävalenz psychischer Störungen in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung. *Der Nervenarzt*. 2000(7/2000).
55. Anesthesiologists ASo. ASA. New classification of physical status. 1963.
56. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Guidelines for therapy of chronic heart failure. *Z Kardiol*. 2005;94(8):488-509.
57. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
58. Suchtforschungsverbund Baden Württemberg UF. Audit Fragebogen KV Berlin; [https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/strukturv\\_fruehbehandlung/alkohol\\_audit\\_auswertung.pdf](https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/strukturv_fruehbehandlung/alkohol_audit_auswertung.pdf).
59. Visser L, Prent A, van der Laan MJ, van Leeuwen BL, Izaks GJ, Zeebregts CJ, Pol RA. Predicting postoperative delirium after vascular surgical procedures. *J Vasc Surg*. 2015;62(1):183-9.
60. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57-71.
61. O'Keeffe ST. Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):380-5.
62. Bohner H, Hummel TC, Habel U, Miller C, Reinbott S, Yang Q, Gabriel A, Friedrichs R, Muller EE, Ohmann C, Sandmann W, Schneider F. Predicting delirium after vascular surgery: a model based on pre- and intraoperative data. *Ann Surg*. 2003;238(1):149-56.
63. Park SA, Tomimaru Y, Shibata A, Miyagawa S, Noguchi K, Dono K. Incidence and Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients After Hepatectomy. *World J Surg*. 2017;41(11):2847-53.

64. Audrain-McGovern J, Benowitz NL. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(1):164-8.
65. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
66. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(7):703-8.
67. Cui XP, Jing ZZ, Song JF, Zhang P. A retrospective study on risk factors associated with postoperative delirium in elderly patients with spinal operation. *Zhongguo Gu Shang.* 2019;32(6):549-54.
68. Williams-Russo P, Urquhart BL, Sharrock NE, Charlson ME. Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(8):759-67.
69. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, Henderson WG, Maynard C, Hawn MT, Tonnesen H, Hughes G, Beste LA, Harris AH, Hawkins EJ, Houston TK, Kivlahan DR. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med.* 2011;26(2):162-9.
70. Lim TS, Lee JS, Yoon JH, Moon SY, Joo IS, Huh K, Hong JM. Cigarette smoking is an independent risk factor for post-stroke delirium. *BMC Neurol.* 2017;17(1):56.
71. Santos FS, Velasco IT, Fraguas R, Jr. Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery. *Int Psychogeriatr.* 2004;16(2):175-93.
72. Roggenbach J, Klamann M, von Haken R, Bruckner T, Karck M, Hofer S. Sleep-disordered breathing is a risk factor for delirium after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(5):477.
73. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1297-304.
74. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291(14):1753-62.

75. Rudolph JL, Jones RN, Rasmussen LS, Silverstein JH, Inouye SK, Marcantonio ER. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *Am J Med.* 2007;120(9):807-13.
76. Chang YL, Tsai YF, Lin PJ, Chen MC, Liu CY. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2008;17(6):567-75.
77. Mardani D, Bigdelian H. Predictors and clinical outcomes of postoperative delirium after administration of dexamethasone in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Int J Prev Med.* 2012;3(6):420-7.
78. Mardani D, Bigdelian H. Prophylaxis of dexamethasone protects patients from further post-operative delirium after cardiac surgery: A randomized trial. *J Res Med Sci.* 2013;18(2):137-43.
79. Gallagher R. Nicotine withdrawal as an etiologic factor in delirium. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16(2):76-7.
80. Tei M, Wakasugi M, Kishi K, Tanemura M, Akamatsu H. Incidence and risk factors of postoperative delirium in elderly patients who underwent laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(1):67-73.
81. Takeuchi M, Takeuchi H, Fujisawa D, Miyajima K, Yoshimura K, Hashiguchi S, Ozawa S, Ando N, Shirahase J, Kitagawa Y, Mimura M. Incidence and risk factors of postoperative delirium in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(12):3963-70.
82. Chen YL, Lin HC, Lin KH, Lin LS, Hsieh CE, Ko CJ, Hung YJ, Lin PY. Low hemoglobin level is associated with the development of delirium after hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119199.
83. Xue P, Wu Z, Wang K, Tu C, Wang X. Incidence and risk factors of postoperative delirium in elderly patients undergoing transurethral resection of prostate: a prospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:137-42.
84. Lucidarme O, Seguin A, Daubin C, Ramakers M, Terzi N, Beck P, Charbonneau P, du Cheyron D. Nicotine withdrawal and agitation in ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2010;14(2):R58.

85. Mayer SA, Chong JY, Ridgway E, Min KC, Commichau C, Bernardini GL. Delirium from nicotine withdrawal in neuro-ICU patients. *Neurology*. 2001;57(3):551-3.
86. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(4):210-20.
87. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(7):764-72.
88. Hessler JB, Bronner M, Etgen T, Gotzler O, Forstl H, Poppert H, Sander D, Bickel H. Smoking increases the risk of delirium for older inpatients: a prospective population-based study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(4):360-4.
89. Hsieh SJ, Shum M, Lee AN, Hasselmark F, Gong MN. Cigarette smoking as a risk factor for delirium in hospitalized and intensive care unit patients. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(5):496-503.
90. Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res*. 2000;2(1):19-37.
91. Jasinska AJ, Zorick T, Brody AL, Stein EA. Dual role of nicotine in addiction and cognition: a review of neuroimaging studies in humans. *Neuropharmacology*. 2014;84:111-22.
92. Mohamed TS, Jayakar SS, Hamouda AK. Orthosteric and Allosteric Ligands of Nicotinic Acetylcholine Receptors for Smoking Cessation. *Front Mol Neurosci*. 2015;8:71.
93. Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001;49(3):258-67.
94. Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, Ohl L, Ni L, Koeppe RA, Cross DJ, Zubieta J. Effects of nicotine on regional cerebral glucose metabolism in awake resting tobacco smokers. *Neuroscience*. 2000;101(2):277-82.
95. Cartin-Ceba R, Warner DO, Hays JT, Afessa B. Nicotine replacement therapy in critically ill patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1635-40.

96. Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;359(9301):114-7.
97. Tran-Van D, Herve Y, Labadie P, Deroudilhe G, Avargues P. Restlessness in intensive care unit: think to the nicotinic withdrawal syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23(6):604-6.
98. Klein M, Payaslian S, Gomez J, Prigioni A. Acute confusional syndrome due to acute nicotine withdrawal. *Medicina (B Aires)*. 2002;62(4):335-6.
99. Lim KH, Idzwan MF, Sumarni MG, Kee CC, Amal NM, Lim KK, Gurpreet K. Heaviness of smoking index, number of cigarettes smoked and the Fagerstrom test for nicotine dependence among adult male Malaysians. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(1):343-6.
100. Rubinstein ML, Thompson PJ, Benowitz NL, Shiffman S, Moscicki AB. Cotinine levels in relation to smoking behavior and addiction in young adolescent smokers. *Nicotine Tob Res*. 2007;9(1):129-35.
101. Kalra R, Singh SP, Pena-Philippides JC, Langley RJ, Razani-Boroujerdi S, Sopor ML. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11(3):563-8.
102. Laux T, Kawach HH. *Die Anästhesieambulanz*. MvV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsges. 2006.

## 7 Anhang

### Inhaltsverzeichnis

Anlage I	Klassifikation nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, der American Psychiatric Association).....	59
Anlage II	Klassifikation nach Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale).....	60
Anlage III	Klassifikation nach CAM-CU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit).....	61
Anlage IV	Klassifikation nach ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist).....	62
Anlage V	Klassifikation nach DRS (Delirium Rating Scale).....	63
Anlage VI	Klassifikation nach DDS (Delirium Detection Score).....	64
Anlage VII	Fragen zum Nikotinkonsum nach Fagerström (FTNA).....	65
Anlage VIII	Klassifikation nach ASA (American Society of Anesthesiologists) mit Beispielen nach Laux .....	66
Anlage IX	Klassifikation nach NYHA (New York Heart Association) mit Beispielen nach Hoppe et al. ....	67
Anlage X	Charlson Komorbiditätsindex .....	68
Anlage XI	Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) .....	69

**Anlage I - Klassifikation nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, der American Psychiatric Association) (4)**

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

**Anlage II - Klassifikation nach Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale) (32)**

Symptome		Symptombewertung		
<b>1</b>	<b>Desorientierung</b> Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Unangemessenes Verhalten</b> Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person: z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch, aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist etc.	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Unangemessene Kommunikation</b> Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>4</b>	<b>Illusionen / Halluzinationen</b> Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>5</b>	<b>Psychomotorische Retardierung</b> Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität / Äußerung, z.B., wenn der Patient angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Delir</b>		<b>≥ 2 ja</b>		<b>&lt; 2 nein</b>

### Anlage III - Klassifikation nach CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) (33)

<b>1. akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf</b>		<b>positiv bei einer 'ja'-Antwort</b>	
<b>A</b>	Hat sich der mentale Status verändert? (Baseline zuerst definieren)		
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
<b>oder</b>			
<b>B</b>	Zeigten sich wechselnde mentale Zustände in den letzten 24 h im Sinne eines veränderten RASS, GCS oder DDS		
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
<b>2. Unaufmerksamkeit</b>		<b>positiv bei &gt; 2 falschen Antworten</b>	
<b>A</b>	Vorlesen einer Buchstabenreihe (S A V E A H A A R T), der Patient soll bei 'A' die Hand drücken ('Minuspunkt' bei nicht oder falsch Drücken)		
	<input type="checkbox"/> > 2 Minuspunkte	<input type="checkbox"/> ≤ 2 Minuspunkte	
<b>oder</b>			
<b>B</b>	Zeigen von 5 Bildern (je 3 sec.), dann Zeigen von diesen 5 und 5 anderen. Der Patient soll die ersten Bilder wiedererkennen		
	<input type="checkbox"/> > 2 falsche Antworten	<input type="checkbox"/> ≤ 2 falsche Antworten	
<b>3. Unorganisiertes Denken</b>		<b>positiv bei ≥ 2 falschen Antworten</b>	
<b>A</b>	1. Schwimmt ein Stein auf Wasser? 2. Schwimmen Fische im See? 3. Wiegt 1 Kilo mehr als 2 Kilo? 4. Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen?		
	<input type="checkbox"/> > 2 falsche Antworten	<input type="checkbox"/> ≤ 2 falsche Antworten	
<b>oder</b>			
<b>B</b>	Aufforderung: „Halten Sie X Finger hoch“ – „Nun dasselbe mit der anderen Hand“ (dabei Zahl nicht wiederholen)		
	<input type="checkbox"/> ≥ 2 falsch	<input type="checkbox"/> < 2 falsch	
<b>4. Veränderte Bewusstseinslage</b>		<b>positiv, wenn RASS nicht = 0</b>	
<input type="checkbox"/>	RASS ungleich 0	<input type="checkbox"/>	RASS = 0
<b>Wenn 1 + 2 und entweder 3 oder 4 positiv sind, hat der Patient ein Delirium</b>			

## Anlage IV - Klassifikation nach ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) (34)

<b>1. Veränderte Bewusstseinslage:</b>	
A) Keine Reaktion oder B) Die Notwendigkeit einer starken Stimulation, um irgendeine Reaktion zu erhalten, bedeutet, dass eine schwere Veränderung der Bewusstseinslage vorliegt, welche eine Bewertung unmöglich macht. Befindet sich der Patient die meiste Zeit der Untersuchungsperiode im Koma (A) oder im Stupor (B), so wird ein Strich eingetragen (-) und für die Untersuchungsperiode wird keine weitere Bewertung vorgenommen. C) Ist der Patient schläfrig oder reagiert nur bei milder bis mittelstarker Stimulation, wird dies als eine veränderte Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet. D) Wache oder leicht erweckbare Patienten werden als normal betrachtet und mit 0 Punkten bewertet. E) Übererregbarkeit wird als eine nicht normale Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet.	0 / (-) / 1
<b>2. Unaufmerksamkeit:</b>	
Schwierigkeiten, einem Gespräch oder Anweisungen zu folgen. Durch äußere Reize leicht ablenkbar. Schwierigkeit, sich auf unterschiedliche Dinge zu konzentrieren. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	0 / 1
<b>3. Desorientierung:</b>	
Ein offensichtlicher Fehler, der entweder Zeit, Ort oder Person betrifft, wird mit 1 Punkt bewertet.	0 / 1
<b>4. Halluzination, Wahnvorstellung oder Psychose:</b>	
Eindeutige klinische Manifestation von Halluzination oder Verhalten, welches wahrscheinlich auf einer Halluzination (z.B. der Versuch, einen nicht existierenden Gegenstand zu fangen) oder Wahnvorstellung beruht. Verken- nung der Wirklichkeit. Tritt eines dieser Symptome auf, wird dies mit 1 Punkt bewertet.	0 / 1
<b>5. Psychomotorische Erregung oder Retardierung:</b>	
Hyperaktivität, welche die Verabreichung eines zusätzlichen Sedativums oder die Verwendung von Fixiermitteln erfordert, um den Patienten vor sich selber oder anderen zu schützen (z.B. das Entfernen eines Venenkatheters, das Schlagen des Personals). Hypoaktivität oder klinisch erkennbare psychomotorische Verlangsamung. Tritt eines dieser Symptome auf, wird dies mit 1 Punkt bewertet.	0 / 1
<b>6. Unangemessene Sprechweise/Sprache oder Gemütszustand:</b>	
Unangemessene, unorganisierte oder unzusammenhängende Sprechweise. Im Verhältnis zu bestimmten Geschehnissen und Situationen unangemessene Gefühlsregung. Tritt eines dieser Symptome auf, wird dies mit 1 Punkt bewertet.	0 / 1
<b>7. Störung des Schlaf-(Wach)rhythmus:</b>	
Weniger als 4 h Schlaf oder häufiges Aufwachen in der Nacht (das beinhaltet nicht Erwachen, das durch das medizinische Personal oder durch eine laute Umgebung verursacht wurde). Die meiste Zeit schlafend. Tritt eines dieser Symptome auf, wird dies mit 1 Punkt bewertet.	0 / 1
<b>8. Wechselnde Symptomatik:</b>	
Fluktuation des Auftretens eines der Merkmale oder Symptome über 24 h (z.B. von einer Schicht zu einer anderen) wird mit 1 Punkt bewertet.	0 / 1
<b>Punkte gesamt:</b>	
0 Pkt. = kein Delir / 1 bis 3 Pkt. = V. a. subsyndromales Delir / ≥ 4 Pkt. = Delir	

## Anlage V - Klassifikation nach DRS (Delirium Rating Scale) (34)

Merkmal	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
<b>Akuität des Beginns</b>	Keine Veränderung	Gradueller Beginn über Monate	Akuter Wandel über einen Monat	Abrupter Verhaltenswandel in 1-3 Tagen	./.
<b>Perzeptuelle Störungen</b>	Nicht vorhanden	Despersonalisation, Derealisation	Visuelle Illusionen, auch Makropsie oder Mikropsie, etc.	Ausgeprägter Realitätsverlust, z.B. Unfähigkeit, zwischen Traum und Realität zu unterscheiden	./.
<b>Halluzinationen</b>	Nicht vorhanden	Akustische	Visuelle	Taktile, olfaktorische, gustatorische	./.
<b>Wahn</b>	Nicht vorhanden	Systematisiert und lange persistent	Neu – ohne primäre vorbestehende psychiatrische Erkrankung	Nicht gut umschriebene Wahngedanken, transiente Wahneinfälle, kaum zusammenhängend, oft als Reaktion auf Wahrnehmungsstörungen	./.
<b>Hypo- oder hyperaktives Verhalten</b>	Keine Verlangsamung oder Agitation	Milde Ruhelosigkeit, leichte Zitterigkeit oder Ängstlichkeit	Mittlere Agitation oder Verlangsamung	Schwere Agitation, evtl. Aggressivität oder deutlich Zurückgezogenheit (nicht Depression, Schizophrenie)	./.
<b>Störung kognitiver Leistungen</b>	Keine Störung über prämorbidem Niveau hinaus	Sehr milde Störung, die auf Unaufmerksamkeit zurückgeführt werden kann	Störung vorwiegend in einem Bereich, z.B. Gedächtnis	Deutliche kognitive Störung in vielen Bereichen: Desorientierung zu Zeit und Raum, Informationsaufnahme/Wiedergabe aus dem Gedächtnis sowie Konzentration gestört	Schwere kognitive Störung, Konfabulation, Desorientiertheit zur Person, Testunfähigkeit
<b>ZNS-Störung</b>	Nicht vorhanden	ZNS-Störung, die Hirnleistung beeinträchtigen kann	Spezifische ZNS Störung mit zeitlichem Bezug zur hirnorganischen Symptomatik	./.	./.
<b>Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und des Bewusstseins</b>	Nicht vorhanden, aufmerksam und wach, keine Schlafstörung	Gelegentliche Tagesschläfrigkeit, milde Schlafstörung, evtl. Alpträume	Häufiges Einnicken, nächtliche Schlaflosigkeit	Permanente Benommenheit bzw. Müdigkeit, Schläfrigkeit während Interview, keine Selbstkontrolle der Wachheit	Abdriften in soporöse/komatöse bzw. fraglich stuporöse Phasen
<b>Emotionale Störung</b>	Nicht vorhanden	Leichte Schwankungen des Affekts ohne Selbstkontrolle	Deutliche unangemessene Stimmungswechsel (Furcht, Ärger, Weinen etc.), emotionale Labilität	Schwere Disinhibition der Emotionen, Affektinkontinenz, (Wutausbrüche, unkontrolliertes unangebrachtes Lachen, Weinen etc.)	./.
<b>Fluktuation im Tagesrhythmus</b>	Am Tage stabile Symptomatik	./.	Nächtliche Verschlechterung	./.	Über 24 h fluktuierende Intensität der Symptomatik

≤ 11 Punkte = kein Delir / 12-17 Punkte = leichtes Delir / ≥ 28 Punkte = schweres Delir

**Anlage VI - Klassifikation nach DDS (Delirium Detection Score) (35)**

Item	Beschreibung	Punkte
<b>Orientierung</b>	Orientiert zu allen Qualitäten, Fähigkeit zur Konzentration	<b>0 / 1</b>
	Nicht sicher orientiert zu Ort/Zeit, Unfähigkeit zur Konzentration	<b>4</b>
	Nicht orientiert zu Ort und/oder Zeit	<b>7</b>
	Nicht orientiert zu Ort, Zeit und Person	<b>7</b>
<b>Halluzinationen</b>	Normale Aktivität	<b>0</b>
	Gelegentlich leichte Halluzinationen	<b>1</b>
	Permanent leichte Halluzinationen	<b>4</b>
	Permanent schwere Halluzinationen	<b>7</b>
<b>Agitiertheit</b>	Normale Aktivität	<b>0</b>
	Leicht gesteigerte Aktivität	<b>1</b>
	Moderate Unruhe	<b>4</b>
	Schwere Unruhe	<b>7</b>
<b>Angst</b>	Keine	<b>0</b>
	Gelegentlich leichte Angst	<b>1</b>
	Gelegentlich moderate Angst	<b>4</b>
	Panikattacken	<b>7</b>
<b>Schweißausbrüche</b>	Keine	<b>0</b>
	Meist unbemerkt, v.a. an den Händen	<b>1</b>
	Schweißperlen auf der Stirn	<b>4</b>
	Starkes Schwitzen	<b>7</b>

> 4 Punkte = Delir, 1-3 Punkte = subsyndromales Delir

## Anlage VII - Fragen zum Nikotinkonsum nach Fagerström FTNA (Fagerström Test für Nikotinabhängigkeit) (50)

Auch wenn im Weiteren nur von 'Zigaretten' gesprochen wird, sind damit ebenso 'Pfeifen', 'Zigarillos', 'Zigarren' etc. gemeint.		
1.	Wie schnell nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette?	<input type="checkbox"/> nach mehr als 60 Minuten (0 Punkte) <input type="checkbox"/> nach 31 bis 60 Minuten (1 Punkt) <input type="checkbox"/> nach 6 bis 30 Minuten (2 Punkte) <input type="checkbox"/> innerhalb von 5 Minuten (3 Punkte)
2.	Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist, das Rauchen zu unterlassen?	<input type="checkbox"/> ja (1 Punkt) <input type="checkbox"/> nein (0 Punkte)
3.	Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?	<input type="checkbox"/> die erste am Morgen (1 Punkt) <input type="checkbox"/> andere (0 Punkte)
4.	Wie viele Zigaretten rauchen Sie im Allgemeinen pro Tag?	<input type="checkbox"/> bis 10 (0 Punkte) <input type="checkbox"/> 11 bis 20 (1 Punkt) <input type="checkbox"/> 21 bis 30 (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 31 und mehr (3 Punkte)
5.	Rauchen Sie am Morgen allgemein mehr als am Rest des Tages?	<input type="checkbox"/> ja (1 Punkt) <input type="checkbox"/> nein (0 Punkte)
6.	Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett sind?	<input type="checkbox"/> Ja (1 Punkt) <input type="checkbox"/> Nein (0 Punkte)

### Anlage VIII - Klassifikation nach ASA (American Society of Anesthesiologists) mit Beispielen nach Laux (55) (103)

		Beispiele möglicher Erkrankungen
<b>ASA I</b>	Gesunder Patient	keine organischen, physiologischen Einschränkungen; keine Zugehörigkeit zu extremer Altersgruppe
<b>ASA II</b>	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung	labile Hypertonie; Angina pectoris CCS I, Herzinsuffizienz NYHA I, Übergewicht
<b>ASA III</b>	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung	symptomatische Hypertonie, Angina pectoris CCS II; Herzinsuffizienz NYHA II; COPD mit klinischer Leistungseinschränkung, Diabetes mellitus mit Organeinschränkung, BMI > 35 kg/m <sup>2</sup>
<b>ASA IV</b>	Patient mit schwerster lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung	respiratorische oder Leber- oder Niereninsuffizienz; Angina pectoris CCS III und IV; Herzinsuffizienz NYHA III und IV
<b>ASA V</b>	Moribunder Patient, Lebenswahrscheinlichkeit gering, Tod ohne Operation wahrscheinlich	massive Lungenarterienembolie; schwerer septischer Schock, rupturiertes Aortenaneurysma
<b>ASA VI</b>	Hirntoter Patient zur Organtransplantation	

**Anlage IX - Klassifikation nach NYHA (New York Heart Association) mit Beispielen nach Hoppe et al. (56)**

<b>I</b>	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>II</b>	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>III</b>	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>IV</b>	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

**Anlage X - Charlson Komorbiditätsindex Index (49)**

<b>Krankheitsbild</b>	<b><u>Gewicht</u> (Punkte bei Vorliegen des Krankheitsbildes)</b>
<u>Herzinfarkt</u>	1
kongestives Herzversagen	1
periphere arterielle Verschlusskrankung	1
zerebrovaskuläre <u>Erkrankung</u>	1
<u>Demenz</u>	1
<u>chronische</u> Lungenerkrankung	1
<u>Kollagenose</u>	1
Ulkusleiden	1
milde <u>Lebererkrankung</u>	1
<u>Diabetes mellitus</u>	1
<u>Hemiplegie</u>	2
moderate bis schwere Nierenerkrankung	2
<u>Diabetes mellitus</u> mit Endorganschaden	2
<u>Tumor</u>	2
<u>Leukämie</u>	2
<u>Lymphom</u>	2
moderate bis schwere <u>Lebererkrankung</u>	3
metastierender <u>solider Tumor</u>	6
AIDS	6

Die Punkte werden zusammengezählt und ergeben einen Index, der das Mortalitätsrisiko beschreibt. Das Mortalitätsrisiko ist nach Punkten in 4 Gruppen eingeteilt: 0 Punkte, 1-2 Punkte, 3-4 Punkte, > 5 Punkte. Je nach Haupterkrankung und Schwere der Haupterkrankung ergeben sich für jede Gruppe verschiedene 1-Jahres-Überlebenswerte. So besteht bei schwerer Grunderkrankung und einem Komorbiditäts-Index >5 ein nahezu 100 %iges Risiko, innerhalb des nächsten Jahres zu versterben.

## Anlage XI - Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)- Screening zum Alkoholkonsum (52)

1.	Wie oft nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?	<input type="checkbox"/> nie (0 Punkte) <input type="checkbox"/> 1 x im Monat oder weniger (1 Punkt) <input type="checkbox"/> 2-4x im Monat (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 2-4 x in der Woche (3 Punkte) <input type="checkbox"/> 4 x oder mehr die Woche (4 Punkte)
2.	Wenn Sie alkoholische Getränke zu sich nehmen, wie viel trinken Sie dann typischerweise an einem Tag? <i>Ein Standardgetränk entspricht z.B. ca. 3 dl Bier (5 Vol.%), 1 dl Wein oder Sekt (23,5 Vol.%), 2 cl Schnaps (55 Vol.%) oder 4 cl Likör (30 Vol.%)</i>	<input type="checkbox"/> 1 oder 2 (0 Punkte) <input type="checkbox"/> 3 oder 4 (1 Punkt) <input type="checkbox"/> 5 oder 6 (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 7-9 (3 Punkte) <input type="checkbox"/> 10 oder mehr (4 Punkte)
3.	Wie oft trinken Sie 6 oder mehr Gläser Alkohol (= Standardgetränk) bei einer Gelegenheit?	<input type="checkbox"/> nie (0 Punkte) <input type="checkbox"/> weniger als 1 x im Monat (1 Punkt) <input type="checkbox"/> 1 x im Monat (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 1 x in der Woche (3 Punkte) <input type="checkbox"/> täglich oder fast täglich (4 Punkte)
4.	Wie oft haben Sie in den letzten 12 Monaten erlebt, dass Sie nicht mehr mit dem Trinken aufhören konnten, nachdem Sie einmal begonnen hatten?	<input type="checkbox"/> nie (0 Punkte) <input type="checkbox"/> weniger als 1 x im Monat (1 Punkt) <input type="checkbox"/> 1 x im Monat (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 1 x in der Woche (3 Punkte) <input type="checkbox"/> täglich oder fast täglich (4 Punkte)
5.	Wie oft passierte es in den letzten 12 Monaten, dass Sie wegen des Trinkens Erwartungen, die man an Sie in der Familie, im Freundeskreis und im Berufsleben hat, nicht mehr erfüllen konnten?	<input type="checkbox"/> nie (0 Punkte) <input type="checkbox"/> weniger als 1 x im Monat (1 Punkt) <input type="checkbox"/> 1 x im Monat (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 1 x in der Woche (3 Punkte) <input type="checkbox"/> täglich oder fast täglich (4 Punkte)
6.	Wie oft brauchten Sie während der letzten 12 Monate am Morgen ein alkoholisches Getränk, um sich nach einem Abend mit viel Alkoholgenuss wieder fit zu fühlen?	<input type="checkbox"/> nie (0 Punkte) <input type="checkbox"/> weniger als 1 x im Monat (1 Punkt) <input type="checkbox"/> 1 x im Monat (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 1 x in der Woche (3 Punkte) <input type="checkbox"/> täglich oder fast täglich (4 Punkte)
7.	Wie oft hatten Sie während der letzten 12 Monate wegen	<input type="checkbox"/> nie (0 Punkte) <input type="checkbox"/> weniger als 1 x im Monat (1 Punkt)

	Ihrer Trinkgewohnheiten Schuldgefühle oder Gewissensbisse?	<input type="checkbox"/> 1 x im Monat (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 1 x in der Woche (3 Punkte) <input type="checkbox"/> täglich oder fast täglich (4 Punkte)
8.	Wie oft haben Sie sich während der letzten 12 Monate nicht mehr an den vorangegangenen Abend erinnern können, weil Sie getrunken hatten?	<input type="checkbox"/> nie (0 Punkte) <input type="checkbox"/> weniger als 1 x im Monat (1 Punkt) <input type="checkbox"/> 1 x im Monat (2 Punkte) <input type="checkbox"/> 1 x in der Woche (3 Punkte) <input type="checkbox"/> täglich oder fast täglich (4 Punkte)
9.	Haben Sie sich oder eine andere Person unter Alkoholeinfluss schon einmal verletzt?	<input type="checkbox"/> nein (0 Punkte) <input type="checkbox"/> ja, aber nicht im letzten Jahr (2 Punkte) <input type="checkbox"/> ja, während des letzten Jahres (4 Punkte)
10.	Hat ein Verwandter, Freund oder auch ein Arzt schon einmal Bedenken wegen Ihres Trinkverhaltens geäußert oder vorgeschlagen, dass Sie Ihren Alkoholkonsum einschränken?	<input type="checkbox"/> nein (0 Punkte) <input type="checkbox"/> ja, aber nicht im letzten Jahr (2 Punkte) <input type="checkbox"/> ja, während des letzten Jahres (4 Punkte)

## 8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ricarda Kühn, geb. Kretschmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und postoperativem Delir bei Patienten mit Leberteilresektion“ 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.

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

Berlin, den

---

Ricarda Kühn, geb. Kretschmer

## **9 Lebenslauf**

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

## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Erstbetreuerin, Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit unter ihrer Leitung im Rahmen der PHYDELIO-Studie an der Klinik für Anästhesiologie Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, durchführen zu können. Ebenso danke ich ihr für die anregenden inhaltlichen Diskussionen und wertvollen konstruktiven Vorschläge.

Weiterer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin, Frau Dr. med. Mandy Mertens, Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, für die Hilfe bei der Themenfindung dieser Dissertation und ihre wegweisenden Ideen und Anregungen.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux und Herrn M.Sc. Robert Röhle vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie Charité (Institutsleitung Frau Prof. Dr. Geraldine Rauch) für ihre Hilfe und Beratung bei statistischen Fragestellungen.

Weiter danke ich meinen ehemaligen Mitdoktoranden und Prüfärzten für die Zusammenarbeit und gegenseitige Hilfe. Und schließlich danke ich auch den Ärzten und dem Pflegepersonal der chirurgischen und anästhesiologischen Universitätskliniken der Charité – Campus Virchow-Klinikum für die stets bemühte Kooperation.

Mein persönlicher Dank gilt meinem Mann Stephan Kühr für seine Geduld, seine Hilfe und das kritische Korrekturlesen. Ebenso danke ich meinen Eltern, Sylvia und Axel Kretschmer, meiner Schwester Francesca und ihrem Lebensgefährten Felix, meinen Schwiegereltern und dem Rest meiner Familie für ihre kontinuierliche Unterstützung und ihre aufmunternden Worte. Herzlicher Dank geht auch an meine Freunde, die mich immer wieder motiviert haben. Ganz besonders möchte ich meiner Freundin Anna Kindermann danken, ohne die mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.

Mein abschließender Dank gilt den Teilnehmern an der PHYDELIO-Studie.