

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

DISSERTATION

Einfluss intraoperativer Kohlenstoffdioxidkonzentrationen auf
die Entstehung eines postoperativen Delirs

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Irene Maria Renate Mergele

aus Würselen

Datum der Promotion: 05.03.2021

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 ABSTRACT	1
2 EINLEITUNG.....	4
2.1 Definition	4
2.2 Inzidenz und Relevanz	5
2.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	6
2.4 Herleitung der Hypothese, Literaturübersicht.....	8
2.5 Zielsetzung.....	10
3 METHODIK	12
3.1 Patientenkollektiv	12
3.1.1 Kollektiv der Studie BioCog	12
3.1.2 Kollektiv dieser Dissertation.....	13
3.2 Erhebung der relevanten Daten	16
3.2.1 Erhebung der Daten innerhalb der BioCog Studie.....	16
a. Präoperative Befragung und Untersuchung mittels Fragebögen	16
b. Strukturelle Operations- und Anästhesiedaten	16
c. Untersuchungsmethoden zur Delirdiagnostik	16
d. Zeitpunkte	18
e. Definition des postoperativen Delirs.....	18
3.2.2 Erhebung der Daten mithilfe COPRA6®	18
a. COPRA6®.....	19
b. Erhobene Parameter	19
c. Zeitintervalle	19
d. Normalbereiche	19
3.3 Bearbeitung der Daten	20
3.4 Variablen	21
3.4.1 Graphische Darstellung der Variablen	23

3.5	Statistische Bearbeitung	23
4	ERGEBNISSE	25
4.1	Charakterisierung des Patientenkollektives	25
4.1.1	Deskriptive Statistik der Patientencharakteristika	25
4.1.2	Nicht-parametrische Testung der Patientencharakteristika	26
4.2	Charakterisierung der Variablen	28
4.2.1	Deskriptive Statistik der Variablen	28
4.2.2	Verlauf und Vergleich der CO ₂ Messungen	29
4.2.3	Nicht-parametrische Testung der Variablen	30
4.2.4	Ergebnisse der logistischen binären Regressionsanalyse.....	32
5	DISKUSSION	38
6	LITERATURVERZEICHNIS	47
7	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	53
8	LEBENS LAUF	54
9	DANKSAGUNG	55

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1; Einschluss- sowie Ausschlusskriterien der BioCog-Studie	13
Tabelle 2; Einschluss- sowie Ausschlusskriterien dieser Dissertation	14
Tabelle 3; Zeitpunkte des Delirscreenings innerhalb der BioCog Studie	18
Tabelle 4; Zeitintervalle zwischen Parametermessungen	19
Tabelle 5; Normalbereiche der Parameter	20
Tabelle 6; Definition der Variable gewichteter Mittelwert paCO_2	21
Tabelle 7; Definition der Variable Mittelwert etCO_2	21
Tabelle 8; Definition der Variable Zeit außerhalb des Normalbereiches (Time out of range, TOOR).....	21
Tabelle 9; Definition der Variable Zeit oberhalb des Normalbereiches (Time above range, TAR)	22
Tabelle 10; Definition der Variable Zeit oberhalb des Normalbereiches (Time above range, TAR)	22
Tabelle 11; Definition der Variable Differenz zwischen paCO_2 und etCO_2 (GapCO_2).....	22
Tabelle 12; Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs dieser Dissertation im Vergleich zu dem Patientenkollektiv der BioCog-Studie an den Standorten Charité Campus Virchow und Charité Campus Mitte, Berlin.....	25
Tabelle 13; Nicht-parametrische Testung der Patientencharakteristika und Risikofaktoren des Patientenkollektivs dieser Dissertation hinsichtlich des Delirstatus	27
Tabelle 14; Deskriptive Analyse der errechneten Variablen	28
Tabelle 15; Nicht-parametrische Testung der Variablen hinsichtlich des Delirstatus	31
Tabelle 16; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf den gewichteten Mittelwert paCO_2	33
Tabelle 17; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf den Mittelwert etCO_2	33
Tabelle 18; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf den gewichteten Mittelwert paCO_2 (erneute Testung)	34
Tabelle 19; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf den Mittelwert etCO_2 (erneute Testung).....	34
Tabelle 20; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf GapCO_2	34
Tabelle 21; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf arterielle TOOR.....	35
Tabelle 22; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf arterielle TAR	36
Tabelle 23; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf arterielle TBR	36
Tabelle 24; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf endtidale TOOR	36
Tabelle 25; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf endtidale TAR	37
Tabelle 26; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf endtidale TBR	37

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1; Diagnosekriterien Delir nach dem „Diagnostischen und Statistischen Leitfadens psychischer Störungen“ (DSM-5®)	5
Abbildung 2; Modell der multifaktoriellen Genese eines postoperativen Delirs	7
Abbildung 3; Übersicht relevanter Literatur.....	10
Abbildung 4; Flussdiagramm der Patientenerhebung	15
Abbildung 5; Schematische und graphische Darstellung der Variablen	23
Abbildung 6; Exemplarischer zeitlicher Verlauf der Kohlenstoffdioxidmessungen	29
Abbildung 7; Stamm-Blatt-Diagramm des Mittelwertes der endtidalen Kohlenstoffdioxidkonzentration (mmHg) in Abhängigkeit von Delir	31
Abbildung 8; Stamm-Blatt Diagramm des gewichteten Mittelwertes des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (mmHg) in Abhängigkeit von Delir.....	32

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
*	Statistisch signifikant ($p\text{-Wert} \leq 0,05$)
%	Prozent
\leq	Kleiner gleich
\geq	Größer gleich
Δ	Delta, Differenz
Δt_i	Zeitlicher Abstand zwischen Messzeitpunkten
ASA (PS) - Klassifikation	Schema zur Einteilung von Patienten nach der American Society of Anaesthesiologists anhand des körperlichen Zustandes
AUC	Fläche unter der Kurve, Flächenintegral (engl.: area under the curve)
BE	Basenüberschuss (engl. base excess)
BGA	Blutgasanalyse
BioCog	Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly (Studie)
BMI	Body-Mass-Index in kg/m^2
BOLD-MRT	MRT-Kontrast, welcher abhängig vom Sauerstoffgehalt des Blutes ist
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCM	Charité Campus Mitte
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CO_{2et} / etCO₂	Expiratorische Kohlenstoffdioxid-Konzentration

COPRA6®	Patientendatenmanagementsystem der Firma COPRA System GmbH
CVK	Charité Virchow Klinikum
DDS	Delirium Detection Score
DSM-5	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen, Ausgabe 5, Version 2013
EU	Europäische Union
FiCO₂	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
i	Messzeitpunkt
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme, aktuelle Ausgabe 10, Version 2016
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
kPa	Kilo Pascal
Min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA	Mangelernährungsindex (engl.: Mini Nutritional Assessment)
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
N	Anzahl
NCD	Neurokognitive Störungen (engl.: Neurocognitive Disorders)
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
O_{2et}	Expiratorische Sauerstoff-Fraktion
paCO₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pa_i	Parameter arteriell
paO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck

PDMS	Patientendatenmanagementsystem
pet_i	Parameter endtidal
pH-Wert	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
p_i	Parameter
POCD	Postoperatives kognitives Defizit
POD	Postoperatives Delir
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scala
s	Sekunde
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
T	Gesamtdauer der Messung
TAR	Zeit oberhalb des Normalbereiches (engl.: time above range)
TBR	Zeit unterhalb des Normalbereiches (engl.: time below range)
TOOR	Zeit außerhalb des Normalbereiches (engl.: time out of range)
UMC	University Medical Center Utrecht

1 ABSTRACT

Deutsch:

Das postoperative Delir (POD) hat erhebliche Auswirkungen auf die postoperative Morbidität und Mortalität, Lebensqualität, auf kognitive Fähigkeiten sowie die postoperative Autonomie von geriatrisch-chirurgischen Patienten.

Das EU geförderte Projekt *BioCog (Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly)* hatte das Ziel Biomarker zur Risikoanalyse und Vorhersage des Auftretens eines POD bei älteren Patienten zu entwickeln. Ziel dieser Dissertation war es, den Zusammenhang von intraoperativen Kohlenstoffdioxidkonzentrationen (CO₂-Konzentrationen) und der Entstehung eines POD zu untersuchen. Dazu wurden 60 der 1033 Studienpatienten am Standort Charité Universitätsmedizin Berlin (medianes Alter: 73,5 Jahre, 40% weiblich) untersucht. Das postoperative Delir wurde nach den Kriterien des *Diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM-5)* definiert und erfasst.

Anhand intraoperativer endtidaler und arterieller CO₂-Konzentrationen wurden folgende Variablen entworfen. Es wurden gewichtete Mittelwerte sowie der Zeitraum außer-, über- und unterhalb eines patientenspezifischen Normalbereiches (Mittelwert \pm 5 mmHg) berechnet. Der Zusammenhang zwischen intraoperativen CO₂-Konzentrationen und der Entwicklung eines POD wurde, unter Einbezug von Störgrößen, mittels multivariabler, logistischer Regressionsmodelle analysiert.

Die Inzidenz des POD lag in der untersuchten Stichprobe bei 48,3%. Im einfachen Gruppenvergleich zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den (gewichteten) Mittelwerten der arteriellen sowie endtidalen CO₂-Konzentrationen und dem Auftreten eines POD. Im multivariablen Regressionsmodell blieb diese Tendenz erhalten. Allerdings sind die Ergebnisse mit p-Werten von 0,07 nicht statistisch signifikant. Es ergab sich ein geschätztes Odds-Ratio von 0,86 [95%KI 0,73-1,02] für den gewichteten Mittelwert der arteriellen CO₂-Konzentrationen, beziehungsweise von 0,78 [95%KI 0,60-1,02] für den Mittelwert der endtidalen CO₂-Konzentration. Wenn demnach der Mittelwert der arteriellen, beziehungsweise endtidalen CO₂-Konzentrationen um eine Einheit steigt, sinkt das Risiko für ein POD um geschätzte 14%, beziehungsweise 22%.

Zudem zeigte die Differenz zwischen den arteriellen und endtidalen CO₂-Konzentrationen keinen Einfluss auf die Entstehung eines postoperativen Delirs.

Es kann somit ein Zusammenhang zwischen erhöhten intraoperativen gewichteten Mittelwerten arterieller sowie endtidaler Kohlenstoffdioxidkonzentrationen und einem gesenkten Risiko für ein postoperatives Delir vermutet werden. Hinzu kommt die Erkenntnis, dass für zukünftige Studien die Erhebung der endtidalen CO₂-Konzentrationen zur Analyse auszureichen scheint.

English:

Postoperative delirium (POD) is associated with immense costs on the elderly patients' postoperative morbidity and mortality, as well as on the patients' post-hospitalization cognitive function and autonomy.

The project *BioCog (Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly)*, funded by the European Commission, has the aim of establishing biomarkers for risk analysis and outcome prediction of postoperative delirium in elderly people. Out of BioCog's 1033 patients, located at Charité University Medicine, this dissertation chose 60 patients [median 73,50 years of age, 40% female] to further analyze the impact of intraoperative carbon dioxide concentrations (CO₂ concentrations) on the development of POD. POD was gathered and defined by diagnostic criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*.

For this purpose, intraoperative end-tidal and arterial CO₂ concentrations were used to create weighted averages, as well as variables to indicate the time out of, the time above of and the time below of the patients' specific normal carbon dioxide range (mean value \pm 5 mmHg). These variables were then used to examine the patient collective via multivariable logistic regression analyses, taking confounders into account.

The incidence of POD was 48,3%. Non-parametric testing showed a significant association between the (weighted) averages of arterial and end-tidal CO₂ concentrations and the occurrence of POD. Although not meeting statistical significance (p-value 0,07), this trend remained unchanged during the multivariable regression analysis. For the weighted average of the arterial CO₂ concentrations the Odds-ratio (OR) was 0,86 [95%CI 0,73-1,02], respectively 0,78 [95%CI 0,60-1,02] regarding the end-tidal CO₂ concentrations. Consequently, if the mean value of the arterial or end-tidal CO₂ concentrations increases by one unit, the risk of developing POD will decrease by 14% or 22%, respectively. Additionally, the difference between end-tidal and arterial carbon dioxide concentrations (CO₂-gap) showed no influence on the development of POD.

In conclusion, we could assume a connection between increased intraoperative (weighted) averages of arterial and end-tidal CO₂ concentrations and a lower risk of developing POD. In addition, for future studies it may be noted that the analysis of only the end-tidal carbon dioxide concentration could be sufficient.

2 EINLEITUNG

Patienten, welche an einem postoperativen Delir (POD) leiden, haben nach ihrem Krankenhausaufenthalt eine erhöhte Morbidität und Mortalität, eine schlechtere Lebensqualität, verminderte kognitive Fähigkeiten und insgesamt weniger Eigenständigkeit in ihrem täglichen Leben (1-4).

Aus diesem Grund sind die Identifikation und die Vermeidung von Risikofaktoren eines postoperativen Delirs von höchster Wichtigkeit für ältere Patienten und die alternde Gesellschaft Deutschlands.

Diese Dissertation möchte einen Beitrag zur Auswertung und Bestimmung solcher Risikofaktoren leisten, damit postoperative geistige sowie körperliche Beeinträchtigungen der Patienten verhindert wird und ihre Autonomie erhalten bleibt.

2.1 Definition

Das postoperative Delir ist durch eine Veränderung der Bewusstseinslage, einer Störung der Aufmerksamkeit sowie durch Störungen der Psychomotorik gekennzeichnet. Charakterisierend ist hierbei ein akuter Beginn mit einem fluktuierenden Verlauf (5, 6). Die Form eines postoperativen Delirs kann in unterschiedlichster Ausprägung vorliegen. Man unterscheidet hypoaktive, hyperaktive und gemischte Verlaufsformen, wobei die hypoaktive Form am häufigsten aufzutreten und mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein scheint (7).

Der Goldstandard der Diagnose des POD wird von dem diagnostischen und statistischen Leitfaden psychischer Störungen (DSM-5) der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (APA) sowie den Kriterien der internationalen, statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme (ICD-10) der World Health Organisation (WHO) (5, 6) bestimmt.

Folgende Abbildung stellt die Kriterien nach DSM-5 in deutscher Übersetzung dar:

Diagnostische Kriterien DSM-5	
A.	Eine Störung der Aufmerksamkeit (d.h. verminderte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf einzelne Stimuli zu richten, zu fokussieren, aufrechtzuerhalten und gezielt zu wechseln) und des Bewusstseins (verminderte Orientierung in der Umgebung).
B.	Das Störungsbild entwickelt sich innerhalb eines kurzen Zeitraums (gewöhnlich innerhalb weniger Stunden oder Tage), stellt eine Veränderung des ursprünglichen Aufmerksamkeits- und Bewusstseinszustands dar und der Schweregrad fluktuiert meist im Tagesverlauf.
C.	Eine zusätzliche Beeinträchtigung kognitiver Funktionen (z.B. Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Desorientiertheit, Störungen des Sprachgebrauchs, der visuell-räumlichen Fähigkeiten oder der Wahrnehmung).
D.	Die Störungsbilder aus den Kriterien A und C können nicht besser durch eine andere, vorbestehende, gesicherte oder sich entwickelnde NCD erklärt werden, und sie treten nicht im Kontext einer stark reduzierten bzw. fehlenden Wachheit, wie dem Koma, auf.
E.	Es gibt Hinweise aus der Vorgeschichte, körperlichen Untersuchung oder Laboruntersuchungen darauf, dass das Störungsbild die direkte körperliche Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors, einer Substanzintoxikation oder eines Substanzentzugs ist (z.B. durch Substanzen mit Missbrauchspotenzial oder durch die Einnahme eines Medikaments) oder Folge der Exposition gegenüber einem Toxin oder durch multiple Ätiologien verursacht ist.

Abbildung 1; Diagnosekriterien Delir nach dem „Diagnostischen und Statistischen Leitfaden psychischer Störungen“ (DSM-5®) (8), NCD = Neurokognitive Störungen (engl. Neurocognitive Disorders)

2.2 Inzidenz und Relevanz

Die Inzidenz des POD unterliegt hohen Schwankungen, da diese stark abhängig von prä-, intra- und postoperativen Faktoren ist. Bei elektiven Eingriffen liegt die Inzidenz bei 3,6 - 28,3%, während orthopädische Frakturpatienten eine Inzidenz von 4,0 bis zu 53,3% aufweisen können (9). Dabei kann sich ein POD bis zum siebten postoperativen Tag entwickeln (10).

Sowohl die Bevölkerungsgruppe der 65-Jährigen und über 65-Jährigen als auch deren Operationszahlen nehmen in Deutschland jährlich zu. Im Jahr 2018 war beinahe ein Viertel der Gesamtbevölkerung älter als 65 Jahre, es wurden in diesem Jahr über 7 Millionen Patienten über 65 Jahre operiert (11, 12).

Mehrere Studien zeigen, dass nach dem Auftreten eines postoperativen Delirs die kurz- und langfristige Mortalität der Patienten ansteigt (1, 2). Bellelli, Mazzola (3) konnten in

ihrer Veröffentlichung zeigen, dass jeder Delir-Tag die 6-Monats-Mortalität um 17% erhöht. Heymann, Spies et al. (13) verdeutlichten mit ihrer Arbeit, dass eine verspätet begonnene Therapie eines Delirs (mehr als 24 Stunden nach Diagnose) mit einem vermehrten Auftreten von nosokomialen Infektionen, einer erhöhten Beatmungshäufigkeit sowie einer erhöhten Mortalität bei Intensivpatienten einhergeht.

Zudem hat das postoperative Delir deutliche negative Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten der geriatrischen Patientengruppe, Hinweise hierfür finden sich in etlichen Publikationen (1, 4, 10, 14, 15). Im Jahr 2016 konnten Inouye et al. (16) demonstrieren, dass der kognitive Abbau nach dem Auftreten eines PODs in einer geriatrischen Patientengruppe biphasisch abläuft. Nach einer initialen Erholung der kognitiven Fähigkeiten, war zwei Jahre postoperativ ein deutlicher kognitiver Verfall im Langzeitverlauf nachzuweisen. Somit ergeben sich weitreichende Folgen für die langfristige kognitive und körperliche Selbstständigkeit sowie für die Lebensqualität der Patienten.

Demzufolge zeigt sich, dass die Komplikationen durch ein postoperatives Delir eine erhebliche Relevanz auf sozio-ökonomische Faktoren der betroffenen Patientengruppe, deren Angehörigen sowie auf die Gesellschaft aufweisen können.

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Entstehung eines postoperativen Delirs kann aller Wahrscheinlichkeit nach nicht anhand eines einzigen ätiologischen Ansatzes erklärt werden. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass das Zusammenspiel von mehreren zugrundeliegenden Faktoren im Sinne eines multifaktoriellen Syndroms zum Auftreten eines POD führt. Den Risikofaktoren wird eine besondere Bedeutung zuteil, da ein frühzeitiges Erkennen und Reagieren auf diese die Inzidenz eines postoperativen Delirs senken kann.

Weitreichend anerkannt ist hierbei das Modell der *prädisponierenden* und *präzipitierenden* Faktoren in der Entstehung eines Delirs (17):

Als *prädisponierender* Faktor ist hierbei eine grundlegende Anfälligkeit (Vulnerabilität) des Patienten für die Entstehung eines POD zu verstehen. Für das Krankheitsbild des POD zeigten sich unter anderem ein Patientenalter von über 65 Jahre (18-20), sowie schwere Vorerkrankungen (21, 22) mit schlechteren Resultaten in Klassifikationssystemen, wie der American Society of Anaesthesiologists - Physical Status (ASA-PS) Klassifikation oder dem Charlson Comorbidity Index (CCI) (23) als

prädisponierende Risikofaktoren. In der geriatrischen Patientengruppe haben sich zudem weitere prädisponierende Risikofaktoren herausgestellt: Hierzu zählen eine bereits präoperativ vorliegende kognitive Störung (24, 25), körperliche Schwäche, Frailty-Syndrom (engl. Gebrechlichkeit) (26) sowie Malnutrition (19, 27) und sensorische Beeinträchtigungen wie Seh- oder Hörschwächen (28).

Präzipitierende Faktoren sind als akute Auslöser (zum Beispiel ein hoher intraoperativer Blutverlust) eines Delirs im Rahmen einer Behandlung definiert. Präoperative präzipitierende Faktoren sind eine erhöhte präoperative Nüchtern-Glucose (20), lange präoperative Nüchternheit auf Wasser mit konsekutiver Dehydratation (19, 29) sowie die Gabe von anticholinergen Medikamenten (30, 31). Wichtige intraoperative präzipitierende Risikofaktoren sind eine Operationsdauer von über drei Stunden (32-34), ein erhöhter intraoperativer Blutverlust (20, 35) sowie die Notwendigkeit einer notfallmäßigen operativen Versorgung (9, 20). Postoperativ kommt vor allem dem starken postoperativen Schmerz (36), einer Hypothermie bei Aufnahme in den Aufwachraum (37) sowie postoperativen Komplikationen eine wichtige Rolle zu (18, 36, 38, 39).

Wie in folgender Abbildung verdeutlicht, errechnet sich das Risiko für das Auftreten eines POD als das Produkt aus prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren. So bedarf es exemplarisch bei Patient A, welcher eine geringe Vulnerabilität für das Auftreten eines POD aufweist, einer starken Noxe, um ein POD auszulösen. Bei Patient B dagegen genügt hierfür schon eine schwache Noxe.

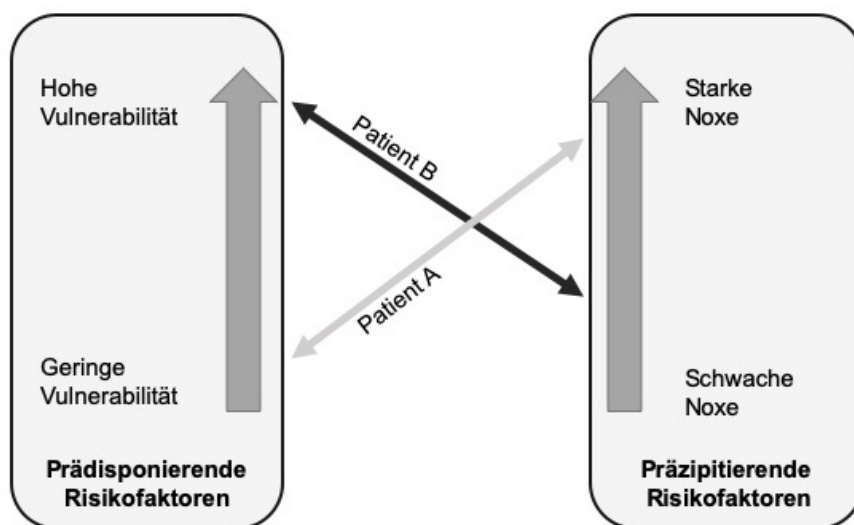


Abbildung 2; Modell der multifaktoriellen Genese eines postoperativen Delirs. Nach Inouye et al. (17)

2.4 Herleitung der Hypothese, Literaturübersicht

Diese Dissertationsschrift beschäftigt sich mit dem Zusammenhang intraoperativer CO₂-Konzentrationen und der Entstehung eines postoperativen Delirs. Für diesen Zusammenhang, sowohl im Sinne einer Hyper- als auch einer Hypokapnie, gibt es mehrere Hinweise:

Erhöhte arterielle CO₂-Konzentrationen können sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf verschiedene Körpersysteme und postoperative Ergebnisse haben. So führt im positiven Sinne eine arterielle Hyperkapnie zur besseren Sauerstoffverfügbarkeit in Herz, Gehirn sowie im peripheren Gewebe (im Kapitel der Diskussion wird auf die Physiologie dieser Abläufe im Detail eingegangen werden). Das dies Auswirkungen auf postoperative Ergebnisse von Patienten haben kann zeigen drei Studien, welche sich mit der Dauer von Krankenhausaufenthalten (40), postoperativer Mortalität (41), beziehungsweise postoperativen Infektionen (42) beschäftigen. Diese Studien verdeutlichen die positiven Effekte einer intraoperativen Hyperkapnie im Sinne einer verkürzten Dauer des Krankenhausaufenthaltes und einer schwach verminderten Inzidenz von postoperativen Infektionen (40, 42). Im negativen Sinne besteht ein Zusammenhang zwischen chronisch restriktiven Lungenkrankheiten und einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion. Patienten, welche an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) leiden, haben, im Vergleich mit Gesunden, ein erhöhtes Risiko für eine kognitive Dysfunktion (43). Eine akute arterielle Hyperkapnie, etwa innerhalb einer Exazerbation der COPD, führt zur arteriellen Azidose. Diese kann bei hohen Partialdrücken des Kohlenstoffdioxids (CO₂) über delirante Episoden bis zur Kohlenstoffdioxidnarkose führen. Doch auch eine chronische Hypoxie und Hyperkapnie, unter der diese Patienten vermehrt leiden, scheint die kognitive Funktion zu beeinflussen (44). Mehrere Studien (45, 46) identifizierten eine signifikante positive Assoziation der Dauer und Schwere eines chronischen hypoxisch-hyperkapnischen respiratorischen Versagens mit dem Auftreten einer kognitiven Dysfunktion.

Des Weiteren beeinflussen jegliche Änderungen der arteriellen CO₂-Konzentration die intrazerebrale Durchblutung, da eine Veränderung des arteriellen CO₂-Partialdrucks zu einer Verengung, beziehungsweise Erweiterung von Gehirngefäßen führt. Demnach führt ein Anstieg der CO₂-Konzentration im Blut normalerweise zu einer verstärkten Durchblutung des Gehirns (47). Liegen jedoch lokal vaskuläre Pathologien vor, so verändert sich die Antwort des intrazerebralen Blutflusses auf eine hyperkapnische

Antwort. Gesunde Gefäßgebiete werden demnach zu Lasten der erkrankten Gebiete vorrangig durchblutet, es entsteht ein intrakranieller Steal-Effekt (48, 49). Intrazerebrale Durchblutungs- und Versorgungsstörungen sind eine mögliche Hypothese für die Entstehung eines postoperativen Delirs. So führen vor allem mikrovaskuläre Pathologien zur verminderten Durchblutung kognitiver Zentren, wie den Basalganglien sowie dem frontalen und temporalen Kortex. Dadurch entsteht eine relative Unterversorgung mit Sauerstoff und einem reduzierten intrazellulären Stoffwechsel (50). Zudem postuliert die Hypothese des oxidativen Stresses, dass jegliche Auslöser einer Unverhältnismäßigkeit zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch zu einem verminderten zerebralen Sauerstoff-Stoffwechsel führt. Daraus folgen eine zerebrale Dysfunktion und konsekutiv kognitive Störungen wie dem Delir (51).

Die intraoperative Beatmung stellt einen wichtigen Ansatzpunkt in einer hochqualitativen Behandlung des Patienten dar. Durch die gezielte Steuerung von Beatmungsparametern kann eine Veränderung der endtidalen CO_2 -Konzentrationen und daraus folgend auch eine Veränderung der arteriellen Konzentration des CO_2 erreicht werden. Da die endtidale CO_2 -Konzentration ein modulierbarer Faktor ist, ist es relevant den Zusammenhang zwischen diesem vermuteten Einflussfaktor und der Entwicklung eines POD zu untersuchen.

Es wurde daher folgende Hypothese entworfen: „Die Entstehung eines postoperativen Delirs steht im Zusammenhang mit der intraoperativen Kohlendioxidkonzentration. Dabei kommt dem Zeitraum außerhalb eines patientenspezifischen Normalbereiches der endtidalen sowie arteriellen Kohlenstoffdioxidkonzentration eine besondere Bedeutung zu.“

Zum Zeitpunkt dieser Dissertation existieren lediglich drei Veröffentlichungen, welche sich mit einer intraoperativen CO_2 -Konzentration und der Entstehung eines POD beschäftigen. Ein Überblick bietet folgende Tabelle:

Autoren	N	Alter (Jahre)	Methodik	Schlussfolgerung
Wang, J. et al. (39)	200	> 65 (SD nicht angegeben)	Untersuchung des Einflusses des Risikofaktors "Hyperkapnie" auf die Entstehung eines POD, kein Hinweis auf die Art der Datenerhebung, keine Definition, kein Zielbereich des Begriffs "Hyperkapnie"	Intraoperative „Hyperkapnie“ als Risikofaktor eines POD. Keine Empfehlung hinsichtlich eines intraoperativen CO ₂ -Bereichs
El-Gabalawy, Patel et al. (49)	12	62 (SD=10)	Präoperatives BOLD-MRT mit CO ₂ -Stress Test, intraoperative Erhebung der endtidalen CO ₂ -Konzentration, postoperatives Delirscreening mittels CAM-Score	Mögliche verminderte Reaktion auf den vasodilatatorischen Effekt von CO ₂ auf das Gehirn von Patienten, welche postoperativ ein POD entwickelten. Bei dieser Patientengruppe vermehrt intrakranieller Steal-Effekt.
Mutch, El-Gabalawy et al. (52)	101	69 (SD=6,4)	Intraoperative Erhebung von endtidaler CO ₂ -Konzentration, Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Entstehung eines postoperativen Delirs und der Fläche unterhalb der patientenspezifischen CO ₂ -Kurve	Identifikation einer intraoperativen endtidalen Hypokapnie als Prädiktor für Entwicklung eines POD, Empfehlung einer strengen Einhaltung von Normokapnie

Abbildung 3; Übersicht relevanter Literatur, N = Anzahl, SD = Standardabweichung, CO₂ = Kohlenstoffdioxid

Zusammenfassend ergeben sich zwar Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem intraoperativen CO₂-Partialdruck und der Entstehung eines postoperativen Delirs, jedoch deuten die abschließenden Empfehlungen der Autoren zum Teil in unterschiedliche Richtungen (intraoperative Hyperkapnie als Risikofaktor eines POD bei Wang et al. (39), intraoperative Hypokapnie als Risikofaktor eines POD bei Mutch, El-Gabalawy et al. (52)). Zudem lassen die Publikationen zum Teil methodische Zweifel zu. So wird in keiner der genannten Arbeiten eine gleichzeitige Auswertung der endtidalen sowie arteriellen CO₂-Konzentration ausgeführt.

2.5 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen intraoperativen CO₂-Konzentrationen und der Entstehung eines postoperativen Delirs zu untersuchen und zu diskutieren. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass mehrere Studien einen Einfluss von intraoperativen CO₂-Konzentrationen auf das Auftreten eines postoperativen Delirs zeigten, jedoch keine eindeutig zielweisenden Ergebnisse dargestellt werden konnten.

Diese Dissertation soll einen Beitrag zur Identifikation und damit Vermeidung von Risikofaktoren für das POD leisten. Die Stärke besteht dabei in der Auswertung sowohl der endtidalen als auch arteriellen Kohlenstoffdioxid-Konzentrationen.

Die Zielsetzung ist hierbei:

- Die gemeinsame Auswertung arterieller sowie endtidaler CO₂-Konzentrationen
- Der Entwurf von Variablen zur Berechnung der Zeit innerhalb, beziehungsweise außerhalb der patienteneigenen Normalbereiche von CO₂-Konzentrationen
- Die Untersuchung eines Zusammenhangs der intraoperativen CO₂-Konzentrationen und dem Auftreten eines postoperativen Delirs

3 METHODIK

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Kollektiv der Studie BioCog

Das untersuchte Patientenkollektiv stammt aus dem Gesamtkollektiv einer multizentrischen, prospektiv klinischen Observationsstudie zur Entwicklung von Biomarkern zur Risikostratifizierung und Outcome-Prädiktion für postoperative kognitive Störungen bei älteren Patienten (*Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly*, Kurztitel: *BioCog*, www.biocog.eu).

Das Projekt BioCog wurde im 7. Forschungsrahmen der Europäischen Union (EU) gefördert und im Oktober 2014 begonnen (Identifikationsnummer unter clinicaltrials.gov: NCT02265263). Die Gesamtstrategie dieses Projektes war die Entwicklung eines Biomarker-Panels zur Risikostratifizierung und Prädiktion des Outcomes in Bezug auf das postoperative Delir (POD) sowie postoperativer kognitiver Defizite (POCD). Die untersuchten Zeitpunkte waren am Tag der Entlassung, nach drei Monaten postoperativ bis 2 Jahre nach Entlassung aus dem Krankenhaus.

Innerhalb zweier Zentren der Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, mit dem Campus Virchow (CVK) und dem Campus Mitte (CCM) sowie dem Universitair Medisch Centrum Utrecht, Niederlanden, wurden insgesamt 7546 Patienten rekrutiert, 1033 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Der Einschluss der Patienten der BioCog-Studie erfolgte unter folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 1; Einschluss- sowie Ausschlusskriterien der BioCog-Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre europäischer Abstammung (Kaukasier) • elektiver Eingriff mit einer voraussichtlichen Operationsdauer ≥ 60 Minuten • Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung • Eignung für MRT-Untersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> • Mini-Mental-State-Examination (MMSE) ≤ 23 Punkte • Personen ohne festen Wohnsitz oder andere Umstände, die die telefonische oder postalische Erreichbarkeit zur postoperativen Untersuchung infrage stellen. • Teilnahme an einer parallelen prospektiven Interventionsstudie während des Krankenhausaufenthaltes • Unterbringung des Patienten in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung • Fehlende Einwilligung, dass die pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen dieser klinischen Studie gespeichert und weitergegeben werden dürfen • Patienten mit einem neuropsychiatrischen Krankheitsbild, welches die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert • Patienten mit Hör- und/oder Sehstörungen, welche die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert

Alle an dieser Studie teilnehmenden Patienten gaben im Vorhinein ihr schriftliches Einverständnis nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommissionen der Charité sowie des UMC Utrecht genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Unter folgenden Bedingungen konnte ein vorzeitiges Ausscheiden der Patienten aus der Studie eintreten (Dropout):

- Wunsch des Patienten
- Jede andere Situation, bei der nach Ansicht des Studienarztes eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht im besten Interesse des Patienten ist
- Nachträgliches Auftreten eines Ausschlusskriteriums

3.1.2 Kollektiv dieser Dissertation

Aus dem Gesamtkollektiv der 1033 Studienpatienten der BioCog-Studie wurde die Stichprobe von 747 Patienten der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Charité Virchow, Campus Charité Mitte) für die Bearbeitung dieser Dissertation ausgewählt.

Grund hierfür war die fehlende Verfügbarkeit von Daten aus Patientendatenmanagementsystemen (PDMS) an der UMC Utrecht.

Die Selektion erfolgte anhand folgender zusätzlicher Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 2; Einschluss- sowie Ausschlusskriterien dieser Dissertation

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, welche an der Charité-Universitätsmedizin Berlin in die BioCog Studie eingeschlossen wurden • Patienten, bei welchen intraoperative Beatmungsparameter mittels des Patientendatenmanagementsystems COPRA6® erhoben wurden • Patienten, bei welchen intraoperativ eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt wurde 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit intrathorakalen Eingriffen mit Notwendigkeit einer Ein-Lungen-Beatmung • Patienten mit Atemwegssicherung mittels Larynxmasken, Larynx tuben sowie Maskennarkosen; unklarer Intubationsstatus • Patienten mit handschriftlichen Narkoseprotokollen • Patienten mit intraoperativ ausschließlich venösen oder nicht spezifizierten Blutgasanalysen (BGA) • Patienten, bei welchen das Intervall zwischen arteriellen Blutgasanalysen (BGA) mehr als 20 Minuten betrug • Patienten mit < 3 zu analysierenden Messpunkten der arteriellen oder endtidalen CO₂-Messungen

Von den 1033 in die BioCog-Studie eingeschlossenen Patienten konnten elektronische Daten von 683 Patienten aufgearbeitet und ausgewertet werden. Von diesen Patienten entsprachen 468 Patienten den oben genannten Einschlusskriterien dieser Dissertation. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien dieser Dissertation wurden 60 Patienten in die Analyse einbezogen (*siehe Flussdiagramm*).

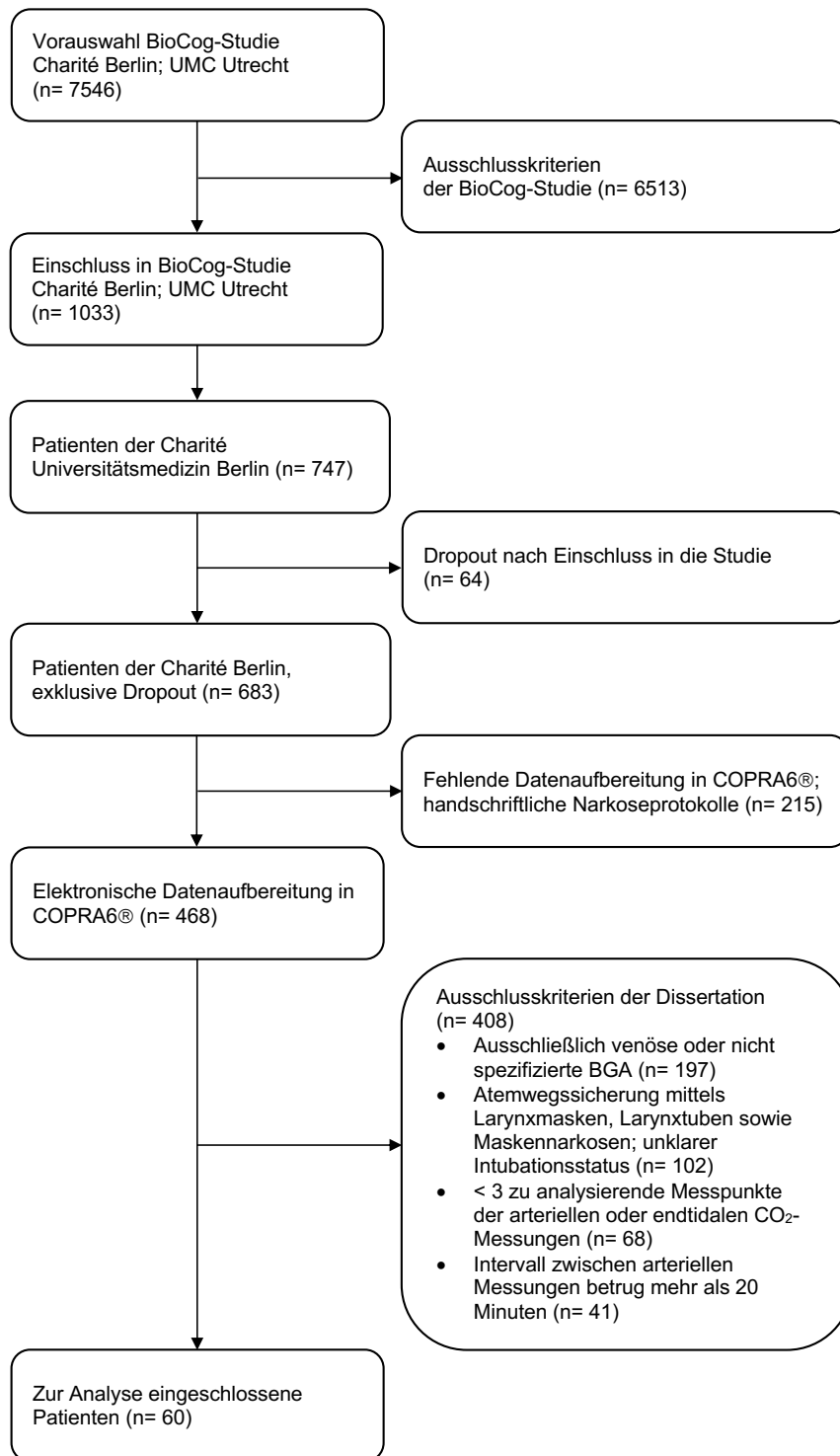


Abbildung 4: Flussdiagramm der Patientenerhebung

3.2 Erhebung der relevanten Daten

Die für diese Dissertation verwendeten Daten wurden in zwei separaten Schritten erhoben und evaluiert:

1. Daten innerhalb des Coredatensatzes der BioCog-Studie, wie die Inzidenz des postoperativen Delirs (POD) sowie Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ASA-PS Klassifikation, Charlson Comorbidity Index (CCI), Operationsdauer, Anästhesiedauer) wurden aus dem validierten Datensatz der BioCog-Studie entnommen.
2. Datenerhebung mithilfe des Patientendatenmanagementsystems (PDMS) COPRA6®, wodurch intraoperative Beatmungs- und Blutgasanalyseparameter in kurzen Zeitintervallen elektronisch aufgezeichnet werden konnten.

3.2.1 Erhebung der Daten innerhalb der BioCog Studie

Bei allen Patienten innerhalb des Kollektivs der BioCog-Studie wurden folgende, für diese Dissertation relevante, Daten erhoben:

a. Präoperative Befragung und Untersuchung mittels Fragebögen

- Alter
- Geschlecht
- Body-Mass-Index, errechnet aus Größe und Gewicht (kg/m^2)
- ASA-PS Klassifikation
- Charlson Comorbidity Index (CCI)

b. Strukturelle Operations- und Anästhesiedaten

- Operationsdauer
- Anästhesiedauer

c. Untersuchungsmethoden zur Delirdiagnostik

In der klinischen Praxis haben sich verschiedene Screening-Instrumente zur Untersuchung eines POD etabliert. Besonders erwähnenswert sind hier die „Nursing Delirium Screening Skala“ (Nu-DESC) (53), sowie die „Confusion Assessment Methode“ (CAM) (54), welche eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen.

Der aktuelle Goldstandard zur Diagnose eines Delirs sind die Diagnosekriterien des „*Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*“ der „*American Psychiatric Association*“ (5). Es wurden in der Vergangenheit eine Reihe von Testinstrumenten entwickelt und validiert, die eine Bewertung dieser Kriterien ermöglichen. Im Folgenden wird ein detaillierter Überblick über die gängigen Screening-Methoden gegeben.

3.2.1.c.1 Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

Die Nu-DESC (53) ist ein Delir Screeninginstrument, welches innerhalb der BioCog Studie in der deutsche Übersetzung (55) genutzt wurde. Sie ist durch ihre Adaption auf das DSM-5 charakterisiert, durch den Pflegebereich gut umsetzbar und in etwa einer Minute durchführbar. Die Sensitivität der Nu-DESC wird zwischen 80% und 95%, die Spezifität mit bis zu 87% angegeben. (56, 57).

3.2.1.c.2 Die Confusion Assessment Methode (CAM)

Die CAM besteht aus vier operationalisierten Kriterien, welche an DSM-5 angelehnt worden sind (54). Als diese vier Kriterien sind ein akuter Beginn mit fluktuierendem Verlauf, Aufmerksamkeitsstörung, unorganisiertes Denken und ein veränderter Bewusstseinszustand definiert. In neueren Studien wird die Sensitivität, beziehungsweise Spezifität der CAM mit 43% beziehungsweise 98% angegeben (56).

3.2.1.c.3 Die Confusion Assessment Method for use in Intensive Care Unit patients (CAM-ICU)

Eine Weiterentwicklung der CAM stellt die CAM-ICU dar (58). Diese ist speziell für die Evaluation intensivmedizinischer Patienten ausgelegt und beinhaltet eine Spezifizierung des Bewusstseinszustandes nach der Richmond Agitation-Sedation Scala (RASS) (59). Die Sensitivität der CAM-ICU wird innerhalb des Aufwachraumes zwischen 28 und 43% (57), die Spezifität mit bis zu 98% angegeben (60).

3.2.1.c.4 Das Chart-Review

Der Begriff „Chart-Review“ beschreibt die Begutachtung der Patientenakten der pflegenden und ärztlichen Belegschaft von Intensiv- und Normalstationen auf schriftliche Hinweise für ein Delir sowie Delirdiagnosen. Alle Akten wurden hierbei von geschulten Studienärztinnen und Studienärzten evaluiert und validiert.

d. Zeitpunkte

Alle Delirscreenings wurden von geschultem Studienpersonal mindestens zwei Mal täglich am Patientenbett durchgeführt.

Tabelle 3; Zeitpunkte des Delirscreenings innerhalb der BioCog Studie

Zeitpunkt	Delirscreening
Operationstag sowie alle weiteren postoperativen Tage bis zum 7. postoperativen Tag, beziehungsweise dem Tag der Entlassung	<ul style="list-style-type: none"> • Nu-DESC • CAM • CAM-ICU (Patienten auf Intensivstation) • Chart-Review

e. Definition des postoperativen Delirs

Das postoperative Delir wurde in allen Zentren des BioCog-Konsortiums nach den Kriterien des DSM-5 einheitlich definiert und erfasst.

Die Diagnose eines postoperativen Delirs wurde gestellt bei:

- ≥ 2 kumulativen Punkten in der Nu-DESC und/oder
- einem positiven CAM-Score und/oder
- einem positiven CAM-ICU-Score und/oder
- einem Chart-Review, welches Beschreibungen eines Deliriums zeigt (z.B. „verwirrt“, „agitiert“, „schläfrig“, „desorientiert“, „delirant“, „erhielt antipsychotische Therapie“)

Die Definition des Delirs wurde mit „POD vorhanden“ und „POD nicht vorhanden“ als eine binäre Variable im Datensatz codiert.

3.2.2 Erhebung der Daten mithilfe COPRA6®

Alle intraoperativen Vital-, Beatmungs- sowie Blutgasanalyseparameter wurden durch das PDMS erfasst, ihre Plausibilität hinsichtlich der vorgestellten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft und in die Datenbank aufgenommen.

a. COPRA6®

Das PDMS der Firma COPRA System GmbH COPRA6®, Berlin, Deutschland, wurde im Jahr 2007 entwickelt, 2014 nach DIN EN ISO 13485:2012 zertifiziert und 2017 zu einem Medizinprodukt der Klasse IIa erklärt. Die Charité Universitätsmedizin Berlin nutzt PDMS Systeme der Firma COPRA System GmbH seit dem Jahr 2001. [Quelle: <https://copra-system.de>]

b. Erhobene Parameter

Mit Hilfe des PMDS konnten intraoperativ kontinuierlich Beatmungsparameter erhoben werden. Zur Auswertung wurde die endtidale CO₂-Fraktion der Ausatemluft (etCO₂) genutzt.

Als intraoperative Parameter und Zeitpunkte wurden alle Messpunkte zwischen Narkoseeinleitung und Narkoseausleitung des Patienten definiert.

Zur Erhebung der Blutgasanalyseparameter wurden arterielle Blutgasanalysen durchgeführt. Hieraus wurde der arterielle Partialdruck des CO₂ (paCO₂) maschinell bestimmt und uhrzeitgenau in die Analyse eingeschlossen.

c. Zeitintervalle

Tabelle 4; Zeitintervalle zwischen Parametermessungen, SD = Standardabweichung

Parameter (mmHg)	Zeitintervall (min)
etCO ₂	5
paCO ₂ (Mean [SD])	20 [4,9]

d. Normalbereiche

Tabelle 5 zeigt die Normalbereiche, welche zur Analyse der Parameter festgelegt wurden. Die Normalbereiche des arteriellen CO₂ entsprechen hierbei den Vorgaben des Labors Berlin, Charité Vivantes GmbH (61). Die Normalbereiche der patientenspezifischen endtidalen und arteriellen CO₂-Konzentrationen wurden als ± 5 mmHg um den jeweiligen patientenspezifischen Mittelwert festgesetzt.

Tabelle 5; Normalbereiche der Parameter; mmHg = Millimeter Quecksilber, etCO₂ = endtidale CO₂-Konzentration, paCO₂ = arterielle CO₂-Konzentration

Parameter	Normalbereich
etCO ₂ (mmHg)	35 – 45
paCO ₂ (mmHg)	35 – 45
etCO ₂ patientenspezifisch (mmHg)	Mittelwert etCO ₂ ± 5 mmHg
paCO ₂ patientenspezifisch (mmHg)	Mittelwert paCO ₂ ± 5 mmHg

3.3 Bearbeitung der Daten

Die Bearbeitung der Daten erfolgte zunächst durch eine patientenspezifische Abfrage des PDMS. Nach automatischer sowie händischer Entfernung von Duplikaten wurden die Daten in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics® Version 25 importiert, auf Ausschlusskriterien untersucht, alle Daten außerhalb des Zeitraumes zwischen Intubations- und Extubationszeit entfernt und zur weiteren Analyse vorbereitet. Zur breiten Auswertung der endtidalen und arteriellen CO₂-Konzentrationen wurden für die Parameter paCO₂ und etCO₂ sechs verschiedene Variablen berechnet. Innerhalb der Variablen der Mittelwerte ist hierbei die Gewichtung des Mittelwertes der arteriellen CO₂-Messungen besonders zu erwähnen. Durch die Aufnahme der Gesamtzeit der Datenaufzeichnungen in die Formel können die ungleichen Zeitabstände zwischen den arteriellen Blutabnahmen berücksichtigt werden. Dies ermöglicht die Vergleichbarkeit des Mittelwerts paCO₂ mit dem Mittelwert etCO₂, welcher in gleichbleibenden, fünfminütigen Zeitabständen erhoben worden ist.

3.4 Variablen

Tabelle 6; Definition der Variable *gewichteter Mittelwert paCO₂*; n = Anzahl Messzeitpunkte; p_i = Parameter; i = Messzeitpunkt; Δt_i = Zeitlicher Abstand zwischen Messzeitpunkten; T = Gesamtdauer der Messung

Gewichteter Mittelwert paCO ₂	
Definition:	Mittelwert des Parameters über die Gesamtzeit der Datenaufzeichnung, notwendig zur Mittelung ungleicher Zeitabstände zwischen den Abnahmen des Blutes
Formel:	$\sum_{i=1}^n \frac{\Delta t_i}{T} \times p_i$

Tabelle 7; Definition der Variable *Mittelwert etCO₂*; n = Anzahl Messzeitpunkte; p_i = Parameter; i = Messzeitpunkt

Mittelwert etCO ₂	
Definition:	Mittelwert des Parameters bei gleichbleibenden Zeitabständen (5-minütig) zwischen den Erhebungen
Formel:	$\sum_{i=1}^n \frac{1}{n} \times p_i$

Tabelle 8; Definition der Variable *Zeit außerhalb des Normalbereiches (Time out of range, TOOR)*; n = Anzahl Messzeitpunkte; i = Messzeitpunkt; Δt_i = Zeitlicher Abstand zwischen Messzeitpunkten

Zeit außerhalb des Normalbereiches (<i>Time out of range, TOOR</i>)	
Definition:	Zeitdauer (in Minuten) außerhalb des patientenspezifischen Normalbereiches des CO ₂ (= Mittelwert ± 5 mmHg)
Formel:	$\sum_{i=0}^n \Delta t_i \times y_i$ $y_i = \begin{cases} 1, & \text{wenn } p_i \geq \text{oder } \leq \text{Normalbereich} \\ 0, & \text{wenn } p_i \text{ im Normalbereich} \end{cases}$

Tabelle 9; Definition der Variable *Zeit oberhalb des Normalbereiches (Time above range, TAR)*; n = Anzahl Messzeitpunkte; i = Messzeitpunkt; Δt_i = Zeitlicher Abstand zwischen Messzeitpunkten

Zeit oberhalb des Normalbereiches (<i>Time above range, TAR</i>)	
Definition:	Zeitdauer (in Minuten) oberhalb des patientenspezifischen Normalbereiches des CO ₂ (= Mittelwert + 5 mmHg)
Formel:	$\sum_{i=0}^n \Delta t_i \times y_i$ $y_i = \begin{cases} 1, & \text{wenn } p_i \geq \text{Normalbereich} \\ 0, & \text{wenn } p_i \text{ im Normalbereich} \end{cases}$

Tabelle 10; Definition der Variable *Zeit unterhalb des Normalbereiches (Time below range, TBR)*; n = Anzahl Messzeitpunkte; i = Messzeitpunkt; Δt_i = Zeitlicher Abstand zwischen Messzeitpunkten

Zeit unterhalb des Normalbereiches (<i>Time below range, TBR</i>)	
Definition:	Zeitdauer (in Minuten) unterhalb des patientenspezifischen Normalbereiches des CO ₂ (= Mittelwert - 5 mmHg)
Formel:	$\sum_{i=0}^n \Delta t_i \times y_i$ $y_i = \begin{cases} 1, & \text{wenn } p_i \leq \text{Normalbereich} \\ 0, & \text{wenn } p_i \text{ im Normalbereich} \end{cases}$

Tabelle 11; Definition der Variable *Differenz zwischen paCO₂ und etCO₂ (GapCO₂)*; n = Anzahl Messzeitpunkte; pa_i = Parameter arteriell; pet_i = Parameter endtidal; i = Messzeitpunkt; Δt_i = Zeitlicher Abstand zwischen Messzeitpunkten; T = Gesamtdauer der Messung

Differenz zwischen paCO₂ und etCO₂ (<i>GapCO₂</i>)	
Definition:	Differenz zwischen gewichtetem Mittelwert paCO ₂ und Mittelwert etCO ₂
Formel:	$\left(\sum_{i=1}^n \frac{\Delta t_i}{T} \times pa_i \right) - \left(\sum_{i=1}^n \frac{1}{n} \times pet_i \right)$

3.4.1 Graphische Darstellung der Variablen

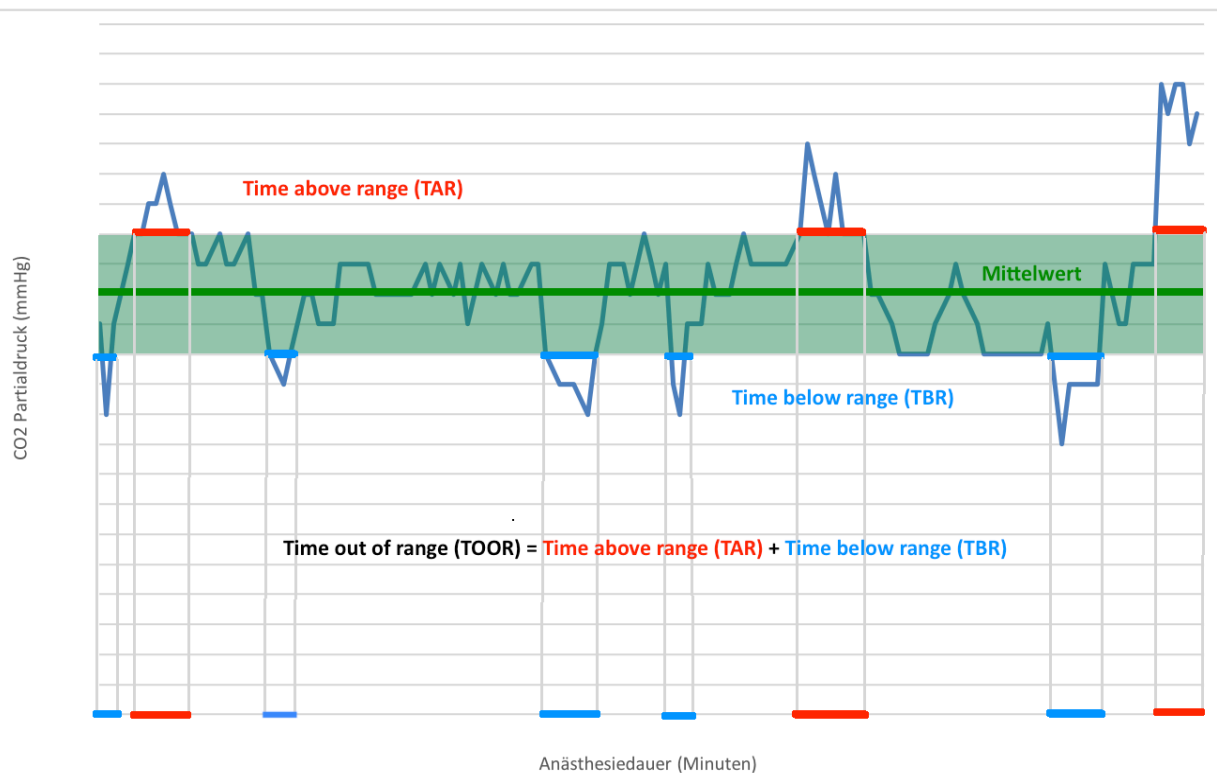


Abbildung 5; Schematische und graphische Darstellung der Variablen; TOOR = Zeit außerhalb des patientenspezifischen Normalbereiches, TAR = Zeit oberhalb des patientenspezifischen Normalbereiches, TBR = Zeit unterhalb des patientenspezifischen Normalbereiches

3.5 Statistische Bearbeitung

Die statistische Bearbeitung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics® Version 25, IBM Deutschland, Ehningen, Deutschland, für Macintosh.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Datenanalyse der Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, ASA-PS Klassifikation, Operationsdauer, Anästhesiedauer, Charlson Comorbidity Index) sowie der errechneten Variablen (*gewichteter Mittelwert $paCO_2$, Mittelwert $etCO_2$, $GapCO_2$, $TOOR\ paCO_2$, $TOOR\ etCO_2$, $TAR\ paCO_2$, $TAR\ etCO_2$, $TBR\ paCO_2$, $TBR, etCO_2$*). Diese wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie des Median mit den dazugehörigen 25. beziehungsweise 75. Perzentilen dargestellt.

Je nach der Skalierung des Merkmales wurden die Gruppenunterschiede mit Hilfe von Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Tests, beziehungsweise nicht-parametrischer Tests (Mann-Whitney-U Test) ermittelt und auf Unabhängigkeit überprüft.

Im Anschluss wurde mit Hilfe einer multivariablen logistisch binären Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen den errechneten Variablen zur Beschreibung der

(gewichteten) Mittelwerte der arteriellen und endtidalen CO₂ Konzentrationen sowie den errechneten Variablen zur Beschreibung der Zeit außer-, ober- sowie unterhalb des Normalbereiches und der Entstehung eines postoperativen Delirs unter Einbeziehung von Störgrößen ermittelt. Das Signifikanzniveau (p-Wert) wurde auf 0,05 festgelegt. Bei dieser Analyse handelt es sich um eine Sekundäranalyse der BioCog-Studie. Bei einer Delirrate von 20% (Delirrate des BioCog-Gesamtkollektivs) wird für eine Stichprobe von N=60 bei einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 und einer 80% Teststärke (Power) eine Effektstärke von 0,920 (standardisierte Effektgröße: $[\mu_1 - \mu_2] / \sigma$) erwartet.

4 ERGEBNISSE

4.1 Charakterisierung des Patientenkollektives

4.1.1 Deskriptive Statistik der Patientencharakteristika

Zunächst wurden die in dieser Dissertation eingeschlossenen Patienten mit den Patienten am Standort Berlin verglichen und deren Charakteristika mittels nicht-parametrischer Testungen geprüft. Patienten aus Utrecht wurden aufgrund fehlender Datenerhebung mittels des PDMS ausgeschlossen (siehe Methodik)

Tabelle 12; Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs dieser Dissertation im Vergleich zu dem Patientenkollektiv der BioCog-Studie an den Standorten Charité Campus Virchow und Charité Campus Mitte, Berlin; BMI = Body Mass Index; a = exakter Chi-Quadrat Test, b = Mann-Whitney-U Test, *= signifikant (p -Wert $\leq 0,05$)

	Einheit	Lage-Maß	Median bzw. Häufigkeiten		Signifikanz (p-Wert)
			Dissertation (N=60)	BioCog, Berlin (N=686)	
Alter	Jahre	Median (25.P-75.P)	73,50 (69,0-77,0)	72,00 (69,0-76,0)	0,087 ^b
Geschlecht	Weiblich	N (%)	24 (40)	317 (46,29)	0,302 ^a
BMI	kg/M ²	Median (25.P-75.P)	26,56 (22,8-29,4)	26,70 (24,0-29,7)	0,303 ^b
ASA-Klassifikation	I	N (%)	1 (1,7)	14 (2,0)	0,001 ^{a*}
	II	N (%)	26 (43,3)	425 (62,0)	
	≥III	N (%)	33 (55)	247 (35,8)	
Anästhesiedauer	Minuten	Median (25.P-75.P)	317 (218,0-482,75)	166 (106,0-276,0)	<0,001 ^{b*}
Operationsdauer	Minuten	Median (25.P-75.P)	196 (128,0-375,0)	102(55,0-191,0)	<0,001 ^{b*}
Charlson Comorbidity Index	0	N (%)	11 (18,3)	234 (34,1)	0,007 ^{a*}
	≥1	N (%)	49 (81,7)	451 (65,7)	
Postoperatives Delir	Ja	N (%)	29 (48,3%)	112 (18,1%)	<0,001 ^{a*}

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 60 Patienten, welche aus dem BioCog-Kollektiv an den Standorten Charité Campus Virchow und Charité Campus Mitte nach oben dargestellten Methoden ausgewählt wurden.

Das Kollektiv dieser Dissertation unterschied sich anhand der demographischen Kriterien von Geschlecht und Alter, sowie dem Body-Mass-Index nicht vom gesamten BioCog-Kollektiv an den Standorten Charité Campus Virchow und Charité Campus Mitte.

Im Vergleich zum BioCog-Kollektiv in Berlin war in der untersuchten Stichprobe eine im Median signifikant überdurchschnittlich lange Operations- beziehungsweise Anästhesiedauer (196 zu 102 min Operationsdauer ($p < 0,001$), 317 zu 166 min Anästhesiedauer ($p < 0,001$)) auffällig. Zudem zeigte sich ein signifikant erhöhter Anteil an präoperativ schwer vorerkrankten Patienten (55 % zu 35,8 % der Patienten) mit einer präoperativen ASA-PS Klassifikation von III ($p = 0,001$), beziehungsweise 81,7% zu 65,7% der Patienten mit einem präoperativen Charlson Comorbidity Index ≥ 1 ($p = 0,007$).

Erwähnenswert am untersuchten Patientenkollektiv war zudem eine deutlich erhöhte Gesamtinzidenz des postoperativen Delirs von 48,3% im Vergleich zu 20,7% im BioCog-Kollektiv (siehe Tabelle 12).

4.1.2 Nicht-parametrische Testung der Patientencharakteristika

Zusätzlich sollten die Charakteristika der untersuchten Patientinnen und Patienten dargestellt werden, um im folgenden Teil der Dissertation eine Grundlage zur Diskussion zu bilden (*Siehe Tabelle 13 auf folgender Seite 27*).

Tabelle 13; Nicht-parametrische Testung der Patientencharakteristika und Risikofaktoren des Patientenkollektivs dieser Dissertation hinsichtlich des Delirstatus; Gesamtzahl Patienten N = 60; * = signifikant (p-Wert \leq 0,05), a = Chi-Quadrat Test nach Pearson, b = Mann-Whitney-U Test; BMI = Body Mass Index

	Einheit	Lagemaß	kein Delir N = 31 (51,7%)	Delir N = 29 (48,3%)	Signifikanz (p-Wert)
Alter	Jahre	Median (25.P-75.P)	72,0 (68,0-77,0)	75,00 (72,0-78,5)	0,052 ^b
Geschlecht	weiblich	N (%)	14 (45,2)	10 (34,5)	0,399 ^a
BMI	kg/m ²	Median (25.P-75.P)	26,81 (25,0-30,1)	24,38 (21,8-28,3)	0,029 ^{*b}
ASA-PS Klassifikation	I + II	N (%)	17 (54,8)	10 (34,5)	0,113 ^a
	III	N (%)	14 (45,2)	19 (65,5)	
Operations- dauer	Minuten	Median (25.P-75.P)	153,0 (115,0-290,0)	345,0 (170,0-435,5)	0,003 ^{*b}
Anästhesie- dauer	Minuten	Median (25.P-75.P)	270,0 (213,0 - 374,0)	428,0 (238,0-540,5)	0,009 ^{*b}
Charlson Comorbidity Index	\geq 1	N (%)	27 (55,1)	22 (44,9)	0,261 ^a

Dargestellt in Tabelle 13 sind die nicht-parametrischen Testungen der Patientencharakteristika des Patientenkollektivs dieser Dissertation in Abhängigkeit des Auftretens eines postoperativen Delirs.

Unter anderem wurden bereits identifizierte Risikofaktoren zur Entstehung eines postoperativen Delirs als Charakteristikum gewählt (nach Leitlinie zum postoperativen Delir der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie „*European Society of Anaesthesiology, Evidence-based and Consensus-based Guideline on Postoperative Delirium*“ (60)).

Es fanden sich im Mann-Whitney-U Test signifikante Gruppenunterschiede (p-Werte $<$ 0,05) für die Entstehung eines postoperativen Delirs bei längeren Operations- beziehungsweise Anästhesiezeiten.

Im Gruppenvergleich des Alters zeigte sich ebenfalls ein Unterschied in der Verteilung der Werte, wobei Patienten mit Delir ein höheres Lebensalter aufwiesen. Dieser Unterschied war allerdings auf einem 5% Signifikanzniveau nicht signifikant.

Zudem fiel ein signifikanter Unterschied im Vergleich des Body-Mass-Index auf. Dabei haben Patienten mit Delir einen niedrigeren BMI (Mann-Whitney-U Test, p-Wert = 0,029).

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich im Gruppenvergleich des Geschlechts der Patienten, der präoperativen ASA-PS Klassifikation oder des Charlson-Comorbidity-Indexes.

4.2 Charakterisierung der Variablen

4.2.1 Deskriptive Statistik der Variablen

Um einen Überblick zu ermöglichen, sollen im Folgenden Lagemaße der errechneten Variablen zur Abbildung der CO₂-Konzentrationen (siehe Methodik) dargestellt werden.

Tabelle 14; Deskriptive Analyse der errechneten Variablen; TOOR = Zeit (min) außerhalb der patientenspezifischen CO₂-Bereiches (= gewichteter Mittelwert \pm 5mmHg), TBR = Zeit (min) unterhalb der patientenspezifischen CO₂-Bereiches (= gewichteter Mittelwert \pm 5mmHg), TAR = Zeit (min) oberhalb der patientenspezifischen CO₂-Bereiches (= gewichteter Mittelwert \pm 5mmHg), GapCO₂ = Differenz zwischen den Mittelwerten des arteriellem und endtidalen CO₂

	Einheit	Median (25.P-75.P)
Mittelwert paCO₂ (gewichtet)	mmHg	39,93 (37,84-42,21)
Mittelwert etCO₂	mmHg	36,03 (34,15-37,06)
GapCO₂	mmHg	4,58 (2,90-6,84)
TOOR paCO₂	Minuten	34,97 (0,00-68,19)
TBR paCO₂	Minuten	0 (0,00-23,75)
TAR paCO₂	Minuten	20 (0,00-43,94)
TOOR etCO₂	Minuten	30 (10,00-50,00)
TBR etCO₂	Minuten	15 (5,00-25,00)
TAR etCO₂	Minuten	10 (5,00-30,00)

Im Median befinden sich die (gewichteten) Mittelwerte der Variablen, welche sich auf den Kohlenstoffdioxidpartialdruck (paCO₂) beziehungsweise die Kohlenstoffdioxidkonzentration (etCO₂) beziehen, sowohl im arteriellen Blut, als auch in der endtidalen Ausatemluft, innerhalb der standardmäßigen Normalbereiche des Labors Berlin (35 - 45 mmHg) (61).

Auffällig an den dargestellten Variablen ist der deutliche Unterschied zwischen den medianen Kohlenstoffdioxidpartialdrücken im arteriellen Blut und der endtidalen

Kohlenstoffdioxidkonzentration (siehe Tabelle 14) Veranschaulicht wird diese Differenz durch die Variable $GapCO_2$, welche im Median 4,58 mmHg beträgt.

Im Median befanden sich die arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrücke ($paCO_2$) etwa 35 Minuten außerhalb des patientenspezifischen Normalbereichs, dabei wurden scheinbar häufiger patientenspezifisch zu hohe Partialdrücke gemessen, als zu niedrige ($TAR > TBR$, siehe Tabelle 14).

Die endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration ($etCO_2$) befand sich im Median zu 30 Minuten außerhalb des patientenspezifischen Normalbereichs, dabei wurde der patientenspezifische Normalbereich ähnlich oft unter- beziehungsweise überschritten ($TAR \approx TBR$, siehe Tabelle 14).

4.2.2 Verlauf und Vergleich der CO_2 Messungen

Zur Veranschaulichung des Verlaufs der jeweiligen CO_2 Messungen wurde der Verlauf des $etCO_2$ sowie der Verlauf des $paCO_2$ über die Zeit aufgetragen. Dies wurde exemplarisch an den Daten eines Patienten des Kollektivs durchgeführt.

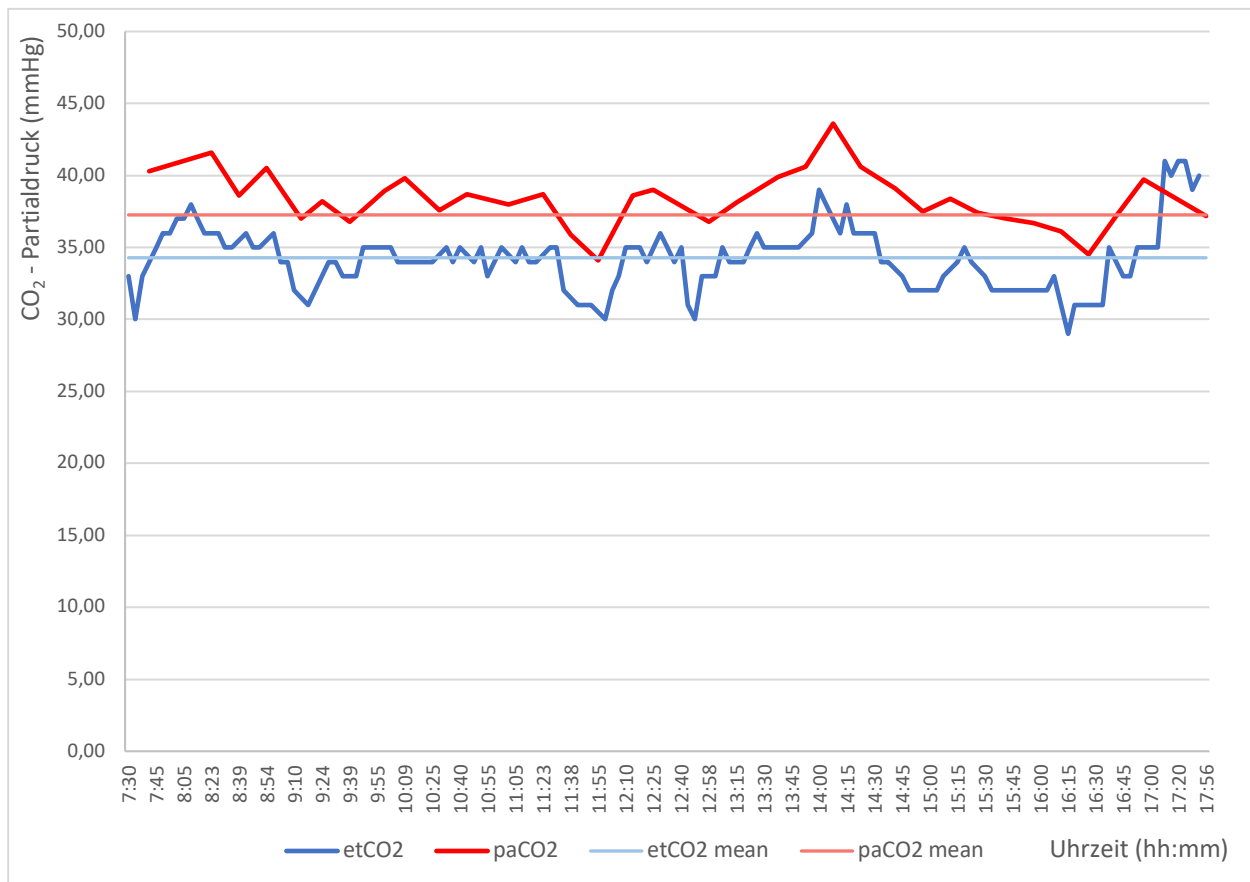


Abbildung 6: Exemplarischer zeitlicher Verlauf der Kohlenstoffdioxidmessungen; $etCO_2$ = endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration, $paCO_2$ = arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, $etCO_2$ mean, sowie $paCO_2$ mean = Mittelwerte der Kohlenstoffdioxid-Messungen

Deutlich zu erkennen ist die zeitliche Vergleichbarkeit der CO₂ Messungen im Blut und der Ausatemluft des Patienten. Der Verlauf vor der Extubation des Patienten um 17:30 Uhr zeigt den für eine Narkoseausleitung charakteristischen Anstieg des arteriellen CO₂-Partialdrucks, der sich, leicht zeitlich versetzt, in einem Anstieg der etCO₂-Konzentration widerspiegelt. Zudem ist aus dieser Abbildung ersichtlich, dass die endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration häufiger ermittelt wurde, als der arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck.

Durch die Veranschaulichung der jeweiligen Mittelwerte der CO₂-Messungen lässt sich die Differenz zwischen arteriellen und endtidalen CO₂-Messungen darstellen. Diese Differenz wurde durch die Variable *GapCO₂* errechnet. In diesem Beispiel betrug die Differenz 2,98 mmHg. Wie in der deskriptiven Statistik der Variablen erwähnt, betrug der Median der Variable *GapCO₂* 4,58 mmHg.

Die mittleren CO₂-Werte liegen in diesem Beispiel mit 34,28 mmHg (etCO₂) und 37,26 mmHg (paCO₂) leicht unterhalb, beziehungsweise innerhalb der normokapnischen Bereiche dieser Analyse (35-45 mmHg).

4.2.3 Nicht-parametrische Testung der Variablen

Tabelle 15 zeigt die nicht-parametrische Testung der errechneten Variablen in Abhängigkeit des Auftretens eines postoperativen Delirs.

Es fanden sich signifikante Gruppenunterschiede in der Verteilung der Werte der Variablen, welche die (gewichteten) Mittelwerte der Kohlenstoffdioxidkonzentrationen anzeigen. Patienten mit einem postoperativen Delir haben im Median niedrigere (gewichtete) Mittelwerte der Kohlenstoffdioxidkonzentrationen sowohl arteriell als auch endtidal (Median [25.P-75.P] arteriell: 39,3 [37,0-40,5]; p: 0,029, endtidal: 34,6 [33,1-36,3]; p: 0,007) als Patienten ohne ein postoperatives Delir (Median [25.P-75.P] arteriell: 40,8 [38,5-42,8]; p: 0,029, endtidal: 36,6 [35,1-37,4]; p: 0,007).

Für die Variablen, welche die Zeiträume inner-, beziehungsweise außerhalb eines patientenspezifischen Normalbereiches anzeigen, wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede ermittelt.

Tabelle 15; Nicht-parametrische Testung der Variablen hinsichtlich des Delirstatus; * = signifikant (p -Wert $\leq 0,05$), b = Mann-Whitney-U Test, TOOR = Zeit (min) außerhalb der patientenspezifischen CO_2 -Bereiches (= Mittelwert ± 5 m), TBR = Zeit (min) unterhalb der patientenspezifischen CO_2 -Bereiches (= Mittelwert ± 5 mmHg), TAR = Zeit (min) oberhalb der patientenspezifischen CO_2 -Bereiches (= Mittelwert ± 5 mmHg)

		Kein Delir N = 31 (51,7%)		Delir N= 29 (48,3%)	p-Wert
Mittelwert paCO_2 (gewichtet)	mmHg	Median (25.P-75.P)	40,8 (38,5-42,8)	39,3 (37,0-40,5)	0,029 ^{*b}
Mittelwert etCO_2	mmHg	Median (25.P-75.P)	36,6 (35,1-37,4)	34,8 (33,1-36,3)	0,007 ^{*b}
TOOR paCO_2	Minuten	Median (25.P-75.P)	29 (0-68,2)	37 (14,6-68,4)	0,665 ^b
TBR paCO_2	Minuten	Median (25.P-75.P)	0 (0 - 24,0)	3 (0 - 24,5)	0,650 ^b
TAR paCO_2	Minuten	Median (25.P-75.P)	20 (0-35,2)	18 (0 - 46,3)	0,988 ^b
TOOR etCO_2	Minuten	Median (25.P-75.P)	33,0 (9,2-55,1)	30,0 (10,8-42,2)	0,927 ^b
TBR etCO_2	Minuten	Median (25.P-75.P)	15,0 (5,0-22,0)	15,0 (5,0-25,0)	0,855 ^b
TAR etCO_2	Minuten	Median (25.P-75.P)	15,0 (4,0-30,0)	10,0 (5,0-27,5)	0,674 ^b
GapCO_2	mmHg	Median (25.P-75.P)	4,6 (3,0-7,0))	4,3 (2,8-6,8)	0,891 ^b

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Stamm-Blatt-Diagramme der Variablen des *Mittelwerts etCO_2* und *gewichteten Mittelwerts paCO_2* . Dies veranschaulicht den signifikanten Gruppenunterschied.

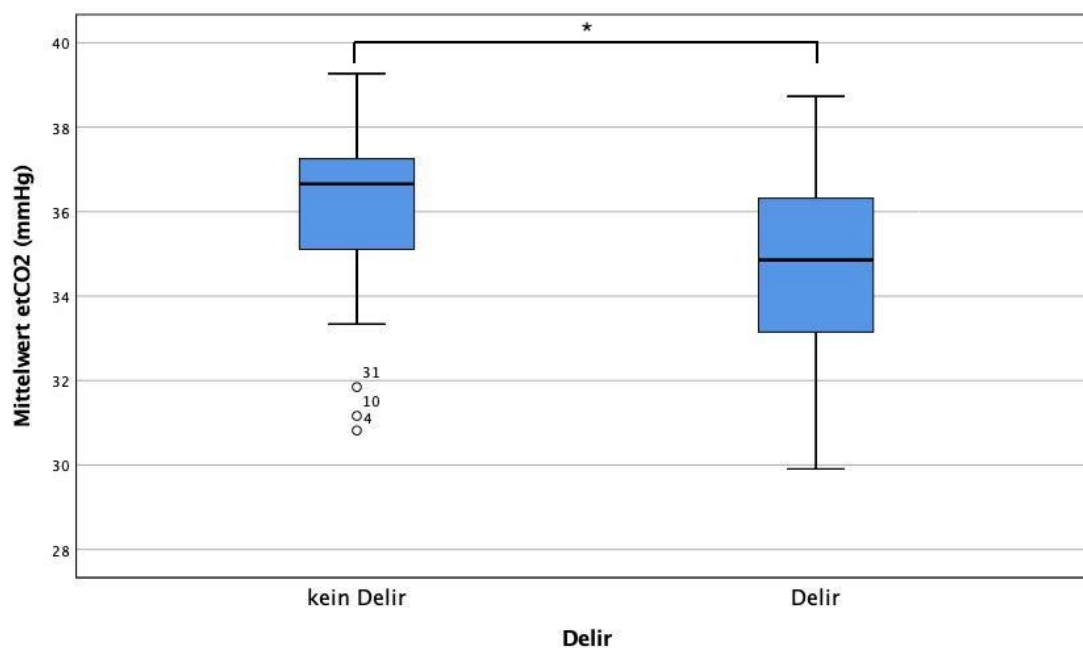


Abbildung 7; Stamm-Blatt-Diagramm des Mittelwertes der endtidalen Kohlenstoffdioxidkonzentration (mmHg) in Abhängigkeit von Delir; etCO_2 = endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration; Zahlenwerte stellen die Identifikationsnummer der Ausreißer dar; * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied

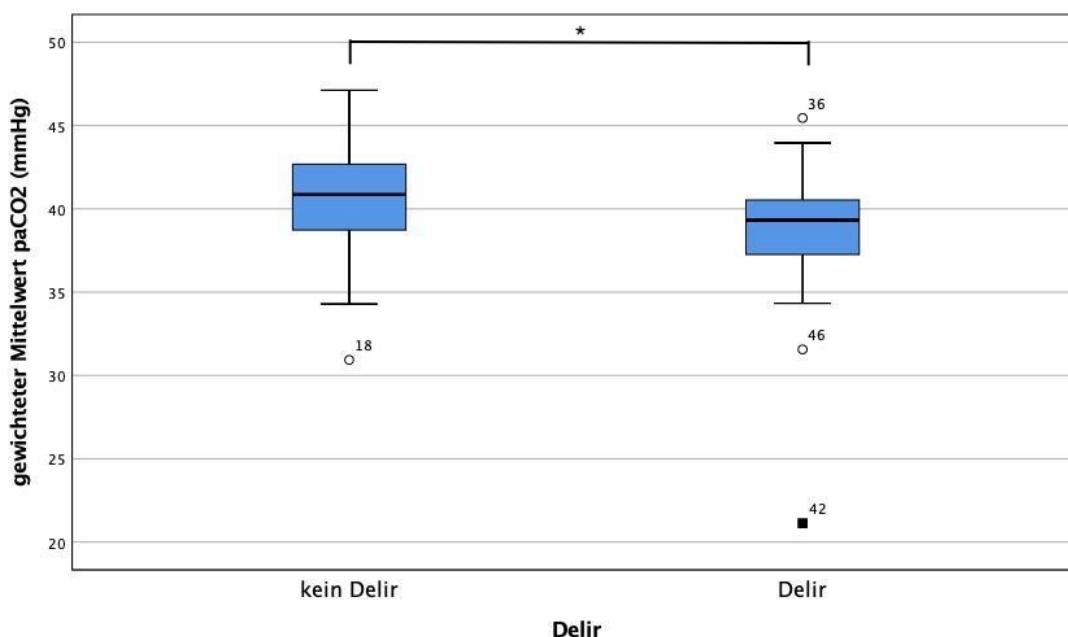


Abbildung 8; Stamm-Blatt Diagramm des gewichteten Mittelwertes des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (mmHg) in Abhängigkeit von Delir; paCO_2 = arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; Zahlenwerte stellen die Identifikationsnummer der Ausreißer dar; * kennzeichnet einen signifikanten Unterschied

4.2.4 Ergebnisse der logistischen binären Regressionsanalyse

Folgende Tabellen stellen die Ergebnisse des multivariaten logistischen Regressionsmodell dar. Hierbei wurde nach dem Einschluss-Prinzip vorgegangen und alle Kontrollvariablen gleichzeitig in das Modell eingefügt.

Zunächst werden die Regressionsanalysen vorgestellt, welche die Variablen der arteriellen (paCO_2), beziehungsweise der endtidalen CO_2 -Konzentration (etCO_2) behandeln. Diese hatten innerhalb der nicht-parametrischen Testung signifikante Gruppenunterschiede aufgewiesen.

Die weiteren Einflussgrößen der Regression wurden in einem ersten Schritt hinsichtlich bereits in der Literatur (60) beschriebener und bestätigter Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs ausgewählt. So wurden für die Regressionen der Tabelle 16 und 17, sowie für die Regressionen der Tabelle 20 und Tabelle 26 die drei Störgrößen Alter, Anästhesiezeit und ASA-Klassifikation benutzt.

Tabelle 16; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf den *gewichteten Mittelwert paCO₂*, R-Quadrat = 0,31, N=60, *=statistisch signifikant (p-Wert ≤ 0,05)

	Regressions-Koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
Mittelwert paCO₂ (gewichtet)	-0,149	0,075	0,862	0,732-1,015
Alter (Jahre)	0,093	0,097	1,098	0,983-1,226
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,066	1,004	1,000-1,008
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,965	0,123	2,625	0,769-8,96

Tabelle 17; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf den *Mittelwert etCO₂*, R-Quadrat = 0,31, N=59, *=statistisch signifikant (p-Wert ≤ 0,05)

	Regressions-koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
Mittelwert etCO₂	-0,243	0,073	0,784	0,601-1,023
Alter (Jahre)	0,098	0,093	1,103	0,984-1,236
Anästhesiezeit (Minuten)	0,003	0,082	1,003	1-1,007
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,725	0,242	2,065	0,613-6,953

Wie in der Tabelle 16 und der Tabelle 17 dargestellt, ergibt sich im multivariaten logistischen Regressionsmodell ein geschätztes Odds-Ratio von 0,86 (95% Konfidenzintervall = 0,73-1,02), beziehungsweise 0,78 (95% Konfidenzintervall = 0,60-1,02). Demnach würde, wenn der Mittelwert der arteriellen beziehungsweise endtidalen CO₂-Konzentrationen um eine Einheit steigt das Risiko für ein POD um geschätzte 14% beziehungsweise 22% sinken. Mit p-Werten über 0,05 sind diese Werte jedoch nicht signifikant.

In einem zweiten Schritt wurden diese Regressionen erneut mit den in der nicht-parametrischen Testung (siehe Tabelle 13) signifikanten Störgrößen Anästhesiezeit und Body-Mass-Index (BMI) wiederholt. Hier bestätigen sich sowohl für den arteriellen als auch des endtidalen Mittelwert des Kohlenstoffdioxids die Tendenz des Regressionskoeffizienten (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19). Mit p-Werten über 0,05 sind auch diese Werte nicht signifikant.

Tabelle 18; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf den *gewichteten Mittelwert paCO₂* (erneute Testung), R-Quadrat = 0,21, N=60, *=statistisch signifikant (p-Wert ≤ 0,05)

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds- Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
Mittelwert paCO₂ (gewichtet)	-0,128	0,091	0,870	0,759-1,020
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,043*	1,004	1-1,008
BMI (kg/m²)	-0,084	0,214	0,920	0,806-1,050

Tabelle 19; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf den *Mittelwert etCO₂* (erneute Testung), R-Quadrat = 0,24, N=59, *=statistisch signifikant (p-Wert ≤ 0,05)

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds- Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
Mittelwert etCO₂	-0,250	0,066	0,779	0,596-1,017
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,052	1,004	1-1,008
BMI (kg/m²)	-0,057	0,418	0,945	0,824-1,084

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse der logistischen binären Regressionsanalyse der Variable *GapCO₂*, also der Differenz zwischen arteriellem und endtidalen CO₂. Hierbei konnte kein Zusammenhang zwischen der Entstehung eines postoperativen Delirs und der Variable *GapCO₂* gezeigt werden.

Tabelle 20; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf *GapCO₂*, R-Quadrat = 0,25, N=59, *=statistisch signifikant (p-Wert ≤ 0,05), *GapCO₂* = Differenz zwischen arteriellem und endtidalen CO₂

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
GapCO₂ (mmHg)	0,009	0,926	1,009	0,827-1,232
Alter (Jahre)	0,111	0,051	1,117	0,999-1,248
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,058	1,004	1-1,008
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,78	0,194	2,182	0,672-7,084

In den Tabellen 21 bis 26 sind zur Vervollständigung die Ergebnisse der multivariablen logistischen binären Regressionsanalyse der Variablen dargestellt, welche den Zeitraum

außer-, ober- sowie unterhalb des patientenspezifischen Normalbereiches angeben. Adjustiert wurden diese Regressionsmodelle für Alter, Anästhesiezeit und präoperative ASA-PS Klassifikation. Hierbei konnte, wie in der nicht-parametrischen Testung bereits angedeutet, in keinem Fall ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entstehung eines postoperativen Delirs und dem Zeitraum außer-, ober-, sowie unterhalb eines patientenspezifischen Normalbereiches dargestellt werden.

In zwei Spezifikationen der Regressionsanalyse konnte ein signifikanter (p -Wert $\leq 0,05$) positiver Zusammenhang zwischen einem höheren Patientenalter und dem Auftreten eines postoperativen Delirs dargestellt werden (siehe Tabelle 24 und Tabelle 25). Das Odds-Ratio lag hierbei zwischen 1,118 [KI = 1,001-1,248] und 1,21 [KI = 1,003-1,252]. Alle weiteren Spezifikationen zeigten eine gleichgerichtete Tendenz mit p -Werten $\leq 0,1$ (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17, Tabelle 20-23, Tabelle 26).

In fünf Spezifikationen konnte ein signifikanter Zusammenhang (p -Wert $\leq 0,05$) zwischen einer längeren Anästhesiedauer und dem Auftreten eines postoperativen Delirs bestätigt werden (siehe Tabelle 18, und Tabelle 21 bis Tabelle 24). Das Odds-Ratio lag hierbei bei 1,004 – 1,005 [KI = 1-1,008]. Auch in diesem Fall zeigten allen weiteren Spezifikationen eine gleichgerichtete Tendenz mit p -Werten $\leq 0,1$ (siehe Tabelle 16 und Tabelle 17, Tabelle 19 und Tabelle 20, Tabelle 25 und Tabelle 26).

Tabelle 21; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf arterielle TOOR, R-Quadrat = 0,248, N=60, *=statistisch signifikant (p -Wert $\leq 0,05$), TOOR = Zeit (min) außerhalb des patientenspezifischen CO₂-Bereichs

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p -Wert)	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
TOOR paCO₂	-0,002	0,643	0,998	0,988-1,008
Alter (Jahre)	0,105	0,059	1,111	0,996-1,239
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,035*	1,004	1-1,008
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,631	0,292	1,88	0,580-6,092

Tabelle 22; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf arterielle TAR, R-Quadrat = 0,25, N=60, *=statistisch signifikant (p -Wert $\leq 0,05$), TAR = Zeit (min) oberhalb des patientenspezifischen CO₂-Bereichs

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
TAR paCO₂	-0,003	0,572	0,997	0,986-1,008
Alter (Jahre)	0,105	0,06	1,111	0,995-1,24
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,033*	1,004	1-1,008
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,624	0,298	1,867	0,577-6,039

Tabelle 23; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf arterielle TBR, R-Quadrat = 0,244, N=60, *=statistisch signifikant (p -Wert $\leq 0,05$), TBR = Zeit (min) unterhalb des patientenspezifischen CO₂-Bereichs

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio	95%Konfidenzintervall für Odds-Ratio
TBR paCO₂	0,003	0,856	1,003	0,975-1,031
Alter (Jahre)	0,104	0,063	1,109	0,994-1,238
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,041*	1,004	1-1,008
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,688	0,244	1,99	0,625-6,333

Tabelle 24; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf endtidale TOOR, R-Quadrat = 0,257, N=59, *=statistisch signifikant (p -Wert $\leq 0,05$), TOOR = Zeit (min) außerhalb des patientenspezifischen CO₂-Bereichs

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
TOOR etCO₂	-0,007	0,539	0,993	0,972-1,015
Alter (Jahre)	0,111	0,048*	1,118	1,001-1,248
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,048*	1,004	1-1,008
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,761	0,207	2,141	0,656-6,984

Tabelle 25; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf endtidale *TAR*, R-Quadrat = 0,261, N=59, *=statistisch signifikant (p-Wert $\leq 0,05$), *TAR* = Zeit (min) oberhalb des patientenspezifischen CO₂-Bereichs

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
TAR etCO₂	-0,014	0,427	0,986	0,953-1,021
Alter (Jahre)	0,114	0,044*	1,121	1,003-1,252
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,052	1,004	1-1,008
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,79	0,19	2,204	0,676-7,188

Tabelle 26; Ergebnisse der binären logistischen Regression in Bezug auf endtidale *TBR*, R-Quadrat = 0,261, N=59, *=statistisch signifikant (p-Wert $\leq 0,05$), *TBR* = Zeit (min) unterhalb des patientenspezifischen CO₂-Bereichs

	Regressions- koeffizient	Signifikanz (p-Wert)	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio
TBR etCO₂	-0,004	0,86	0,996	0,955-1,039
Alter (Jahre)	0,11	0,052	1,116	0,999-1,247
Anästhesiezeit (Minuten)	0,004	0,075	1,004	1-1,008
ASA-Klassifikation (ASA III gegen ASA I+II)	0,771	0,202	2,161	0,661-7,069

5 DISKUSSION

Das Ziel dieser Analyse war es, den Einfluss von entidalen sowie arteriellen intraoperativen Kohlenstoffdioxidkonzentrationen auf die Entstehung eines postoperativen Delirs zu untersuchen. Dies geschah im Rahmen der prospektiven, multizentrischen Observationsstudie *BioCog*. Hierzu wurden 60 Patienten der Standorte Charité Campus Virchow, Berlin und Charité Campus Mitte, Berlin untersucht.

Die (gewichteten) Mittelwerte der intraoperativen arteriellen und endtidalen CO₂-Konzentrationen zeigten im einfachen Gruppenvergleich einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten CO₂-Konzentrationen mit dem gesenkten Auftreten eines POD. Im multivariablen Regressionsmodell, unter Berücksichtigung von Störgrößen, blieb diese Tendenz erhalten. Allerdings sind die Ergebnisse mit p-Werten von 0,07 nicht signifikant. Wenn demnach der Mittelwert der arteriellen beziehungsweise endtidalen CO₂-Konzentrationen um eine Einheit steigt, sinkt das Risiko für ein POD um geschätzte 14%, beziehungsweise 22%.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der aktuellen Literatur.

So wird beschrieben, dass eine intraoperative Hypokapnie das Auftreten eines POD begünstigen kann (49, 52). Als Hypokapnie wurde eine endtidale CO₂-Konzentration unterhalb - 5 mmHg des patientenspezifischen Normalbereiches definiert (49, 52). Die Arbeit von Mutch, El-Gabalawy et al. (52) zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen Kohlenstoffdioxidwerten und der Entstehung eines postoperativen Delirs. Hier wurde dazu bei 101 Patienten intraoperativ ausschließlich endtidale CO₂-Konzentration erhoben. Es wurde dabei der Zusammenhang zwischen der Entstehung eines postoperativen Delirs und der Fläche unterhalb der patientenspezifischen CO₂-Kurve untersucht. Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse ist die Beeinflussung der intrazerebralen Durchblutung bei Änderung der arteriellen CO₂-Konzentration. Eine arterielle Hyperkapnie erweitert zerebrale Gefäße und erhöht damit die Sauerstoffversorgung des Gehirns (47). Eine arterielle Hypokapnie führt, im Umkehrschluss, zur Verengung zerebraler Gefäße, einem verminderten zerebralen Blutfluss und einem verminderten Sauerstoffangebot im Gehirn. Wie die Hypothese des oxidativen Stresses postuliert, führt jeglicher Auslöser einer Unverhältnismäßigkeit zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch im Gehirn zu einem verminderten zerebralen Sauerstoffstoffwechsel. Daraus können zerebrale Dysfunktionen und

kognitive Störungen wie dem Delir folgen (51). Ein weiterer Zusammenhang zwischen einer intraoperativen Hypokapnie und dem Auftreten eines POD zeigt sich in den Ergebnissen einer früheren Arbeit der Studiengruppe um El-Gabalawy et al. (49). Patienten, welche an einem POD erkrankten, wiesen einen verminderten intrakraniellen vasodilatatorischen Effekt von CO_2 auf. Die Autoren erklären ihre Ergebnisse mit einem erhöhten intrakraniellen Steal-Effekt. Demnach werden gesunde Gefäßgebiete zulasten der erkrankten Gebiete vorrangig durchblutet (48, 49). Dadurch bedingt entsteht eine relative Unterversorgung mit Sauerstoff und einem reduzierten intrazellulären Stoffwechsel (50), es entsteht oxidativer Stress, welcher zum POD führen kann (51).

Ebenso konnten positive Auswirkungen von einer intraoperativen Hyperkapnie auf die Sauerstoffverfügbarkeit im Gehirn, Herz und peripheren Gewebe gezeigt werden (62-64). Als Hyperkapnie ist in der zitierten Literatur eine arterielle CO_2 -Konzentration von 45 - 55 mmHg definiert (64). Dies kann durch ein besseres Sauerstoffangebot durch einen erhöhten Herzindex (62, 63) sowie einer bessere Bereitstellung des Sauerstoffs durch eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve erklärt werden (62). Eine randomisiert kontrollierte Studie aus dem Jahr 2020 (64) belegte hierbei eine stabile Erhöhung der zerebralen Sauerstoffsättigung bei einer milden intraoperativen Hyperkapnie (Ziel paCO_2 40-45 mmHg). Eine verbesserte intrakranielle Sauerstoffverfügbarkeit vermindert das Risiko von Unverhältnismäßigkeiten im zerebralen Sauerstoffstoffwechsel und damit das Risiko für das Auftreten eines POD (51). Zudem hat eine intraoperative Hyperkapnie eine schwach verminderte Inzidenz von postoperativen Infektionen (40, 42) zur Folge. Periphere Infektionen können durch eine Aktivierung parenchymaler Gehirnzellen und durch eine vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen zu einer neuronalen Dysfunktion führen. Daraus folgen kognitive Einschränkungen, welche sich im Delir äußern können (65). Eine verminderte Inzidenz postoperativer Infektionen könnte daher auch eine verminderte Inzidenz eines POD erklären.

Als ein sekundäres Ergebnis dieser Arbeit konnte kein Einfluss der Differenz zwischen dem gewichteten Mittelwert paCO_2 und dem Mittelwert etCO_2 (*Variable GapCO₂*) auf die Entstehung eines postoperativen Delirs gezeigt werden.

Die *Variable GapCO₂* entspricht der Lücke zwischen arterieller und endtidaler CO_2 -Konzentration, welche unter anderem durch ein Ungleichgewicht innerhalb des Ventilations-Perfusions-Quotienten (V/Q -Quotient) entsteht. Sie ist mit dem

physiologischen Totraum der Lunge, dem kardialen Ausfluss sowie Veränderungen des Luftflusses innerhalb der Lunge (66, 67) assoziiert. Bei gesunden, wachen Patienten tendiert diese Differenz gegen Null, die Variable $GapCO_2$ würde Werte zwischen 0 und 2 mmHg ergeben (68). In dem untersuchten Patientenkollektiv beträgt der Parameter allerdings im Median 4,58 mmHg. Diese Differenz ist innerhalb des untersuchten, deutlich vorerkrankten und älteren Patientenkollektiv zu erwarten. So können, unter anderem, kardiovaskuläre sowie pulmonale Vorerkrankungen zu einer verminderten Lungenperfusion im Rahmen eines erniedrigten kardialen Outputs und einer Fehlverteilung des pulmonalen Blutflusses führen (69). Daraus folgt eine erhöhte Totraumventilation, der endtidale CO_2 -Partialdruck sinkt, die Differenz zwischen arteriellem und endtidalen CO_2 -Partialdruck und damit der Wert der Variable $GapCO_2$ steigt.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse in Bezug auf die Variable $GapCO_2$ zeigten, dass diese keinen Einfluss auf die Entstehung eines POD hat. In einem ergänzenden Datenblatt zu ihrer Veröffentlichung diskutieren Mutch, El Gabalawy et al. (52) den Zusammenhang zwischen endtidalen und arteriellen CO_2 -Konzentrationen in ihrem Patientenkollektiv. Dabei liegen ausschließlich an einem einzelnen Zeitpunkt (direkt nach Einleitung des Patienten) endtidale sowie arterielle CO_2 -Werte vor. Aus den Ergebnissen der Analyse dieser Werte interpretieren die Autoren, dass unter stabilen hämodynamischen Bedingungen die endtidale CO_2 -Messung als Ersatz für die Messung von arteriellen CO_2 -Werten gelten kann. Die Ergebnisse dieser Dissertation könnten diese Vermutung bestätigen. Durch Analyse der Variable $GapCO_2$ über den gesamten intraoperativen Verlauf kann man schließen, dass die endtidale Messung der CO_2 -Konzentrationen auch den Verlauf der arteriellen CO_2 -Werte wiedergeben kann. Dies bedeutet, dass die Erhebung von endtidalen CO_2 -Werten zur Interpretation der arteriellen CO_2 -Werte genügen könnte.

Als ein Nebenergebnis der Regressionsanalysen konnte zudem bereits bestehende Evidenz bestätigt werden (60). So konnten wir für unsere Stichprobe zeigen, dass das Risiko an einem postoperativen Delir zu erkranken um geschätzte 20% steigt, wenn das Alter um ein Jahr steigt. Zudem konnten wir zeigen, dass das Risiko für die Entstehung eines postoperativen Delirs um etwa 0,4 % steigt, wenn sich die Anästhesiedauer um zehn Minuten verlängert.

Die Inzidenz des Delirs lag innerhalb der untersuchten Kohorte bei 48,3%. Dies entspricht einer im Vergleich zu dem Gesamtkollektiv dieser Standorte (18,1%) sowie im Vergleich zu einer Metanalyse von 26 Studien über das POD (9) bei elektiv operierten Patienten (POD Inzidenz 3,6% - 28,3%) deutlich erhöhten Inzidenz des postoperativen Delirs.

Nach dem Modell nach Inouye et al. (17) entsteht ein POD multifaktoriell im Zusammenspiel von prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren. Innerhalb der untersuchten Kohorte liegen als prädisponierenden Faktoren ein im Median erhöhtes Lebensalter sowie ein deutlich erhöhter Anteil an schwer vorerkrankten Patienten vor. Als präzipitierende Faktoren kommen, verglichen mit dem Gesamtkollektiv, eine doppelt so lange Operations- sowie Anästhesiedauer hinzu.

Eine Erklärung für das vermehrte Vorliegen dieser Faktoren im untersuchten Kollektiv finden wir in der Art der Erhebung der arteriellen CO₂-Konzentrationen in dieser Studie: Um arterielle CO₂-Werte in regelmäßigen Abständen zu erhalten, wurden ausschließlich Patienten in diese Studie eingeschlossen, welche aus medizinisch indizierten Gründen einen arteriellen Gefäßzugang erhalten hatten und aus welchem in regelmäßigen Zeitintervallen arterielles Blut zur Analyse abgenommen wurde. In der klinischen Realität sind arterielle Zugänge zur kontinuierlichen Erfassung des arteriellen Blutdrucks jedoch vor allem bei schwer kranken Patienten oder voraussichtlich längeren Operationen mit hämodynamisch wirksamen Operationsschritten indiziert. Da in dieser Arbeit die arteriellen Zugänge zusätzlich zur regelmäßigen Analyse der Blutgase verwendet wurden, könnte das Patientenkollektiv künstlich im Bereich der schwerkranken Patienten beziehungsweise der langen Operations- und Anästhesiezeiten vorselektiert worden sein. Dies würde einem Selektionsbias entsprechen.

Zweitens fällt innerhalb der nicht-parametrischen Testung und der Regressionsanalyse auf, dass die derzeitige Evidenz zu spezifischen Risikofaktoren im untersuchten Patientenkollektiv nicht bestätigt werden konnte. Innerhalb der präoperativen Scoring-Systeme ASA-PS Klassifikation und Charlson Comorbidity Index konnten keine statistisch signifikante Gruppenunterschiede gezeigt werden. Dies widerspricht der derzeitigen Studienlage, welche statuiert, dass die Ergebnisse dieser Scores einen Risikofaktor für das POD darstellen (60). Für die fehlende statistische Signifikanz gibt es zwei Begründungen: Zum einen könnte die zur Verfügung stehende Variation innerhalb des vorselektierten Samples nicht mehr groß genug sein, um eine signifikante Differenz

festzustellen. Zum anderen könnte die geringe Fallzahl von 60 Patienten signifikante Ergebnisse unwahrscheinlich machen.

Auf der anderen Seite zeigte sich innerhalb der nicht-parametrischen Testung des Body-Mass-Index ein, in der derzeitigen Evidenz (60) nicht beschriebener, signifikanter Gruppenunterschied. Patienten mit einem POD hatten hierbei einen signifikant niedrigeren BMI als Patienten ohne ein POD. Dieses Ergebnis könnte im Sinne eines Selektionsbias zu erklären sein: Durch die Ausschlusskriterien dieser Dissertation wurden Patienten, welche eine Atemwegssicherung durch eine Larynxmaske erhielten, ausselektiert. Bei krankhaft adipösen Patienten ist die endotracheale Intubation einer Larynxmaske vorzuziehen (70), auch wenn die eigentliche Operationsdauer und Operationsschwere die Nutzung einer Larynxmaske zulassen würden. Daher ist anzunehmen, dass innerhalb der Gruppe der Patienten mit einem höheren BMI, Patienten eingeschlossen wurden, welche kürzere und weniger invasive Operationen erhielten und dennoch intubiert worden sind. Somit enthält die Gruppe der adipösen Patienten im Mittel mehr Patienten mit kurzer Operationsdauer und -schwere. Da eine kürzere Operations- beziehungsweise Anästhesiedauer zu einer verminderten Inzidenz eines PODs führt (60), kann der Gruppenunterschied innerhalb des POD möglicherweise im Rahmen eines Selektionsbias erklärt werden.

Neben der besonderen Beschaffenheit des Patientenkollektivs weist diese Analyse deutliche Stärken auf. Zum einen wurde der primäre Endpunkt, das postoperative Delir, sehr aufwendig und den aktuellen Empfehlungen entsprechend erhoben. So wurde prospektiv bis zum 7. postoperativen Tag ein umfangreiches standardisiertes Screening zur Erfassung eines postoperativen Delirs durch geschultes Studienpersonal durchgeführt. Zur besonderen Berücksichtigung des fluktuierenden Charakters eines Delirs konnten durch die Evaluation und Durchsicht der Patientenakten im „Chart-Review“ zusätzliche Hinweise auf das Befinden des Patienten und gegebenenfalls vorhandene Symptome eines postoperativen Delirs erhoben werden. Demografische Parameter (Alter, Geschlecht, BMI) sowie Daten im Rahmen von Scoring-Systemen (ASA-PS Klassifikation, Charlson Comorbidity Index) wurden prospektiv erhoben und durch geschultes Studienpersonal validiert. Aus diesem Grund bieten die erwähnten Daten eine verlässliche Grundlage zur Analyse dieser Dissertation. Die Erhebung der CO₂-Konzentrationen erfolgte durch eine retrospektive Analyse der intraoperativen

Patientenüberwachung. Durch die Verwendung von geprüften PDMS wurde dabei eine valide Methode angewandt.

Sowohl die arteriellen als auch die endtidalen CO₂-Konzentrationen wurden mehrfach intraoperativ in regelmäßigen Zeitabständen erhoben und analysiert. Diese parallele Auflistung beider Messverfahren der CO₂-Konzentrationen ist eine besondere Stärke des Datensatzes dieser Dissertation. So erhob die Studie von Mutch, El-Gabalawy et al. (52) ihre Ergebnisse ausschließlich an den endtidalen Messungen der CO₂-Konzentration. Die Autoren diskutieren, dass eine parallele Erhebung beider Messverfahren über den gesamten Anästhesieverlauf eine wünschenswerte Methode für zukünftige Studien sei. Diese Dissertation kann nun diesem Wunsch nach einer parallelen Erhebung der Messverfahren entsprechen.

Innerhalb der Mittelwerts-Variablen *Mittelwert etCO₂* und *gewichteter Mittelwert paCO₂* ist im Besonderen die Methode der Gewichtung zu diskutieren. Diese Herangehensweise ermöglicht eine Vereinheitlichung der unterschiedlich langen Zeitintervalle innerhalb der Erhebung der arteriellen CO₂-Werte. Dies stellt eine Antwort auf eine Schwäche der Datenerhebung dieser Dissertation da. Zudem bietet eine Gewichtung des Mittelwertes eine genauere Einschätzung des CO₂-Partialdruckes über die Zeit und damit auch eine genauere Berechnung des patienteneigenen Normalbereiches.

Die Berechnung der Zeit-Variablen *Time out of range (TOOR)*, *Time above range (TAR)* und *Time below range (TBR)* stützt sich auf die Vorstellung, dass vor allem die Zeitdauer, in welcher sich die CO₂-Werte eines Patienten außerhalb seines Normalbereiches befindet, von Bedeutung auf die Entstehung eines postoperativen Delirs sein kann. Eine ähnliche Idee wurde in einer Arbeit von Mutch, El-Gabalawy et al. (52) umgesetzt. Die Autoren berechneten die Fläche unter der Kurve der endtidalen CO₂-Werte (AUC, „area under the curve“). Ein entscheidender Vorteil dieser Methode ist die Kombination aus der zeitlichen Komponente und der jeweiligen Differenzen der CO₂-Werte. Die Variablen, welche in dieser Dissertation verwendet wurden, sind in ihrer Gesamtheit mit diesen AUC-Variablen zu vergleichen. So werden durch die Mittelwerts-Variablen die Differenz der CO₂-Werte des Patienten analysiert. Die Zeit-Variablen, können als zeitliche Komponente angesehen werden. Zudem bietet die separate Berechnung dieser Zeit-Variablen die Möglichkeit die Komponenten der Fläche unter der Kurve eigenständig zu analysieren.

Die Verwendung eines patientenspezifischen Normalbereiches wurde in zwei weiteren, aktuellen Studien angewandt (49, 52). In der Studie von El-Gabalawy et al. (49) wurde das Risiko auf die Entstehung eines POD bei einem CO₂-Delta über 10 mmHg statistisch analysiert sowie der Zeit außerhalb eines patientenspezifischen CO₂-Normalbereiches von ± 5 mmHg des Mittelwertes des intraoperativen CO₂. Mutch et al. (52) errechneten jeweils die Fläche oberhalb und unterhalb der Kurve um den patienteneigenen Median des endtidalen Kohlenstoffdioxids ± 5 mmHg ($\pm 0,67$ kPa) in der Einheit kPa x s als Variable. Ein Vorteil dieser Herangehensweise ist, dass die körpereigene Antwort auf einen veränderten CO₂-Partialdruck im Blut individuell und von Patient zu Patient verschieden ist. Mit der Verwendung eines patienteneigenen Normalbereiches kann individueller auf die Risikoevaluation in Bezug auf ein postoperatives Delir eingegangen werden.

Darüber hinaus sind auch Schwächen zu berücksichtigen. So wurden die CO₂-Konzentrationen retrospektiv erhoben und die arteriellen und endtidalen CO₂-Konzentrationen nicht zu den gleichen Zeiten abgenommen. Die endtidalen CO₂-Messungen wurden in 5-minütigen Abständen aus dem PDMS abgefragt. Arterielle Messungen wurden im Schnitt alle 20 Minuten erhoben, dies erfolgte im Rahmen intraoperativ notwendiger Blutgasanalysen, nicht primär zur zeitgenauen Erhebung arterieller CO₂-Konzentrationen. Hieraus ergibt sich lediglich eine annähernde Vergleichbarkeit der endtidalen und arteriellen CO₂-Konzentrationen.

Zudem lässt sich aus der vorangegangenen Diskussion des Patientenkollektivs ein Selektionsbias vermuten. Dieser erklärt die erhöhte Inzidenz des PODs. Auch die sich von der derzeitigen Evidenz (60) unterscheidenden Ergebnisse innerhalb der ASA-PS Klassifikation, des CCI und des BMI können hiermit erklärt werden. Im Hinblick auf die statistische Powereinschätzung wird zudem deutlich, dass die Fallzahl der untersuchten Stichprobe (N = 60) bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nur große Effektstärken (0,920) ermitteln kann. Für Effekte mit geringeren Effektstärken genügt die Teststärke der Analyse nicht, es müsste demnach eine größere Zahl an Patienten untersucht werden. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass Mittelwerte kleinerer Stichproben weiter um einen Populationsmittelwert schwanken, als Mittelwerte größerer Stichproben. Aus diesem Grund genügen bei großen Stichproben kleinere Abweichungen vom Mittelwert, um ein signifikantes Ergebnis zu generieren. Bei kleineren Stichproben, wie auch in dieser Analyse, muss der Effekt sehr groß sein, damit er signifikant wird (71). Diese

Überlegungen können die fehlende Signifikanz der Ergebnisse innerhalb der Analyse dieser Dissertation erklären.

Im Hinblick auf den beschriebenen Selektionsbias muss zudem davon ausgegangen werden, dass die erzielten Ergebnisse nur für den Fall von großen, lang andauernden Eingriffen sowie schwer vorerkrankten Patienten gelten.

Es ist zu beachten, dass die erzielten Ergebnisse dieser Diskussion als deskriptiv und rein hypothesengenerierend anzusehen sind, da das Signifikanzniveau nicht erreicht wird und trotz mehrfacher Modelle nicht auf multiples Testen adjustiert wurde.

Des Weiteren haben wir zwar die Verwendung eines patienteneigenen Normalbereiches zur Risikoevaluation in Bezug auf ein postoperatives Delir diskutiert, hier muss aber auch berücksichtigt werden, dass das Fehlen eines klar definierten CO₂-Ausgangswertes eine Limitation darstellt. So wurde in dieser Arbeit der patientenspezifische Normalbereich als ± 5 mmHg um den (gewichteten) Mittelwert der patientenspezifischen etCO₂/ paCO₂ festgelegt. Im Kontext einer normwertorientierten Analyse wäre hier zum Beispiel ein Ausgangswert im „steady state“ nach Narkoseeinleitung unter kardiopulmonal stabilen Bedingungen aussagekräftiger.

In der Zusammenschau können neue Erkenntnisse für zukünftige Studien gezogen werden. So wäre die Bestimmung eines CO₂-Ausgangswertes ein Ansatz, um mögliche methodische Schwächen zu umgehen. Die Limitation der zeitlich parallelen Erhebung kann zukünftig durch die alleinige Auswertung von endtidalen CO₂-Werten gelöst werden. Denn es konnte gezeigt werden, dass der *GapCO₂* keinen Einfluss zu haben scheint. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass die Bedingungen der endtidalen CO₂-Erhebungen optimal geplant sein müssten: So sollten Patienten mit schweren kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen aus der Analyse ausgeschlossen werden, da diese Erkrankungen mit einem erhöhten *GapCO₂* einhergehen (69) und dadurch die Vergleichbarkeit der arteriellen und endtidalen CO₂-Konzentrationen beeinflussen könnten. Auch sollte die invasive Beatmung der Patienten innerhalb der Studie standardisiert und kontinuierlich gestaltet werden. So könnte ein Beatmungsstandard mit druckkontrollierter Beatmung und einem standardisierten positivem end-expiratorischen Druck (PEEP) festgelegt werden. Dadurch wären die endtidalen CO₂-Konzentrationen der einzelnen Patienten möglichst vergleichbar.

Darüber hinaus wäre es möglich, auf Basis dieser Analyse zum Beispiel eine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie zu planen. So könnte ein Patientenkollektiv von über 65-jährigen Patienten, welche elektiv operiert werden, in zwei Subgruppen unterteilt werden: Eine Interventions- und eine Kontrollgruppe. Nach Einleitung der Narkose würde in hämodynamischer sowie beatmungstechnischer Stabilität die Bestimmung des CO_2 -Ausgangswertes erfolgen. In Bezug auf den Ausgangswert kann nun die Interventionsgruppe anhand individuell höherer endtidaler CO_2 -Werte ventiliert werden. Bei der Kontrollgruppe würde der übliche Normalbereich von 35-45 mmHg angestrebt werden. Durch eine Analyse der gewonnenen Daten im Hinblick auf das Auftreten eines POD bei den jeweiligen Patienten könnte durch dieses Vorgehen der Einfluss von intraoperativen CO_2 -Konzentrationen auf die Entstehung eines POD untersucht werden. Anhand der Ergebnisse einer solchen Studie könnten zudem Handlungsempfehlungen ausgesprochen werden.

Zusammenfassend konnten wir in dieser Analyse einen Zusammenhang zwischen erhöhten (gewichteten) Mittelwerten der intraoperativen arteriellen und endtidalen CO_2 -Konzentrationen und einem gesenkten Auftreten eines POD zeigen. Die Vorstellung, dass dem Zeitraum außerhalb eines patientenspezifischen Normalbereiches der Kohlenstoffdioxidkonzentrationen eine besondere Bedeutung zukommt, konnte nicht bestätigt werden.

Zudem kann durch die Analyse und Diskussion der CO_2 -Differenz zwischen arteriellem und endtidalen CO_2 -Wert (*GapCO₂*) angenommen werden, dass die Auswertung der endtidalen CO_2 -Konzentration auch zur Beurteilung der arteriellen CO_2 -Werte ausreichen könnte. Diese Erkenntnis erleichtert die Planung und Analyse zukünftiger Studien zu diesem Thema. Hierbei wäre ein Studiendesign zu empfehlen, welches prospektiv auf die Fragestellung eines Zusammenhanges zwischen intraoperativen CO_2 -Werten und der Entstehung eines postoperativen Delirs ausgelegt ist und nach der Erhebung eines CO_2 -Ausgangswertes eine kontinuierliche Erfassung der endtidalen CO_2 -Werte anstrebt.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*. 2010;304(4):443-51.
2. Krzych LJ, Wybraniec MT, Krupka-Matuszczyk I, Skrzypek M, Bolkowska A, Wilczynski M, Bochenek AA. Detailed insight into the impact of postoperative neuropsychiatric complications on mortality in a cohort of cardiac surgery subjects: a 23,000-patient-year analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014;28(3):448-57.
3. Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B, Gustafson Y, Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62(7):1335-40.
4. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Forstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008;26(1):26-31.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
6. World Health Organisation. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German Modification; Version 2018* [Internet]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/index.htm>. Access date: 24.04.2020.
7. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2011;146(3):295-300.
8. Falkai P, Wittchen H-U, American Psychiatric A. *Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5® / American Psychiatric Association ; Deutsche Ausgabe herausgegeben von Peter Falkai und Hans-Ulrich Wittchen ; mitherausgegeben von Manfred Döpfner, Wolfgang Gaebel, Wolfgang Maier, Winfried Rief, Henning Saß und Michael Zaudig. Fünfte Fassung, deutsche Ausgabe ed. Göttingen ; Bern ; Wien ; Paris ; Oxford ; Prag ; Toronto ; Boston ; Amsterdam ; Kopenhagen ; Stockholm ; Florenz ; Helsinki: Göttingen ; Bern ; Wien ; Paris ; Oxford ; Prag ; Toronto ; Boston ; Amsterdam ; Kopenhagen ; Stockholm ; Florenz ; Helsinki : Hogrefe; 2015. LXIV, 1298 Seiten. p.*
9. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *International psychogeriatrics*. 2007;19(2):197-214.
10. Silverstein JH, Deiner SG. Perioperative delirium and its relationship to dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:108-15.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (Wohnort/Behandlungsort). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht*. Available from: www.gbe-bund.de. Access date: 24.04.2020.

12. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). Available from: <http://www.gbe-bund.de>. Access date: 24.04.2020.
13. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lütz A, MacGuill M, Wernecke KD, Spies C. Delayed Treatment of Delirium Increases Mortality Rate in Intensive Care Unit Patients. *Journal of International Medical Research*. 2010;38(5):1584-95.
14. Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Nunes Cavalcante A, Knopman DS, Petersen RC, Hanson AC, Schroeder DR, Warner DO. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *British journal of anaesthesia*. 2017;119(2):316-23.
15. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia*. 2009;103 Suppl 1:i41-6.
16. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, Saczynski JS, Ngo LH, Alsup DC, Jones RN. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimer's & Dementia*. 2016;12(7):766-75.
17. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Jama*. 1996;275(11):852-7.
18. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *General hospital psychiatry*. 2001;23(2):84-9.
19. Harasawa N, Mizuno T. A novel scale predicting postoperative delirium (POD) in patients undergoing cerebrovascular surgery. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2014;59(2):264-71.
20. Krzych LJ, Wybraniec MT, Krupka-Matuszczyk I, Skrzypek M, Bolkowska A, Wilczynski M, Bochenek AA. Complex assessment of the incidence and risk factors of delirium in a large cohort of cardiac surgery patients: a single-center 6-year experience. *BioMed research international*. 2013;2013:835850.
21. Otomo S, Maekawa K, Goto T, Baba T, Yoshitake A. Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2013;17(5):799-804.
22. Rudolph JL, Jones RN, Rasmussen LS, Silverstein JH, Inouye SK, Marcantonio ER. Independent vascular and cognitive risk factors for postoperative delirium. *The American journal of medicine*. 2007;120(9):807-13.
23. Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJA, Dautzenberg PLJ, Bosscha K. Delirium after Abdominal Surgery at a Surgical Ward with a High Standard of Delirium Care: Incidence, Risk Factors and Outcomes. *Digestive Surgery*. 2009;26(1):63-8.
24. Hempenius L, Slaets JP, van Asselt DZ, Schukking J, de Bock GH, Wiggers T, van Leeuwen BL. Interventions to prevent postoperative delirium in elderly cancer patients should be targeted at those undergoing nonsuperficial surgery with special attention to the cognitive impaired patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(1):28-33.

25. Leung JM, Sands LP, Lim E, Tsai TL, Kinjo S. Does preoperative risk for delirium moderate the effects of postoperative pain and opiate use on postoperative delirium? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(10):946-56.
26. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Annals of surgery*. 2009;249(1):173-8.
27. 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. *International journal of colorectal disease*. 2016;31(1):67-73.
28. Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *European journal of anaesthesiology*. 2011;28(9):628-36.
29. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *European journal of anaesthesiology*. 2010;27(5):411-6.
30. Tune L, Carr S, Cooper T, Klug B, Golinger RC. Association of anticholinergic activity of prescribed medications with postoperative delirium. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 1993;5(2):208-10.
31. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet*. 1981;2(8248):651-3.
32. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):57-64.
33. Shah S, Weed HG, He X, Agrawal A, Ozer E, Schuller DE. Alcohol-related predictors of delirium after major head and neck cancer surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2012;138(3):266-71.
34. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *The American journal of medicine*. 1998;105(5):380-4.
35. Chang YL, Tsai YF, Lin PJ, Chen MC, Liu CY. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in a cardiovascular intensive care unit. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2008;17(6):567-75.
36. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesthesia and analgesia*. 2006;102(4):1267-73.
37. Xara D, Silva A, Mendonca J, Abelha F. Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the Postanesthesia Care Unit. *Journal of clinical anesthesia*. 2013;25(6):439-46.
38. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157-65.
39. Wang J, Li Z, Yu Y, Li B, Shao G, Wang Q. Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery. *Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*. 2015;7(4):375-82.

40. Wax DB, Lin HM, Hossain S, Porter SB. Intraoperative carbon dioxide management and outcomes. *European journal of anaesthesiology*. 2010;27(9):819-23.
41. Dony P, Dramaix M, Boogaerts JG. Hypocapnia measured by end-tidal carbon dioxide tension during anesthesia is associated with increased 30-day mortality rate. *Journal of clinical anesthesia*. 2017;36:123-6.
42. Akça O, Kurz A, Fleischmann E, Buggy D, Herbst F, Stocchi L, Galandiuk S, Iscoe S, Fisher J, Apfel CC, Sessler DI. Hypercapnia and surgical site infection: a randomized trial †. *British journal of anaesthesia*. 2013;111(5):759-67.
43. Schou L, Ostergaard B, Rasmussen LS, Rydahl-Hansen S, Phanareth K. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease--a systematic review. *Respiratory medicine*. 2012;106(8):1071-81.
44. Zheng GQ, Wang Y, Wang XT. Chronic hypoxia-hypercapnia influences cognitive function: a possible new model of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Medical hypotheses*. 2008;71(1):111-3.
45. Incalzi RA, Gemma A, Marra C, Muzzolon R, Capparella O, Carbonin P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Original Model of Cognitive Decline. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;148(2):418-24.
46. Klein M, Gauggel S, Sachs G, Pohl W. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions. *Respiratory medicine*. 2010;104(1):52-60.
47. Harper AM, Bell RA. THE EFFECT OF METABOLIC ACIDOSIS AND ALKALOSIS ON THE BLOOD FLOW THROUGH THE CEREBRAL CORTEX. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1963;26(4):341-4.
48. Duffin J, Sobczyk O, McKetton L, Crawley A, Poublanc J, Venkatraghavan L, Sam K, Mutch WA, Mikulis D, Fisher JA. Cerebrovascular Resistance: The Basis of Cerebrovascular Reactivity. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12:409-.
49. El-Gabalawy R, Patel R, Kilborn K, Blaney C, Hoban C, Ryner L, Funk D, Legaspi R, Fisher JA, Duffin J, Mikulis DJ, Mutch WAC. A Novel Stress-Diathesis Model to Predict Risk of Post-operative Delirium: Implications for Intra-operative Management. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017;9:274.
50. Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2011;37(1):56-74.
51. Engel GL, Romano J. Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. 1959. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2004;16(4):526-38.
52. Mutch WAC, El-Gabalawy R, Girling L, Kilborn K, Jacobsohn E. End-Tidal Hypocapnia Under Anesthesia Predicts Postoperative Delirium. *Front Neurol*. 2018;9:678.
53. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *Journal of pain and symptom management*. 2005;29(4):368-75.
54. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine*. 1990;113(12):941-8.
55. Lutz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau JD, Kleinwachter R, Kork F, Zieb A, Heymann A, Spies CD. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)].

Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS. 2008;43(2):98-102.

56. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *British journal of anaesthesia*. 2008;101(3):338-43.

57. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, Joshi D, Wanamaker BL, Rios-Robles J, Needham DM. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *British journal of anaesthesia*. 2013;111(4):612-8.

58. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine*. 2001;29(7):1370-9.

59. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*. 2003;289(22):2983-91.

60. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European journal of anaesthesiology*. 2017;34(4):192-214.

61. Seelig HP. Präanalytik: Labor Prof. Seelig und Kollegen; 2008.

62. Akca O. Optimizing the intraoperative management of carbon dioxide concentration. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2006;19(1):19-25.

63. Baraka AS, Aouad MT, Jalbout MI, Kaddoum RN, Khatib MF, Haroun-Bizri ST. End-tidal CO₂ for prediction of cardiac output following weaning from cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2004;36(3):255-7.

64. Wong C, Churilov L, Cowie D, Tan CO, Hu R, Tremewen D, Pearce B, Pillai P, Karalapillai D, Bellomo R, Weinberg L. Randomised controlled trial to investigate the relationship between mild hypercapnia and cerebral oxygen saturation in patients undergoing major surgery. *BMJ Open*. 2020;10(2):e029159.

65. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta neuropathologica*. 2010;119(6):737-54.

66. Shetty A, Sparenberg S, Adams K, Selvedran S, Tang B, Hanna K, Iredell J. Arterial to end-tidal carbon dioxide tension difference (CO₂ gap) as a prognostic marker for adverse outcomes in emergency department patients presenting with suspected sepsis. *Emergency medicine Australasia : EMA*. 2018;30(6):794-801.

67. Shetty AL, Lai KH, Byth K. The CO₂ GAP Project – CO₂ GAP as a prognostic tool in emergency departments. *Emergency Medicine Australasia*. 2010;22(6):524-31.

68. Tyburski JG, Collinge JD, Wilson RF, Carlin AM, Albaran RG, Steffes CP. End-Tidal CO₂-Derived Values during Emergency Trauma Surgery Correlated with Outcome: A Prospective Study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2002;53(4):738-43.

69. Askrog V. Changes in (a-A)CO₂ difference and pulmonary artery pressure in anesthetized man. *J Appl Physiol*. 1966;21(4):1299-305.

70. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(1):91-108.

71. Faller H. Signifikanz, Effektstärke und Konfidenzintervall. *Rehabilitation*. 2004;43(03):174-8.

7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Irene Maria Renate Mergele versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss intraoperativer Kohlenstoffdioxidkonzentrationen auf die Entstehung eines postoperativen Delirs“, „The impact of intraoperative carbon dioxide concentrations on the development of postoperative delirium“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

Datum

Unterschrift

8 LEBENSLAUF

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

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen von Herzen bedanken, die mich auf meinem Weg der Dissertation begleitet haben.

Ich danke meiner Erstbetreuerin Frau Prof. Dr. Spies für ihre ausgezeichnete Betreuung dieser Dissertation. Mein besonderer Dank gilt meiner äußerst engagierten und versierten Betreuerin Dr. Maria Heinrich, die mir über den gesamten Verlauf meiner Promotion mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren gilt mein Dank den Patientinnen und Patienten der BioCog Studie, die durch ihr Einverständnis und ihre Mitarbeit meine Doktorarbeit erst möglich gemacht haben. Ein großer Dank gilt in diesem Rahmen auch allen beteiligten Kolleginnen und Kollegen des BioCog-Konsortiums an den Standorten Berlin und Utrecht. Diese hervorragende akademische Umgebung, welche ich auch innerhalb der BioCog Winter School 2018 erleben durfte, hat mich in meiner Arbeit gefördert und motiviert.

Innerhalb der statistischen Planung und Bearbeitung dieser Dissertation hatte ich in Frau Dr. Sophie Piper jederzeit eine kompetente Ansprechpartnerin, hierfür bin ich sehr dankbar.

Meinem Ehemann Lukas danke ich für seine unerschöpfliche Geduld und Liebe, ich habe ein großes Glück einen Wissenschaftler an meiner Seite zu haben. Auch danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die diese Dissertation begleitet und korrigiert haben.