

Aus der Klinik für Anästhesiologie m.S. operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Die postoperative Anämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für
das postoperative Delir und eine verlängerte Hospitalisierung*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julius Valentin Kunz

aus Tett nang

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung auf Englisch und Deutsch	1
Abstract	1
Zusammenfassung	3
Manteltext	5
Darstellung des aktuellen Forschungsstands	5
Methodik	16
Ergebnisse	23
Weiterführende wissenschaftliche Fragestellung	28
Quellenverzeichnis	30
Eidesstattliche Versicherung	35
Ausführliche Anteilserklärung	36
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)	37
Druckexemplar der Publikation	41
Lebenslauf	53
Publikationsliste	56
Danksagung	57

Zusammenfassung auf Deutsch und Englisch

Abstract

Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study.

Background:

Postoperative anaemia is a frequent surgical complication and in contrast to preoperative anaemia has not been validated in relation to mortality, morbidity and its associated health economic effect. Postoperative anaemia can predispose postoperative delirium through impairment of cerebral oxygenation. The aim of this secondary analysis is to investigate the association of postoperative anaemia in accordance with the sex specific World Health Organization definition of anaemia to postoperative delirium and its impact on the duration of hospital stay.

Methods:

A secondary analysis of the prospective multicentric observational CESARO-study was conducted. 800 adult patients undergoing elective surgery were enrolled from various operative disciplines across seven hospitals ranging from university hospitals, district general hospitals to specialist clinics of minimally invasive surgery in Germany. Patients were classified as anaemic according to the World Health Organization parameters, setting the haemoglobin level cut off below 12g/dl for females and below 13g/dl for males. Focus of the investigation were patients with acute anaemia. Patients with present preoperative anaemia or missing haemoglobin measurement were excluded from the sample set. Delirium screening was established postoperatively for at least 24 hours and up to three days, applying the validated Nursing Delirium Screening Scale.

Results:

The initial sample set contained 800 patients of which 183 were suitable for analysis in the study. Ninety out of 183 (49.2%) suffered from postoperative anaemia. Ten out of 93 (10.9%) patients without postoperative anaemia developed a postoperative delirium. In the group with postoperative anaemia, 28 (38.4%) out of 90 patients suffered from

postoperative delirium (odds ratio 3.949, 95% confidence interval, (1.358-11.480)) after adjustment for NYHA-stadium, severity of surgery, cutting/suture time, duration of anaesthesia, transfusion of packed red cells and sedation status with Richmond Agitation Scale after surgery. Additionally, patients who suffered from postoperative anaemia showed a significantly longer duration of hospitalisation (7.75 vs. 12.42 days, odds ratio = 1.186, 95% confidence interval, 1.083-1.299, after adjustments).

Conclusion:

The study results reveal that postoperative anaemia is not only a frequent postsurgical complication with an incidence probability of almost 50%, but could also be associated with a postoperative delirium and a prolonged hospitalisation[1].

Zusammenfassung

Die postoperative Anämie ist ein potenzieller Risikofaktor für das postoperative Delir und eine verlängerte Hospitalisierung: Sekundäranalyse einer prospektiven Kohortenstudie.

Einleitung:

Die postoperative Anämie ist eine häufige Komplikation im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes. Im Gegensatz zur präoperativen Anämie gibt es hierzu weitaus weniger Daten zur Inzidenz und klinischen Relevanz. Durch eine potenzielle cerebrale Oxygenierungsstörung könnte die postoperative Anämie zum postoperativen Delir führen.

Das Ziel dieser Sekundäranalyse ist, die Assoziation von postoperativer Anämie nach geschlechtsspezifischer Definition der World Health Organization und einen möglichen Zusammenhang zur Krankenhausverweildauer zu untersuchen.

Methodik:

Es wurde eine Subanalyse der 800 Patienten der multizentrischen CESARO-Studie durchgeführt. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Observationsstudie von volljährigen Patienten, an denen ein elektiver nicht-kardialer chirurgischer Eingriff vorgenommen wurde. Die sieben teilnehmenden Zentren bestanden aus Universitätskliniken der Maximalversorgung, einem Kreiskrankenhaus sowie einer auf minimalinvasive Chirurgie spezialisierten Klinik.

Es wurde die Definition der World Health Organization (WHO) für Anämie verwendet, laut der eine Hämoglobinkonzentration von weniger als 12g/dl beim weiblichen Geschlecht und beim männlichen Geschlecht von weniger als 13g/dl eine Anämie beschreibt.

Der Fokus lag dabei auf der akuten postoperativen Anämie: Patienten mit vorbestehender präoperativer Anämie wurden ausgeschlossen. Das postoperative Delir wurde mit Hilfe der validierten Nursing Delirium Screening Scale mindestens bis 24 Stunden nach operativem Eingriff und maximal bis zum dritten postoperativen Tag gescreent.

Ergebnisse:

Bei 183 der 800 Patienten lag eine vollständige Dokumentation der prä- und postoperativen Hämoglobinkonzentration vor. Eine postoperative Anämie trat bei 90 Patienten auf. Dies entspricht einer Anämie-Inzidenz von 49,2%.

Bei 10 der 93 (10.9%) Patienten, die keine postoperative Anämie erlitten, trat ein postoperatives Delir auf. In der Gruppe der Patienten mit postoperativer Anämie trat das postoperative Delir bei 28 (38,4%) Patienten auf (odds ratio 3,949 (95% Konfidenzintervall, (1,358-11,480), bereinigt für NYHA-Stadium, Schwere der Operation, Schnitt/Naht-Zeit, Dauer der Anästhesie, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und postoperativem Sedierungsstatus gemäß Richmond Agitation Scale).

Darüber hinaus war die Krankenhausverweildauer bei Patienten mit postoperativer Anämie signifikant verlängert (7,75 vs. 12,42 Tagen, odds ratio = 1,186, 95% Konfidenzintervall, 1,083-1,299, nach Bereinigung).

Schlussfolgerung:

Die postoperative Anämie ist nicht nur eine häufige Komplikation mit fast 50% Inzidenz, sondern auch ein unabhängiger Prädiktor für postoperatives Delir und verlängerte Krankenhausverweildauer[1].

Manteltext

Darstellung des Forschungsstandes

Definition der Anämie

Eine Anämie ist eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration (HBK), des Hämatokrits (HKT) oder der Erythrozytenzahl (EZ) unter die Norm, wobei die Hämoglobinkonzentration und der Hämatokrit miteinander korrelieren, jedoch nicht die Erythrozytenzahl[2]. Die *World Health Organization* (WHO) veröffentlichte 1959 im Rahmen ihrer Untersuchungen zur ernährungsbedingten Anämie erstmals theoretisch festgelegte Hämoglobingrenzwerte zur Definition einer Anämie[3]. 1968, basierend auf mehreren Studien, hat die WHO in einem weiteren Report die heute gültigen Hämoglobingrenzwerte veröffentlicht: Für Frauen gilt eine physiologische HBK von mindestens 12 g/dl und für Männer von 13 g/dl[4]. Diese Definition der Anämie wurde in dieser Arbeit verwendet.

Ätiologie und Behandlung der postoperativen Anämie

Die postoperative Anämie ist eine häufige Komplikation im Rahmen der chirurgischen Behandlung. In einer Studie an über 1534 Patienten, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff unterzogen hatten, stieg die Prävalenz der Anämie nach WHO-Definition von prä- zu postoperativ von 14,1% auf 85,8%.

Weitere Risikofaktoren für eine perioperative Bluttransfusion, respektive Anämie, sind darüber hinaus weibliches Geschlecht, Art der Operation, geringes Körpergewicht, hämostaseologische Erkrankungen, Medikamente und Erfahrung bzw. Fähigkeiten des Operateurs.[5]

Die postoperative Anämie ist aber hauptsächlich durch perioperativen Blutverlust verursacht und wird von dem inflammatorischen Reiz der chirurgischen Intervention unterhalten bzw. verstärkt[6].

Die akute perioperative Anämie wird üblicherweise mit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) behandelt. Die Transfusion ist die schnellste Möglichkeit,

die HBK anzuheben. Die American Association of Blood Banks empfiehlt basierend auf einer internationalen Literaturrecherche zwischen 1950 und 2011 eine Transfusion ab HBK zwischen 6 und 8 g/dl durchzuführen[7].

Durch eine Reduktion der Transfusionsgrenze auf <7g/dl senkte sich in einer großen Metaanalyse das Risiko für kardiale Komplikationen, Infektionen und für die Gesamtmortalität[8].

Allerdings wird das Transfundieren von EK kontrovers diskutiert, da andere Studien die Transfusion als unabhängigen Prädiktor für Mortalität und schlechteres Outcome identifizierten[9, 10]. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Transfusion von EKs zu einer Neuroinflammation und damit verbundenen kognitiven Defiziten führen kann.[11]

Nicht nur aus diesem Grund fordert die WHO seit 2010, die Vermeidung von Transfusionen anzustreben und deren Alternativen voll auszuschöpfen[12].

Hierfür wird bei elektiven Eingriffen, die mit einem hohen Blutverlust assoziiert sind, wie z.B. Eingriffe an der Wirbelsäule, ein präoperatives Assessment gefordert, in dem auf Koagulopathien und präoperative Anämie gescreent wird und folglich entsprechend behandelt wird[13].

Darüberhinaus kann eine präoperative Substitution eines Eisenmangels einer postoperativen Anämie entgegenwirken: In einer prospektiven Studie bei Patienten, die sich einer Operation bei Hüftfraktur unterziehen mussten, zeigte sich, dass durch präoperative intravenöse Applikation von Eisen nicht nur die Rate an Transfusionen von EK und die Krankenhausverweildauer gesenkt, sondern auch eine Reduktion der Mortalität erreicht werden konnte[14]. Eine Dauermedikation, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko wie (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika, Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Antikoagulanzen) assoziiert ist, sollte nach Möglichkeit ein bis zwei Wochen vor dem Eingriff pausiert werden[15].

Intraoperativ stehen mehrere Maßnahmen zur Verfügung, einer Anämie entgegenzuwirken.

Hier wäre die Gabe von Antifibrinolytika wie z.B. die Tranexamsäure (TXA) zu nennen. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von TXA der intraoperative Blutverlust in der Wirbelsäulenchirurgie signifikant gesenkt werden konnte. Darüber hinaus wurde durch die Anwendung von TXA die Notwendigkeit von Bluttransfusionen gesenkt und das Auftreten postoperativer Komplikationen reduziert[16].

Ein weiterer nicht zu unterschätzender und beeinflussbarer Faktor auf die Blutgerinnung respektive den intraoperativen Blutverlust ist die Körperkerntemperatur. Eine Studie an

Patienten, die sich einer Hüftoperation unterzogen, zeigte, dass eine milde Hypothermie zu einem erhöhten intraoperativen Blutverlust führte, was mit einer Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion und Gerinnungskaskade durch Hypothermie erklärbar ist[17]. Weiterhin stehen dem Operateur Techniken zur Verfügung, den intraoperativen Blutverlust zu senken. Das Verwenden von bipolaren Gefäßversiegelungssystemen sowie Ultraschallschneidegeräten und das temporäre (Teil-) Abdecken von OP-Gebieten, in denen nicht aktiv gearbeitet wird, führt zu signifikanter Reduktion des intraoperativen Blutverlustes[18].

Auch das Lagern des Patienten und des damit variierenden Drucks in der unteren Hohlvene kann den Blutverlust beeinflussen[19].

Eine weitere Möglichkeit, die postoperative Anämie zu vermeiden, stellt der Cell Saver dar. Er filtert und wäscht das eigene verlorene Blut, um es dann wieder transfundieren zu können.

Die Kompensationsmechanismen an eine Anämie

Kommt es zur Anämie, verfügt der Körper über mehrere Mechanismen, die dadurch drohenden Sauerstoffminderversorgung entgegenzuwirken.

Hierbei unterteilt man die Kompensationsmechanismen in unterschiedliche Gruppen. Das kardiovaskuläre System verfügt über schnelle Adaptionsmechanismen. Kommt es zum Abfall der HBK, wird dies an Chemorezeptoren in den Carotiden und der Aorta erkannt. Über das vegetative Nervensystem kommt es dann zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens und Anpassung des Gefäßwiderstands[20, 21]. Eine Anämie führt dabei an Herz und zentralem Nervensystem zu einer Vasodilatation und im Splanchnicusgebiet zu einer Vasokonstriktion, um die Sauerstoffversorgung an den vitalen Organen aufrechtzuerhalten[22-24]. Im zentralen Nervensystem kommt es unter Anämie zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), das den cerebralen Blutfluss erhöht[25].

Weiterhin kommt es zur respiratorischen Adaption. Eine Anämie führt auch in den Lungen über eine NO vermittelte Verbesserung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses[26]. Außerdem erhöht sich die Atemfrequenz, um eine optimale Oxygenierung zu gewährleisten.

Ein weiterer Kompensationsmechanismus der Anämie ist die Erhöhung der Sauerstoffextraktion. Im Gehirn kommt es zu einer Steigerung der Sauerstoffextraktion von 30% auf 50% unter experimentellen Bedingungen[27].

Unter einer Anämie kommt es darüber hinaus auch zur metabolischen Adaption. Auf molekularer Ebene findet eine Hochregulation des Hypoxia-Inducible Factor (HIF) statt. HIF greift dann in den Eisenstoffwechsel ein, führt zur Zellproliferation, stellt den Glukosestoffwechsel auf anaerob um und kann paradoxerweise die Apoptose induzieren[28].

Außerdem führt Anämie über HIF zur Hochregulation des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), der die Angiogenese stimuliert und damit die Durchblutung von Geweben erhöhen soll[29].

In den Nieren kommt es schon bei einem geringen Abfall der HBK zu einer Freisetzung von Erythropoietin, das das Knochenmark zur Produktion von Erythrozyten stimuliert[30].

Die klinische Relevanz der perioperativen Anämie

Die klinische Relevanz der präoperativen Anämie wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. In einer Metaanalyse von 24 Studien mit fast einer Million Patienten zeigte sich eine Prävalenz der präoperativen Anämie von 39,2%. Die Definition von Anämie unterschied sich allerdings in den verschiedenen Studien. Für Frauen galt dabei je nach Studie als HBK Cut-off 11 bis 12 g/dl oder ein Hämatokrit von 30-39% und für Männer HBK von 11 bis 14 g/dl und dieselben Hämatokritwerte wie bei Frauen. Die Analyse zeigte eine Assoziation zwischen präoperativer Anämie und Mortalität[31].

In einer im Lancet veröffentlichten retrospektiven Kohorten Studie von 2011 wurden die präoperative Anämie und das postoperative Outcome untersucht. Hier galten Hämatokritwerte von unter 36% für Frauen und 39% für Männer als anäm. Von 227 425 konnten 30,4% mit präoperativer Anämie identifiziert werden. Auch hier zeigte sich die präoperative Anämie als eigenständiger Risikofaktor für Mortalität und Morbidität. Anämische Patienten hatten signifikant häufiger kardiologische, respiratorische und urologische Komplikationen sowie Thrombembolien, Sepsis und

Wundheilungsstörungen. Für neurologische Komplikationen konnte allerdings kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, wobei auch das POD als häufigstes sekundäres neurokognitives Defizit nicht in die Auswertung einfluss[32].

Zudem haben Patienten mit präoperativer Anämie ein erhöhtes Risiko Erythrozytenkonzentrate transfundiert zu bekommen, was ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome darstellt[33]. Die präoperative Anämie ist mit einem vierfach erhöhtem Risiko für Mortalität assoziiert[34].

Studien über die postoperative Anämie sind hingegen bei weitem nicht so zahlreich wie Studien über die präoperative Anämie, folglich sind Inzidenz und Folgen noch nicht ausreichend untersucht, könnten aber schwerwiegend sein[35].

In einer prospektiven Observationsstudie einer Kohorte von 550 Patienten, die einer Operation an der Hüfte nach Fraktur unterzogen wurden, zeigte sich, dass höhere postoperative HBK mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer und geringerer Wahrscheinlichkeit einer Rehospitalisierung assoziiert sind[36].

Eine höhere postoperative HBK ist bei Patienten nach Hüftoperation mit einer weiteren Gehstrecke assoziiert, was zu einer schnelleren Wiederherstellung der Belastbarkeit führte[37].

Es gibt zudem Grund zur Annahme, dass eine postoperative Anämie zum akuten Nierenversagen führen kann, was durch ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Nachfrage erklärbar ist[38]. Das postoperative Nierenversagen trat in einer großangelegten Studie mit einer Prävalenz von 39% auf und war direkt mit Mortalität und erhöhten Behandlungskosten assoziiert[39].

Ein perioperativer Abfall des Angebots an Sauerstoffträgern respektive der HBK könnte ebenfalls die Funktion des zentralen Nervensystems beeinflussen und zum Delir führen[40].

Das postoperative Delir (POD)

Definition

„Der Begriff des Delirs leitet sich ab von lat. delirium (lira: „Furche“; de-lira: „aus der Furche sein“) und bezeichnet ein akutes Krankheitsbild, das Störungen von Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Kognition, Wahrnehmung und vom Schlaf-Wach-Rhythmus beschreibt.“[41].

Das Delir kann als cerebrale Dysfunktion in Folge eines oder mehrerer pathophysiologischen Stressoren gesehen werden [42].

Dabei ist die “Fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)” der American Psychiatric Association’s der Goldstandard zur Diagnosestellung eines Delirs und beinhaltet als zentrale Symptome eine Aufmerksamkeitsstörung, rasche Veränderung der kognitiven Funktionen mit fluktuierendem Verlauf und eine Abnahme in mindestens einer kognitiven Fähigkeit (Gedächtnis, Orientierung, Sprache oder Wahrnehmung).

Zur Diagnosestellung darf es sich dabei nicht um Symptom einer neurokognitiven Erkrankung handeln und es sollten sich aus Anamnese, klinische- oder paraklinische Untersuchungen Hinweise auf mindestens einen pathophysiologischen Stressoren ergeben.[43]

Je nach Quelle unterscheidet sich die Inzidenz des Delirs, das nach chirurgischem Eingriff auftritt, von 5,1% bis zu 52,2%.[44] Dieser deutliche Unterschied könnte unter anderem daran liegen, dass das POD in drei unterschiedlichen Erscheinungsformen auftreten kann[45]:

- das hyperaktive Delir (ca. 2%, psychomotorische Unruhe, lautes Halluzinieren, Angst, starke vegetative Zeichen)
- das hypoaktive Delir (ca. 44% Bewegungsarmut, Patient nimmt keinen Kontakt zu Untersucher auf, Halluzinationen und Desorientiertheit werden erst durch genaue Befragung deutlich, wenige vegetative Zeichen)
- die Mischform (ca. 55% fluktuierende Symptomatik)

Obwohl das hypoaktive Delir einen Großteil darstellt, wird es oft nicht erkannt und ist im Vergleich mit den anderen Formen mit dem schlechtesten Outcome inklusive höherer Mortalität assoziiert [46].

Diagnostik

Der Goldstandard zur Diagnose eines Delirs sind die Kriterien nach DSM-5. Neben diesen Kriterien steht mit den ICD-10-Kriterien ein weiteres Klassifikationssystem zur Verfügung. Beide Systeme sind zeitlich und inhaltlich sehr aufwendig. Außerdem sollten sie von approbierten Ärzten/psychiatrisch erfahrenen Kollegen durchgeführt werden und sind daher unpraktikabel zur Detektion eines Delirs im Aufwachraum bzw. der Post Anesthesia Care Unit (PACU).¹⁰ Neben diesen Klassifikationen stehen valide klinische Routinetests zur Verfügung, unter anderem die von Gaudreau et. al. entwickelte Nursing Delirium Scale (NU-DESC). Sie ist eine pflegebasierte DSM-IV adaptierte Screening Methode, die insbesondere für den Aufwachraum als besonders praktikabel befunden wurde. Sie zeichnet sich durch ihre hohe Sensitivität von 98% und Spezifität von 92% aus und detektiert die drei unterschiedlichen Erscheinungsformen des PODs[47, 48]. Die NU-DESC umfasst fünf Kategorien für die jeweils 0 bis zu 2 Punkte vergeben werden können je nach Stärke der Symptomatik. Ab einer Punktzahl von zwei (≥ 2 Punkte) spricht man von einem Delir. Es handelt sich um unangemessene Kommunikation, unangemessenes Verhalten, psychomotorische Retardierung, Illusionen/ Halluzinationen und Desorientierung [49].

klinische Relevanz des PODs

Das POD ist eine akute neurologische Dysfunktion, die neben dem Koma die häufigste Erscheinung einer akuten zerebralen Dysfunktion darstellt[50]. Bei Auftreten eines PODs erhöht sich das Risiko für innerklinische Komplikationen und führt zu wesentlichen Lebensbeeinträchtigungen nach Entlassung.

Mit einer Prävalenz bis zu 74% ist das postoperative Delirium (POD) eine häufige und schwerwiegende postoperative Komplikation[40].

Studien belegen die Assoziation des PODs mit längerer Krankenhausverweildauer und erhöhter Rate an häuslicher Pflege, mit der Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung, langanhaltenden kognitiven Defiziten und Demenz. Darüber hinaus geht das POD mit einer erhöhten Mortalität einher[51-56].

Neben den schwerwiegenden Folgen für Patienten zeigte eine Studie, dass es in den USA zu einer finanziellen Belastung des amerikanischen Gesundheitssystems von 38 bis zu 152 Milliarden US-Dollar durch POD kam[57].

Aktueller Wissensstand über Ätiologie und den Zusammenhang der postoperativen Anämie mit dem POD

Das cholinerge anti-inflammatorische System spielt laut einer Hypothese eine zentrale Rolle bei der POD Entstehung: Durch den chirurgischen Eingriff werden in der Peripherie proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) ausgeschüttet, die im Verdacht stehen, im zentralen Nervensystem eine überschießende Entzündungsreaktion auslösen zu können. Es soll durch die in der Peripherie ausgeschütteten proinflammatorischen Zytokine zur Aktivierung der zentralen Mikroglia kommen und die Neuroinflammation in Gang gesetzt und unterhalten werden. Im Sinne eines Circulus Vitiosus bedingen sich weitere Ausschüttung zytotoxischer Mediatoren und Schädigung zentraler Zellen mit Niedergang der cholinergen Neurone[58, 59]. Durch Zerfall der cholinergen Neurone wird die Mikroglia enthemmt, da sie durch den Neurotransmitter Acetylcholin reguliert ist.[60] Diese durch den gestörten Acetylcholinhaushalt unterhaltene Neuroinflammation ist eine von mehreren Hypothesen der Delirientstehung[40]. Aus der Tatsache, dass es zwischen der Anticholinergen Aktivität im Serum und der im Liquor des zentralen Nervensystems einen linearen Zusammenhang gibt, leitet sich der primäre Endpunkt der CESARO-Studie ab[61]: Bestimmung des perioperativen Verlaufs der Cholinesteraseaktivitäten im Blut bei Patienten in der frühen postoperativen Phase mit einem postoperativen Delir im Vergleich zu Patienten ohne postoperatives Delir.

Das POD entsteht allerdings multifaktoriell. Zum Einen bringt der Patient prädisponierende Faktoren mit wie beispielsweise sein Alter, seinen individuellen Lifestyle, Komorbiditäten und Dauermedikation, zum Anderen erfährt er präzipitierende Faktoren wie beispielsweise die Art des chirurgischen Eingriffes, die Art der Anästhesie, Medikation und Stress. Überschreiten prädisponierende und präzipitierende Faktoren die individuelle Tolerabilität, so kommt es zum POD[62-71].

Insbesondere im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs kommt es zum gleichzeitigen Aufeinandertreffen mehrerer Faktoren. Da Prävention des PODs bei weitem effektiver ist als dessen Behandlung, ist es von großer Bedeutung, Risikofaktoren bzw. präzipitierende Faktoren für ein POD zu identifizieren, um sie vermeiden zu können und damit ein POD potentiell abzuwenden[72].

Die European Society of Anaesthesiology hat in einer Guideline zum POD präoperative, intraoperative und postoperative Risikofaktoren für die Entstehung eines PODs veröffentlicht. Sie umfassen fortgeschrittenes Alter, Komorbiditäten, präoperative Dehydratation, Hyper/Hyponatriämie, Dauermedikation mit anticholinerg wirkender Substanz, Alkoholabusus, Operationsgebiet, Operationsdauer und Schmerz. Hervorzuheben ist, dass der intraoperative Blutverlust laut der Guideline ein weiterer Risikofaktor darstellt[73].

In einer Studie an Patienten, bei denen eine große abdominelle Operation durchgeführt wurde, zeigte sich bei den Patienten, die ein POD erlitten, ein signifikant höherer Blutverlust[74]. Eine andere Studie, die Risikofaktoren für ein POD in der Wirbelsäulenchirurgie untersuchte, zeigte ebenfalls einen Zusammenhang mit Blutverlust von mehr als 800ml und dem POD[75].

Da intraoperativer Blutfluss zur Folge haben kann, soll im Folgenden auf Anämie und POD eingegangen werden.

Ein möglicher Pathomechanismus, wie Anämie zu POD führen könnte, ist die Hypothese des oxidativen Stresses[40]. Laut Engel GL et. al. ist das Delir die klinische Manifestation eines zerebralen metabolischen Defekts, zum Beispiel auf Grund eines Minderangebots an Sauerstoff[76]. Cerebrale Ischämie hat nämlich weitreichende Folgen: unter anderem eine gestörte Synthese und Freisetzung von Neurotransmittern, die als eine weitere Hypothese der Delirentstehung gelten, und den Zusammenbruch der Blut-Hirnschranke, wodurch eine Inflammation ausgelöst werden kann [40, 77]:

In einer Studie von 101 Intensivpatienten wurde gezeigt, dass innerhalb von 48 Stunden vor Auftreten eines Delirs eine gestörte Oxygenierung vorlag, anhand HBK, Hämatokrit und Pulsoxymetrie, oder eine Situation, die mit erhöhtem oxidativen Stress einhergeht, wie Sepsis oder Pneumonie[78].

Neuesten Erkenntnissen zufolge scheint die zu Grunde liegende Ursache des Delirs Einfluss auf die klinischen Folgen zu nehmen. Es wurde das Delir nach Phänotyp in Sedativum, septisch, metabolisch, unspezifisch und hypoxisch assoziiertem Delir unterschieden. Es zeigte sich, dass insbesondere das hypoxisch assoziierte Delir mit

kognitiven Langzeitschäden assoziiert ist[79]. Folglich ist die Relevanz eines Anämie getriggerten Delirs, das potenziell präventiv abgewendet werden kann, umso bedeutender für den klinischen Alltag. Und da die Prävention des PODs bei weitem effektiver ist als die Behandlung, ist die postoperative Anämie mit ihrer hohen Inzidenz als potentiell abwendbare Komplikation ein bedeutender und effektiver Ansatz im Management des PODs[72].

Mehrere klinische Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen HBK und dem Auftreten eines PODs belegen: Laut einer Studie konnte bei Patienten, bei denen eine orthopädische Operation an der Hüfte durchgeführt wurde und im postoperativen Verlauf eine Anämie auftrat, eine höhere Wahrscheinlichkeit, ein POD zu erleiden, beobachtet werden. Es wurde ein Cut-off Wert der Anämie von 9,6 g/dl untersucht.

Es handelte sich hierbei um eine HBK im postoperativen Verlauf. Das heißt, auch eine Anämie, die mehrere Tage postoperativ auftrat, wurde in die Analyse eingeschlossen[80]. Eine weitere Studie aus dem Jahre 1999, die die Assoziation intraoperativer Faktoren mit dem Auftreten eines PODs untersucht hat, zeigte, dass ein Hämatokrit von <30% einen unabhängigen Risikofaktor darstellt[81].

Betrachtet man weitere Studien, die sich mit Anämie und POD befassen, so stellt man fest, dass jeweils unterschiedliche Definitionen der Anämie verwendet wurden. Es variierte nicht nur die HBK, auch wurde teils Hämatokrit betrachtet. Zudem wurden bei den Geschlechtern keine unterschiedlichen Cut-off Werte angewandt. Weiterhin wurde die HBK zu keinem festgelegten Zeitpunkt untersucht, sondern im postoperativen Verlauf. In dieser Arbeit hingegen soll die potenzielle Assoziation von unmittelbarer postoperativer Anämie und POD an einer allgemein gültigen Anämiedefinition näher untersucht werden. Da Frauen und Männer sich physiologisch in der HBK unterscheiden, wurde die Definition der Anämie der WHO verwendet, die den geschlechtlichen Unterschied berücksichtigt. Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung: Ist die postoperative Anämie nach Definition der WHO mit einem erhöhten Risiko für ein POD assoziiert?

Darüber hinaus scheint die HBK weitere Konsequenzen zu haben. Laut Studienlage ist die postoperative HBK als Prädiktor für die Krankenhausverweildauer beschrieben: In einer Studie an Patienten nach Operation bei Hüftfraktur zeigte sich, dass höhere postoperative HBKs mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer assoziiert sind.[36]

Im nicht operativen Bereich wurde dieser Zusammenhang ebenfalls belegt: Eine Studie, die ebenfalls die WHO Definition der Anämie verwendete, belegte den Zusammenhang

zwischen Anämie und einer verlängerten Hospitalisierung an 193 Patienten, die in einer internistischen Klinik behandelt wurden[82].

Eine Untersuchung an 152.757 Hospitalisierungen zeigte sogar, dass eine milde Anämie bei Entlassung mit einer HBK von 11-12 g/dl mit einem erhöhten Risiko der Wiederaufnahme innerhalb von 30 Tagen einhergeht[83].

Folglich untersuchten wir die Assoziation von postoperativer Anämie und Krankenhausverweildauer in der Sekundäranalyse.

Methodik

Studiendesign

Die Datenerhebung fand im Rahmen der prospektiven multizentrischen Observationsstudie „CESARO“ von Oktober 2013 bis August 2016 statt, deren Ergebnisse neulich veröffentlicht wurden[84]. Die Studie wurde von der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Charité Campus Mitte initiiert.

Die teilnehmenden Zentren setzen sich neben den großen anästhesiologischen Kliniken der Universitätskliniken Berlin, Bochum, Heidelberg, München, Ulm und Würzburg aus einer anästhesiologischen Abteilung eines kommunalen Krankenhauses in Wetzlar (Lahn-Dill-Kliniken Wetzlar) und einer auf minimal-invasiver Chirurgie (MIC Berlin) spezialisierten Klinik zusammen.

Primärer Endpunkt der Studie ist die Messung des perioperativen Verlaufs der Cholinesteraseaktivität in der frühen postoperativen Phase in Assoziation zum postoperativen Delir. Die Messung der Aktivität der Acetylcholinesterase (ACH) und Butyrylcholinesterase (BCH) erfolgte dabei mit einem „point-of-care“ Messinstrument (ChE check mobile®). Das Instrument bestimmt sowohl die Erythrozytenmembranständige ACH als auch die BCH im Plasma photometrisch.

Für die Messung der ACH und BCH werden jeweils 10 µL Vollblut benötigt. Bestimmt wurde die Aktivität zu folgenden Zeitpunkten: Am Tag vor der OP, unmittelbar vor Narkoseeinleitung, bei Aufnahme und Entlassung aus dem Aufwachraum bzw. PACU sowie am ersten und zweiten postoperativen Tag.

Mit diesem Projekt wurde ein Datenregister erstellt, anhand dessen Risikofaktoren für das POD erkannt werden sollen. Die Fallzahlkalkulation ergab für den primären Endpunkt eine Fallzahl von n=800. Alle Daten wurden pseudonymisiert mit Hilfe eines validierten online-basierten eCRF erfasst. Für die Studie liegt das Votum der Ethikkommission der Charité vor (EA1/220/13) und wurde unter der Clinical Trial Registry Nummer „NCT01964274“ registriert.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit einem elektiven chirurgischen Eingriff mit Aufnahme im Aufwachraum oder in einer PACU und einer postoperativen stationären Behandlung für mindestens 24 Stunden an acht teilnehmenden Zentren in Deutschland.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit bekanntem Pseudocholinesterase-Mangel, schweren Hör- oder Sehstörungen, Analphabetismus sowie unzureichenden Kenntnissen der deutschen oder englischen Sprache. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung laut AMG §40 (1)4 oder bei bestehender Teilnahme an einer prospektiven, klinischen Interventionsstudie. Mitarbeiter des jeweiligen Studienzentrums durften ebenfalls nicht teilnehmen. Die Teilnahme an der Studie hatte keine Auswirkung auf die Behandlung der Patientinnen und Patienten.

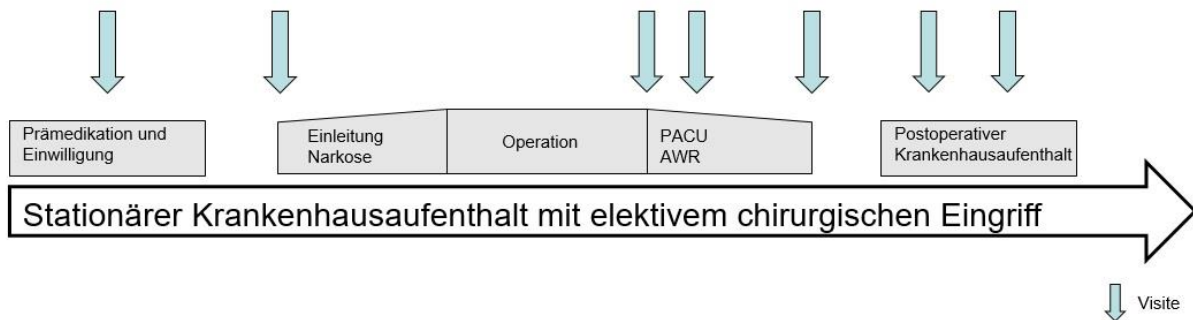
Mindestens 24 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff wurden potentielle Teilnehmer gescreent und eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Dabei erfolgte ein Aufklärungsgespräch mit einem Studienarzt. Jeder Teilnehmer erhielt eine Patienteninformation und unterschrieb eine Einwilligungserklärung.

Studienablauf

Die Studienteilnehmer wurden während des stationären Aufenthalts insgesamt siebenmal visitiert.

Die erste Visite fand am Tag vor dem Eingriff statt. Am Tag des Eingriffs wurden die Studienteilnehmer in der zweiten Visite kurz vor Einleitung der Narkose, in der dritten Visite bei Aufnahme im Aufwachraum, in der vierten Visite zehn Minuten danach und in der fünften Visite bei Entlassung aus dem Aufwachraum gesehen. Schließlich fanden am ersten und zweiten postoperativen Tag die sechste und siebte Visite statt.

Abbildung (Abb.) 1: Zeitpunkte der Patientenvisiten



Datenerhebung

Neben Geschlecht, Alter und BMI übernahmen wir Vorerkrankungen, Dauermedikation und Substanzanamnese aus der allgemeinen klinischen Dokumentation. Zudem erfassten wir die Länge des Krankenhausaufenthaltes.

Die perioperativen Daten übernahmen wir aus der anästhesiologischen Dokumentation. Hier wurden routinemäßig Anästhesiedauer, Art der Narkose, Volumensubstitution, Transfusionen, Vitalparameter und operativer Eingriff dokumentiert.

Schweregrad der Operation

Zur Einteilung des Schweregrads der Operation bedienten wir uns des ersten Items des „Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity Score“ (POSSUM)[85]. Es ist ein in der Chirurgie anerkannter Prädiktor für Mortalität und Morbidität[86]. Wir teilten die Schwere des Eingriffs laut POSSUM aufsteigend in vier Kategorien von eins für leicht bis vier für sehr stark ein.

Hämoglobinkonzentration

Die Hämoglobinkonzentration (HBK) der Patienten vor und nach chirurgischem Eingriff wurden aus der allgemeinen medizinischen Dokumentation übernommen, sofern sie im Rahmen der Behandlung bestimmt worden waren.

Die präoperative HBK wurde aus dem Routinelabor, das im Rahmen des chirurgischen Eingriffes am Tag vor der Operation erhoben wurde, übernommen.

Bei der postoperativen Messung handelt es sich um die HBK, die im unmittelbaren postoperativen Verlauf noch auf der PACU bzw. im AWR erhoben wurde.

Patienten mit präoperativer Anämie gemäß WHO Definition wurden ausgeschlossen. Sollte die HBK nicht im Rahmen der Behandlung vor und nach Eingriff bestimmt worden sein, wurden die Patienten ebenfalls ausgeschlossen.

Delirscreening

Das Delir wurde mit Hilfe der Nursing Delirium Scale (NU-DESC) gescreent. Sie zeichnet sich durch ihre hohe Sensitivität von 98% und Spezifität von 92% aus[48]. Sie umfasst fünf Kategorien für die jeweils 0 bis zu 2 Punkte vergeben werden können je nach Stärke der Symptomatik. Ab einer Punktzahl von zwei (≥ 2 Punkte) spricht man von einem Delir. Es handelt sich um unangemessene Kommunikation, unangemessenes Verhalten, psychomotorische Retardierung, Illusionen/ Halluzinationen und Desorientierung[49].

Tabelle 1: Nursing Delirium Scale[49]

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

Die NU-DESC wurde in jeder postoperativen Visite erhoben. Trat beim Patienten in einer oder mehreren Visiten eine NU-DESC von ≥ 2 auf, wurde er als POD positiv gewertet.

Beurteilung des Sedierungsgrades

Für den Grad der Sedierung wurde die Richmond Agitation Scale (RASS) verwendet. Sie ist eine validierte Skala und trifft eine zuverlässige Aussage über die Tiefe der Sedierung sowie den Grad der Agitation[87].

Tabelle 2: Richmond Agitation Sedation Scale[87]

Wert	Bezeichnung	Erläuterung
+ 4	Streitlustig	Offenkundig aggressives und gewalttätiges Verhalten, unmittelbare Gefahr für das Personal
+ 3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter, aggressiv
+ 2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung, atmet gegen das Beatmungsgerät
+ 1	Unruhig	Ängstlich aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
- 1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht (Augen öffnen/Blickkontakt) anhaltend bei Ansprache (> 10 Sekunden)
- 2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Blickkontakt bei Ansprache (< 10 Sekunden)
- 3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung bei Ansprache (aber ohne Blickkontakt)
- 4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
- 5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder körperlichen Reiz

GCS und RASS wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme, zehn Minuten nach Aufnahme und bei Entlassung aus dem AWR bzw. PACU erhoben.

Statistik und Analyse

Die Einteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen, „postoperative Anämie positiv“ und „postoperative Anämie negativ“. Patienten, die vor Eingriff eine Anämie aufwiesen, wurden ausgeschlossen.

Daten von kategorialen Variablen wurden als Median mit IQR (Interquartilabstand) angegeben. Der IQR ist die Differenz des 25% und 75% Quartils. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) und Häufigkeiten als Anzahl und in % angegeben.

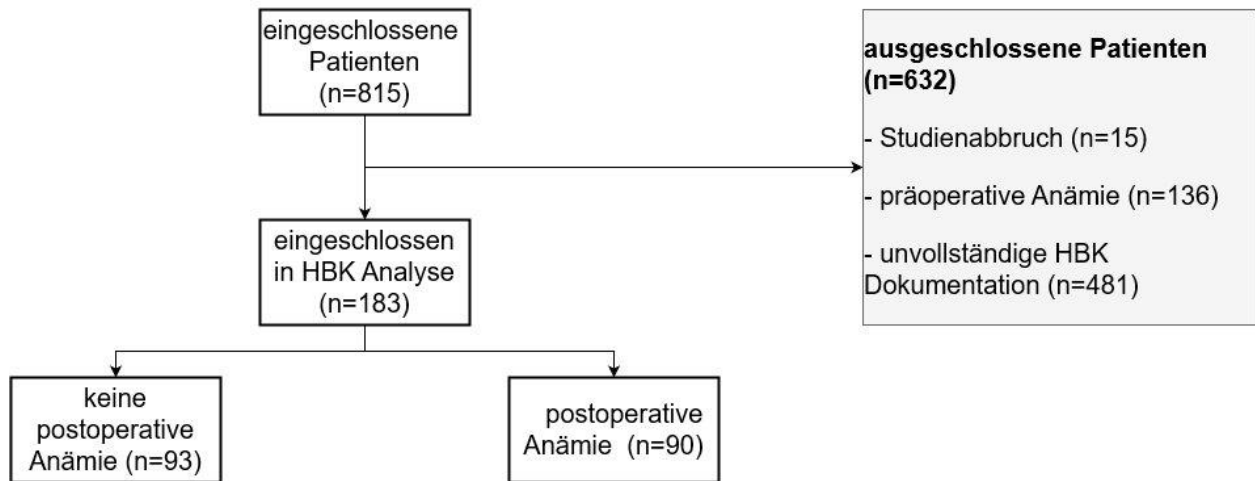
Unter Anwendung des Chi-Quadrat Tests bzw. Mann-Whitney-U Tests für nicht normalverteilte Variablen oder T-Tests für normalverteilte Variablen wurden die Gruppen auf Unterschiede getestet. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Die in der univariaten Voruntersuchung als signifikant identifizierten Parameter wurden in einer multiplen logistischen Regressionsanalyse untersucht, um die Assoziationen der postoperativen Anämie zu untersuchen.

Die statistische Auswertung wurde von M.Sc. Miriam Sieg (Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin) betreut.

Ergebnisse

Abb. 2: Flussdiagramm des Patienteneinschlusses [1]



In der CESARO-Studie wurden von November 2013 bis August 2016 insgesamt 815 Patienten rekrutiert. 15 Teilnehmer brachen die Studie ab. 800 Patienten blieben für die Anämieanalyse, wovon 632 ausgeschlossen werden mussten, weil 94 Patienten vor der Operation anäm waren und von 524 Patienten keine vollständige Hämoglobin Dokumentation vorlag.

Bei 183 Patienten lagen vollständige HBK Messungen vor und konnten in der statistischen Analyse berücksichtigt werden.

Von den 183 eingeschlossenen Patienten erlitten 90 eine postoperative Anämie. (Abb. 2)

Tabelle 3: Patientencharakteristika [1]

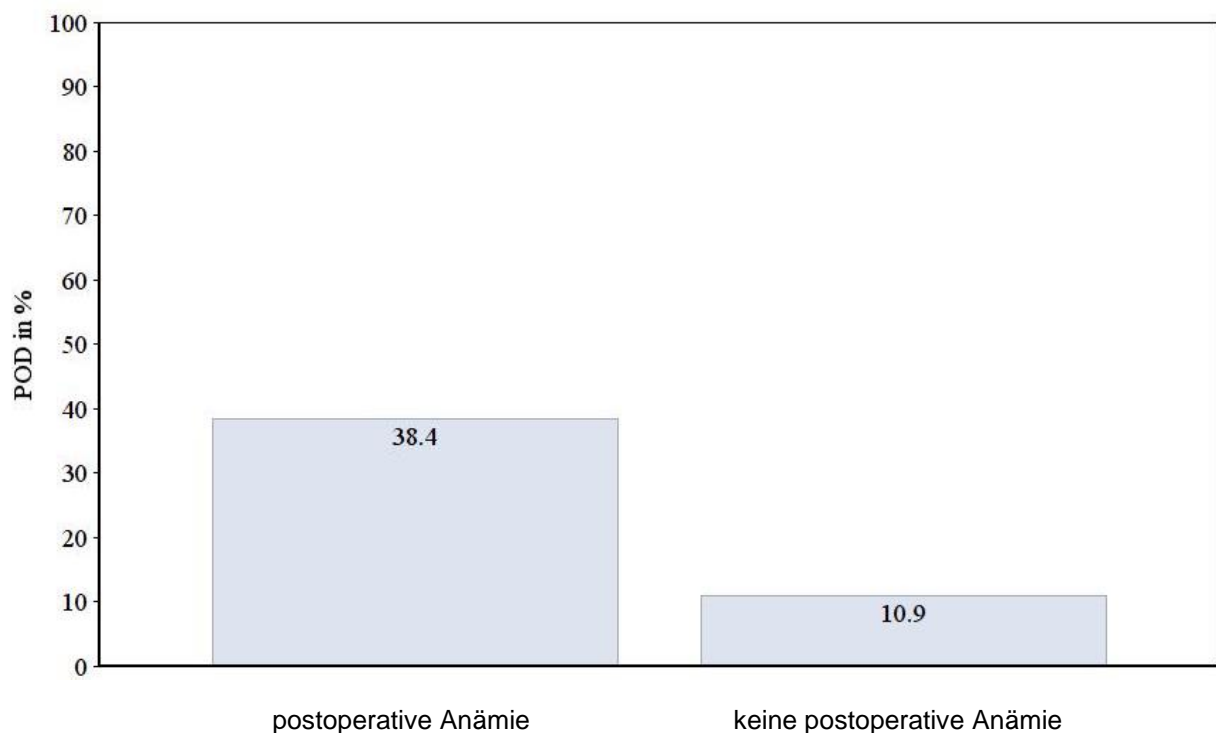
	Postoperative Anämie n = 90		Keine postoperative Anämie n = 93		p-Wert
<u>Demographische Daten</u>					
Alter [Jahre]	68,5	±14,9	66,1	±13	0,260
Weibliches Geschlecht	39	43,3%	47	50,5%	0,329
BMI [kg/m ²]	27,5	±5,9	27,5	±6,9	0,995
fW	1	(1,1)	1	(1,1)	
Raucher	15	16,7%	23	24,7%	0,179
Täglicher Alkoholkonsum	7	8,3%	14	18,2%	0,064
fW	6	(6,7)	16	(17,2)	
Vorhofflimmern	18	20,0%	10	10,8%	0,082
ASA	3	[1]	3	[1]	0,097
NYHA	0	[2]	0	[0]	< 0,001*
<u>Intraoperative Parameter</u>					
Schwere der Operation	3	[2]	2	[1]	0,001*
Hypotension vor Anästhesie	0	0%	0	0%	-
Herzfrequenz vor Anästhesie [bpm]	70	[18]	74	[14]	0,85
fW	2	(2,2)	1	(1,1)	
Kristalloide Infusion [ml]	2035,3	±1317,0	1984	±1566	0,820
fW	5	(5,6)	4	(4,3)	
Kolloidale Infusion [ml]	198,1	±512,7	178	±444	0,658
fW	10	(11,1)	6	(6,5)	
Transfusion von EKs	14	16,5%	6	6,7%	0,042*
fW	5	(5,5%)	3	(3,2)	
Transfusion von FFPs	10	11,8%	6	6,7%	0,242
fW	5	(5,5)	3	(3,2)	
Transfusion von TKs	7	8,2%	3	3,2%	0,163
fW	5	(5,5)	3	(3,2)	
Dauer der Anästhesie [min]	217,9	±92,8	165,3	±82,7	< 0,001*
fW	6	(6,7)	0	(0)	
Schnitt-Naht-Zeit [min]	140,1	±80,6	101,2	±68,9	0,001*
<u>Postoperative Parameter</u>					
POD	28	38,4%	10	10,9%	< 0,001*
fW	17	(18,9)	1	(1,1)	
PONV	17	18,9%	14	15,1%	0,489
Hypotension bei Aufnahme in PACU	4	4,4%	0	(0%)	0,58
fW	0	(0)	1	(1,1)	
Herzfrequenz bei Aufnahme in PACU [bpm]	85	[20]	80	[20]	0,14
RASS bei Aufnahme in PACU	-1	[3]	0	[1]	< 0,001*
fW	0	(0)	1	(1,1)	
GCS bei Aufnahme PACU	15	[1]	15	[0]	0,001*
fW	56	(62,2)	26	(28)	
Dauer des Krankenhausaufenthalts [Tage]	12,4	±8,7	7,8	±4,4	< 0,001*
fW	5	(5,6)	6	(6,5)	

Studienpopulation; Anzahl der Patienten (%), Median [IQR] bzw. Standardabweichung(± SD); IQR = Interquartilabstand; BMI = body mass index; ml = Milliliter; EK = Erythrozytenkonzentrat; fW = fehlende Werte; FFP = Fresh-frozen-plasma; TK = Thrombozytenkonzentrat; Schwere der Operation kategorisiert nach POSSUM; min = Minuten; POD = postoperative delirium; PONV = postoperative nausea and vomiting; bpm = beats per minute; PACU = post-anaesthesia care unit; RASS = Richmond Agitation Scale; GCS = Glasgow Coma Scale; *p < 0,05

In Tabelle 6 sind die Baselinecharakteristika angegeben. Patienten mit postoperativer Anämie wiesen neben einem signifikant höherem NYHA-Stadium einen postoperativen niedrigeren RASS und GCS Score auf. Darüber hinaus erhielten sie häufiger Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK), erfuhren die schwerere Operation (kategorisiert gemäß POSSUM), längere Anästhesie und Operationsdauer.

Bezüglich der Fragestellung dieser Sekundäranalyse zeigte sich, dass Patienten mit Anämie statistisch signifikant häufiger ein POD erlitten. Mit einem p Wert von 0,001 unterschieden sich die Gruppen. Mit 38,84% versus 10,9% trat das POD bei anämischen Patienten deutlich häufiger auf. Zur Verdeutlichung wurden die Zahlen graphisch in der Abb. 3 dargestellt.

Abb. 3 POD: 38,84% der Patienten mit postoperativer Anämie erlitten ein POD. In der Gruppe ohne Anämie hatten lediglich 10,9% Patienten ein POD.



In der multiplen logistischen Regression unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in NYHA-Stadium, Schwere der OP, Transfusionen von EKs, Schnitt-Naht Zeit, Anästhesiedauer und Sedierungstiefe. Auf Grund der Vielzahl von fehlenden Werten wurde der GCS Score in der multiplen logistischen Regression nicht eingeschlossen, wohingegen sich die Gruppen signifikant in der Krankenhausverweildauer und Häufigkeit von POD unterschieden. Die Chance, ein POD zu entwickeln, ist in der Gruppe der anämischen Patienten mit einer Odds Ratio von 3,949 (95% Konfidenzintervall, 1,358-11,480, nach Adjustierung) höher als bei postoperativen Patienten, die keine Anämie aufwiesen.

Patienten mit postoperativer Anämie verblieben signifikant länger im Krankenhaus ($p < 0,001$) und erlitten häufiger ein POD ($p = 0,012$).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag im Mittelwert mit 12,4 Tagen bei postoperativ anämischen Patienten. Wohingegen Patienten, die keine postoperative Anämie erlitten, lediglich eine mittlere Verweildauer von 7,8 Tagen hatten (Odds Ratio = 1,186, 95% Konfidenzintervall, 1,083 – 1,299, nach Adjustierung).

Abb. 4 Krankenhausverweildauer: Patienten ohne postoperative Anämie verblieben im Mittelwert 7,8 ($\pm 4,4$) Tage im Krankenhaus und Patienten mit postoperativer Anämie 12,4 ($\pm 8,7$).

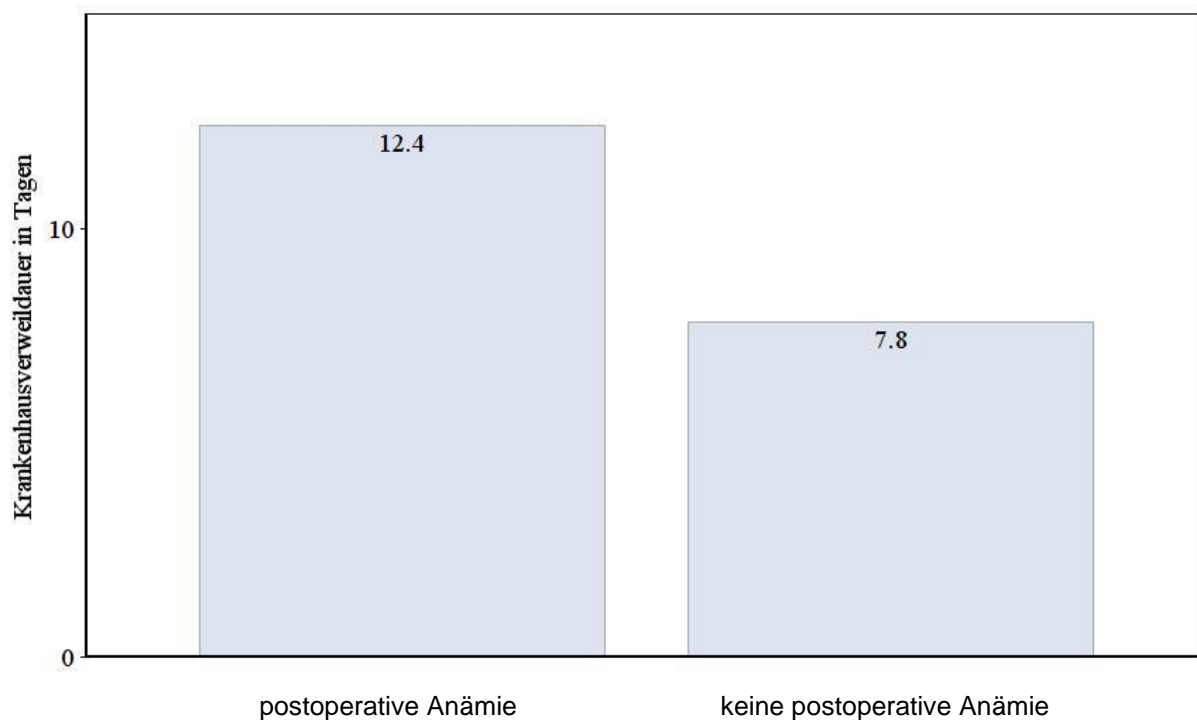


Tabelle 4: Ergebnisse der multiplen logistischen Regression, Assoziationen der postoperativen Anämie [1]

Kovariablen	p-Werte	Odds Ratio (95%- confidence interval)
Dauer des Krankenhausaufenthalts	< 0,001*	1,186 (1,083 – 1,299)
POD	0,012*	3,949 (1,358 – 11,480)
NYHA	0,651	1,120 (0,685 – 1,831)
Schwere der OP	0,610	1,141 (0,688 – 1,892)
Transfusion von EKs	0,643	0,708 (0,165 – 3,046)
Dauer der Anästhesie	0,260	0,990 (0,973 – 1,007)
Schnitt-Naht-Zeit	0,147	1,015 (0,995 – 1,035)
RASS bei Aufnahme in PACU	0,133	0,764 (0,538 – 1,085)

POD = postoperative delirium; Schwere der Operation kategorisiert nach POSSUM; EK = Erythrozytenkonzentrat; PACU = post-anaesthesia care unit; RASS = Richmond Agitation Scale; *p < 0,05

weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Das primäre Ziel dieser Sekundäranalyse lag darin, zu untersuchen, ob eine postoperative Anämie nach Definition der WHO mit dem Auftreten eines PODs assoziiert ist. Es wurden die Daten von 800 Patienten aus der klinisch prospektiven CESARO-Studie verwendet.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine postoperative Anämie schon bei den Werten der WHO Definition von hoher klinischer Relevanz ist und mit einer Inzidenz von fast 50% eine sehr häufige Komplikation darstellt.

In der statistischen Analyse besteht eine Assoziation von postoperativer Anämie und POD. Patienten mit postoperativer Anämie haben nach Definition der WHO ein fast vierfach erhöhtes Risiko, ein POD zu entwickeln, bereinigt für NYHA-Stadium, Schwere der OP, Transfusionen von EKs, Schnitt-Naht Zeit, Anästhesiedauer und Sedierungstiefe (Odds Ratio = 3,949 (95% Konfidenzintervall, 1,358-11,480).

Eine effektive Prävention der postoperativen Anämie könnte zu einer signifikanten Reduzierung des Auftretens eines PODs führen und somit potentiell die schwerwiegenden Folgen bis hin zum Tode verhindern[51-56].

Eine Methode, eine Anämie zu behandeln, stellt das Transfundieren von EKs dar. In dieser Studie konnte die Transfusion von EK zu keiner signifikanten Senkung der Inzidenz der postoperativen Anämie führen. Die Anzahl der transfundierten Konzentrate hatte ebenfalls keinen Einfluss auf das Auftreten der Anämie. Da die Anämie neben dem POD schwerwiegende Folgen haben kann, wie in zahlreichen großangelegten Studien belegt wurde, stellt sich die Frage, ob eine Anämie aggressiver behandelt werden sollte[31, 32, 34]. Die Therapie mit Blutprodukten ist ein äußerst kontrovers diskutiertes Thema, da die Transfusion selbst mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist[33].

Ob das Transfundieren von EKs positiven oder negativen Einfluss auf das Auftreten eines PODs hat, ist laut Studienlage widersprüchlich[80, 81].

Der Behandlung der Anämie mittels Transfusionen sollte die Prävention bzw. das Entgegenwirken der Anämie vorgezogen werden. Wie in Abschnitt 2.1.2 erwähnt, stehen mit der Gabe von TXA, Erhalt der Körpertemperatur, Lagerung, Einsatz von Cell-Saver effektive Mittel zur Prävention einer postoperativen Anämie zur Verfügung.

Es zeigte sich durch die topische, orale oder intravenöse Applikation von TXA ein verminderter Blutverlust, eine erhöhte postoperative HBK, eine Reduktion von Bluttransfusionen und eine Reduktion der Krankenhausverweildauer [88]. Darüber hinaus kommt es postoperativ zum funktionellen Eisenmangel. Eine Studie an 201 Patienten, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff unterzogen, zeigte sich ein postoperativer Abfall von Transferrin, Eisen und Eisensättigung. Die Interventionsgruppe, die intravenös mit Eisen postoperativ behandelt wurde, zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Krankenhausverweildauer und Bluttransfusionen[89].

So zeigte sich auch in dieser Arbeit eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer bei Patienten, die keine postoperative Anämie erlitten.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag im Mittelwert mit 12,4 Tagen bei postoperativ anämischen Patienten. Wohingegen Patienten, die keine postoperative Anämie erlitten, lediglich eine mittlere Verweildauer von 7.8 Tagen hatten (Odds Ratio = 1,186, 95% Konfidenzintervall, 1,083 – 1,299, nach Adjustierung)

Die Prävention der postoperativen Anämie könnte folglich das postoperative Delir vermeiden und zu einer kürzeren Krankenhausverweildauer führen.

Mit der angewandten Methodik kann allerdings keine Kausalität belegt werden: Eine Interventionsstudie, in der alle Mittel zur Prävention einer Anämie vollständig ausgeschöpft werden, könnte diese Frage beantworten. Grundlage wären die Ergebnisse dieser Arbeit.

Quellenverzeichnis

1. Kunz JV, Spies CD, Bichmann A, Sieg M, Mueller A (2020) Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study. *PLoS One* 15:e0229325. doi: 10.1371/journal.pone.0229325
2. Herold G (2016) *Innere Medizin*
3. Organization WH (1959) Iron Deficiency Anaemia: Report of a Study Group. Geneva. In., World Health Organization technical report series; no. 182.
4. Organization WH (1968) Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group. Geneva. In., World Health Organization: technical report series; no. 405.
5. Bisbe E, Basora M, Colomina MJ (2017) Peri-operative treatment of anaemia in major orthopaedic surgery: a practical approach from Spain. *Blood Transfus* 15:296-306. doi: 10.2450/2017.0177-16
6. van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, van de Wiel A (1998) Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 85:41-45. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00571.x
7. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illloh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AAR, Weinstein R, McLaughlin LGS, Djulbegovic B, AABB ftCTMCot, Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illloh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AAR, Weinstein R, McLaughlin LGS, Djulbegovic B, AABB ftCTMCot (2018) Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB*. *Annals of Internal Medicine* 157:49-58. doi: 10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00429
8. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S (2014) Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 127:124-131.e123. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.017
9. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, Salloum R, Meredith UW, Osler TM (2011) Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 114:283-292. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182054d06
10. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM (2003) Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma* 54:898-905; discussion 905-897. doi: 10.1097/01.ta.0000060261.10597.5c
11. Tan H, Bi J, Wang Y, Zhang J, Zuo Z (2015) Transfusion of Old RBCs Induces Neuroinflammation and Cognitive Impairment. *Crit Care Med* 43:e276-286. doi: 10.1097/ccm.0000000000001023
12. (2018) WHA63.12 - Availability, Safety and Quality of Blood Products. WHA resolution; Sixty-third World Health Assembly, 2010. s. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js19998en/>.
13. Qureshi RB, Puvanesarajah VM, Jain AM, Hassanzadeh HM (2018) Perioperative Management of Blood Loss in Spine Surgery : Clinical Spine Surgery. *Clinical Spine Surgery* 30:383-388. doi: 10.1097/BSD.0000000000000532
14. Cuenca J, Garcia-Erce JA, Martinez AA, Solano VM, Molina J, Munoz M (2005) Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg* 125:342-347. doi: 10.1007/s00402-005-0809-3
15. Hu SS (2004) Blood loss in adult spinal surgery. *Eur Spine J* 13 Suppl 1:S3-5. doi: 10.1007/s00586-004-0753-x
16. Yagi M, Hasegawa J, Nagoshi N, Iizuka S, Kaneko S, Fukuda K, Takemitsu M, Shioda M, Machida M (2012) Does the intraoperative tranexamic acid decrease operative blood loss during posterior spinal fusion for treatment of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine (Phila Pa 1976)* 37:E1336-1342. doi: 10.1097/BRS.0b013e318266b6e5
17. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A (1996) Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 347:289-292
18. Marulanda GA, Ragland PS, Seyler TM, Mont MA (2005) Reductions in blood loss with use of a bipolar sealer for hemostasis in primary total knee arthroplasty. *Surg Technol Int* 14:281-286

19. Lee TC, Yang LC, Chen HJ (1998) Effect of patient position and hypotensive anesthesia on inferior vena caval pressure. *Spine (Phila Pa 1976)* 23:941-947; discussion 947-948
20. Szlyk PC, King C, Jennings DB, Cain SM, Chapler CK (2011) The role of aortic chemoreceptors during acute anemia. <http://dxdoiorg/101139/y84-083>. doi: 10.1139/y84-083
21. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA (2018) Human Cardiovascular and Metabolic Response to Acute, Severe Isovolemic Anemia. *JAMA* 279:217-221. doi: 10.1001/jama.279.3.217
22. G.M.T. Hare 1, J.M.A. Worrall 1, A.J. Baker 1, E. Liu 1, N. Sikich 1, C.D. Mazer 1, 2 (2018) β 2 Adrenergic antagonist inhibits cerebral cortical oxygen delivery after severe haemodilution in rats - ScienceDirect. doi: 10.1093/bja/ael238
23. MURRAY JF, From the Medical Service SFGH, and the Department of Medicine and the Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, California, U.S.A., RAPAPORT E, From the Medical Service SFGH, and the Department of Medicine and the Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, California, U.S.A. (2018) Coronary blood flow and myocardial metabolism in acute experimental anaemia. *Cardiovascular Research* 6:360-367. doi: 10.1093/cvr/6.4.360
24. Fan FC, Chen RY, Schuessler GB, Chien S (1980) Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. <https://doiorg/101152/ajpheart19802384H545>. doi: ajpheart;238/4/H545
25. Hudetz AG, Wood JD, Kampine JP (2000) 7-Nitroindazole impedes erythrocyte flow response to isovolemic hemodilution in the cerebral capillary circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 20:220-224. doi: 10.1097/00004647-200002000-00002
26. Deem S (1999) Mechanisms of improvement in pulmonary gas exchange during isovolemic hemodilution. *Journal of Applied Physiology* Volume 87, Issue 1:Pages 132-141
27. Bommel Jv, Trouwborst A, Schwarte L, Siegemund M, Ince C, Henny CP (2002/09/01) Intestinal and Cerebral Oxygenation during Severe Isovolemic Hemodilution and Subsequent Hyperoxic Ventilation in a Pig Model. *Anesthesiology*:97(93):660-670,
28. Ke Q, Costa M (2006) Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). doi: 10.1124/mol.106.027029
29. Dunst J, Becker A, Lautenschlager C, Markau S, Becker H, Fischer K, Haensgen G (2002) Anemia and elevated systemic levels of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Strahlenther Onkol* 178:436-441
30. Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Lin S-H, Kamel KS (2006) Properties Permitting the Renal Cortex to Be the Oxygen Sensor for the Release of Erythropoietin: Clinical Implications. doi: 10.2215/CJN.00100106
31. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM (2015) Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg* 102:1314-1324. doi: 10.1002/bjs.9861
32. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh FS, Khavandi K, Sfeir PM, Soweid A, Hoballah JJ, Taher AT, Jamali FR (2011) Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378:1396-1407. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61381-0
33. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Zhao S, Xu J, Stuchin S, Iorio R, Errico T, Radford MJ, Berger JS (2016) Association Between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery. *Am J Med* 129:315-323.e312. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.012
34. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G (2009) Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 110:574-581. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819878d3
35. (2017) Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature - ScienceDirect. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934303007745?via%3Dihub#BIB9>.
36. Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL (2004) The Effect of Perioperative Anemia on Clinical and Functional Outcomes in Patients With Hip Fracture. *J Orthop Trauma* 18:369-374

37. Al VAle (2003) Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. In: *Transfusion*. pp. 1717–1722.
38. Choi YJ, Kim SO, Sim JH, Hahm KD (2016) Postoperative Anemia Is Associated with Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Total Hip Replacement Arthroplasty: A Retrospective Study. *Anesth Analg* 122:1923-1928. doi: 10.1213/ane.0000000000001003
39. Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A, Thottakkara P, Efron PA, Moore FA, Moldawer LL, Segal MS, Bihorac A (2015) Cost and Mortality Associated With Postoperative Acute Kidney Injury. *Ann Surg* 261:1207-1214. doi: 10.1097/sla.0000000000000732
40. Maldonado JR (2013) Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 21:1190-1222. doi: 10.1016/j.jagp.2013.09.005
41. Radtke FM, Spies C (2010) [Postoperative delirium and cognitive deficit. Just don't lose your head!]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 45:104-105. doi: 10.1055/s-0030-1248144
42. (2014) The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. In: *BMC Med*.
43. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. In.
44. Dasgupta M, Dumbrell AC (2006) Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 54:1578-1589. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00893.x
45. O'Keefe ST (1999) Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:380-385. doi: 17174
46. Hosker C, Ward D (2017) Hypoactive delirium. doi: 10.1136/bmj.j2047
47. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD (2008) Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth* 101:338-343. doi: 10.1093/bja/aen193
48. Radtke FM, Franck M, Schust S, Boehme L, Pascher A, Bail HJ, Seeling M, Luetz A, Wernecke KD, Heinz A, Spies CD (2010) A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward. *World J Surg* 34:487-494. doi: 10.1007/s00268-009-0376-9
49. Lutz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau JD, Kleinwachter R, Kork F, Zieb A, Heymann A, Spies CD (2008) [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 43:98-102. doi: 10.1055/s-2008-1060551
50. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Frund A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefer R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingle R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G (2015) Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci* 13:Doc19. doi: 10.3205/000223
51. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ (2004) Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res*:195-200
52. Drews T, Franck M, Radtke FM, Weiss B, Krampe H, Brockhaus WR, Winterer G, Spies CD (2015) Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder in the elderly patient: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 32:147-151. doi: 10.1097/eja.0000000000000107
53. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA (2010) Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama* 304:443-451. doi: 10.1001/jama.2010.1013
54. Guenther U, Radtke FM (2011) Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol* 24:670-675. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834c7b44
55. Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJ, Dautzenberg PL, Bosscha K (2009) Delirium after abdominal surgery at a surgical ward with a high standard of delirium care: incidence, risk factors and outcomes. *Dig Surg* 26:63-68. doi: 10.1159/000194947

56. Abelha FJ, Luis C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, Botelho M, Santos A, Santos C (2013) Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care* 17:R257. doi: 10.1186/cc13084
57. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK (2008) One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 168:27-32. doi: 10.1001/archinternmed.2007.4
58. Hoogland IC, Houbolt C, van Westerloo DJ, van Gool WA, van de Beek D (2015) Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. *J Neuroinflammation* 12:114. doi: 10.1186/s12974-015-0332-6
59. Perry VH (2004) The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun* 18:407-413. doi: 10.1016/j.bbi.2004.01.004
60. De Simone R, Ajmone-Cat MA, Carnevale D, Minghetti L (2005) Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures. *J Neuroinflammation* 2:4. doi: 10.1186/1742-2094-2-4
61. Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, Teschendorf P, Hestermann U, Weigand MA, Martin E, Kopitz J (2007) Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neurosci Lett* 417:16-20. doi: 10.1016/j.neulet.2007.02.015
62. Monk TG, Price CC (2011) Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care* 17:376-381. doi: 10.1097/MCC.0b013e328348bece
63. Radtke FM, Franck M, Herbig TS, Papkalla N, Kleinwaechter R, Kork F, Brockhaus WR, Wernecke KD, Spies CD (2012) Incidence and risk factors for cognitive dysfunction in patients with severe systemic disease. *J Int Med Res* 40:612-620
64. Smith PJ, Attix DK, Weldon BC, Greene NH, Monk TG (2009) Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. *Anesthesiology* 110:781-787
65. McDonagh DL, Mathew JP, White WD, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, Newman MF (2010) Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. *Anesthesiology* 112:852-859. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d31fd7
66. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B (2010) Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 251:759-765. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181c1cfc9
67. Nie H, Zhao B, Zhang YQ, Jiang YH, Yang YX (2012) Pain and cognitive dysfunction are the risk factors of delirium in elderly hip fracture Chinese patients. *Arch Gerontol Geriatr* 54:e172-174. doi: 10.1016/j.archger.2011.09.012
68. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Jr., Dittus R, Ely EW (2008) Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 65:34-41. doi: 10.1097/TA.0b013e31814b2c4d
69. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD (2010) Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 27:411-416. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283335cee
70. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG (2012) The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care* 16:R73. doi: 10.1186/cc11330
71. Inouye SK, Charpentier PA (1996) Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Jama* 275:852-857
72. Chaput AJ, Bryson GL (2012) Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development. *Can J Anaesth* 59:304-320. doi: 10.1007/s12630-011-9658-4
73. 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 (2017) European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 34:192-214. doi: 10.1097/eja.0000000000000594

74. Olin K, Eriksdotter-Jonhagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J (2005) Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg* 92:1559-1564. doi: 10.1002/bjs.5053
75. Gao R, Yang ZZ, Li M, Shi ZC, Fu Q (2008) Probable risk factors for postoperative delirium in patients undergoing spinal surgery. *Eur Spine J* 17:1531-1537. doi: 10.1007/s00586-008-0771-1
76. Engel GL, Romano J (2004) Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. 1959. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16:526-538. doi: 10.1176/jnp.16.4.526
77. Harukuni I, Bhardwaj A (2006) Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin* 24:1-21. doi: 10.1016/j.ncl.2005.10.004
78. Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, Brown TM (2006) Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics* 47:56-61. doi: 10.1176/appi.psy.47.1.56
79. Girard TD, Thompson JL, Pandharipande PP, Brummel NE, Jackson JC, Patel MB, Hughes CG, Chandrasekhar R, Pun BT, Boehm LM, Elstad MR, Goodman RB, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW (2018) Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 6:213-222. doi: 10.1016/s2213-2600(18)30062-6
80. van der Zanden V, Beishuizen SJ, Scholtens RM, de Jonghe A, de Rooij SE, van Munster BC (2016) The Effects of Blood Transfusion on Delirium Incidence. *J Am Med Dir Assoc* 17:748-753. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.008
81. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH (1998) The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 105:380-384
82. Migone De Amicis M, Poggiali E, Motta I, Minonzio F, Fabio G, Hu C, Cappellini MD (2015) Anemia in elderly hospitalized patients: prevalence and clinical impact. *Intern Emerg Med* 10:581-586. doi: 10.1007/s11739-015-1197-5
83. Koch CG, Li L, Sun Z, Hixson ED, Tang A, Chagin K, Kattan M, Phillips SC, Blackstone EH, Henderson JM (2017) Magnitude of Anemia at Discharge Increases 30-Day Hospital Readmissions. *J Patient Saf* 13:202-206. doi: 10.1097/pts.000000000000138
84. Muller A, Olbert M, Heymann A, Zahn PK, Plaschke K, von Dossow V, Bitzinger D, Barth E, Meister M, Kranke P, Herrmann C, Wernecke KD, Spies CD (2019) Relevance of peripheral cholinesterase activity on postoperative delirium in adult surgical patients (CESARO): A prospective observational cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 36:114-122. doi: 10.1097/eja.0000000000000888
85. Copeland GP, Jones D, Walters M (1991) POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 78:355-360
86. Neary WD, Heather BP, Earnshaw JJ (2003) The Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity (POSSUM). *Br J Surg* 90:157-165. doi: 10.1002/bjs.4041
87. 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 (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama* 289:2983-2991. doi: 10.1001/jama.289.22.2983
88. Khan N, Troelsen A, Husted H (2015) Prevention of post-operative anaemia in hip and knee arthroplasty--a systematic review. *Dan Med J* 62:A5170
89. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, Gray Z, Khelgi V, Robertson IK, Kirkby BP (2016) Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 3:e415-425. doi: 10.1016/s2352-3026(16)30078-3

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julius Valentin Kunz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die postoperative Anämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für das postoperative Delir und eine verlängerte Hospitalisierung, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum: 08.09.2020

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung

Publikation: Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study.

Kunz JV, Spies CD, Bichmann A, Sieg M, Mueller A. PLoS One. 2020

Beitrag im Einzelnen:

- Mitwirkung an der Verfassung des Ethikantrags der Originalstudie
- Mitwirkung am Datenerfassungsbogen der Originalstudie
- nahezu vollständige Erhebung der Daten des Studienzentrums Charité Virchow Klinikum mit bis zu sieben Visiten pro Studienpatient (107 Patienten) welche neben der Erfassung medizinischer Parameter auch Blutentnahmen und Enzymaktivitätsmessungen beinhaltete (Abbildung1)
- Mitwirkung an der Fragestellung der Sekundäranalyse
- Eigenständige Aufarbeitung der Daten zur Sekundäranalyse (Abbildung 2)
- univariate Voruntersuchung der beiden Gruppen postoperative Anämie und keine postoperative Anämie (Tabelle 3).
- Durchführung der logistischen Regressionsanalyse (Tabelle 4).
- Vorstellung der statistischen Auswertung beim Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- graphische Darstellung der Ergebnisse in den Abbildungen 1, 2, 3 und 4
- Identifikation der relevanten Aussagen der Studie einschließlich ihrer Limitationen
- vollständige Literaturrecherche
- Verfassung des zur Publikation führenden Manuskripts auf Englisch
- Revision und Umsetzung der Reviewer Kommentare

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin (Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies)

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"MULTIDISCIPLINARY SCIENCES"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 69 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	745,692	43.070	1.285010
2	SCIENCE	680,994	41.037	1.070190
3	National Science Review	1,842	13.222	0.006500
4	Science Advances	21,901	12.804	0.110010
5	Nature Communications	243,793	11.878	1.103290
6	Nature Human Behaviour	1,230	10.575	0.006550
7	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	661,118	9.580	1.022190
8	Science Bulletin	3,569	6.277	0.009840
9	Scientific Data	3,240	5.929	0.015610
10	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	1,994	5.122	0.006540
11	Journal of Advanced Research	2,691	5.045	0.004780
12	Research Synthesis Methods	1,932	5.043	0.005420
13	GigaScience	2,674	4.688	0.012510
14	Annals of the New York Academy of Sciences	46,385	4.295	0.025840
15	Scientific Reports	302,086	4.011	1.061540
16	Journal of the Royal Society Interface	12,933	3.224	0.029190
17	NPJ Microgravity	203	3.111	0.000670
18	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	19,227	3.093	0.028200

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
19	FRACTALS-COMPLEX GEOMETRY PATTERNS AND SCALING IN NATURE AND SOCIETY	1,429	2.971	0.001120
20	Journal of Radiation Research and Applied Sciences	860	2.963	0.001860
21	MIT Technology Review	929	2.893	0.001910
22	JOURNAL OF KING SAUD UNIVERSITY SCIENCE	1,120	2.835	0.001670
23	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	18,683	2.818	0.018940
24	PLoS One	650,727	2.776	1.706770
25	COMPLEXITY	2,753	2.591	0.003890
26	Royal Society Open Science	4,118	2.515	0.017150
27	PeerJ	11,911	2.353	0.045900
28	SCIENCE AND ENGINEERING ETHICS	1,719	2.275	0.003450
29	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIFURCATION AND CHAOS	7,008	2.145	0.007390
30	Symmetry-Basel	2,097	2.143	0.002590
31	SCIENTIFIC AMERICAN	6,609	1.946	0.003540
32	Science of Nature	508	1.839	0.002000
33	PROCEEDINGS OF THE JAPAN ACADEMY SERIES B-PHYSICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES	1,532	1.833	0.001960
34	Journal of Taibah University for Science	779	1.640	0.001240
35	Frontiers in Life Science	241	1.622	0.000500
36	ARABIAN JOURNAL FOR SCIENCE AND ENGINEERING	3,838	1.518	0.005840
37	SCIENCE PROGRESS	521	1.500	0.000400

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
38	Proceedings of the Romanian Academy Series A-Mathematics Physics Technical Sciences Information Science	497	1.402	0.000900
39	SOUTH AFRICAN JOURNAL OF SCIENCE	2,604	1.351	0.002010
40	ISSUES IN SCIENCE AND TECHNOLOGY	428	1.214	0.000990
41	Jove-Journal of Visualized Experiments	13,650	1.108	0.035180
42	RENDICONTI LINCEI-SCIENZE FISICHE E NATURALI	750	1.087	0.001080
43	ENDEAVOUR	540	1.068	0.000440
44	DISCRETE DYNAMICS IN NATURE AND SOCIETY	1,962	0.973	0.003690
45	Mathematical Modelling of Natural Phenomena	679	0.949	0.001930
46	ANAIS DA ACADEMIA BRASILEIRA DE CIENCIAS	2,841	0.938	0.003410
47	Kuwait Journal of Science	225	0.891	0.000340
48	ADVANCES IN COMPLEX SYSTEMS	618	0.867	0.000340
49	JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF NEW ZEALAND	648	0.774	0.000400
50	CURRENT SCIENCE	10,540	0.756	0.006420
51	JOURNAL OF THE INDIAN INSTITUTE OF SCIENCE	391	0.742	0.000530
52	Iranian Journal of Science and Technology Transaction A-Science	499	0.692	0.000460
53	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES INDIA SECTION A-PHYSICAL SCIENCES	309	0.681	0.000400
54	TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF SOUTH AUSTRALIA	444	0.667	0.000200
55	DEFENCE SCIENCE JOURNAL	928	0.589	0.000560
56	Sains Malaysiana	1,337	0.540	0.001320
57	Proceedings of the Estonian Academy of Sciences	523	0.510	0.000490
58	AMERICAN SCIENTIST	2,425	0.507	0.001110

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
59	SCIENTIST	268	0.493	0.000380
60	HERALD OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES	331	0.492	0.000380
61	Maejo International Journal of Science and Technology	218	0.481	0.000230
62	SCIENCEASIA	618	0.452	0.000540
63	JOURNAL OF THE NATIONAL SCIENCE FOUNDATION OF SRI LANKA	285	0.419	0.000280
64	ACTA SCIENTIARUM-TECHNOLOGY	344	0.356	0.000470
65	Chiang Mai Journal of Science	502	0.342	0.000650
66	NEW SCIENTIST	918	0.332	0.001340
67	NATIONAL ACADEMY SCIENCE LETTERS-INDIA	433	0.331	0.000700
68	COMPTES RENDUS DE L ACADEMIE BULGARE DES SCIENCES	578	0.321	0.000550
69	INTERDISCIPLINARY SCIENCE REVIEWS	306	0.140	0.000150

Copyright © 2019 Clarivate Analytics

Druckexemplar der Publikation

Kunz JV, Spies CD, Bichmann A, Sieg M, Mueller A (2020) ***“Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study.”*** PLoS One 15:e0229325.

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229325>

Lebenslauf

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

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

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

Publikationsliste

6.1. Publikationen

- *CytoResc - "CytoSorb" Rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 Cytokine Storm: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial.*

Stockmann H, Keller T, Büttner S, Jörres A, Kindgen-Milles D, Kunz JV, Leebmann J, Spies C, Träger K, Treskatsch S, Uhrig A, Willam C, Enghard P, Slowinski T; CytoResc, Trial Investigators. *Trials*. 2020;21(1):577. Published 2020 Jun 26.
doi:10.1186/s13063-020-04501-0

- *Postoperative anaemia might be a risk factor for postoperative delirium and prolonged hospital stay: A secondary analysis of a prospective cohort study.*

Kunz JV, Spies CD, Bichmann A, Sieg M, Mueller A. *PLoS One*. Feb 2020

6.2. Kongressbeiträge

- *Patienten mit präoperativer Anämie haben ein erhöhtes Risiko für ein postoperatives Delir. Ergebnis der Zwischenauswertung der CESARO-Studie.*

Kunz JV (präsentierender Author), Mueller, A, Spies CD, 18. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Berlin 2016.

Danksagung

An erster Stelle danke ich meiner Doktormutter und Betreuerin Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies für die großartige Unterstützung. Sie räumte mir die Möglichkeit ein, am gesamten Verlauf der Studie mitwirken zu dürfen. Alle Fragen wurden stets rasch beantwortet. Sie nahm sich stets viel Zeit, um bei den zahlreichen Doktoranden jede Unklarheit zu beseitigen und wertvolle Hilfestellungen zu geben. Mit außerordentlicher Geduld hörte sie sich in meinem Fall die Grundlagen der Auswertung auch mehrfach an, sodass ich meine Arbeit erfolgreich abschließen konnte. Außerdem ermöglichte sie mir, meine Arbeit auf einem Kongress zu präsentieren und gestand mir die Option einer Erstautorenschaft zu.

Selbstverständlich bedanke ich mich auch bei meiner Mentorin Frau Dr. med. Anika Müller. Sie hatte über nun mehrere Jahre die Geduld, diese Arbeit mit mir zu Ende zu bringen. Bei der langwierigen Datenerhebung stand sie jederzeit mit Rat und Tat zur Verfügung. Ich freue mich aufrichtig, dass aus den Jahren der Zusammenarbeit eine Freundschaft gewachsen ist.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dr. Anna Bichmann für die gute Unterstützung am Manuskript. Vielen Dank für die Motivation und das Vorantreiben an der Arbeit.

Ich möchte mich ebenfalls bei Herrn Dr. Marc Linzmajer für die Expertise im Umgang mit dem Review bedanken. Vielen Dank für das Opfern deiner wenigen Freizeit. Du warst mir eine extrem wertvolle Hilfe!

Großen Dank gilt auch Herrn Michael Dollak für das spontane Einlegen mehrerer Nachtschichten, um die letzten sprachlichen Fehler auszumerzen.

Frau Dr. Maria Heinrich und Herr Dr. Björn Weiß haben mich beim Vortrag auf dem Hauptstadtkongress mit großem Engagement unterstützt. Vielen Dank dafür.

Bei Frau Anika Cleemann möchte ich mich auch bedanken. Sie war mir ebenfalls eine große mentale Unterstützung während der aufwendigen und zeitintensiven Datenerhebung. Sie ermöglichte es mir, in dieser großartigen Stadt Fuß zu fassen.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern Ursula und Dr. Günter Kunz. Ohne eure mentale und finanzielle Unterstützung wäre das alles nicht möglich gewesen. Ihr habt mich stets bestärkt und liebevoll unterstützt. Ich bin euch sehr dankbar!