

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

DISSERTATION

Inzidenz des postoperativen Delirs bei leberteilresezierten Patienten in
Assoziation zur postoperativen Leberfunktion ermittelt durch den
LiMAX-Test

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Nathalie Winkler
aus Unna

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	8
Abstract	9
1. Einleitung	10
1.1 Postoperatives Delir	10
1.2 Leberfunktion.....	14
1.3 LiMAx-Test	16
1.4 Fragestellung.....	19
2. Methodik.....	20
2.1 Studiendesign der PHYDELIO-Studie	20
2.2 Studienpopulation dieser Arbeit	21
2.3 Datenerhebung.....	21
2.4 Messinstrumente	23
2.4.1 Basischarakteristika	23
2.4.2 Intraoperativer Verlauf und intraoperative Datenerhebung	23
2.4.3 LiMAx-Werte.....	24
2.4.4 Delir-Screening.....	26
2.4.5 Postoperativer Verlauf.....	27
2.5 Statistische Auswertung	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Einteilung der Studienpopulation.....	30
3.2 Basischarakteristika	32
3.3 Operativer Verlauf	34
3.4 Verlauf der LiMAx-Werte <i>uPOLF / kPOLF</i>	36
3.5 Untersuchung der Delirinzidenz <i>uPOLF / kPOLF</i>	38
3.6 Verlauf der LiMAx-Werte <i>kein Delir / Delir</i>	39
3.7 Einflussfaktoren auf die Delirinzidenz	41
3.7.1 Gruppenvergleich kein Delir / Delir.....	41

3.7.2 Regressionsmodelle.....	43
3.8 Postoperativer Verlauf <i>uPOLF</i> / <i>kPOLF</i>	44
3.9 Postoperativer Verlauf <i>kein Delir</i> / <i>Delir</i>	46
4. Diskussion.....	48
4.1 Ziel der Arbeit und Hauptergebnisse.....	48
4.2 Studienpopulation.....	48
4.3 Delirinzidenz und Verlauf der LiMAX-Werte.....	50
4.4 Delirinzidenz im Vergleich mit anderen Studien.....	51
4.5 Einflussfaktoren der Delirinzidenz.....	52
4.6 Postoperativer Verlauf.....	54
4.7 Methodenkritik und Limitationen.....	57
4.8 Ausblick.....	60
Literaturverzeichnis.....	61
Eidesstattliche Erklärung.....	71
Lebenslauf.....	72
Danksagung.....	74

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikationssysteme zur Delirdiagnostik	10
Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung eines Delirs	12
Tabelle 3: Übersicht der einzelnen Funktionen der Leber	14
Tabelle 4: Ursachen akuter, hepatologischer Krankheitsbilder	14
Tabelle 5: Übersicht der Testverfahren zur Bestimmung der Leberfunktion	16
Tabelle 6: Einschlusskriterien der PHYDELIO-Studie	20
Tabelle 7: Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie	21
Tabelle 8: Ablaufschema der Datenerhebung	22
Tabelle 9: Untersuchte Basischarakteristika	23
Tabelle 10: Kriterien des DSM-IV der APA.....	27
Tabelle 11: Clavien-Dindo-Klassifikation	27
Tabelle 12: Basischarakteristika der Studienpopulation.....	33
Tabelle 13: Daten des operativen Verlaufs.	35
Tabelle 14: Verlauf der LiMAx-Werte im Gruppenvergleich uPOLF / kPOLF.....	37
Tabelle 15: Delirinzidenz	38
Tabelle 16: Verlauf der LiMAx-Werte im Gruppenvergleich kein Delir / Delir.....	40
Tabelle 17: Charakteristika der Patienten kein Delir / Delir.....	42
Tabelle 18: Univariate logistische Regressionsanalyse.	43
Tabelle 19: Multivariate logistische Regressionsanalyse.	43
Tabelle 20: Postoperativer Verlauf uPOLF / kPOLF.....	44
Tabelle 21: Postoperativer Verlauf kein Delir / Delir.....	46
Tabelle 22: Übersicht zur Studienlage zur Delirinzidenz bei leberteilresezierten Patienten	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ‚The LiMAx algorithm: a clinical decision tree for preoperative evaluation of liver function.‘	18
Abbildung 2: Formel zur Berechnung des LiMAx-Werts.....	25
Abbildung 3: Schematische Darstellung des LiMAx-Testverfahrens.....	26
Abbildung 4: Studiendatenbank und Selektion der Studienpopulation.....	31
Abbildung 5: Verlauf der LiMAx-Werte im Gruppenvergleich uPOLF / kPOLF	37
Abbildung 6: Aufteilung der Studienpopulation in die Gruppen kein Delir / Delir	38
Abbildung 7: Verlauf der LiMAx-Werte im Gruppenvergleich kein Delir / Delir.....	40
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven uPOLF / kPOLF.	45
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven kein Delir / Delir.	47

Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AP	Alkalische Phosphatase
APA	American Psychiatric Association
ASA-Klassifikation	Physical Status der American Society of Anesthesiologists
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CAM	Confusion Assessment Method
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CTP	Child-Turcotte-Pugh Score
CCM	Campus Charité Mitte
CVK	Campus Virchow-Klinikum
CYP450 1A2	Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
HCC	hepatozelluläres Karzinom
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICG	Indocyaningrün
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
ITS	Intensivstation
ITS-Verweildauer	Verweildauer auf der Intensivstation
ITS0-n	Visitenzeitpunkt auf der Intensivstation
KH-Verweildauer	Verweildauer im Krankenhaus
kPOLF	kritische postoperative Leberfunktion
LiMAx	maximum liver function capacity
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
NRS 2002	Nutritional Risk Screening
OP	Operation

OR	Odds-Ratio
PACU	Post Anaesthesia Care Unit
PHYDELIO	Studienbezeichnung: „Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitivem Defizit“
POD	post-operative day (postoperativer Tag)
POD1-n	Visitenzeitpunkt auf der Normalstation
POLF	postoperative Leberfunktion
PONV	postoperative nausea and vomiting
TIVA	totale intravenöse Anästhesie
uPOLF	unkritische postoperative Leberfunktion
1-JÜR	1-Jahres-Überlebensrate
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall

Zusammenfassung

Einleitung: Das Delir ist eine akute zerebrale Funktionsstörung und häufige Komplikation nach operativen Eingriffen. Als primäre Behandlungsstrategie ist die Delirprävention von größter Bedeutung. Die Identifizierung von Risikofaktoren ist entscheidend. Primärziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Assoziation der postoperativen Leberfunktion, ermittelt durch den LiMAX-Test, zur Inzidenz des postoperativen Delirs.

Methodik: In einer retrospektiven Auswertung der prospektiven PHYDELIO-Studie wurden Patienten mit Hemihepatektomie und Trisektorektomie eingeschlossen. Ausschlusskriterium war das Fehlen einer LiMAX-Messung an POD1. Anhand des LiMAX-Werts an POD1 wurden zwei Gruppen gebildet (Cut-Off-Wert: 100 µg/kg/h). Das Delir-Screening erfolgte bis POD7 anhand DSM-IV.

Ergebnisse: 76 Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen. An POD1 zeigten 60 Patienten eine unkritische (*uPOLF*) und 16 Patienten eine kritische postoperative Leberfunktion (*kPOLF*). Patienten mit *kPOLF* hatten häufiger eine Trisektorektomie erhalten (88,2 % vs. 49,2 %; $p = 0,005$) bei deutlich längerer Operationsdauer [373 (294 - 415) min vs. 270 (220 - 360 min); $p = 0,008$] und erhöhter intraoperativer Transfusionsrate (Erythrozytenkonzentrat: 35,3 % vs. 13,6 %; $p = 0,042$, Gefrierplasma: 88,2 % vs. 62,7 %; $p = 0,027$). Die mediane Krankenhaus-Verweildauer war 16 Tage länger als in der Vergleichsgruppe [28 (18 - 43) Tage vs. 12 (9 - 23) Tage; $p = 0,002$]. Die Delirinzidenz im Gesamtkollektiv betrug 21,1 % ohne Unterschied zwischen den Gruppen (*uPOLF*: 23,7 % vs. *kPOLF*: 11,8 % $p = 0,286$). Die postoperativen LiMAX-Werte bei Patienten mit und ohne Delir unterschieden sich nicht ($p = 0,183$). Als Risikofaktor für eine erhöhte Eintrittswahrscheinlichkeit des Delirs wurde das Alter mit einer Odds-Ratio von 1,066 (95 %-KI: 1,002 - 1,133; $p = 0,042$) ermittelt. Patienten mit Delir wiesen eine geringere 1-Jahres-Überlebensrate auf (*Delir*: 50,0 % vs. *kein Delir*: 80,6 %; $p = 0,013$).

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit konnte keine Assoziation zwischen postoperativer Leberfunktion und der Inzidenz des postoperativen Delirs beobachtet werden.

Abstract

Introduction: Delirium is an acute cerebral dysfunction and a common complication following surgery. The main treatment strategy is prevention, which underlines the importance of the identification of risk factors. The primary aim of this study was to analyse the association of postoperative liver function, performed by LiMAx testing, and the incidence of postoperative delirium.

Methods: Patients of the prospective trial PHYDELIO undergoing hemihepatectomy or trisectorectomy were included into a retrospective analysis. Patients missing LiMAx testing on POD1 were excluded. The study population was divided into two groups based on the results of LiMAx testing on POD1 (cut-off value: 100 µg/kg/h). Screening for delirium was performed until POD7 with DSM-IV.

Results: 76 patients were included into the study. On POD1 60 patients showed a non-critical (*uPOLF*) and 16 patients a critical postoperative liver function (*kPOLF*). In patients with *kPOLF* trisectorectomy was performed more often (88.2 % vs. 49.2 %; $p = 0.005$), surgery lasted much longer [373 (294 - 415) min vs. 270 (220 - 360) min; $p = 0.008$] and intraoperative transfusions were more frequent (red blood cell: 35.3 % vs. 13.6 %; $p = 0.042$, fresh frozen plasma: 88.2 % vs. 62.7 %; $p = 0.027$). Mean length of hospital stay was 16 days longer in patients with *kPOLF* [28 (18 - 43) days vs. 12 (9 - 23) days; $p = 0.002$]. Delirium incidence rate in the study population was 21.1 %. There was no difference between the study groups (*uPOLF*: 23.7 % vs. *kPOLF*: 11.8 % $p = 0.286$). Postoperative LiMAx values did not differ in patients with or without delirium ($p = 0.183$). High age could be identified as a risk factor for delirium with an odds-ratio of 1.066 (95 %-CI: 1.002 - 1.133; $p = 0.042$). Patients with delirium showed a lower 1-year-survival-rate (*delirium*: 50.0 % vs. *no delirium*: 80.6 %; $p = 0.013$).

Conclusion: In this study, no association between postoperative liver function and the incidence of postoperative delirium could be demonstrated.

1. Einleitung

1.1 Postoperatives Delir

Definition, Inzidenz und Outcome

Das postoperative Delir beschreibt das Syndrom einer zerebralen Funktionsstörung mit akutem Beginn und fluktuierender Symptomatik. Es ist gekennzeichnet durch Störungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und des organisierten Denkens [1]. Die Inzidenz des postoperativen Delirs variiert je nach Patientenkollektiv und beträgt 3,0 % bis 53,0 % [2, 3]. Für intensivstationäre und künstlich beatmete Patienten wird sogar eine Inzidenz von bis zu 80,0 % angegeben [4]. Patienten mit Delir zeigen ein verschlechtertes postoperatives Outcome mit einer erhöhten Mortalität, einer erhöhten Komplikationsrate, einer verlängerten Beatmungszeit sowie verlängertem Aufenthalt auf der Intensiv- und der Normalstation [5-8]. Zudem weisen Patienten mit einem Delir postoperative und längerfristige kognitive Defizite auf [9, 10] und zeigen ein erhöhtes Demenzrisiko [11, 12].

Diagnostische Kriterien

Zur Diagnosestellung des Delirs stehen zwei verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung (Tabelle 1). Als Goldstandard werden die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) der American Psychiatric Association (APA) verwendet [13]. Weiterhin kann das Delir nach den Kriterien der zehnten Auflage der International Classification of Diseases (ICD-10) der World Health Organization (WHO) diagnostiziert werden [14].

Kriterien des DSM-IV der APA [13]	Kriterien der ICD-10 der WHO [14]
<ul style="list-style-type: none">- Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit- Störung der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung)- Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf- Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors	<ul style="list-style-type: none">- Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit- Störung der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung)- Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf- Nachweis einer organischen Grundlage- Psychomotorische Störungen- Schlafstörungen

Tabelle 1: Klassifikationssysteme zur Delirdiagnostik.

Nach [13, 14]. DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV), APA (American Psychiatric Association), ICD (International Classification of Diseases), WHO (World Health Organization).

Subtypen

Für das postoperative Delir werden drei unterschiedliche motorische Subtypen beschrieben. Das hyperaktive Delir ist gekennzeichnet durch Agitation und Hyperaktivität und das hypoaktive Delir durch Teilnahmslosigkeit und Adynamie. Der Mischtyp stellt eine Kombination beider Erscheinungsformen dar [15, 16]. Das hypoaktive Delir tritt gehäuft und vor allem bei älteren Patienten auf. Aufgrund der unauffälligeren Erscheinungsform besteht die Gefahr der Unterdetektion [17].

Screening

Für das Delir-Screening stehen diverse Scores zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Eigenschaften unterscheiden und verschiedene Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität aufweisen [18-21]. Bei der Wahl des richtigen Delir-Scores ist entscheidend, dass der Score in einer validierten Übersetzung vorliegt, sich für das zu untersuchende Patientenkontinuum eignet, das Untersuchungspersonal ausreichend geschult ist und der Score simpel in den klinischen Alltag eingesetzt werden kann [18, 20, 22]. Laut S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ von 2015 sollte das Delir-Screening mindestens alle 8 Stunden durchgeführt werden [23].

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des postoperativen Delirs ist noch nicht komplett verstanden. Es werden verschiedene Theorien zu einer multifaktoriellen Genese des Delirs diskutiert [24-29]. Als vorrangige Erklärungsmodelle werden eine Neurotransmitter-, eine Entzündungs- und eine Stress-Hypothese angenommen [27, 28, 30]. Es wird davon ausgegangen, dass das Delir eine Reaktion des zentralen Nervensystems auf einen akuten Entzündungsreiz ist, der durch ein Trauma, eine Infektion oder einen chirurgischen Eingriff ausgelöst werden kann [27, 28]. Als Reaktion auf diesen Entzündungsreiz kann es zu einem Anstieg pro-inflammatorischer Cytokine [31, 32] und zu einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol kommen [25, 33]. Bei Patienten mit Delir konnten im Serum sowohl ein Anstieg pro-inflammatorischer Cytokine [31] als auch ein Hypercortisolismus beobachtet werden [25, 34-36]. Ein erhöhter Cortisolspiegel kann sich direkt negativ auf die kognitiven Fähigkeiten eines Patienten auswirken [37]. Ein Anstieg pro-inflammatorischer Cytokine wiederum kann in einem Ungleichgewicht verschiedener Neurotransmittersysteme resultieren [27, 32, 38]. Betroffen hiervon sind vor allem das cholinerge [24, 32] und das dopaminerge System [39], aber auch die

Neurotransmitter Noradrenalin, Glutamat, γ -Aminobuttersäure und Serotonin [40]. Ungleichgewichte in diesen Systemen können zu einer Dysregulation der synaptischen Kommunikation führen, was sich klinisch unter anderem in einer Beeinträchtigung der Wahrnehmung und der Aufmerksamkeit äußern kann [27, 28, 41]. Die Neurotransmitter-Hypothese wird unterstützt von der Beobachtung, dass vor allem Medikamente mit anticholinergischer Wirkung zu der Ausbildung eines Delirs führen können [13, 28, 29].

Risikofaktoren

Als primäre Behandlungsstrategie ist die Delirprävention von größter Bedeutung. Die Identifizierung von potentiellen Risikofaktoren ist daher entscheidend [27, 30, 42-44]. Prädisponierende Faktoren liegen bereits vor der Krankenhausaufnahme vor, präzipitierende Faktoren entstehen im Laufe des Krankenhausaufenthalts [45]. Je nach Patientenkollektiv, Art und Schwere der Grunderkrankungen sowie durchgeführter Therapie können die zu Grunde liegenden Risikofaktoren variieren [29, 42, 45] und zudem synergistisch wirken [22, 46]. Eine Übersicht bekannter Risikofaktoren nach den Übersichtsarbeiten von Schmitt et al. [28] und Inouye et al. [30] zeigt Tabelle 2.

Prädisponierende Faktoren	Präzipitierende Faktoren
Demografische Charakteristika: <ul style="list-style-type: none"> - Alter > 65 Jahre - Männliches Geschlecht - Alkoholabusus 	Medikamente (u.a.): <ul style="list-style-type: none"> - Anticholinergika, Hypnotika, Opiate, Antidepressiva, Chemotherapeutika, Antiepileptika
Funktionsstatus: <ul style="list-style-type: none"> - Immobilität und erhöhtes Sturzrisiko - Fehlende Selbstständigkeit bei der Verrichtung von Alltagsaktivitäten - Eingeschränktes Hör- und Sehvermögen - Dehydrierung und Mangelernährung 	Aktuelle Erkrankung: <ul style="list-style-type: none"> - Unzureichende Schmerztherapie - Beatmung - Infektionen, Fieber, Hypothermie - Hypoxie, Anämie, Schock - Dehydrierung und Mangelernährung - Metabolisch-endokrinologische Störungen - Hypoalbuminämie
Charakteristika des kognitiven Status: <ul style="list-style-type: none"> - Demenz, kognitive Störung, Delir in der Patientenanamnese, Depression 	Umgebungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> - Isolation, fehlender Besuch - Mangel an Tageslicht - Aufnahme auf eine Intensivstation - Fixierung, Blasenkatheter - Schlafentzug
Medikamenteneinnahme: <ul style="list-style-type: none"> - Psychoaktive Medikamente - Polypharmazie 	Chirurgische Eingriffe: <ul style="list-style-type: none"> - Kardiochirurgische Eingriffe - Unfallchirurgische Eingriffe
Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Neurologische Erkrankungen - Metabolisch-endokrinologische Störungen - Frakturen und Trauma 	

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entstehung eines Delirs. Nach [28, 30].

Delirprävention

Durch die Identifizierung von potentiellen Risikofaktoren sind verschiedenste Therapieansätze zur Delirprävention entwickelt worden [23, 43, 44, 47-50]. Hierzu werden insbesondere nicht-medikamentöse Maßnahmen empfohlen, die zu einer verbesserten Orientierung und Autonomisierung des Patienten führen und Maßnahmen, die den Schlaf-Wach-Rhythmus fördern [23]. In der Literatur findet sich zudem eine Vielzahl von Studien zur pharmakologischen Delirprävention [44, 47, 48, 51]. Welche Therapieansätze zur Delirprävention am effektivsten sind, konnte noch nicht geklärt werden und ist Gegenstand aktueller Forschung [48].

Postoperative Leberfunktion als möglicher Risikofaktor des Delirs

In der Literatur finden sich hauptsächlich Studien, in denen passive Testverfahren zur Bestimmung der präoperativen Leberfunktion genutzt und ein möglicher Zusammenhang zur Delirinzidenz untersucht wurde. In einer Vielzahl von Arbeiten wurde hierbei ein niedriger präoperativer Serumalbumingehalt als Risikofaktor identifiziert [2, 52-57]. Die Rolle der Hypoalbuminämie in der Delirrentstehung erscheint grundsätzlich plausibel, da es sich hierbei um das Haupttransportprotein im Plasma für Medikamente und Abbauprodukte handelt [52]. Aufgrund der langen Halbwertszeit des Albumins von 19 Tagen kann jedoch kein direkter Rückschluss auf die aktuelle hepatische Syntheseleistung erfolgen. Eine Hypoalbuminämie kann auch durch eine reduzierte Synthese bei Mangelernährung, im Rahmen einer Akuten-Phase-Reaktion oder aufgrund eines Verlusts bei renaler Schädigung auftreten [58]. Neben der hepatischen Syntheseleistung erscheint im Kontext der Delirrentstehung vor allem die Leberfunktionskapazität im Hinblick auf Stoffwechselstörungen und die Metabolisierung von Nährstoffen und Medikamenten relevant [28, 30]. In einigen Studien wurde präoperativ die Indocyaningrün-(ICG)-Clearance Rate bestimmt, die jedoch keinen Einfluss auf die Delirinzidenz zeigte [51, 59]. Hasegawa et al. ermittelten als postoperative Risikofaktoren für das Delir einen niedrigen Serumalbumin- und Serumtotalproteingehalt [53]. Hokuto et al. zeigten, dass die Rate des postoperativen Leberversagens nach Leberteilresektion bei Patienten mit Delir fast vierfach so hoch war wie bei Patienten ohne Delir [51].

Nach aktuellem Kenntnisstand wurde eine Assoziation zwischen der postoperativen Leberfunktion (POLF) und der Delirinzidenz, insbesondere anhand eines dynamisch-quantitativen Messverfahrens, noch nicht ausführlich untersucht.

1.2 Leberfunktion

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des Körpers, sie ist verantwortlich für verschiedenste Synthese- und Abbauprozesse und besitzt eine Speicher- und Entgiftungsfunktion. Zudem übernimmt sie metabolische Aufgaben im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel (Tabelle 3). Die Leberfunktion kann von keinem anderen Organ kompensatorisch übernommen werden. Eine Funktionseinschränkung oder ein kompletter Funktionsverlust stellen daher eine ernsthafte Komplikation dar [60, 61]. Vor allem in der Leberchirurgie und im Rahmen intensivstationärer Behandlungen kann es zu Beeinträchtigungen der Leber und somit zu Einschränkungen der Leberfunktion kommen. Mögliche Ursachen akuter, hepatologischer Krankheitsbilder sind unter anderem das akute Leberversagen nach Leberteilresektion oder -transplantation sowie das akute Leberversagen bei schwerer Sepsis und Schock (Tabelle 4) [62].

Synthesefunktion
<ul style="list-style-type: none"> • Plasmaproteinsynthese (Albumin, Gerinnungsfaktoren, Transferrin, Cholinesterase) • Galleproduktion, Harnstoff- und Cholesterinsynthese
Entgiftungsfunktion
<ul style="list-style-type: none"> • Metabolisierung von Gift- und Nährstoffen sowie Medikamenten • Ausscheidungsfunktion durch Gallesekretion • Phagozytose durch Kupferzellen
Speicherfunktion
<ul style="list-style-type: none"> • Glykogen, Fett, Vitamine
Stoffwechselfunktion
<ul style="list-style-type: none"> • Protein-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Tabelle 3: Übersicht der einzelnen Funktionen der Leber. Nach [61].

Manifestation eines akuten hepatologischen Krankheitsbilds
<ul style="list-style-type: none"> • Akutes Leberversagen (z.B. nach Leberteilresektion oder -transplantation) • Akute Hepatitis • Medikamentenintoxikation
Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Leberschädigung
<ul style="list-style-type: none"> • Alkoholische und nicht-alkoholische Steatohepatitis • Dekompensierte Leberzirrhose
Sekundäre Beteiligung der Leber bei kritischen Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Ischämische/hypoxische Hepatitis bei Schockleber • Sepsis bedingte Cholestase • Ischämische Cholangiopathie/sekundär sklerosierende Cholangitis bei kritisch Kranken

Tabelle 4: Ursachen akuter, hepatologischer Krankheitsbilder. Nach [62].

Relevanz der Kenntnis über die Leberfunktion in der Leberchirurgie

In der Leberchirurgie ist die Kenntnis über die aktuelle Leberfunktion zur Risikostratifizierung vor Leberteilresektionen und zur postoperativen Überwachung nach Leberteilresektion und -transplantationen relevant. Insbesondere bei großem Resektionsausmaß, chronischer Lebererkrankung und bei präoperativer Behandlung mit Chemotherapeutika ist die am meisten gefürchtete Komplikation das postoperative Leberversagen. Eine einheitliche Definition hierfür existiert bisher nicht [63-66]. Es kann als das Versagen einer oder mehrerer der hepatischen Synthese-, Exkretions- oder Entgiftungsfunktionen definiert werden. Klinisch kann sich dieser Funktionsverlust durch eine verlängerte Prothrombinzeit, Hyperbilirubinämie, Hypoalbuminämie, erhöhte Serumlaktatwerte, das Vorhandensein von Aszites oder durch Symptome einer hepatischen Enzephalopathie äußern [64, 65]. Letztendlich sind die Durchführbarkeit und das Ausmaß einer Leberteilresektion begrenzt durch den Erhalt einer ausreichenden, residualen Leberfunktion. Die Kenntnis über die postoperativ zu erwartende Leberfunktion ist daher von entscheidender Bedeutung [63-66].

Messverfahren zur Ermittlung der Leberfunktion

In der klinischen Routine wird die Leberfunktion in der Regel anhand von passiven Testverfahren ermittelt, um indirekt Rückschlüsse auf die einzelnen hepatischen Funktionen zu ziehen. Hierzu gehört die Bestimmung konventioneller Laborparameter wie Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), alkalische Phosphatase (AP) und Albumin sowie die Bestimmung von Gerinnungszeiten und -faktoren [67, 68]. Außerdem werden vor allem bei Kandidaten für eine Lebertransplantation klinische Scores wie das Model for End-Stage Liver Disease (MELD) und der Child-Turcotte-Pugh Score (CTP) bestimmt [63, 69].

Neben diesen in der klinischen Praxis gängigen passiven Methoden wurde eine Vielzahl verschiedener Leberfunktionstests entwickelt, um die Leberfunktion direkt zu ermitteln [70, 71]. Hierzu zählen insbesondere dynamisch-quantitative Messverfahren wie der ICG-Retentionstest und bildgestützte Leberfunktionstests [63, 69, 72]. Allerdings konnte sich bisher noch keines dieser Testverfahren klinisch etablieren und die Gesamtkapazität der Leber speziell im Kontext der perioperativen Risikostratifizierung zuverlässig erfassen [63, 69-71, 73, 74]. Gründe hierfür sind vor allem eine mangelnde Sensitivität und Spezifität sowie eine schlechte Praktikabilität [71, 75]. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht gängiger Testverfahren zur Bestimmung der Leberfunktion.

Passive Testverfahren zur Bestimmung der Leberfunktion [63, 67-69]
<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung konventioneller Blutparameter: <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubin, ASAT, ALAT, AP, Albumin - Gerinnungszeiten und -faktoren • Klinische Scores: <ul style="list-style-type: none"> - MELD - CTP
Dynamisch-quantitative Leberfunktionstests [63, 69, 73]
<ul style="list-style-type: none"> • ICG-Test • Galaktose-Eliminations-Kapazität • MEGX-Test • Aminosäure-Clearance • Koffein-Clearance-Test • Arterieller Ketonkörper-Quotient • Hippursäure-Quotient • Trimethadiontest • Aminopyrinatemtest
Bildgestützte Leberfunktionstests [63, 69, 72]
<ul style="list-style-type: none"> • ^{99m}Tc-Galactosyl Serum Albumin Szintigraphie • ^{99m}Tc-Mebrofenin Szintigraphie • Gd-EOB-DTPA verstärkte MRT

Tabelle 5: Übersicht der Testverfahren zur Bestimmung der Leberfunktion.

Nach [63, 67-69, 72-74]. ASAT (Aspartat-Aminotransferase), ALAT (Alanin-Aminotransferase), AP (alkalische Phosphatase), MELD (Model for End-Stage Liver Disease), CTP (Child-Turcotte-Pugh Score), ICG-Test (Indocyaningrün-Retentionstest), MEGX-Test (Monoethylglycinexylidid-Test), Tc (Technetium), Gd-EOB-DTPA (Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylentriamin-Penta-Essigsäure), Magnetresonanztomografie.

1.3 LiMAx-Test

Grundprinzip

Der LiMAx-Test (maximum liver function capacity) ist ein neueres Testverfahren zur Bestimmung der Leberfunktion. Er wurde an der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow-Klinikum (CVK) durch die „Workgroup for the liver“ von Stockmann et al. entwickelt und wird dort seit 2009 als Standarduntersuchung durchgeführt [70, 76, 77]. Der LiMAx-Test ist ein dynamisch-quantitativer Leberfunktionstest, der eine Bestimmung der aktuellen Leberfunktion am Patientenbett ermöglichen soll. Er basiert auf einem ¹³C-Atemtest und der enzymatischen Verstoffwechslung von ¹³C-Methacetin [78, 79]. Dieses wird exklusiv durch das in den Hepatozyten vorkommende Cytochrom-P450-Isoenzym 1A2 (CYP450 1A2) zu Paracetamol und ¹³CO₂ verstoffwechselt und über die Lunge abgeatmet. Die klinische

Leberfunktionskapazität entspricht der maximalen enzymatischen Umsetzungsfähigkeit des ^{13}C -Methacetin durch die Hepatozyten und wird als LiMAx-Wert angegeben. Abschließend kann dann mit Hilfe der LiMAx-Formel der LiMAx-Wert des Patienten bestimmt werden. Der Normalwert wurde an einem gesunden Patientenkollektiv ermittelt und wird mit $> 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ angegeben [70, 76, 77].

Anwendungsbereiche des LiMAx-Tests

Klinische Anwendung findet der LiMAx-Test bisher hauptsächlich in der leberchirurgischen Abteilung des CVK der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Test-Autoren haben zur präoperativen Planung vor einer Leberteilresektion den sogenannten LiMAx-Algorithmus entwickelt. Hierbei handelt sich um einen klinischen Entscheidungsbaum, mit dessen Hilfe eine zuverlässige Vorhersage zur POLF gemacht und das weitere Therapievorgehen bestimmt werden kann (Abbildung 1) [76]. Anhand des präoperativen LiMAx-Werts und einer computertomografisch-gestützten Volumen-Funktionsanalyse kann unter Berücksichtigung des geplanten Resektionsausmaßes der postoperative LiMAx-Wert ermittelt werden. Bei postoperativen LiMAx-Werten $> 150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ gilt eine Resektion als regulär, bei Werten zwischen $100 - 150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ als machbar und bei Werten zwischen $80 - 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ als kritisch. Bei erwarteten Werten $< 80 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ sind alternative Behandlungsmethoden indiziert [76].

Mit Hilfe des LiMAx-Werts soll laut den Test-Autoren eine Vorhersage für das Auftreten der postoperativen Leberinsuffizienz (Cut-off LiMAx $85 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Sensitivität 100 %, Spezifität 94 %) und der damit verbundenen Mortalität (Cut-off LiMAx $74 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Sensitivität 100 %, Spezifität 93 %) möglich sein [70]. Des Weiteren können die Regeneration der Leber nach Leberteilresektion und die Transplantatfunktion nach Lebertransplantation überwacht werden [80, 81].

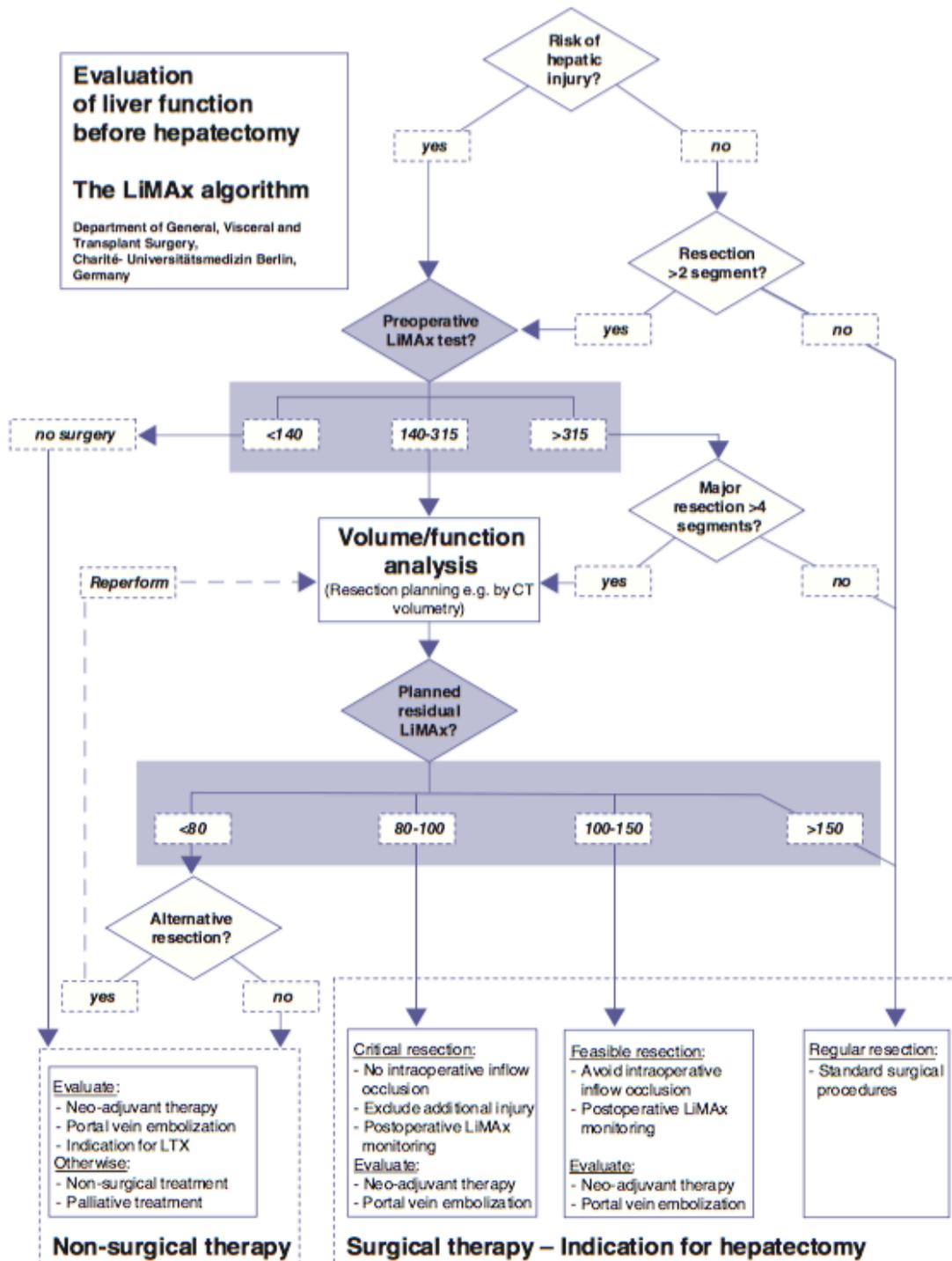


Abbildung 1: ‚The LiMAx algorithm: a clinical decision tree for preoperative evaluation of liver function.‘ Aus [76].

1.4 Fragestellung

Das postoperative Delir ist eine häufige Komplikation nach operativen Eingriffen und die entscheidende Behandlungsstrategie ist die Prävention [27, 30, 42-44]. Daher ist die Identifizierung möglicher Risikofaktoren von essentieller Bedeutung. Aufgrund der zentralen und vielseitigen Rolle der Leber in der Körperhomöostase [60, 61] und der komplexen Genese des Delirs [24-29] erscheint eine Assoziation von Leberfunktion und Delirinzidenz möglich. Zu Einschränkungen der Leberfunktion kommt es bei chronischer Leberschädigung und bei akuten hepatischen Erkrankungen, nach Leberteilresektion oder Lebertransplantation sowie als Komplikation im Rahmen einer intensivstationären Erkrankung [62]. In der Literatur finden sich bisher hauptsächlich Arbeiten, in denen ein niedriger präoperativer Serumalbumingehalt als Einflussfaktor der Delirinzidenz identifiziert wurde [2, 52-57, 59]. Ein Zusammenhang zwischen der POLF und dem Delir wurde nach aktuellem Kenntnisstand noch nicht ausführlich untersucht. Ein möglicher Grund hierfür ist das Fehlen eines geeigneten Messverfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion im klinischen Alltag [63, 69-71, 73, 74]. Der LiMAx-Test von Stockmann et al. aus der Forschungsgruppe „Workgroup for the liver“ zeigt jedoch vielversprechendes Potential als valider Leberfunktionstest [70, 76, 77].

In dieser Arbeit wurden deshalb die folgenden Fragestellungen untersucht:

Primäre Fragestellungen:

- Gibt es eine Assoziation zwischen der POLF, ermittelt durch den LiMAx-Test, und der Inzidenz des postoperativen Delirs?

Sekundäre Fragestellungen

- Welche (weiteren) Einflussfaktoren auf die Delirinzidenz finden sich in der vorliegenden Studienpopulation?
- Gibt es eine Assoziation zwischen der POLF, ermittelt durch den LiMAx-Test, und Parametern des postoperativen Verlaufs?
- Gibt es eine Assoziation zwischen der Delirinzidenz und Parametern des postoperativen Verlaufs?

2. Methodik

2.1 Studiendesign der PHYDELIO-Studie

Die Fragestellung dieser Arbeit entwickelte sich im Rahmen der Tätigkeit als Doktorandin in der prospektiven Arzneimittelstudie „Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitivem Defizit, Kurzbezeichnung PHYDELIO“ (EudraCT-Nummer: 2008-007237-47). Die PHYDELIO-Studie ist eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, zweiarmige, monozentrische klinische Prüfung der Phase IV, die von der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am CCM und CVK der Charité-Universitätsmedizin Berlin initiiert worden ist. Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission des Landes Berlin (ZS EK 11 618/08) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt.

Das primäre Ziel der Studie war die Reduzierung der Inzidenz des postoperativen Delirs und des postoperativen kognitiven Defizits durch eine kontinuierliche, perioperative Gabe von Physostigmin. Für die Studie wurden im Zeitraum von August 2009 bis März 2016 alle Patienten gescreent, bei denen am CVK eine elektive Leberteilresektion durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien waren unter anderem neurologische Grunderkrankungen sowie Kontraindikationen und Unverträglichkeiten gegenüber dem Prüfmedikament Physostigmin. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden dem Prüfplan entnommen und sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeführt.

Es erfolgte eine Stratifikation der eingeschlossenen Patienten nach dem Physical Status der American Society of Anesthesiologists (ASA-Klassifikation) und der Eingriffsart: Stratum I = ASA (ASA I und II sowie ASA \geq III) und Stratum II = Art der Resektion (Hemihepatektomie bzw. Trisektorektomie). Ein nachträglicher Ausschluss von Patienten (Drop-Out) erfolgte beispielweise bei einer Verletzung der Einschlusskriterien, bei abgesetzter Operation (OP) oder bei einem nachträglichen Widerruf des Patienten [82].

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Elektive Leberteilresektion (Hemihepatektomie oder Trisektorektomie)• Alter \geq 18 Jahre• Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung (laut AMG §40 (1) 3b)• Keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem AMG einen Monat vor Studieneinschluss sowie während der gesamten Studienteilnahme

Tabelle 6: Einschlusskriterien der PHYDELIO-Studie. Nach [82]. AMG (Arzneimittelgesetz).

Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • Analphabetismus, fehlende Kenntnisse der deutschen Sprache sowie relevant eingeschränktes Seh- und Hörvermögen • ASA-Klassifikation \geq IV • MMSE \leq 23 • Folgende Nebenerkrankungen: Asthma bronchiale, manifeste psychiatrische Erkrankung, rheumatoide Vorerkrankung unter Anti-TNF-alpha Therapie und/oder hoch dosierter Cortikoid-Therapie mit Prednisolon $>$ 7,5 mg/d, kreislaufwirksame Bradykardien, KHK Stadium IV, symptomatische Herzrhythmusstörungen, QTc-Intervall $>$ 456 ms, Colitis ulcerosa, AIDS, Gangrän, Dystrophia myotonica, Morbus Parkinson 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage vor Einschluss • Regelmäßige Einnahme von: Amiodaron, Psychopharmaka, NSAR, Cholinester • Allergien/Überempfindlichkeiten auf Bestandteile des Prüfpräparates • Stationäre Behandlung bei geschlossenem Schädelhirntraumata innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss • Depolarisationsblock nach Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans • Symptomatische Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und den ableitenden Harnwegen • Vagotomie/Vagusstimulation bei Epilepsie • Intoxikationen durch irreversibel wirkende Cholinesterasehemmer

Tabelle 7: Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie.

Nach [82]. ASA-Klassifikation (Physical Status der American Society of Anesthesiologists), MMSE (Mini-Mental State Examination), KHK (Koronare Herzkrankheit), AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), NSAR (nichtsteroidales Antirheumatikum).

2.2 Studienpopulation dieser Arbeit

Für die Untersuchung dieser Arbeit wurden alle in die PHYDELIO-Studie eingeschlossenen Patienten analysiert. Ausgeschlossen wurden Patienten mit fehlender LiMAx-Messung am ersten postoperativen Tag (POD1). Anhand des LiMAx-Werts an POD1 wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen eingeteilt. Hierzu wurde orientierend am LiMAx-Algorithmus ein Cut-Off-Wert von 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ gewählt [76]. Patienten mit einem LiMAx-Wert \geq 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ wurden der Gruppe *unkritische postoperative Leberfunktion = uPOLF* zugewiesen. Patienten, die einen LiMAx-Wert $<$ 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zeigten, wurden der Gruppe *kritische postoperative Leberfunktion = kPOLF* zugeteilt. Um eine Assoziation zwischen POLF und Delirinzidenz sowie weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Delirinzidenz zu untersuchen, wurde die Studienpopulation anschließend in einem zweiten Schritt in die Gruppen *kein Delir* und *Delir* aufgeteilt (Delir-Screening siehe 2.4.4).

2.3 Datenerhebung

Methodik der Datenerhebung

Die Daten wurden gemäß dem PHYDELIO-Prüfplan durch die Studienärzte und Doktoranden der Studie erhoben und in einem Prüfbogen erfasst. Zusätzlich wurden als

Source Data die schriftlichen Befunde aus der Patientenakte und die Daten aus dem elektronischen Datenverarbeitungssystem genutzt. Ergänzt wurde die Datenbank durch die LiMAx-Werte der PHYDELIO-Patienten aus der LiMAx-Datenbank von der „Workgroup for the liver“ von Stockmann et al. Alle Daten wurden pseudonymisiert erfasst und für die abschließende Analyse in der Studiendatenbank gespeichert. Die Datenerhebung wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und der Richtlinien zur „Guten Wissenschaftlichen Praxis“ der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Ein Patienteneinverständnis für die Verwendung der Daten innerhalb der PHYDELIO- und der LiMAx-Studie lag vor.

Ablaufschema der Datenerhebung

Es wurden eine präoperative Einschlussuntersuchung, eine intraoperative Datenerhebung sowie postoperative Visiten direkt nach der OP auf der Intensivstation (ITS) und an den ersten sieben postoperativen Tagen durchgeführt. Die Visiten fanden zweimal täglich jeweils morgens gegen 8 Uhr und abends gegen 19 Uhr auf der ITS bzw. der Normalstation statt (Bezeichnung: ITS1 - 7 a/b bzw. POD1 - 7 a/b). Follow-up-Untersuchungen erfolgten neunzig Tage (POD90) und ein Jahr postoperativ (POD365). Das Ablaufschema mit den Untersuchungen und Zeitpunkten ist Tabelle 8 zu entnehmen.

Untersuchung	Visitenbezeichnung			
	präoperativ	OP	ITS0b, ITS bzw. POD1 - 7a/b ¹	POD90 POD365
Einschlussuntersuchung ²	x			
Körperliche Untersuchung	x		x	
Intraoperative Datenerhebung		x		
Komplikationen		x	x	
Delir-Screening ³			x	
LiMAx-Messung ⁴	x		x	
Mortalität ⁵			x	x

Tabelle 8: Ablaufschema der Datenerhebung.

OP (Operation), ITS (Intensivstation), POD (post-operative day). LiMAx (maximum liver function capacity).

¹ ITS0b = Visite unmittelbar postoperativ zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die ITS, ITS1 - 7 = Visite am jeweiligen postoperativen Tag auf der ITS, POD1 - 7 = Visite am jeweiligen postoperativen Tag auf der Normalstation, a = 8 Uhr +/- 1 h, b = 19 Uhr +/- 1 h

² Anamnese, körperliche Untersuchung, Prämedikationsgespräch, Aufklärung, Einverständnis

³ Visiten-Zeitpunkte: ITS0b, ITS/POD1-7a und ITS/POD1 - 7b

⁴ Messzeitpunkte: präoperativ, 6 h postoperativ, POD1 - 3 und POD5

⁵ Follow-up Untersuchung: postalisch zugesandter bzw. telefonisch evaluierter Fragebogen oder persönliche Wiedervorstellung

2.4 Messinstrumente

2.4.1 Basischarakteristika

Die demographischen Daten der Patienten wurden in der präoperativen Einschlussuntersuchung mittels Anamnese, standardisierter Fragebögen und körperlicher Untersuchung erhoben. Zudem wurden die Zugehörigkeit zur Placebo- bzw. Physostigmingruppe aufgeführt (Tabelle 9).

Basischarakteristika
<ul style="list-style-type: none">• Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI• ASA-Klassifikation• CKI• Grunderkrankungen: aHT, DM, ID + N-ID• Risiko für Mangelernährung anhand NRS 2002• Schädlicher Alkoholkonsum laut AUDIT• Stattgehabte Chemotherapie• Aktiver Raucher• Indikation zur Leberteilektomie• Placebo oder Studienmedikament

Tabelle 9: Untersuchte Basischarakteristika.

BMI (Body Mass Index), ASA-Klassifikation (Physical Status der American Society of Anesthesiologists), CKI (Charlson Komorbiditätsindex), aHT (arterieller Hypertonus), DM, ID + N-ID (Diabetes mellitus, insulinpflichtig und nicht-insulinpflichtig), NRS 2002 (Nutritional Risk Screening 2002), AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test).

2.4.2 Intraoperativer Verlauf und intraoperative Datenerhebung

Narkoseführung

Die Eingriffe erfolgten konventionell-chirurgisch in Allgemeinanästhesie. Für leberchirurgische Eingriffe lag eine klinikinterne Standard Operating Procedure vor [83]. Zur Narkoseinduktion wurde Fentanyl in Kombination mit Propofol oder ggf. Thiopental verwendet. Als Muskelrelaxantien wurden Rocuronium und Cisatracurium genutzt. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde zusammen mit einem Analgetikum (Remifentanyl oder Fentanyl) entweder eine balancierte Anästhesie mit einem volatilen Anästhetikum (Desfluran oder Sevofluran) oder eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt. Allen Patienten wurde unmittelbar vor OP-Beginn ein Bolus von 0,02 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kgKG) Physostigmin oder Placebolösung intravenös verabreicht und anschließend weiter über einen Perfusor mit einer konstanten Laufrate von 0,01 mg/kgKG pro Stunde über 24 Stunden appliziert. Perioperativ erfolgte in der Regel die Gabe von Methylprednisolon, einer antibiotischen Prophylaxe mit Metronidazol

und Cefuroxim sowie gewichtsadaptiert die Gabe eines Ketaminbolus. Bei erhöhtem Risiko für postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) wurden Dexamethason und/oder Ondansetron verabreicht. Mit dem Ziel der Schmerzreduktion in der unmittelbar postoperativen Phase erfolgte kurz vor Narkose-Ausleitung die Supplementierung eines nicht-opioidhaltigen Analgetikums wie Metamizol oder Piritramid.

Intraoperative Datenerhebung

Die Parameter des intraoperativen Verlaufs wurden in Intervallen von 15 Minuten erfasst und in einem Prüfbogen dokumentiert. Der operative Eingriff wurde unterschieden zwischen kleinerer (≤ 2 Lebersegmente), mittlerer (Hemihepatektomie) und sehr großer (Trisektorektomie) Leberteilresektion. Die OP-Dauer wurde als Zeitraum von der ersten chirurgischen Hautinzision bis zum Ende der Hautnaht definiert. Der Blutverlust wurde anhand der geschätzten Blutmenge in den verwendeten Stofftüchern sowie dem Volumen im OP-Absaugbehälter abzüglich der verwendeten Spülflüssigkeit ermittelt. Neben dem Gesamtvolumen an kristalloider Flüssigkeit und der Gabe von Plasmavolumenersatzmitteln wurde die Transfusionsrate an Erythrozytenkonzentraten und Gefrierplasma bestimmt. Die höchste Nordadrenalin-Infusionsrate innerhalb der OP wurde als Marker für eine kritische Kreislaufinsuffizienz gewertet und notiert. Die Art der Narkoseführung, das verwendete Muskelrelaxans und die Verabreichung weiterer Medikamente wie Fentanyl, Remifentanyl, Methylprednisolon, Metronidazol, Cefuroxim, Ondansetron, Dexamethason, Ketamin, Metamizol und Piritramid wurden qualitativ ausgewertet.

2.4.3 LiMAx-Werte

Datenerhebung der LiMAx-Werte

Die Werte der Leberfunktionsmessungen mit dem LiMAx-Test wurden von dem speziell geschulten Personal der „Workgroup for the liver“ von Stockmann et al. aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin am CVK und CCM nach dem LiMAx-Algorithmus erhoben [76] und in die PHYDELIO-Studiendatenbank übernommen. In dieser Arbeit wurden die LiMAx-Werte der präoperativen Messung, die in der Regel am Morgen des OP-Vortags stattfand, sowie der Messungen zu den Zeitpunkten 6 Stunden postoperativ, POD1 bis POD3 und POD5 untersucht.

LiMAx-Testverfahren

Die Erhebung der LiMAx-Werte erfolgte anhand der Testanleitung der Studienautoren. Die Messung wurde nach mindestens 3-stündiger Nahrungskarenz am liegenden Patienten durchgeführt. Dem Patienten wurde dazu eine dicht anliegende Atemmaske aufgesetzt, welche mit einem speziellen Analysegerät als geschlossenes System verbunden war. Bei beatmeten Patienten konnte das Analysesystem an das Beatmungssystem angeschlossen werden. Zuerst erfolgte die Bestimmung der sogenannten Baseline, bei der das individuell unterschiedliche Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft des Patienten detektiert wurde. Danach wurde die ^{13}C -Methacetin-Lösung als Bolus intravenös appliziert, gefolgt von 20 ml 0,9 % Natriumchlorid-Lösung. Die Gabe der verwendeten ^{13}C -Methacetin-Lösung erfolgte gewichtsadaptiert und betrug 2 mg/kgKG. Die Veränderungen der $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ -Ratio in der Ausatemluft des Patienten wurden kontinuierlich über längstens 60 Minuten durch das Analysegerät gemessen und analysiert. Abschließend wurde der LiMAx-Wert anhand der LiMAx-Formel berechnet (Abbildung 2). Der hieraus resultierende LiMAx-Wert entsprach der zu diesem Zeitpunkt maximalen Umsatzrate von Cytochrom P450 1A2 und somit der maximalen Leberfunktionskapazität. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des LiMAx-Testverfahrens [70, 76].

$$\text{LiMAx} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} \cdot R_{\text{PDB}} \cdot P \cdot M}{\text{BW}}$$

Abbildung 2: Formel zur Berechnung des LiMAx-Werts.

Aus [70]. Der LiMAx-Wert wird angegeben in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und entspricht der klinischen Leberfunktionskapazität. DOB_{max} (Höchster Delta Over Baseline), R_{PDB} (Pee Dee Belemnite Standard [$^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Ratio = 0,011237]), P (geschätzte CO_2 -Produktionsrate [300 mmol/h pro Körperfläche in m^2]), M (molare Masse des ^{13}C -Methacetin), BW (Körpergewicht in kg).

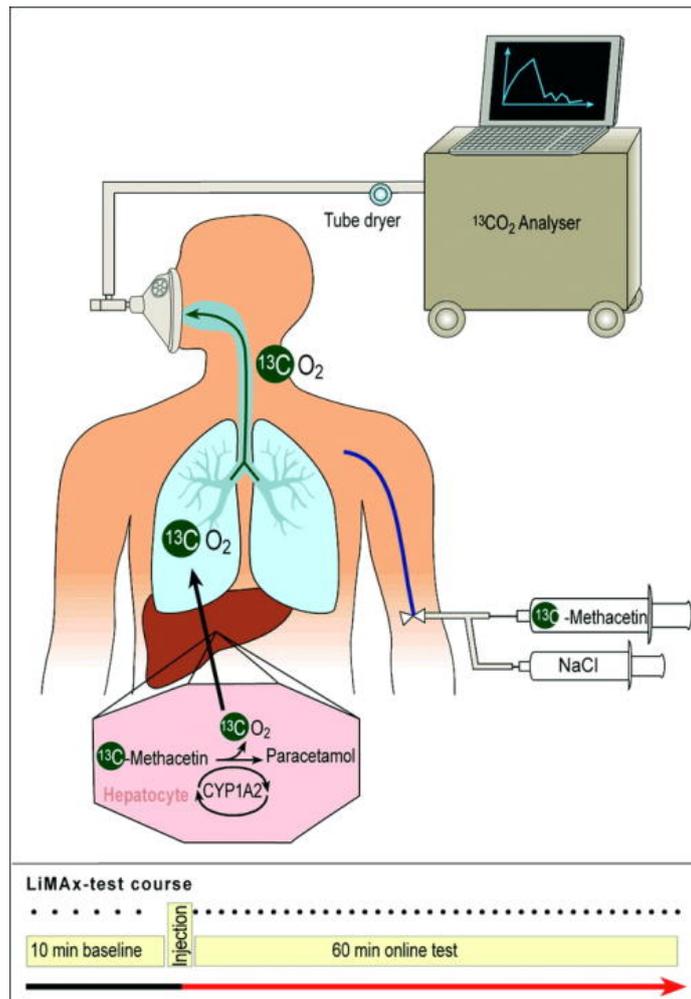


Abbildung 3: Schematische Darstellung des LiMAX-Testverfahrens. Aus [70].

2.4.4 Delir-Screening

Das Screening für das postoperative Delir wurde durch das geschulte Studienpersonal der PHYDELIO-Studie durchgeführt und fand direkt postoperativ zum Visitenzeitpunkt ITS0b (unmittelbar nach postoperativer Aufnahme auf die ITS) sowie am ersten bis siebten postoperativen Tag jeweils zweimal täglich morgens gegen 8 Uhr und abends gegen 19 Uhr auf der ITS bzw. der Normalstation statt.

Das Delir-Screening erfolgte anhand der Kriterien des DSM-IV der APA, dem zum Zeitpunkt der Datenerhebung geltenden Goldstandard [13]. Ein Delir wurde diagnostiziert, wenn alle vier Kriterien des Auswertungsbogens erfüllt waren (Tabelle 10).

Kriterien des DSM-IV der APA	
Untersuchungsmerkmale/Symptome:	Bewertung
1. Bewusstseinsstörung mit reduzierter Klarheit der Umgebungswahrnehmung und eingeschränkter Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, aufrecht zu erhalten oder zu verlagern	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
2. Veränderung kognitiver Funktionen mit Störungen des Gedächtnisses, der Orientierung, der Sprache oder Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die nicht besser durch eine bereits bestehende oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden kann	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
3. Entwicklung des Störungsbildes innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Stunden oder Tage) und Fluktuation der Symptomatik im Tagesverlauf	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
4. Verursachung des Störungsbildes durch einen medizinischen Krankheitsfaktor	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Auswertung: Delir positiv, wenn alle vier Kriterien erfüllt sind	

Tabelle 10: Kriterien des DSM-IV der APA (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association). Nach [13].

2.4.5 Postoperativer Verlauf

Komplikationen

Die Studienpatienten wurden bezüglich des Auftretens perioperativer Komplikationen für den Zeitraum vom Beginn der Prüfmedikationsgabe während der OP-Einleitung bis einschließlich POD7 untersucht. Hierzu wurden die aufgetretenen Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt und bewertet (Tabelle 11) [84]. Für die Auswertung wurde die jeweils schwerwiegendste Komplikation eines Patienten berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Rate an Majorkomplika-tionen mit einem Claviengrad ≥ 3 ermittelt.

Claviengrad	Definition
1	Jede Komplikation, die als therapeutische Intervention keine medikamentöse, chirurgische, endoskopische oder radiologische Behandlung erfordert. Erlaubt sind die medikamentöse Therapie mit Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyten sowie physiotherapeutische Maßnahmen.
2	Jede Komplikation, die eine medikamentöse Therapie abgesehen von den unter Grad 1 genannten Medikamenten erfordert.
3	Jede Komplikation, die als therapeutische Intervention eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Behandlung erfordert.
4	Jede lebensbedrohliche Komplikation, die eine intensivstationäre Behandlung erfordert.
5	Jede Komplikation, die zum Tod des Patienten führt.

Tabelle 11: Clavien-Dindo-Klassifikation. Nach [84].

Parameter des postoperativen Verlaufs

Die intensivstationäre Verweildauer (ITS-Verweildauer) und Krankenhausverweildauer (KH-Verweildauer) wurden dem klinikinternen Informationssystem entnommen. Außerdem wurde die ITS-Wiederaufnahmerate bestimmt.

90-Tage-Mortalität und 1-Jahres-Überlebensrate

An POD90 und POD365 wurden Follow-up-Untersuchungen mittels postalisch zugesandtem bzw. telefonisch evaluiertem Fragebogen oder durch persönliche Wiedervorstellung der Patienten durchgeführt. Dazu wurden die Patienten bzw. ihre Angehörigen vom Studienpersonal kontaktiert. Sterbefälle wurden nach Möglichkeit mit dem genauen Todestag erfasst. Patienten, die nicht länger an der Studie teilnehmen wollten, wurden als Loss-to-follow-up mit dem Datum des letzten nachweisbaren Kontakts in der Auswertung berücksichtigt. Mit diesen Daten wurden die 90-Tage-Mortalität sowie die 1-Jahres-Überlebensrate (1-JÜR) ermittelt.

2.5 Statistische Auswertung

Bei dieser explorativen Beobachtungsstudie wurden metrische Daten mit Median und Interquartilsabstand (IQR) und nominale sowie ordinale Variablen als Anzahl (n) und in Prozent (%) angegeben. Die statistische Signifikanztestung erfolgte zweiseitig mit $\alpha = 0,05$ (Fehler 1. Art). Metrische Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test (asymptotisch), ordinale Daten mittels Chi-Quadrat-Test für linearen Zusammenhang und nominale Daten durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft.

Der zeitliche Verlauf der LiMAX-Werte wurde ab dem Messpunkt POD1 anhand einer nicht-parametrischen Varianzanalyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design analysiert [85]: 1. Faktor (unabhängig) = Gruppe, 2. Faktor (abhängig) = zeitliche Wiederholungen. Es wurde untersucht, ob es einen (Gesamt-)Unterschied zwischen den Gruppen über alle Messzeitpunkte gibt (Gruppe), ob systematische zeitliche Veränderungen bzw. ein Trend über alle Messzeitpunkte beobachtet werden können (Zeit), ob eine zeitliche Veränderung bzw. ein Trend in einer Gruppe stärker als in der anderen ist (Gruppe x Zeit) und ob systematische zeitliche Veränderungen in jeder einzelnen Gruppe existieren (zeitlicher Verlauf jeder Gruppe).

Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt Delir wurden zunächst mit einer logistischen Regressionsanalyse überprüft. Mehrere Stufen ordinal-skalierte Variablen (ASA und Resektionsausmaß) wurden hierzu zu zwei Stufen zusammengefasst. Signifikante Einflussparameter wurden in einem multiplen Regressionsmodell getestet (Methode: Einschluss). Angegeben wurden Odds-Ratios (OR) mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI). Die Güte der Modellanpassung wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft. Zur Untersuchung des Langzeitüberlebens (Vergleich der Gruppen *uPOLF* / *kPOLF* sowie *kein Delir* / *Delir*) wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt und hieraus die 1-JÜR berechnet. Der Vergleich der Überlebenskurven wurde mit dem Log-rank-Test überprüft. Die Analyse möglicher Confounder erfolgte durch Cox-Proportional-Hazard-Modelle. Aufgrund des explorativen Studiencharakters war eine Korrektur für multiples Testen nicht erforderlich.

Als statistischer Berater agierte Dr. rer. nat. Konrad Neumann vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Die Berechnungen wurden mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics, Version 25, durchgeführt. Die Analyse nicht-parametrischer, longitudinaler Daten erfolgte mit dem Programm RStudio, Version 1.3.1093 und dem R-Package *npardL*.

3. Ergebnisse

3.1 Einteilung der Studienpopulation

Im Zeitraum von August 2009 bis März 2016 wurden 1255 Patienten mit elektiver Leberteilresektion am CVK und CCM gescreent und 281 Patienten in die PHYDELIO-Studie eingeschlossen. 20 Patienten wurden als Drop-Out verzeichnet. Gründe hierfür waren unter anderem eine abgesetzte Operation oder eine Ablehnung der weiteren Studienteilnahme.

Von den verbliebenen 261 Patienten der PHYDELIO-Studie wurden 185 aufgrund einer fehlenden LiMAx-Messung an POD1 aus der Studienpopulation ausgeschlossen. Die verbliebenen 76 Patienten wurden anhand des LiMAx-Werts an POD1 in zwei Gruppen aufgeteilt. Bei 59 Patienten (77,6 %) wurde an POD1 ein LiMAx-Wert $\geq 100 \mu\text{g/kg/h}$ gemessen und sie wurden der Gruppe *unkritische postoperative Leberfunktion = uPOLF* zugeteilt. 17 Patienten (22,4 %) zeigten einen LiMAx-Wert $< 100 \mu\text{g/kg/h}$ und wurden der Gruppe *kritische postoperative Leberfunktion = kPOLF* zugewiesen. Abbildung 4 gibt die Studiendatenbank und die Selektion der Studienpopulation wieder.

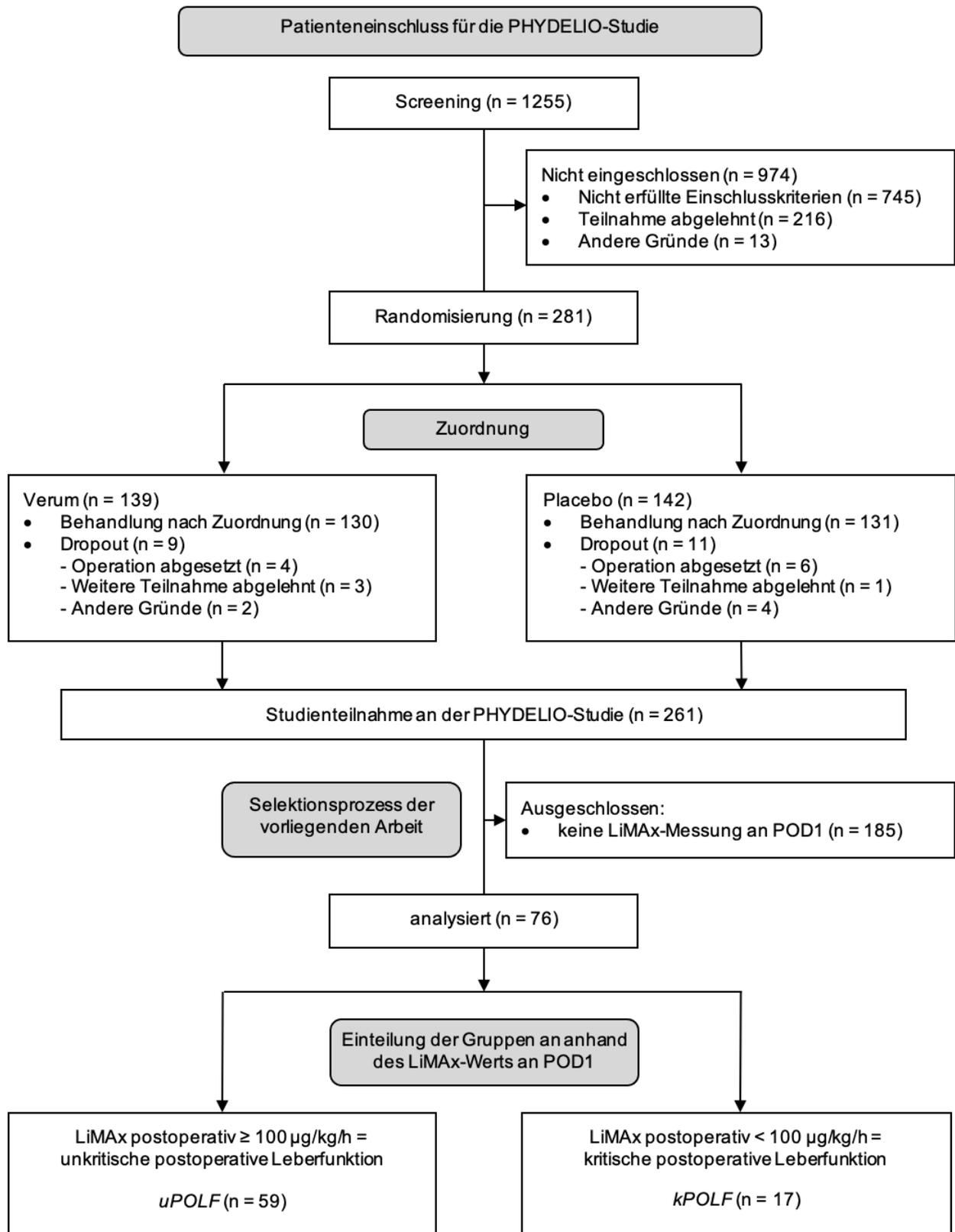


Abbildung 4: Studiendatenbank und Selektion der Studienpopulation.

3.2 Basischarakteristika

In der Untersuchung der Basischarakteristika zeigte sich, dass die Teilnehmer in beiden Gruppen gleichermaßen das Studienmedikament Physostigmin oder das Placebo erhalten haben ($p = 0,409$). Der Anteil männlicher Patienten in der Gesamtpopulation war erhöht (67,1 % männlich vs. 32,9 % weiblich). Nahezu alle Patienten der Gruppe *kPOLF* (94,1 %) waren männlich. Innerhalb der Gruppe *uPOLF* zählten dagegen nur 59,3 % der Patienten zum männlichen Geschlecht ($p = 0,007$). Das Alter im Gesamtkollektiv lag im Median bei 61 (53 - 71) Jahren und unterschied sich in den beiden Gruppen nicht ($p = 0,188$). Weiterhin fanden sich keine Unterschiede in Bezug auf Gewicht, Größe und BMI. Als Morbiditätsparameter wurden das ASA-Stadium und der CKI untersucht. Im Gesamtkollektiv fanden sich 3,9 % mit ASA-Stadium 1, 67,1 % Patienten mit ASA-Stadium 2 und 28,9 % mit ASA-Stadium 3. In beiden Gruppen zeigte sich diesbezüglich eine ähnliche Verteilung ($p = 0,508$). Auch hinsichtlich des CKI mit einem Median von 6 (3 - 6) in der Gesamtpopulation gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,429$). An Vorerkrankungen waren bei 46,1 % der Studienpatienten ein arterieller Hypertonus und bei 14,5 % ein Diabetes mellitus (insulinpflichtig oder nicht-insulinpflichtig) bekannt. 22,4 % der Patienten erhielten präoperativ eine Chemotherapie. Mehr als die Hälfte der Patienten wies mit 53,9 % ein Risiko für eine Mangelernährung nach dem NRS 2002 auf. 5,3 % aller Teilnehmer gaben einen schädlichen Alkoholkonsum nach dem AUDIT-Fragebogen an. Raucher machten einen Anteil von 17,1 % aus. Bezüglich der zuletzt genannten Parameter unterschieden sich die Gruppen nicht.

Die Indikation zur Leberteileresektion wurde in den meisten Fällen aufgrund einer malignen Raumforderung gestellt (cholangiozelluläres Karzinom 48,7 %, Lebermetastasen 35,5 %). Diese Verteilung fand sich so auch in den Gruppen wieder ($p = 0,221$). In der Gruppe mit *uPOLF* wurde zudem bei weiteren acht Patienten (10,5 %) aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms operiert. Drei Operationen (3,9 %) wurden bei benignen Tumoren (z.B. Leberadenom, Leberhämangiom oder fokale noduläre Hyperplasie) durchgeführt und in einem Fall erfolgte eine Leberlebenspende (1,3 %). Die Parameter der Basischarakteristika können Tabelle 12 entnommen werden.

Parameter	gesamt n = 76	uPOLF n = 59	kPOLF n = 17	p-Wert
Studienmedikament, n (%)				0,409 ^a
- Placebo	38 (50,0 %)	31 (52,5 %)	7 (41,2 %)	
- Physostigmin	38 (50,0 %)	28 (47,5 %)	10 (58,8 %)	
Geschlecht, n (%)				0,007 ^a
- weiblich	25 (32,9 %)	24 (40,7 %)	1 (5,9 %)	
- männlich	51 (67,1 %)	35 (59,3 %)	16 (94,1 %)	
Alter, Jahre	61 (53 - 71)	60 (53 - 70)	66 (53 - 76)	0,188 ^b
Gewicht, kg	78 (68 - 85)	78 (66 - 85)	77 (72 - 85)	0,631 ^b
Größe, cm	172 (166 - 180)	171 (164 - 180)	174 (171 - 178)	0,228 ^b
BMI	25,1 (23,2 - 28,3)	25,1 (23,1 - 28,5)	25,0 (23,7 - 27,4)	0,985 ^b
ASA-Stadium, n (%)				0,508 ^c
- 1	3 (3,9 %)	3 (5,1 %)	-	
- 2	51 (67,1 %)	37 (62,7 %)	14 (82,4 %)	
- 3	22 (28,9 %)	19 (32,2 %)	3 (17,6 %)	
CKI	6 (3-6)	6 (2-6)	6 (5-6)	0,429 ^b
aHT, n (%)	35 (46,1 %)	28 (47,5 %)	7 (41,2 %)	0,647 ^a
DM, ID + N-ID, n (%)	11 (14,5 %)	8 (13,6 %)	3 (17,6 %)	0,673 ^a
Stattgehabte Chemotherapie, n (%)	17 (22,4 %)	13 (22,0 %)	4 (23,5 %)	0,896 ^a
Mangelernährungsrisiko laut NRS 2002, n (%)	41 (53,9 %)	29 (49,2 %)	12 (70,6 %)	0,118 ^a
Schädlicher Alkohol- konsum laut AUDIT, n (%)	4 (5,3 %)	3 (5,1 %)	1 (5,9 %)	0,897 ^a
Aktiver Raucher, n (%)	13 (17,1 %)	11 (18,6 %)	2 (11,8 %)	0,507 ^a
Indikation zur Leberteilresektion, n (%)				0,211 ^a
- HCC	8 (10,5 %)	8 (13,6 %)	-	
- CCC	37 (48,7 %)	25 (42,4 %)	12 (70,6 %)	
- Lebermetastasen	27 (35,5 %)	22 (37,3 %)	5 (29,4 %)	
- Benigner Tumor	3 (3,9 %)	3 (5,1 %)	-	
- Leberlebendspende	1 (1,3 %)	1 (1,7 %)	-	

Tabelle 12: Basischarakteristika der Studienpopulation.

uPOLF (unkritische postoperative Leberfunktion), kPOLF (kritische postoperative Leberfunktion), BMI (Body Mass Index), ASA-Klassifikation (Physical Status der American Society of Anesthesiologists), CKI (Charlson Komorbiditätsindex), aHT (arterieller Hypertonus), DM, ID + N-ID (Diabetes mellitus, insulinpflichtig und nicht-insulinpflichtig), NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test), HCC (hepatozelluläres Karzinom), CCC (cholangiozelluläres Karzinom). Angabe der Ergebnisse als Median (IQR) oder als Anzahl n und Prozent (%). Statistische Testverfahren: ^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Chi-Quadrat-Test für linearen Zusammenhang.

3.3 Operativer Verlauf

Alle Eingriffe erfolgten konventionell-chirurgisch. Als operative Therapie erhielten in der Gesamtpopulation 57,9 % der Patienten eine Trisektorektomie, 34,2 % eine Hemihepatektomie und 7,9 % eine Segmentresektion von ≤ 2 Segmenten oder keine Resektion. Eine Segmentresektion wurde beispielweise durchgeführt, wenn der intraoperative Befund anders als der in der präoperativen Bildgebung vorliegende Befund bewertet wurde. Bei Patienten mit *kPOLF* erfolgten häufiger Eingriffe mit einem größeren Resektionsausmaß (Trisektorektomie: 88,2 % vs. 49,2 %; $p = 0,005$). Die mediane OP-Dauer war in der Gruppe *kPOLF* 103 Minuten länger als in der Vergleichsgruppe [*kPOLF*: 373 (294 - 415) min vs. *uPOLF*: 270 (220 - 360) min; $p = 0,008$].

Bei Patienten mit *kPOLF* war die intraoperative Transfusionsrate erhöht. Die Patienten dieser Gruppe erhielten häufiger Erythrozytentransfusionen (35,3 % vs. 13,6 %; $p = 0,042$) und häufiger Gefrierplasma (88,2 % vs. 62,7 %; $p = 0,046$).

Hinsichtlich des medianen geschätzten Blutverlusts von 650 (400 - 1100) ml, der Substitution kristalloider Infusionslösung mit 3050 (2150 - 4000) ml und der Gabe von Plasmavolumenersatzmitteln bei 32,9 % der Patienten zeigten sich im Gruppenvergleich keine Unterschiede. Die verabreichte höchste Rate des Katecholamins Noradrenalin war in beiden Gruppen mit 0,14 (0,08 - 0,24) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gleichermaßen moderat ($p = 0,262$). Am häufigsten wurde das Muskelrelaxans Rocuronium bei 71,1 % der Patienten genutzt. Die Narkose wurde in 88,2 % der Fälle mit Desfluran geführt. In den Gruppen gab es beim verwendeten Muskelrelaxans ($p = 0,624$) oder dem Narkotikum ($p = 0,608$) keine Unterschiede.

Bei der qualitativen Auswertung zusätzlich applizierter Medikamente zeigten sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Es erhielten alle Patienten Fentanyl, außerdem zusätzlich 81,6 % Remifentanyl, 89,5 % Metamizol und 72,4 % Piritramid. Einen Ketaminbolus zu OP-Beginn bekamen 53,9 % der Patienten. Insgesamt 93,4 % aller Patienten erhielten einen Bolus Methylprednisolon und 47,4 % eine medikamentöse PONV-Prophylaxe. Die Parameter des intraoperativen Verlaufs können Tabelle 13 entnommen werden.

Parameter	gesamt n = 76	uPOLF n = 59	kPOLF n = 17	p-Wert
Resektionsausmaß, n (%)				0,005 ^c
- ≤ 2 Lebersegmente	6 (7,9 %)	6 (10,2 %)	-	
- Hemihepatektomie	26 (34,2 %)	24 (40,7 %)	2 (11,8 %)	
- Trisektorektomie	44 (57,9 %)	29 (49,2 %)	15 (88,2 %)	
OP-Dauer, min	290 (225 - 387)	270 (220 - 360)	373 (294 - 415)	0,008 ^b
Geschätzter intraoperativer Blutverlust, ml	650 (400 - 1100)	600 (400 - 1000)	750 (450 - 1400)	0,244 ^b
Erythrozytenkonzentrat, n (%)	14 (18,4 %)	8 (13,6 %)	6 (35,3 %)	0,042 ^a
Gefrierplasma, n (%)	52 (68,4 %)	37 (62,7 %)	15 (88,2 %)	0,046 ^a
Volumensubstitution mit kristalloider Infusionslösung, ml	3050 (2150 - 4000)	2800 (2000 - 4000)	3600 (2500 - 4000)	0,346 ^b
Plasmavolumenersatzmittel, n (%)	25 (32,9 %)	21 (35,6 %)	4 (23,5 %)	0,351 ^a
Höchste Noradrenalin-Infusionsrate, µg/kg/min	0,14 (0,08 - 0,24)	0,13 (0,08 - 0,22)	0,17 (0,11 - 0,25)	0,262 ^b
Muskelrelaxans, n (%)				0,624 ^a
- Rocuronium	54 (71,1 %)	42 (71,2 %)	12 (70,6 %)	
- Cisatracurium	20 (26,3 %)	16 (27,1 %)	4 (23,5 %)	
- Rocuronium oder Cisatracurium	2 (2,6 %)	1 (1,7 %)	1 (5,9 %)	
Narkoseführung, n (%)				0,608 ^a
- Desfluran	67 (88,2 %)	53 (89,8 %)	14 (82,4 %)	
- Sevofluran	5 (6,6 %)	3 (5,1 %)	2 (11,8 %)	
- TIVA	4 (5,3 %)	3 (5,1 %)	1 (5,9 %)	
Zusätzlich verabreichte Medikamente, n (%)				
- Fentanyl	76 (100%)	59 (100 %)	17 (100 %)	1 ^a
- Remifentanyl	62 (81,6 %)	47 (79,7 %)	15 (88,2 %)	0,422 ^a
- Methylprednisolon	71 (93,4 %)	55 (93,2 %)	16 (94,1 %)	0,895 ^a
- Ketaminbolus	41 (53,9 %)	32 (54,2 %)	9 (52,9 %)	0,925 ^a
- PONV-Prophylaxe	36 (47,4 %)	27 (45,8 %)	9 (52,9 %)	0,601 ^a
- Metamizol	68 (89,5 %)	52 (88,1 %)	16 (94,1 %)	0,479 ^a
- Piritramid	55 (72,4 %)	42 (71,2 %)	13 (76,5 %)	0,668 ^a

Tabelle 13: Daten des operativen Verlaufs.

uPOLF (unkritische postoperative Leberfunktion), kPOLF (kritische postoperative Leberfunktion), OP-Dauer (Operations-Dauer), TIVA (totale intravenöse Anästhesie), PONV (post-operative nausea and vomiting). Angabe der Ergebnisse als Median (IQR) oder als Anzahl n und Prozent (%). Statistische Testverfahren: ^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Chi-Quadrat-Test für linearen Zusammenhang.

3.4 Verlauf der LiMAx-Werte *uPOLF* / *kPOLF*

Orientierender Vergleich der LiMAx-Werte der Gruppen *uPOLF* / *kPOLF*

Die LiMAx-Werte der beiden Gruppen *uPOLF* und *kPOLF* wurden zunächst an jedem einzelnen Messzeitpunkt orientierend miteinander verglichen. Im Gesamtkollektiv wurde mit 371 (319 - 441) µg/kg/h eine normwertige präoperative Leberfunktion ermittelt. Präoperativ zeigte sich zwischen den beiden Gruppen noch kein Unterschied ($p = 0,053$). Im postoperativen Verlauf war in beiden Gruppen vom Messzeitpunkt 6 h postoperativ bis POD1 zunächst ein weiterer Abfall der LiMAx-Werte zu beobachten. Die Einteilung der Gruppen erfolgte anhand des LiMAx-Werts an POD1. Zu diesem Messzeitpunkt war der LiMAx-Wert in der Gruppe *uPOLF* mit 155 (129 - 191) µg/kg/h fast doppelt so hoch wie in der Gruppe *kPOLF* mit 82 (60 - 94) µg/kg/h ($p < 0,001$). Die LiMAx-Werte unterschieden sich in den Gruppen an jedem weiteren postoperativen Messzeitpunkt. In der Gruppe *kPOLF* wurden erstmalig an POD3 unkritische LiMAx-Werte mit 118 (85 - 134) µg/kg/h erreicht. Im Untersuchungszeitraum bis einschließlich POD5 wurde in keiner der beiden Gruppen im Median eine normwertige Leberfunktion erreicht, die ab einem LiMAx-Wert von > 315 µg/kg/h gegeben ist [77]. Die Patienten aus der Gruppe *uPOLF* wiesen an POD5 deutlich höhere LiMAx-Werte auf als die Patienten aus der Gruppe *kPOLF* [*uPOLF*: 224 (181 - 286) µg/kg/h vs. *kPOLF*: 142 (111 - 169) µg/kg/h; $p < 0,001$].

Nicht-parametrische Analyse für longitudinale Daten der LiMAx-Messwerte der Gruppen *uPOLF* / *kPOLF*

Die Ergebnisse der LiMAx-Werte im zeitlichen Verlauf wurden anschließend in einer nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design ausgewertet. Zur alleinigen Beurteilung des postoperativen Verlaufs der LiMAx-Werte wurde der Messzeitpunkt POD1 als Ausgangsmessung definiert und die Messzeitpunkte POD1 bis POD5 wurden ausgewertet (Tabelle 14 + Abbildung 5). Die LiMAx-Werte der Gruppen *uPOLF* und *kPOLF* unterschieden sich insgesamt über alle Messzeitpunkte (Gruppe: $p < 0,001$). Im Verlauf war ein kontinuierlicher, systematischer Anstieg der LiMAx-Werte in beiden Gruppen zu beobachten (Zeit: $p < 0,001$). In jeder Gruppe war ein signifikanter Anstieg über die Zeit zu verzeichnen. Der Anstieg der LiMAx-Werte in der Gruppe *kPOLF* war hierbei geringer als in der Gruppe *uPOLF* (Gruppe x Zeit: $p < 0,001$). Somit zeigte sich in der Gruppe *uPOLF* eine raschere Regeneration der Leberfunktion als in der Gruppe *kPOLF*. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 und Abbildung 5 aufgeführt.

Messzeitpunkt	gesamt n = 76	uPOLF n = 59	kPOLF n = 17	p-Wert
präoperativ	371 (319 - 441) n = 74 (97,4 %)	389 (329 - 451) n = 58 (98,3 %)	332 (313 - 374) n = 16 (94,1 %)	0,053 ^b
6 h postoperativ	183 (116 - 243) n = 45 (59,2 %)	226 (150 - 271) n = 32 (54,2 %)	84 (73 - 122) n = 13 (76,5 %)	< 0,001 ^b
POD1	140 (111 - 177) n = 76 (100 %)	155 (129 - 191) n = 59 (100 %)	82 (60 - 94) n = 17 (100 %)	< 0,001 ^b
POD2	119 (90 - 161) n = 52 (68,4 %)	135 (100 - 179) n = 35 (59,3 %)	92 (72 - 111) n = 17 (100 %)	0,002 ^b
POD3	144 (121 - 196) n = 57 (75,0 %)	165 (135 - 245) n = 41 (69,5 %)	118 (85 - 134) n = 16 (94,1 %)	< 0,001 ^b
POD5	188 (143 - 260) n = 59 (77,6 %)	224 (181 - 286) n = 42 (71,2 %)	142 (111 - 169) n = 17 (100 %)	< 0,001 ^b

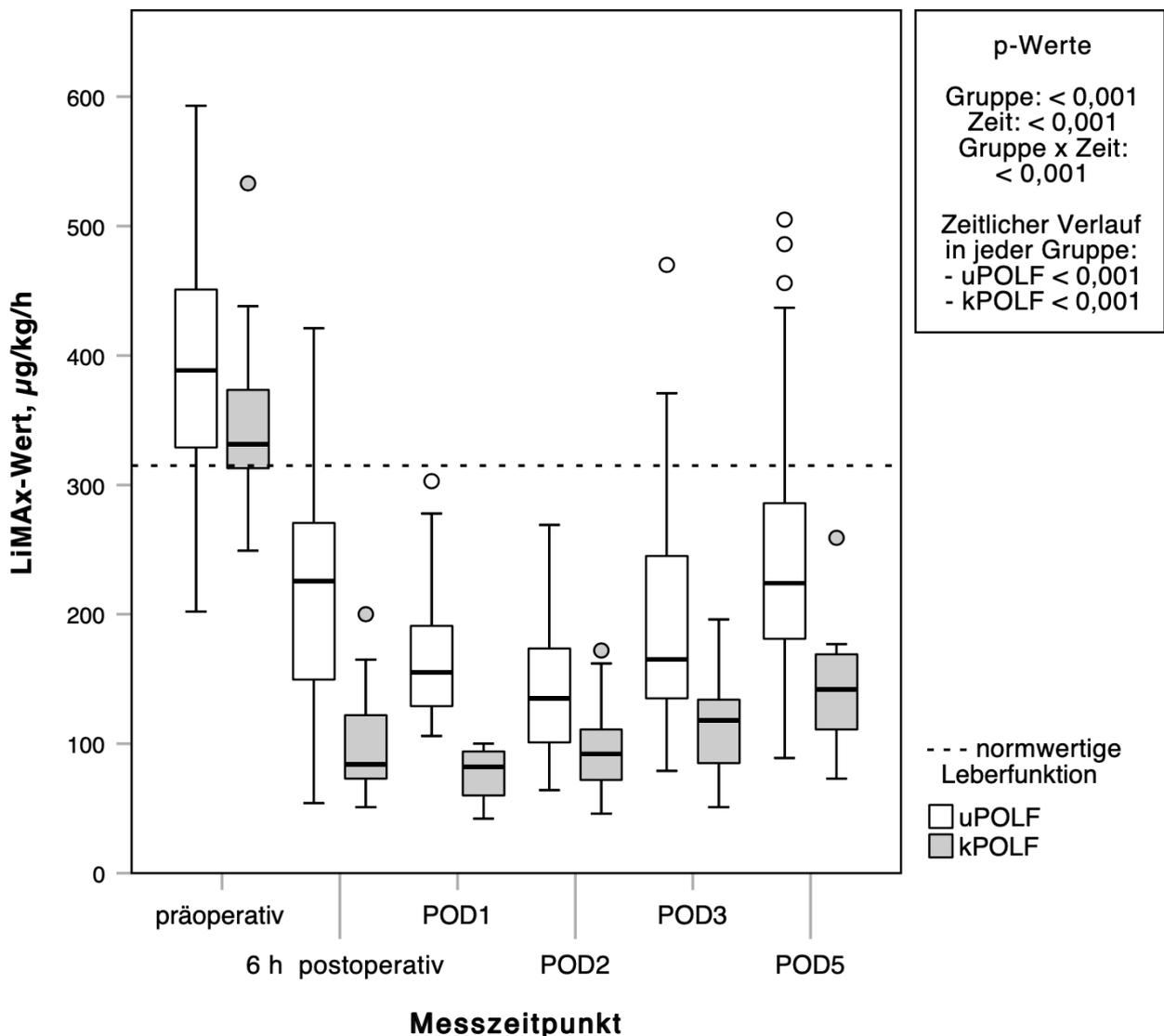


Tabelle 14 + Abbildung 5: Verlauf der LiMAX-Werte im Gruppenvergleich uPOLF / kPOLF. uPOLF (unkritische postoperative Leberfunktion), kPOLF (kritische postoperative Leberfunktion), POD (post-operative day). Angabe der LiMAX-Werte in µg/kg/h als Median (IQR). Angabe der Teilnehmerzahl pro Messzeitpunkt als n und Prozent (%). Statistisches Testverfahren: ^b Mann-Whitney-U-Test bzw. nicht-parametrische Analyse für longitudinale Daten.

3.5 Untersuchung der Delirinzidenz *uPOLF* / *kPOLF*

Die Delirinzidenz wurde mittels DSM-IV bis einschließlich POD7b bestimmt und betrug in der Gesamtstudienpopulation 21,1 %. In der Gruppe *uPOLF* fand sich eine Inzidenz von 23,7 % gegenüber einer Inzidenz von 11,8 % in der Gruppe *kPOLF*. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied ($p = 0,286$) (Tabelle 15).

Delirinzidenz	gesamt n = 76	<i>uPOLF</i> n = 59	<i>kPOLF</i> n = 17	p-Wert
Patienten, n (%)	16 (21,1 %)	14 (23,7 %)	2 (11,8 %)	0,286 ^a

Tabelle 15: Delirinzidenz.

uPOLF (unkritische postoperative Leberfunktion), *kPOLF* (kritische postoperative Leberfunktion). Angabe der Ergebnisse als Anzahl n und Prozent (%). Statistisches Testverfahren: ^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Aufteilung der Studienpopulation in die Gruppen *kein Delir* / *Delir*

Um eine Assoziation zwischen der Delirinzidenz und der POLF sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Delirinzidenz weiter zu untersuchen, wurde die Studienpopulation in einem zweiten Schritt in die Gruppen *kein Delir* und *Delir* aufgeteilt. In der Gruppe *Delir* fanden sich 16 Patienten (21,1 %) gegenüber 60 Patienten (78,9 %) in der Gruppe *kein Delir* (Abbildung 6).

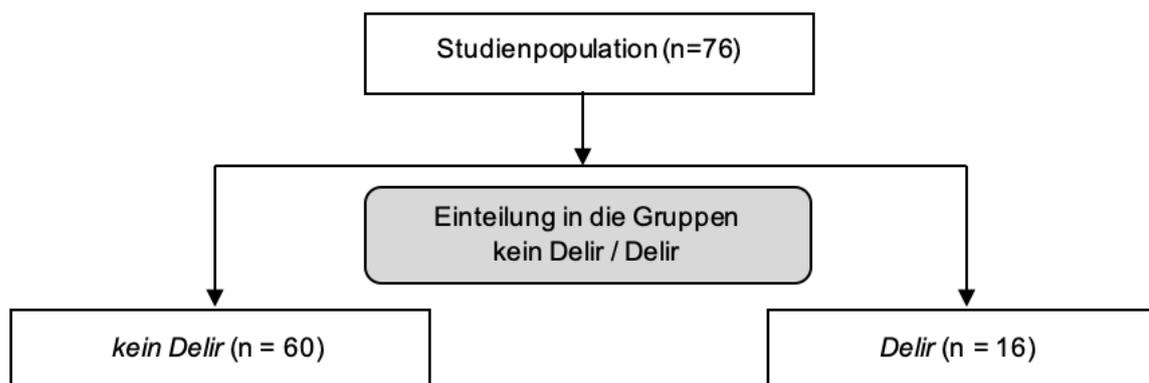


Abbildung 6: Aufteilung der Studienpopulation in die Gruppen *kein Delir* / *Delir*.

3.6 Verlauf der LiMAx-Werte *kein Delir* / *Delir*

Orientierender Vergleich der LiMAx-Werte der Gruppen *kein Delir* / *Delir*

Die LiMAx-Werte der beiden Gruppen *kein Delir* und *Delir* wurden zunächst an jedem einzelnen Messzeitpunkt orientierend miteinander verglichen. Für den präoperativen Ausgangswert war kein Unterschied zu erkennen ($p = 0,401$). In beiden Gruppen war vom Messzeitpunkt 6 h postoperativ bis POD1 zunächst ein weiterer Abfall der LiMAx-Werte zu beobachten. Zu keinem der Messzeitpunkte zeigte sich ein Unterschied der LiMAx-Werte zwischen den Gruppen *kein Delir* und *Delir*. Patienten der Gruppe *kein Delir* erreichten bis POD5 einen medianen LiMAx-Wert von 185 (142 - 255) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und Patienten der Gruppe *Delir* einen medianen LiMAx-Wert von 209 (153 - 286) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($p = 0,340$).

Nicht-parametrische Analyse für longitudinale Daten der LiMAx-Messwerte der Gruppen *kein Delir* / *Delir*

Die Ergebnisse der LiMAx-Werte im zeitlichen Verlauf wurden anschließend in einer nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem zweifaktoriellen Design ausgewertet. Zur alleinigen Beurteilung des postoperativen Verlaufs der LiMAx-Werte wurde der Messzeitpunkt POD1 als Ausgangsmessung definiert und die Messzeitpunkte POD1 bis POD5 wurden ausgewertet.

Im zeitlichen Verlauf der LiMAx-Werte war hierbei über alle Messzeitpunkte kein Unterschied zwischen den Gruppen *kein Delir* und *Delir* zu beobachten (Gruppe: $p = 0,183$). Im Verlauf war ein kontinuierlicher, systematischer Anstieg der LiMAx-Werte in beiden Gruppen zu sehen (Zeit: $p < 0,001$). Dabei war der Anstieg über die Zeit in jeder einzelnen Gruppe signifikant ($p < 0,001$). Der Anstieg der LiMAx-Werte im Vergleich der beiden Gruppen unterschied sich jedoch nicht (Gruppe x Zeit: $p = 0,869$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 und Abbildung 7 aufgeführt.

Messzeitpunkt	gesamt n = 76	kein Delir n = 60	Delir n = 16	p-Wert
präoperativ	371 (319 - 441) n = 74 (97,4 %)	366 (315 - 441) n = 58 (96,7%)	390 (333 - 498) n = 16 (100%)	0,401 ^b
6 h postoperativ	183 (116 - 243) n = 45 (59,2 %)	150 (93 - 246) n = 35 (58,3%)	214 (165 - 236) n = 10 (62,5%)	0,324 ^b
POD1	140 (111 - 177) n = 76 (100 %)	132 (103 - 168) n = 60 (100%)	165 (125 - 201) n = 16 (100%)	0,090 ^b
POD2	119 (90 - 161) n = 52 (68,4 %)	116 (83 - 148) n = 42 (70,0%)	143 (99 - 168) n = 10 (62,5%)	0,335 ^b
POD3	144 (121 - 196) n = 57 (75,0 %)	143 (118 - 180) n = 42 (70,0%)	164 (126 - 245) n = 15 (93,8%)	0,463 ^b
POD5	188 (143 - 260) n = 59 (77,6 %)	185 (142 - 255) n = 45 (75,0%)	209 (153 - 286) n = 14 (87,5%)	0,340 ^b

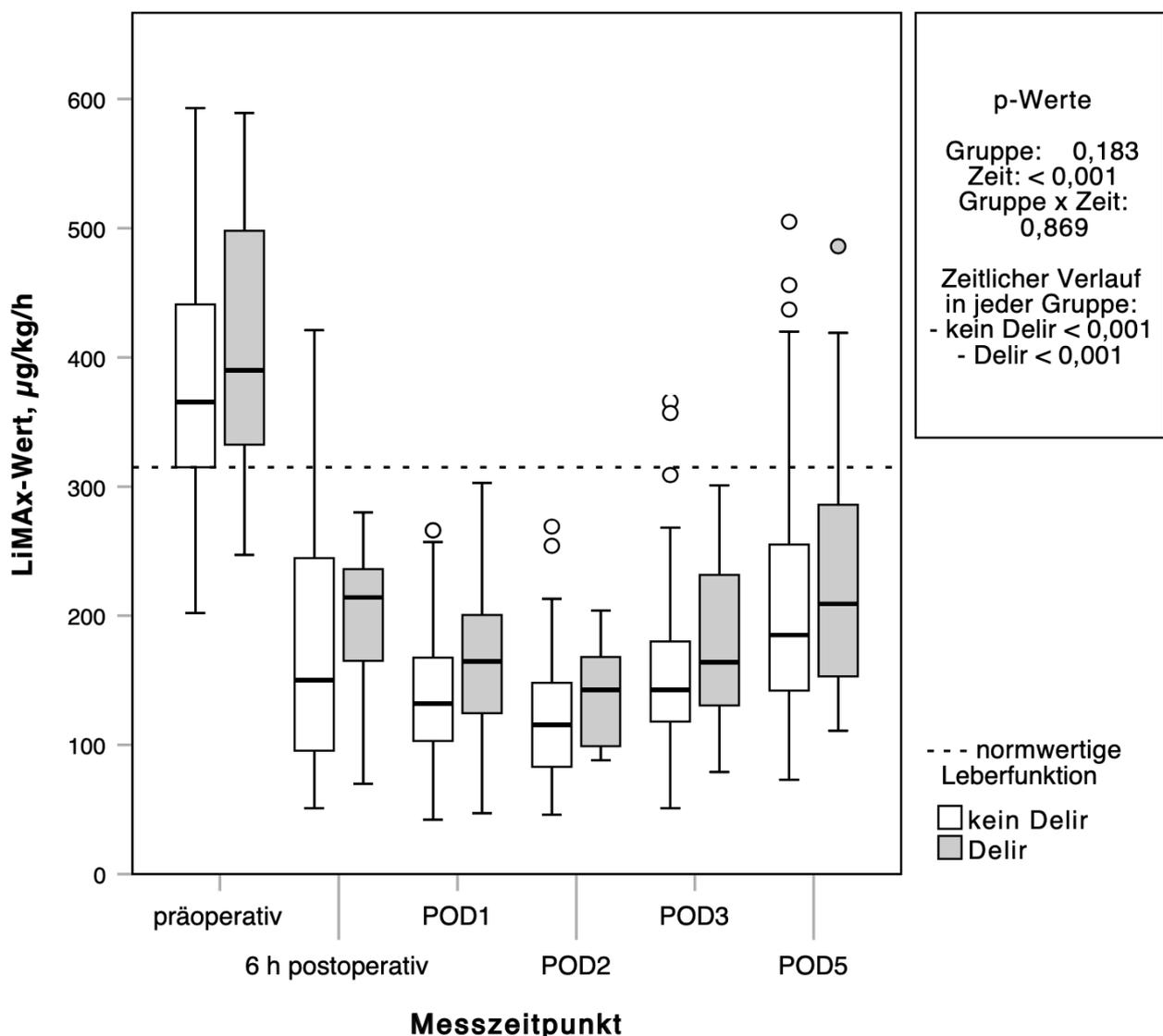


Tabelle 16 + Abbildung 7: Verlauf der LiMAX-Werte im Gruppenvergleich *kein Delir* / *Delir*. POD (post-operative day). Angabe der LiMAX-Werte in µg/kg/h als Median (IQR). Angabe der Teilnehmerzahl pro Messzeitpunkt als n und Prozent (%). Statistisches Testverfahren: ^b Mann-Whitney-U-Test bzw. nicht-parametrische Analyse für longitudinale Daten.

3.7 Einflussfaktoren auf die Delirinzidenz

Um mögliche Confounder mit Einfluss auf den primären Endpunkt Delir zu ermitteln, wurden relevante Basischarakteristika und Parameter zum operativen Verlauf zwischen den Gruppen *kein Delir* und *Delir* untersucht. In einem zweiten Schritt wurden signifikante Variablen mit Hilfe von Regressionsmodellen weiter analysiert. Die Stufen der ordinalskalierten Variablen ASA und Resektionsausmaß wurden hierzu zu zwei Stufen zusammengefasst. Nicht weiter untersucht wurden zusätzlich applizierte Medikamente wie Fentanyl, Remifentanyl, Methylprednisolon, Metronidazol, Cefuroxim, Ondansetron, Dexamethason, Ketamin, Metamizol und Piritramid.

3.7.1 Gruppenvergleich *kein Delir* / *Delir*

In Bezug auf die Gabe des Studienmedikaments bzw. des Placebos fand sich eine exakt gleiche Verteilung zwischen den Gruppen. In der Gruppe *Delir* wiesen die Studienteilnehmer ein höheres Alter auf als in der Gruppe *kein Delir* [71 (61 - 76) Jahre vs. 60 (52 - 69) Jahre; $p = 0,012$]. Weiterhin zeigte sich in der Gruppe *Delir* ein höherer Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus (31,3 % vs. 10,0 %, $p = 0,032$). Die Patienten der Gruppe *kein Delir* wiesen einen höheren intraoperativen Blutverlust auf [*kein Delir*: 700 (450 - 1200) vs. *Delir*: 485 (300 - 600) ml; $p = 0,045$]. Bezüglich der weiteren Parameter fanden sich in den Gruppen *kein Delir* und *Delir* keine Unterschiede. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Parameter	gesamt n = 76	kein Delir n = 60	Delir n = 16	p-Wert
Studienmedikament, n (%)				1 ^a
- Placebo	38 (50,0 %)	30 (50,0 %)	8 (50,0%)	
- Physostigmin	38 (50,0 %)	30 (50,0 %)	8 (50,0%)	
Geschlecht, n (%)				0,659 ^a
- weiblich	25 (32,9 %)	19 (31,7 %)	6 (37,5 %)	
- männlich	51 (67,1 %)	41 (68,3 %)	10 (62,5 %)	
Alter, Jahre	61 (53 - 71)	60 (52 - 69)	71 (61 - 76)	0,012 ^b
BMI	25,1 (23,2 - 28,3)	25,1 (23,2 - 28,7)	24,8 (23,5 - 28,1)	0,804 ^b
ASA, n (%)				0,142 ^a
- 1/2	54 (71,1 %)	45 (75,0 %)	9 (56,3 %)	
- 3	22 (28,9 %)	15 (25,0 %)	7 (43,8 %)	
CKI	6 (3 - 6)	6 (2 - 6)	6 (5 - 7)	0,079 ^b
aHT, n (%)	35 (46,1 %)	26 (43,3 %)	9 (56,3 %)	0,357 ^a
DM, ID + N-ID, n (%)	11 (14,5 %)	6 (10,0 %)	5 (31,3 %)	0,032 ^a
Stattgehabte Chemotherapie, n (%)	17 (22,4%)	12 (20,0 %)	5 (31,3 %)	0,337 ^a

Parameter	gesamt n = 76	kein Delir n = 60	Delir n = 16	p-Wert
Risiko für Mangelernährung nach NRS, n (%)	41 (53,9 %)	32 (53,3 %)	9 (56,3 %)	0,835 ^a
Schädlicher Alkoholkonsum laut AUDIT, n (%)	4 (5,3 %)	4 (6,7 %)	-	0,289 ^a
Aktiver Nikotinkonsum, n (%)	13 (17,1 %)	10 (16,7 %)	3 (18,8 %)	0,844 ^a
Indikation zur Leberteilresektion, n (%)				0,121 ^a
- HCC	8 (10,5 %)	4 (6,7 %)	4 (25,0%)	
- CCC	37 (48,7 %)	33 (55,0 %)	4 (25,0%)	
- Metastasen	27 (35,5 %)	20 (33,3 %)	7 (43,8%)	
- benigner Tumor	3 (3,9 %)	2 (3,3 %)	1 (6,3%)	
- Leberlebenspende	1 (1,3 %)	1 (1,7 %)	-	
Resektionsausmaß, n (%)				0,070 ^a
- ≤ 2 Lebersegmente	6 (7,9 %)	3 (5,0 %)	3 (18,8%)	
- Hemi- oder Trisektorektomie	70 (92,1 %)	57 (95,0 %)	13 (81,3%)	
OP-Dauer, min	290 (225 - 387)	298 (225 - 389)	255 (225 - 333)	0,366 ^b
Intraoperativer Blutverlust, geschätzt, ml	650 (400 - 1100)	700 (450 - 1200)	485 (300 - 600)	0,045 ^b
Erythrozytenkonzentrat, n (%)	14 (18,4 %)	12 (20,0%)	2 (12,5%)	0,492 ^a
Gefrierplasma, n (%)	52 (68,4 %)	43 (71,7%)	9 (56,3%)	0,238 ^a
Volumensubstitution mit kristalloider Infusionslösung, ml	3050 (2150 - 4000)	3250 (2225 - 4150)	2750 (1850 - 3200)	0,241 ^b
Plasmavolumenersatzmittel, n (%)	25 (32,9 %)	19 (31,7 %)	6 (37,5%)	0,659 ^a
Höchste Noradrenalin-Infusionsrate, µg/kg/min	0,14 (0,08 - 0,24)	0,14 (0,08 - 0,25)	0,13 (0,08 - 0,18)	0,382 ^b
Muskelrelaxans, n (%)				0,495 ^a
- Rocuronium	54 (71,1 %)	44 (73,3 %)	10 (62,5 %)	
- Cisatracurium	20 (26,3 %)	15 (25,0 %)	5 (31,3 %)	
- Rocuronium oder Cisatracurium	2 (2,6 %)	1 (1,7 %)	1 (6,3 %)	
Narkoseführung, n (%)				0,979 ^a
- Desfluran	67 (88,2 %)	53 (88,3 %)	14 (87,5 %)	
- Sevofluran	5 (6,6 %)	4 (6,7 %)	1 (6,3 %)	
- TIVA	4 (5,3 %)	3 (5,0 %)	1 (6,3 %)	

Tabelle 17: Charakteristika der Patienten *kein Delir / Delir*.

BMI (Body Mass Index), ASA-Klassifikation (Physical Status der American Society of Anesthesiologists), CKI (Charlson Komorbiditätsindex), aHT (arterieller Hypertonus), DM, ID + N-ID (Diabetes mellitus, insulinpflichtig und nicht-insulinpflichtig), NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test), HCC (hepatozelluläres Karzinom), CCC (cholangiozelluläres Karzinom), OP-Dauer (Operations-Dauer), TIVA (totale intravenöse Anästhesie). Angabe der Ergebnisse als Median (IQR) oder als Anzahl n und Prozent (%). Statistische Testverfahren: ^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test.

3.7.2 Regressionsmodelle

Einfache logistische Regressionsanalyse

Mittels einfacher logistischer Regressionsanalyse (es wurde immer nur eine unabhängige Variable eingeschlossen) wurde die Eintrittswahrscheinlichkeit für das postoperative Delir untersucht. Hierbei konnte das Alter mit einer OR von 1,074 (95 %-KI: 1,013 - 1,140; $p = 0,017$) als Risikofaktor der Delirinzidenz ermittelt werden. Weiterhin zeigte der Parameter Diabetes mellitus einen signifikanten Einfluss auf die Delirinzidenz mit einer OR von 4,091 (95 %-KI: 1,058 - 15,818; $p = 0,041$). Der Parameter intraoperativer Blutverlust zeigte in der Analyse keinen Einfluss auf die Delirinzidenz (Tabelle 18).

Parameter	OR (95 %-KI)	p-Wert
Alter, Jahre	1,074 (1,013 - 1,140)	0,017
DM, ID + N-ID	4,091 (1,058 - 15,818)	0,041
Intraoperativer Blutverlust, geschätzt, ml	0,999 (0,997 - 1,000)	0,057

Tabelle 18: Univariate logistische Regressionsanalyse.

Untersucht wurden Parameter mit signifikantem Unterschied im Gruppenvergleich *kein Delir / Delir*. DM, ID + N-ID (Diabetes mellitus, insulinpflichtig und nicht-insulinpflichtig). Angabe der Ergebnisse als Odds-Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI). Methode: Einschluss.

Multiple logistische Regressionsanalyse

Abschließend wurden in einer multiplen logistischen Regressionsanalyse die Einflussfaktoren Alter und Diabetes mellitus gemeinsam getestet. Hierbei konnte weiterhin ein Einfluss für den Parameter Alter demonstriert werden [OR: 1,066 (95 %-KI: 1,002 - 1,133); $p = 0,042$]. Für den Parameter Diabetes mellitus zeigte sich in der multiplen logistischen Regressionsanalyse kein Einfluss mehr auf die Delirinzidenz (Tabelle 19). Somit erwies sich der Parameter Alter in dieser Untersuchung als möglicher Confounder für das Auftreten eines postoperativen Delirs.

Parameter	OR (95 %-KI)	p-Wert
Alter, Jahre	1,066 (1,002 - 1,133)	0,042
DM, ID + N-ID	2,710 (0,663 - 11,081)	0,165

Tabelle 19: Multivariate logistische Regressionsanalyse.

DM, ID + N-ID (Diabetes mellitus, insulinpflichtig und nicht-insulinpflichtig). In das Modell mit einbezogen wurden Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Delirinzidenz in der logistischen Regressionsanalyse. Angabe der Ergebnisse als Odds-Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI). Methode: Einschluss. Modellgüte mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft (Chi-Quadrat = 4,450; Differenz = 7; $p = 0,727$).

3.8 Postoperativer Verlauf *uPOLF* / *kPOLF*

Komplikationen

Perioperative Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation bewertet. Für die Auswertung wurde die jeweils schwerwiegendste Komplikation eines Patienten berücksichtigt. Kein Patient ist innerhalb des Untersuchungszeitraums bis einschließlich POD7 an einer Komplikation verstorben. Für den Schweregrad der einzelnen aufgetretenen Komplikationen ($p = 0,121$) und die Rate an Majorkomplikationen mit einem Claviengrad ≥ 3 konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen *uPOLF* und *kPOLF* beobachtet werden (*uPOLF*: 22,0 % vs. *kPOLF*: 41,2 %; $p = 0,114$) (Tabelle 20).

Postoperative Verlaufparameter und 90-Tage-Mortalität

Die mediane ITS-Verweildauer betrug in der Gesamtpopulation 23 (20 - 57) Stunden bei einer ITS-Wiederaufnahmerate von 11,8 %. Unterschiede hierfür fanden sich zwischen den Gruppen nicht. Patienten mit *kPOLF* wurden 16 Tage länger im Krankenhaus behandelt als Patienten mit *uPOLF* [*uPOLF*: 12 (9 - 23) Tage vs. *kPOLF* 28 (18 - 43) Tage; $p = 0,002$]. Im Gesamtkollektiv fand sich eine 90-Tage-Mortalität von 9,2 % (Follow-up-Rate 100 %). In der Gruppe *uPOLF* betrug sie 6,8 % und in der Gruppe *kPOLF* 17,6 %. Ein Gruppenunterschied lag nicht vor ($p = 0,172$) (Tabelle 20).

Parameter	gesamt n = 76	<i>uPOLF</i> n = 59	<i>kPOLF</i> n = 17	p-Wert
Claviengrad, n (%)				0,121 ^c
- keine Komplikation	4 (5,3 %)	3 (5,1 %)	1 (5,9 %)	
- Grad 1	24 (31,6 %)	22 (37,3 %)	2 (11,8 %)	
- Grad 2	28 (36,8 %)	21 (35,6 %)	7 (41,2 %)	
- Grad 3	18 (23,7 %)	11 (18,6 %)	7 (41,2 %)	
- Grad 4	2 (2,6 %)	2 (3,4 %)	-	
- Grad 5	-	-	-	
Majorkomplikation (Clavien ≥ 3), n (%)	20 (26,3 %)	13 (22,0 %)	7 (41,2 %)	0,114 ^a
ITS-Verweildauer, Stunden	23 (20 - 57)	23 (20 - 44)	43 (21 - 114)	0,113 ^b
ITS-Reaufnahme, n (%)	9 (11,8 %)	5 (8,5 %)	4 (23,5 %)	0,091 ^a
KH-Verweildauer, Tage	14 (10 - 28)	12 (9 - 23)	28 (18 - 43)	0,002 ^b
90-Tage-Mortalität, n (%)	7 (9,2 %)	4 (6,8 %)	3 (17,6 %)	0,172 ^a

Tabelle 20: Postoperativer Verlauf *uPOLF* / *kPOLF*.

uPOLF (unkritische postoperative Leberfunktion), *kPOLF* (kritische postoperative Leberfunktion). Angabe der Ergebnisse als Median (IQR) oder Anzahl n und Prozent (%). ITS (Intensivstation), KH (Krankenhaus). Statistische Testverfahren: ^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Chi-Quadrat-Test für linearen Zusammenhang.

1-Jahres-Überlebensrate

Insgesamt sind 25,0 % der Studienteilnehmer im ersten postoperativen Jahr verstorben. Die Loss-to-follow-up-Rate lag im Gesamtkollektiv bei 15,8 % und war in beiden Gruppen ähnlich (*uPOLF*: 15,3 %, *kPOLF*: 17,6 %). Zur besseren Auswertung des Langzeitüberlebens wurde die 1-JÜR bestimmt und im Gruppenvergleich mittels Log-rank-Test ausgewertet. Im Gesamtkollektiv betrug die 1-JÜR 73,6 %.

Für Patienten mit *kPOLF* zeigte sich eine 1-JÜR von 60,4 % gegenüber einer 1-JÜR von 77,2 % bei Patienten mit *uPOLF* ($p = 0,228$). Ein Unterschied zwischen den Gruppen bestand demnach nicht. Die Kaplan-Meier-Kurven zur 1-JÜR sind in Abbildung 8 dargestellt.

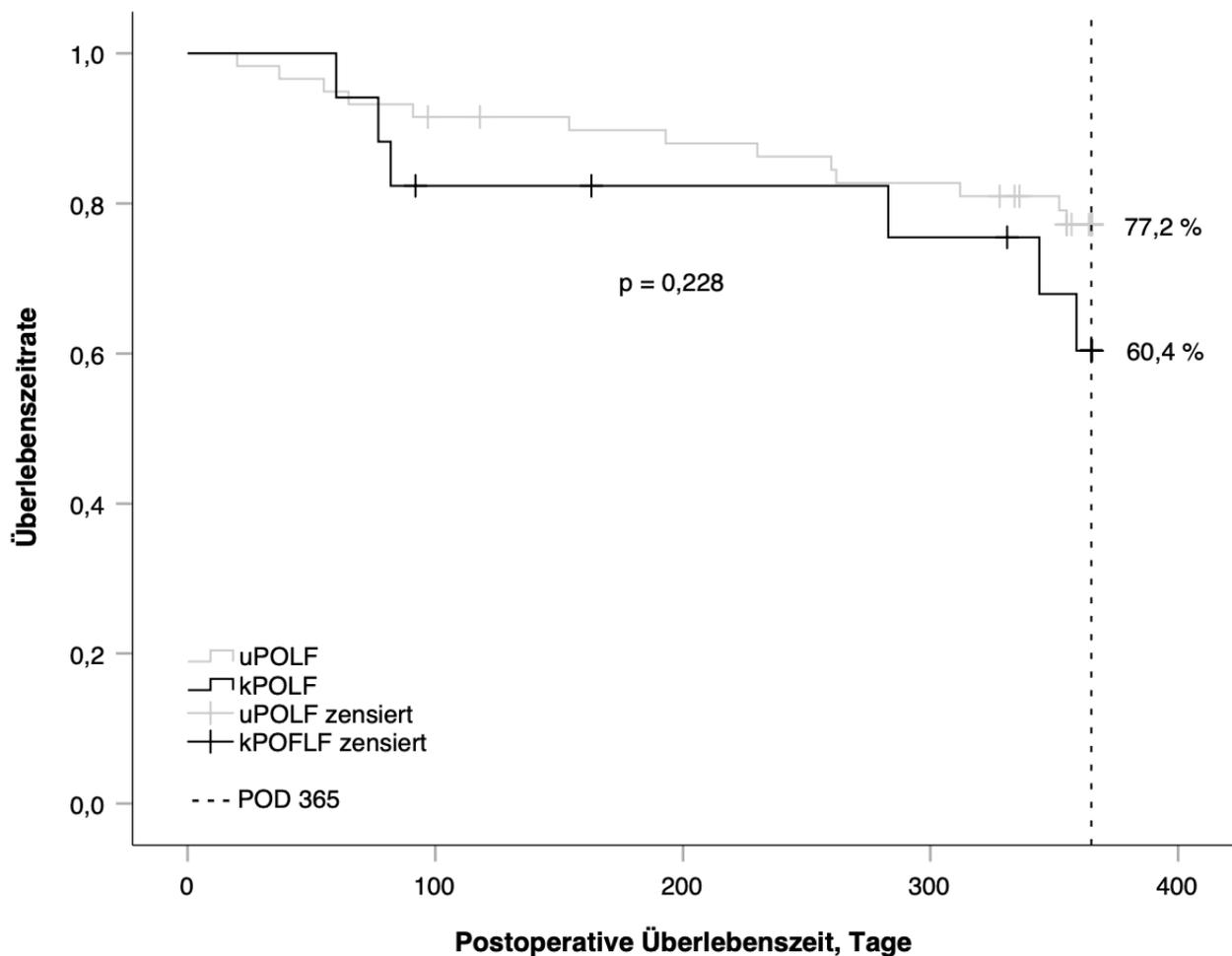


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven *uPOLF* / *kPOLF*.

Darstellung der 1-Jahres-Überlebensrate. *uPOLF* (unkritische postoperative Leberfunktion), *kPOLF* (kritische postoperative Leberfunktion), POD (post-operative day). Statistisches Testverfahren: Log-Rank-Test.

3.9 Postoperativer Verlauf *kein Delir* / *Delir*

Komplikationen

Für den Schweregrad der einzelnen aufgetretenen Komplikationen ($p = 0,214$) und die Rate an Majorkomplikationen mit einem Claviengrad ≥ 3 konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen *kein Delir* und *Delir* beobachtet werden. Für die Gruppe *kein Delir* betrug Rate an Majorkomplikationen 21,7 % gegenüber einer Rate von 43,8 % in der Gruppe *Delir* ($p = 0,075$) (Tabelle 21).

Postoperative Verlaufparameter und 90-Tage-Mortalität

Weiterhin fanden sich zwischen den Gruppen *kein Delir* und *Delir* keine Unterschiede in Bezug auf die ITS-Verweildauer ($p = 0,307$), die ITS-Wiederaufnahmerate ($p = 0,336$) und die KH-Verweildauer ($p = 0,954$). Auch bei der Betrachtung der 90-Tage-Mortalität war zwischen den Gruppen *kein Delir* und *Delir* kein Unterschied zu verzeichnen (*kein Delir*: 8,3 % vs. *Delir* 12,5 %, $p = 0,609$) (Tabelle 21).

Parameter	gesamt n = 76	kein Delir n = 60	Delir n = 16	p-Wert
Claviengrad, n (%)				0,214 ^c
- keine Komplikation	4 (5,3 %)	3 (5,0 %)	1 (6,3 %)	
- Grad 1	24 (31,6 %)	19 (31,7 %)	5 (31,3 %)	
- Grad 2	28 (36,8 %)	25 (41,7 %)	3 (18,8 %)	
- Grad 3	18 (23,7 %)	13 (21,7 %)	5 (31,3 %)	
- Grad 4	2 (2,6 %)	-	2 (12,5 %)	
- Grad 5	-	-	-	
Majorkomplikation (Clavien ≥ 3), n (%)	20 (26,3 %)	13 (21,7 %)	7 (43,8 %)	0,075 ^a
ITS-Verweildauer, Stunden	23 (20 - 57)	23 (20 - 44)	30 (21 - 156)	0,307 ^b
ITS-Reaufnahme, n (%)	9 (11,8 %)	6 (10,0 %)	3 (18,8 %)	0,336 ^a
KH-Verweildauer, Tage	14 (10 - 28)	15 (10 - 27)	14 (9 - 35)	0,954 ^b
90-Tage-Mortalität, n (%)	7 (9,2 %)	5 (8,3 %)	2 (12,5 %)	0,609 ^a

Tabelle 21: Postoperativer Verlauf *kein Delir* / *Delir*.

Angabe der Ergebnisse als Median (IQR) oder Anzahl n und Prozent (%). ITS (Intensivstation), KH (Krankenhaus). Statistische Testverfahren: ^a Chi-Quadrat-Test nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Chi-Quadrat-Test für linearen Zusammenhang.

1-Jahres-Überlebensrate

Zur besseren Auswertung des Langzeitüberlebens wurde die 1-JÜR bestimmt und im Gruppenvergleich mittels Log-rank-Test ausgewertet. Es sei erwähnt, dass die Loss-to-follow-up-Rate in der Gruppe *kein Delir* bei 20,0 % lag und in der Gruppe *Delir* 0,0 % betrug. Für die Gruppe *Delir* ergab sich eine geringere 1-JÜR von 50,0 % gegenüber 80,6 % in der Gruppe *kein Delir* ($p = 0,013$) (Abbildung 9).

Um einen möglichen Einfluss des Confounders Alter auf die 1-JÜR zu untersuchen, wurden in einem Cox-Proportional-Hazard Modell die Parameter Alter und Delir zusammen untersucht. Hierbei zeigte sich für den Parameter Alter weiterhin ein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Studienpopulation in dem untersuchten Modell [Hazard-Ratio: 1,051 (95 %-KI: 1,006 - 1,099); $p = 0,025$], wohingegen der Parameter Delir keinen weiteren Einfluss aufzeigte [Hazard-Ratio: 2,246 (95 %-KI: 0,852 - 5,922); $p = 0,102$].

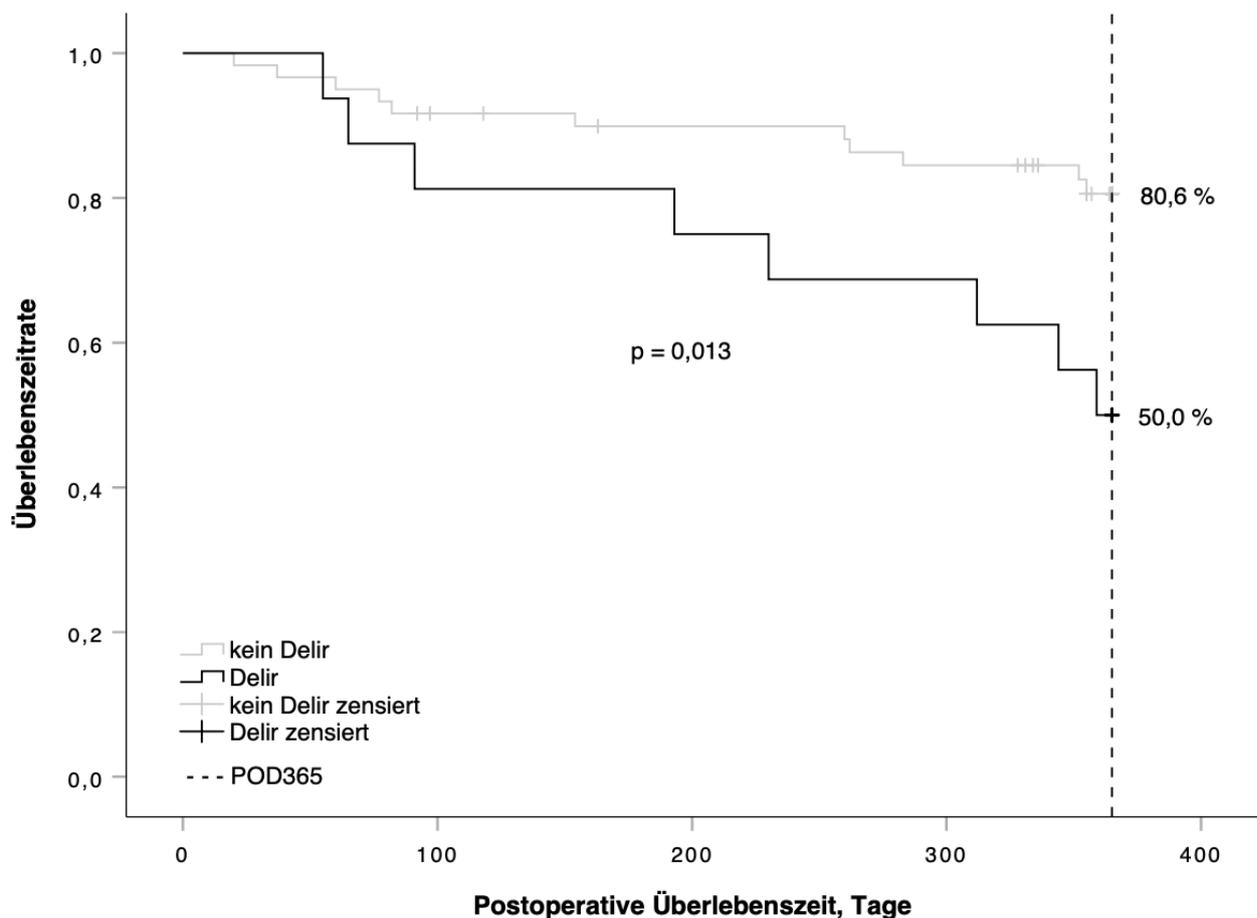


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurven *kein Delir* / *Delir*.

Darstellung der 1-Jahres-Überlebensrate. POD (post-operative day). Statistisches Testverfahren: Log-Rank-Test.

4. Diskussion

4.1 Ziel der Arbeit und Hauptergebnisse

Primärziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob die POLF, ermittelt durch den LiMAX-Test, eine Assoziation zur Inzidenz des postoperativen Delirs zeigt. Weiterhin wurde untersucht, ob sich in der vorliegenden Studienpopulation ggf. weitere Einflussfaktoren auf die Delirinzidenz finden und wie sich die POLF sowie das Auftreten des postoperativen Delirs auf Parameter des postoperativen Verlaufs auswirken.

In der Gesamtpopulation fand sich eine Delirinzidenz von 21,1 %. In dieser Arbeit konnte jedoch keine Assoziation zwischen der POLF und der Inzidenz des postoperativen Delirs beobachtet werden (*uPOLF*: 23,7 % vs. *kPOLF*: 11,8 %; $p = 0,286$). Mittels nicht-parametrischer Analyse für longitudinale Daten konnte für die LiMAX-Werte zwischen den Gruppen *kein Delir* und *Delir* weder über alle Messzeitpunkte (Gruppe: $p = 0,183$) noch im Vergleich des Anstiegs der LiMAX-Werte zwischen beiden Gruppen (Gruppe x Zeit: $p = 0,869$) ein Unterschied festgestellt werden. Das Alter wurde in einem multiplen Regressionsmodell mit einer Odds-Ratio von 1,066 (95 %-KI: 1,002 - 1,133; $p = 0,042$) als Risikofaktor für eine erhöhte Eintrittswahrscheinlichkeit des Delirs ermittelt. Patienten mit *kPOLF* zeigten eine verlängerte KH-Verweildauer [*uPOLF*: 12 (9 - 23) Tage vs. *kPOLF* 28 (18 - 43) Tage; $p = 0,002$]. Patienten mit Delir wiesen eine reduzierte 1-JÜR auf (*Delir*: 50,0 % vs. *kein Delir*: 80,6 %; $p = 0,013$). Hierbei erwies sich der Parameter Alter als Confounder.

4.2 Studienpopulation

Relevanz der Ein- und Ausschlusskriterien

Von der PHYDELIO-Studie wurden unter anderem Patienten mit Demenz ($MMSE \leq 23$), neurologischer oder psychiatrischer Grunderkrankung, multimorbide Patienten (ASA-Klassifikation ≥ 4) sowie Patienten mit Einschränkung der Hör- und Sehfähigkeit ausgeschlossen. Prädisponierende und präzipitierende Faktoren wurden somit begrenzt, was sich auf eine reduzierte Delirinzidenz im Gesamtkollektiv auswirken kann [2, 8, 86]. Patienten ohne LiMAX-Messung an POD1 wurden von dieser Untersuchung ausgeschlossen. Kriterien seitens der Chirurgen für die Durchführung einer LiMAX-Messung an POD1 waren ein postoperativ zu erwartender LiMAX-Wert $< 150 \mu\text{g/kg/h}$ oder Auffälligkeiten im perioperativen Verlauf. Dadurch verblieben in dieser Untersuchung hauptsächlich Patienten mit einem großen Resektionsausmaß und schlechterer POLF sowie ggf. erhöhtem perioperativen Risiko.

Fehlende Werte

Die Indikation für die Durchführung der LiMAx-Messung wurde wie zuvor beschrieben durch die Chirurgen gestellt. Aus diesem Grund wurde nicht bei allen PHYDELIO-Patienten eine LiMAx-Messung an POD1 durchgeführt. Die Teilnehmerzahlen zu den jeweiligen Messzeitpunkte variierten außerdem. Gründe für eine nicht durchgeführte LiMAx-Messung konnten eine fehlende Indikation durch die Chirurgen bei zu erwartendem unkritischen postoperativen Verlauf sein, eine mangelnde Compliance seitens des Patienten, Verletzungen des Messprotokolls (z.B. Nicht-Nüchternheit) oder Hindernisse in der Durchführbarkeit (z.B. andere Untersuchungen oder Therapien). Für diese Arbeit resultierte hieraus eine geringere Teilnehmerzahl von 76 Patienten sowie eine unterschiedliche Teilnehmeranzahl zu den einzelnen Messzeitpunkten.

Wahl des Cut-off-Werts und Gruppeneinteilung

Die Wahl des Cut-off-Werts erfolgte orientierend an bisherigen Ergebnissen von Stockmann et al. und dem LiMAx-Algorithmus (Abbildung 1). Hiernach liegt die Grenze zwischen einer machbaren und einer kritischen Resektion bei einem postoperativ zu erwartendem LiMAx-Wert von 100 µg/kg/h [76]. Eine Übernahme dieses Cut-off-Werts erschien daher sinnvoll. Beachtet werden sollte jedoch, dass die Cut-off-Werte und die Einteilung von Risikogruppen ggf. weiterer Validierung bedürfen [76] und im Hinblick auf eine Assoziation zur Delirinzidenz weiter untersucht werden sollten.

Basischarakteristika und Unterschiede zwischen den Gruppen

Grundsätzlich sind die beiden Gruppen *uPOLF* und *kPOLF* in dieser Untersuchung gut miteinander vergleichbar und unterschieden sich nur in wenigen Punkten. In der Gesamtpopulation fand sich ein Unterschied hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter (67,1 % männlich vs. 32,9 % weiblich), was unter anderem aus einer bis zu vierfach höheren Inzidenz des HCC bei Männern begründet werden kann [87]. Des Weiteren unterschieden sich das Resektionsausmaß, die intraoperative Transfusionsgabe und die OP-Dauer. Bei Patienten mit *kPOLF* und einem größeren CCC-Anteil (70,6 % vs. 42,4 %) wurden häufiger Trisektorektomien durchgeführt (88,2 % vs. 49,2 %; $p = 0,005$), was eine Erklärung für die geringere POLF in dieser Gruppe, die verlängerte OP-Zeit [*kPOLF*: 373 (294 - 415) min vs. *uPOLF*: 270 (220 - 360) min; $p = 0,008$] und die erhöhte intraoperative Transfusionsgabe darstellen kann (Gabe von Erythrozytenkonzentraten *kPOLF*: 35,3 % vs. *uPOLF* 13,6 %; $p = 0,042$ sowie Gabe von Gefrierplasma *kPOLF*:

88,2 % vs. *uPOLF*: 62,7 %; $p = 0,046$). Die in dieser Arbeit ermittelte mediane OP-Dauer von 290 (225 - 387) Minuten ist insgesamt vergleichbar mit den Ergebnissen in anderen Studien [88-91].

Verlauf der LiMAx-Werte

Im Gesamtkollektiv lag der präoperative LiMAx-Wert bei 371 (319 - 441) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, was einer normwertigen Leberfunktion entspricht [77]. Bis einschließlich POD2 fiel im Gesamtkollektiv zunächst eine weitere Abnahme bzw. Stagnation der Leberfunktion auf. Als eine mögliche Ursache hierfür wird ein hepatischer Reperfusionsschaden angenommen [92]. Anschließend zeigte sich für die Gesamtpopulation eine kontinuierliche Regeneration der Leberfunktion. Es folgte eine Auswertung der Daten anhand einer nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten. Der Anstieg der LiMAx-Werte in der Gruppe *kPOLF* war hierbei geringer als in der Gruppe *uPOLF* (Gruppe x Zeit: $p < 0,001$). Im Untersuchungszeitraum bis einschließlich POD5 wurde in keiner der Gruppen im Median eine normwertige Leberfunktion erreicht (LiMAx-Wert von $> 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [77]). Ygi et al. beschreiben nach Entfernung von ca. 70 % der Leber eine Regeneration der Leberfunktion ca. 7 - 10 Tage postoperativ [93]. Für eine vollständige Beurteilung der Regeneration der Leberfunktion anhand des LiMAx-Tests müsste der Untersuchungszeitraum demnach noch weiter fortgeführt werden. Die in dieser Arbeit gemachten Beobachtungen zum postoperativen Verlauf und der Entwicklung der LiMAx-Werte entsprechen insgesamt denen aus den vorangegangenen Untersuchungen von Stockmann et al., Kaffarnik et al. und Lock et al. [76, 80, 94].

4.3 Delirinzidenz und Verlauf der LiMAx-Werte

In dieser Arbeit wurde die POLF anhand des dynamisch-quantitativen LiMAx-Testverfahrens bestimmt. Erstmals konnte so die Inzidenz des postoperativen Delirs speziell bei Patienten mit *uPOLF* und *kPOLF* untersucht und die Leberfunktionsverläufe von Patienten ohne Delir und mit Delir analysiert werden. In dieser Studienpopulation betrug die Delirinzidenz bei Patienten mit *uPOLF* 23,7 % gegenüber 11,8 % bei Patienten mit *kPOLF*. Ein Unterschied zwischen den Gruppen war nicht zu verzeichnen ($p = 0,286$). In einem weiteren Schritt wurden die LiMAx-Werte der Gruppen *kein Delir* und *Delir* miteinander verglichen. Sowohl zu jedem einzelnen Messzeitpunkt mittels Mann-Whitney-U-Testung als auch in der nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten konnten keine Unterschiede im Verlauf der POLF zwischen den Gruppen *kein Delir* und

Delir beobachtet werden (Gruppe: $p = 0,183$). Auch der Anstieg der LiMAx-Werte im Vergleich der beiden Gruppen unterschied sich nicht (Gruppe x Zeit: $p = 0,869$). Demnach konnte für die Studienpopulation dieser Arbeit keine Assoziation zwischen POLF und Delirinzidenz festgestellt werden.

Grundsätzlich bleibt zu bedenken, dass die Pathogenese des Delirs multifaktoriell bedingt und noch nicht komplett verstanden ist [24-29]. Die Funktionen der Leber in der Körperhomöostase sind komplex und vielfältig [60, 61]. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Leberfunktion und Delir lässt sich daher auch nicht ausschließen. Zur abschließenden Klärung der Fragestellung sollten deshalb weitere prospektive Studien mit einer größeren Patientenzahl erfolgen.

4.4 Delirinzidenz im Vergleich mit anderen Studien

Um die Ergebnisse verschiedener Studien zur Delirinzidenz miteinander vergleichen zu können, müssen die Qualität des Delir-Screenings bewertet und mögliche prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren in der jeweils untersuchten Studienpopulation berücksichtigt werden [22, 28, 30, 46, 86]. Für den Vergleich wurden deshalb nur Studien betrachtet, in denen die Delirinzidenz bei Patienten mit Leberteilresektion bestimmt wurde (Tabelle 29).

Veiga et al. ermittelten auf der Post Anaesthesia Care Unit (PACU) eine Inzidenz von 24,3 % in einem alle 8 Stunden durchgeführten Screening mit der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Die Patienten waren mit 59 (48-67) Jahren allerdings jünger als in dieser Untersuchung [95]. Chen et al., Kaibori et al. und Yoshimura et al. gaben unter Verwendung der Confusion Assessment Method (CAM) eine Inzidenz von 8,4 % bis 17,0 % an [59, 96, 97]. Bei Chen et al. wurden Patienten mit intensivstationärem Aufenthalt allerdings von der Studie ausgeschlossen [96]. Das Delir-Screening bei Yoshimura et al. wurde nur einmal täglich durchgeführt [59]. Bei Chen et al. sowie Kaibori et al. wurden keine Angaben zur Häufigkeit gemacht [96, 97]. Hokuto et al. untersuchten einen möglichen präventiven Effekt von Ramelteon, einem Melatonin-Rezeptor-Agonist, und definierten das postoperative Delir als jede postoperative Bewusstseins- oder Verhaltensstörung und zusätzlich anhand der Kriterien des DSM-V. Hierbei ergab sich eine Delirinzidenz von 11,4 % im Gesamtkollektiv [51].

Unter Berücksichtigung der diskutierten Unterschiede zwischen den Studienpopulationen und der Qualität des Delir-Screenings ähnelt die in dieser Untersuchung ermittelte Inzidenz von 21,1 % somit der Inzidenz in anderen Studien. Eine Übersicht über die

genannten Studien mit Merkmalen zur Studienpopulation sowie der Screening-Methode und den jeweiligen Ergebnissen findet sich in Tabelle 22.

Studie	Studienpopulation	Screening-Methode und Ergebnisse
Veiga et al., 2013 [95]	70 Patienten mit elektiver Leberteilresektion bei benigner oder maligner Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> Delir-Inzidenz mit ICDSC 24,3 % Durchführung: alle 8 h während des Aufenthalts auf der PACU
Chen et al., 2015 [96]	401 Patienten mit elektiver Leberteilresektion bei HCC	<ul style="list-style-type: none"> Delir-Inzidenz mit CAM 8,4 % Durchführung: POD1-5, Häufigkeit unbekannt
Kaibori et al., 2009 [97]	488 Patienten mit elektiver Leberteilresektion bei HCC	<ul style="list-style-type: none"> Delir-Inzidenz mit CAM 12,5 % Durchführung: während des stationären Aufenthalts, Häufigkeit unbekannt
Yoshimura et al., 2004 [59]	100 Patienten mit elektiver Leberteilresektion bei HCC	<ul style="list-style-type: none"> Delir-Inzidenz mit CAM 17% Durchführung: täglich während des stationären Aufenthalts
Hokuto et al. [51]	306 Patienten mit elektiver Leberteilresektion bei HCC und Metastasen	<ul style="list-style-type: none"> Delir-Inzidenz nach Ramelteon-Gabe 11,4 % (Placebo-Gruppe: 15,1 %) Delir: postoperative Bewusstseins- oder Verhaltensstörung + DSM-V

Tabelle 22: Übersicht zur Studienlage zur Delirinzidenz bei leberteilresezierten Patienten. ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist), PACU (Post Anaesthesia Care Unit), HCC (hepatozelluläres Karzinom), CAM (Confusion Assessment Method), POD (postoperative day), DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -V).

4.5 Einflussfaktoren der Delirinzidenz

Dass dem Delir eine multifaktorielle Genese zu Grunde liegt, wird unter anderem durch die Anzahl von insgesamt 95 verschiedenen Risikofaktoren in der Übersichtsarbeit von Scholz et al. verdeutlicht [2]. Eine isolierte Betrachtung von Risikofaktoren kann irreführend sein und das Zusammenwirken einzelner Risikofaktoren sollte nicht unterschätzt werden [22, 46]. Aus diesem Grund wurde die Studienpopulation neben der POLF auf weitere mögliche Einflussfaktoren überprüft. Hierzu wurden klinisch relevante Parameter zwischen Patienten ohne und mit Delir untersucht und abschließend durch einfache und multiple logistische Regressionsmodelle getestet.

In der untersuchten Studienpopulation unterschieden sich in den Gruppen *kein Delir* und *Delir* die Parameter Alter, Diabetes mellitus sowie der geschätzte intraoperative Blutverlust. In Bezug auf den Erhalt des Studienmedikaments bzw. des Placebos fand sich eine exakt gleiche Verteilung zwischen den beiden Gruppen.

Diabetes mellitus

In der Gruppe *Delir* fiel ein höherer Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus auf (*Delir*: 31,3 % vs. *kein Delir*: 10,0 %, $p = 0,032$). Insgesamt war ein Diabetes mellitus jedoch nur bei 14,5 % der Gesamtstudienpopulation vorhanden und sollte daher vor dem Hintergrund der geringen Studienteilnehmerzahl von $n = 76$ vorsichtig gewertet werden. In der multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte der Parameter zudem keinen Einfluss auf die Delirinzidenz.

Intraoperativer Blutverlust

In der Gruppe *kein Delir* fand sich überraschenderweise ein erhöhter intraoperativer Blutverlust [*kein Delir*: 700 (450 - 1200) ml vs. *Delir*: 485 (300 - 600) ml; ($p = 0,045$)]. Bereits in dem einfachen Regressionsmodell wies der Parameter intraoperativer Blutverlust keinen Einfluss mehr auf die Delirinzidenz auf. In den Studien von Hokuto et al. und Yoshimura et al. zeigte sich zudem ein gegenteiliges Ergebnis. Hier stand ein erhöhter intraoperativer Blutverlust mit einer erhöhten Rate des postoperativen Delirs in Zusammenhang [51, 59]. Das Ergebnis dieser Arbeit sollte daher sehr kritisch betrachtet werden, insbesondere auch weil es sich bei dem Parameter intraoperativer Blutverlust um einen Schätzwert handelt.

Alter

In der Studienpopulation konnte für Patienten mit Delir ein höheres Alter beobachtet werden. In der Gruppe *Delir* betrug das Alter 71 (61 - 76) Jahre und in der Gruppe *kein Delir* 60 (52-69) Jahre ($p = 0,012$). In den abschließend durchgeführten einfachen und multiplen Regressionsmodellen konnte der Einfluss des Alters auf die Delirinzidenz weiter bestätigt werden [Odds-Ratio: 1,066 (95 %-KI: 1,002 - 1,133; $p = 0,042$)]. Für Patienten dieser Untersuchung erhöhte sich demnach die Eintrittswahrscheinlichkeit für das Auftreten des postoperativen Delirs pro Lebensjahr um 6,6 % (95 %-KI: 0,2 - 13,3%). Bereits in einer Vielzahl anderer Studien konnte ein hohes Alter als Risikofaktor für die Entwicklung des postoperativen Delirs identifiziert werden [2, 8, 30, 51, 53, 55, 56, 59, 96, 98-101]. Eine mögliche Erklärung für ein erhöhtes Delirrisiko im Alter ist eine häufig vorhandene Beeinträchtigung des Metabolismus. Insbesondere in Kombination mit einer Stresssituation wie einer Operation kann es so vermehrt zu Störungen des Neurotransmittergleichgewichts und zur Dysregulation beim Abbau von Medikamenten und den damit verbundenen Nebenwirkungen kommen. Hinzukommen Multimorbidität,

Gebrechlichkeit und eine Abnahme der kognitiven Wahrnehmung und Fähigkeiten [3, 102, 103]. In der Gruppe der geriatrischen Patienten summieren sich verschiedenste Risikofaktoren. In der Delirprävention und Delirbehandlung muss auf diese besondere Gruppe also ein besonderer Fokus gerichtet werden [3].

Studienmedikament Physostigmin

Ziel der PHYDELIO-Studie war es, einen möglichen protektiven Effekt des Medikaments Physostigmin in einer prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten, zweiarmigen, klinischen Prüfung zu untersuchen [82]. Das indirekte Parasympathikomimetikum Physostigmin könnte zu einer Unterdrückung des inflammatorischen Reflexes führen und so die Delirinzidenz reduzieren [27, 28, 30, 32, 104]. In der finalen Auswertung der PHYDELIO-Studie konnte jedoch kein Effekt des Physostigmins auf die Delirinzidenz nachgewiesen werden (Physostigmin-Gruppe: 20,0 % vs. Placebo-Gruppe: 15,0%; $p = 0,334$) [82]. In der untersuchten Subpopulation in dieser Arbeit fand sich hinsichtlich des Erhalts des Studienmedikaments bzw. des Placebos eine exakt gleiche Verteilung zwischen den beiden Gruppen *kein Delir* und *Delir*. Ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Physostigmin und der Delirinzidenz konnte somit auch für die untersuchte Subpopulation nicht beobachtet werden.

4.6 Postoperativer Verlauf

Komplikationen

Aufgrund der Heterogenität in der Literatur in Bezug auf die Auswertung von Komplikationen wurden für einen Vergleich hier nur Arbeiten eingeschlossen, bei denen die Komplikationen ebenfalls nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt und die Rate an Majorkomplikationen (Claviengrad ≥ 3) nach Hepatektomie bestimmt wurde. In den Untersuchungen vier verschiedener Autoren lag die Rate an Majorkomplikationen nach Hepatektomie zwischen 16,8 % und 23,4 % [88, 105-107]. Die in dieser Arbeit bestimmte Rate von 26,3 % erscheint im Vergleich zu den anderen Untersuchungen etwas erhöht. Eine etwas erhöhte Rate begründet sich am ehesten mit den bereits zuvor genannten Einschlusskriterien, wodurch vermehrt Patienten mit einem ggf. erhöhten perioperativen Risiko eingeschlossen wurden.

In der vorliegenden Studienpopulation war die Rate an Majorkomplikationen bei Patienten mit *kPOLF* fast doppelt so hoch wie in der Vergleichsgruppe (*kPOLF*: 41,2 % vs. *uPOLF*: 22,0 %; $p = 0,114$). Das Ergebnis war in der statistischen Auswertung jedoch

nicht signifikant. Stockmann et al. zeigten ein vergleichbares Resultat in ihrer Untersuchung. Die LiMAX-Werte für die Gruppe der Patienten mit Majorkomplikationen nach Hepatektomie lagen an POD1 durchschnittlich bei $102 \pm 80 \mu\text{g/kg/h}$ [70]. Der Wert von $100 \mu\text{g/kg/h}$ entspricht dem in dieser Arbeit gewählten Cut-off-Wert.

Auch in der Gruppe *Delir* war die Rate an Majorkomplikationen beinahe doppelt so hoch wie in der Gruppe *kein Delir* (*Delir*: 43,8 % vs. *kein Delir*: 21,7 %; $p = 0,075$), ohne dass sich in der Auswertung ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte. Ein ähnliches Ergebnis wurden in der Untersuchung von Hokuto et al. beobachtet. Bei leberteilresezierten Patienten betrug die Rate an Majorkomplikationen 36,1 % bei Patienten mit Delir gegenüber 13,2 % bei Patienten ohne Delir [51].

ITS- und KH-Verweildauer

Patienten mit *kPOLF* wurden im Vergleich 16 Tage und somit deutlich länger im Krankenhaus behandelt als Patienten mit *uPOLF* [*uPOLF*: 12 (9 - 23) Tage vs. *kPOLF* 28 (18 - 43) Tage; $p = 0,002$]. In der Arbeitsgruppe von Stockmann et al. wurden Parameter des postoperativen Verlaufs in Abhängigkeit der POLF an POD1 untersucht. Hierbei zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis zwischen POLF und ITS-Verweildauer sowie eine tendenzielle Reduktion der KH-Verweildauer mit höherer POLF an POD1 [76]. In einer weiteren Studie aus der gleichen Arbeitsgruppe wurden Parameter des postoperativen Verlaufs zwischen Patienten mit regulärem postoperativem Verlauf und Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen analysiert. Auch hierbei wurden bei Patienten mit regulärem Verlauf tendenziell höhere LiMAX-Werte an POD1 und eine geringere ITS- und KH-Verweildauer festgestellt [70]. Die Beobachtungen in dieser Arbeit sind daher insgesamt vergleichbar mit den Resultaten von Stockmann et al. [70, 76].

Die Delirinzidenz wirkt sich in der vorliegenden Studienpopulation nicht relevant auf die Parameter ITS- und KH-Verweildauer aus. In anderen Studien wurde ein negativer Effekt auf postoperative Verlaufparameter für Patienten mit Delir beschrieben [5-8, 51]. Eine mögliche Ursache für eine geringere Auswirkung des postoperativen Delirs auf die genannten Parameter in dieser Studienpopulation könnte das regelmäßig durchgeführte Delir-Screening und somit eine ggf. schnellere Behandlung möglicher Ursachen sein.

90-Tage-Mortalität

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von Studien, in denen die Mortalität nach Leberteilresektionen untersucht wurde. Der Untersuchungszeitraum wird jedoch

unterschiedlich definiert und es finden sich sowohl Angaben zur Krankenhaus-, 30-Tage- und 90-Tage-Mortalität. Laut Schiergens et al. sollte bei der Auswertung der Mortalität nach Leberteileresektionen bei maligner Grunderkrankung die 90-Tage-Mortalität bevorzugt werden, um die Rate der postoperativ verstorbenen Patienten nach diesen Eingriffen nicht zu unterschätzen [108]. In den Studien von Kingham et al., Schiergens et al. und Neeff et al. bei Patienten mit Minor- und Majorresektion wurde sie mit 3,0 % bis 8,6 % angegeben [89, 90, 108]. Mullen et al. und Etra et al. untersuchten nur Patienten mit Majorresektionen und ermittelten eine Rate von 4,7 % und 5,0 % [106, 107]. Die in dieser Untersuchung ermittelte 90-Tage-Mortalität von 9,2 % bei einer Follow-up-Rate von 100 % erscheint im Vergleich mit anderen Studien etwas erhöht. Bedingt ist dieser Unterschied am ehesten durch den zuvor genannten Einfluss der Einschlusskriterien, wodurch hauptsächlich Patienten mit einem großen Resektionsausmaß (57,9 % Trisektorektomie) und somit erhöhtem perioperativen Risiko eingeschlossen wurden. Bei Mullen et al. und Etra et al. betrug der Anteil an Patienten mit Trisektorektomien beispielsweise nur 24,0 % und 36,8 % [106, 107]. Bei Etra et al. wurden zudem 29,2 % der Patienten aufgrund einer benignen Grunderkrankung operiert [106].

Im Vergleich der Gruppen betrug die 90-Tage-Mortalität bei *uPOLF* 6,8 % und bei *kPOLF* 17,6 %. Im Gruppenvergleich war hierfür kein Unterschied zu erkennen ($p = 0,172$). In einer Untersuchung von Stockmann et al. wurde bei *kPOLF* sogar eine Krankenhaus-Mortalität von 25,0 % gegenüber 1,0 % bei *uPOLF* beobachtet [76].

Zwischen den Gruppen *kein Delir* und *Delir* zeigte sich in Bezug auf die 90-Tage-Mortalität kein Unterschied (*kein Delir*: 8,3 % vs. *Delir* 12,5 %, $p = 0,609$). Vergleichbare Studien, welche die 90-Tage-Mortalität nach Hepatektomie bei Patienten mit und ohne Delir untersuchten, finden sich in der Literatur nicht. Veiga et al. zeigten jedoch, dass sich zu einer Follow-up Untersuchung sechs Monate nach Leberteileresektion in der Gruppe der Nicht-Überlebenden viermal mehr Patienten mit Delir fanden als in der Gruppe der Überlebenden und dass das Auftreten des postoperativen Delirs insgesamt ein unabhängiger Risikofaktor für die 6-Monats-Mortalität ist [95].

1-Jahres-Überlebensrate

Für das Gesamtkollektiv wurde eine 1-JÜR von 73,6 % ermittelt. Bei Neeff et al. betrug die 1-JÜR bei Patienten mit HCC 81,0 % und bei Seyama et al. bei Patienten mit CCC 90,8 % [90, 109]. Ursächlich für eine niedrigere 1-JÜR in dieser Arbeit sind vermutlich die bereits genannten Unterschiede bedingt durch die Einschlusskriterien.

Für Patienten mit *kPOLF* zeigte sich eine 1-JÜR von 60,4 % gegenüber einer 1-JÜR von 77,2 % bei Patienten mit *uPOLF* ($p = 0,228$). Vergleichbare Studien, welche die 1-JÜR in Hinblick auf die POLF untersuchten, konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Für die Gruppe *Delir* ergab sich eine geringere 1-JÜR von 50,0 % gegenüber 80,6 % in der Gruppe *kein Delir* ($p = 0,013$). Der Parameter Alter konnte in einem Cox-Proportional-Hazard-Modell als Confounder für das Überleben der Studienpopulation in dem untersuchten Modell ermittelt werden [Hazard-Ratio: 1,051 (95 %-KI: 1,006 - 1,099); $p = 0,025$]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in der Studie von Goudzwaard et al., die bei Patienten mit Delir nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation eine geringere 1-JÜR von 68,0 % gegenüber 85,0 % bei Patienten ohne Delir beobachteten. Auch hier wiesen Patienten mit Delir ein höheres Alter auf [110].

4.7 Methodenkritik und Limitationen

Studienpopulation und Studiendesign

Für diese Untersuchung wurden in einer retrospektiven Analyse die Patienten aus der PHYDELIO-Studie eingeschlossen. Von insgesamt 261 Patienten konnten aufgrund der Ausschlusskriterien nur 76 Patienten untersucht werden. Es resultierten daher Gruppen mit verhältnismäßig kleiner Patientenzahl (*uPOLF*: $n = 59$, *kPOLF*: $n = 17$ sowie *kein Delir*: $n = 60$, *Delir*: $n = 16$). Um eine mögliche Assoziation zwischen Delir und POLF weiter zu untersuchen, sind deshalb weitere prospektive Studien mit einer größeren Patientenanzahl erforderlich. Außerdem können aufgrund der ungleichen Geschlechterverteilung in der Studienpopulation (67,1 % männlich vs. 32,9 % weiblich) keine generalisierten Aussagen für beide Geschlechter getroffen werden. Bedingt durch die geringe Fallzahl sind zudem bei den Ergebnissen zur Prüfung auf statistische Signifikanz häufig nur Tendenzen zu erkennen. Insbesondere bei den untersuchten Parametern des postoperativen Verlaufs (Rate an Majorkomplikationen, 90-Tage-Mortalität) sollte die klinische Relevanz der Ergebnisse trotz fehlender Signifikanz nicht vernachlässigt werden.

Methodik des Delir-Screenings

In der PHYDELIO-Studie erfolgte das Delir-Screening anhand der Kriterien des DSM-IV der APA. Hierbei handelte es sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung um den Goldstandard [13]. Das Studienpersonal wurde zuvor umfassend in der Anwendung des Screening-Tools geschult. Insgesamt ist daher eine geringe Rate an falsch-negativ

ermittelten Ergebnissen anzunehmen. Das Delir-Screening erfolgte jedoch nur direkt postoperativ und anschließend zweimal täglich. Entsprechend der aktuellen Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ von 2015 sollte aufgrund der Fluktuation des Delirs das Delir-Screening allerdings alle 8 Stunden erfolgen [23]. In den visitenfreien Zeiträumen kann es deshalb zur Ausbildung von Delirsymptomen gekommen sein, welche nicht erfasst wurden. Um eine Unterdetektion des Delirs zu vermeiden, könnte ähnlich wie in der Untersuchung von Hokuto et al. das postoperative Delir zusätzlich zu dem ausgewiesenen Goldstandard als jede postoperative Bewusstseins- oder Verhaltensstörung definiert werden [51].

Aktuell stehen eine Vielzahl von verschiedensten Delir-Screening-Tools zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Eigenschaften unterscheiden und verschiedene Ergebnisse bezüglich Sensitivität und Spezifität aufweisen [18-21]. Je nachdem welcher Anwender welches Screening-Tool wie häufig nutzt und welches Patientenkontext untersucht wird, können so unterschiedliche Delirinzidenzen ermittelt werden. Dadurch ergibt sich auch das Problem der eingeschränkten Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien. Es stellt sich daher die Frage, wie die Ergebnisse einzelner Studien sinnvoll gegenübergestellt und bewertet werden können.

Insgesamt ist das postoperative Delir keine einfach zu stellende Diagnose. Umso wichtiger ist es daher, das klinische Personal fortwährend zu schulen und eine Unterdetektion im Klinikalltag zu vermeiden. Nur so kann eine zügige und effiziente Therapie erfolgen und der postoperative Verlauf des Patienten optimiert werden.

LiMAX-Test

Die bisherigen Resultate der Arbeitsgruppe von Stockmann et al. lassen ein großes klinisches Potenzial des LiMAX-Tests vermuten [70, 76, 77, 111, 112]. Zum einen konnte seine Zuverlässigkeit sowohl durch eine hohe Sensitivität und Spezifität als auch eine gute Reproduzierbarkeit gezeigt werden [70, 77]. Die Studienautoren demonstrierten für die Anwendung des LiMAX-Algorithmus eine signifikante Reduktion des postoperativen Leberversagens und der damit vergesellschafteten Mortalität [113]. Der LiMAX-Test kann demnach Risikopatienten sicher identifizieren und könnte in Kombination mit dem LiMAX-Algorithmus das Outcome bei Patienten mit Leberteilresektion weiter optimieren. Anwendung findet der LiMAX-Test außerdem in der Transplantationschirurgie. Die Studienautoren konnten unter anderem zeigen, dass sich der LiMAX-Wert als Prognoseparameter für die 6-Monats-Mortalität bei Kandidaten für eine

Lebertransplantation eignet [114]. In weiteren Studien wurde deutlich, dass der LiMAX-Wert mit der Krankheitsschwere bei Patienten mit Leberzirrhose korreliert und sowohl zur Diagnostik als auch als Prognosemarker beim akuten Leberversagen eingesetzt werden kann [115-117]. Zusätzlich kann der LiMAX-Test zur Diagnostik und Überwachung der durch eine Chemotherapie induzierten Lebererkrankung und der in Verbindung mit einer Sepsis auftretenden Leberdysfunktion genutzt werden [94, 118, 119]. In einer weiteren Studie am Universitätsklinikum Aachen wurde die Leberfunktion nach bariatrischen Eingriffen mit Hilfe des LiMAX-Tests untersucht. Es konnte eine Korrelation des LiMAX-Werts mit dem Nonalcoholic fatty liver disease Activity Score demonstriert werden [120]. Weitere Einsatzmöglichkeiten sind Gegenstand aktueller Forschung.

Trotz der oben genannten Forschungsergebnisse muss jedoch auch betont werden, dass die Untersuchungen zur Anwendung des LiMAX-Tests bisher fast ausschließlich durch die „Workgroup for the liver“ von Stockmann et al. vorgenommen wurden. Als Routinetest bei hepatologischen Erkrankungen wird der Test noch nicht regelhaft genutzt. Laut Angabe des Herstellers Humedics GmbH ist der LiMAX-Test seit 2018 in Deutschland, Österreich und dem Vereinigten Königreich Großbritannien kommerziell erhältlich und findet Anwendung in über 30 Kliniken [121].

Außerdem ist der Untersuchungsaufwand insgesamt relativ hoch. Die Untersuchung muss von speziell geschultem Personal durchgeführt werden und jedem Anwender muss ein geeignetes Analysegerät sowie die ^{13}C -Methacetin-Lösung zur Verfügung stehen. Zum anderen handelt es sich bei dem LiMAX-Test um eine unangenehme Untersuchung für den Patienten. Dieser muss hierfür eine Nahrungskarenz von mindestens 3 Stunden einhalten, ca. eine Stunde lang eine Maske fest auf seinem Gesicht tragen und ein Medikament über einen venösen Zugang erhalten. Eine gute Compliance seitens des Patienten ist eine Grundvoraussetzung. Demnach ist der LiMAX-Test mit einem großen Personal-, Zeit- und somit sicherlich auch Kostenaufwand verbunden.

Es stellt sich die Frage, bei welchen Patienten und welchen Krankheitsbildern der LiMAX-Test zukünftig empfohlen wird und wann zum Beispiel der Einsatz konventioneller Laborparameter zur Überwachung der Leberfunktion ausreichend ist. In der Konsultationsfassung der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ von Februar 2021 wird die Anwendung des LiMAX-Tests bisher zur perioperativen Planung bei Patienten mit bekanntem Leberparenchymschaden empfohlen [122].

4.8 Ausblick

Diese Arbeit untersuchte erstmals einen möglichen Zusammenhang zwischen der POLF, ermittelt durch den LiMAX-Test, und der Inzidenz des postoperativen Delirs. Eine Assoziation konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Aufgrund der multifaktoriellen Genese des Delirs und der vielfältigen Funktionen der Leber sollte ein möglicher Zusammenhang in prospektiven und randomisierten klinischen Studien mit einer größeren Fallzahl weiter analysiert werden.

Bei leberteilresezierten Patienten konnte mit einer Delirinzidenz von 21,1 % gezeigt werden, dass es sich bei dem Delir um eine häufige Komplikation handelt. Die hohe Inzidenz betont die Notwendigkeit für ein reliables und regelmäßig durchgeführtes Delir-Screening. Ferner wird der Bedarf für die Identifizierung von Risikofaktoren und die Durchführung von Präventionsmaßnahmen abermals verdeutlicht. Die Implementierung von standardisierten und evidenzbasierten Präventions-, Screening- und Behandlungskonzepten sollte daher unbedingt weiterverfolgt werden. Diese Untersuchung identifizierte erneut das Alter als eigenständigen Risikofaktor für das postoperative Delir. Ein besonderer Fokus sollte daher vor allem auf die Gruppe der geriatrischen Patienten gerichtet werden [3].

Literaturverzeichnis

1. Lipowski, Z.J., *Delirium (acute confusional states)*. *Jama*, 1987. **258**(13): p. 1789-92.
2. Scholz, A.F., Oldroyd, C., McCarthy, K., Quinn, T.J., and Hewitt, J., *Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery*. *Br J Surg.*, 2015.
3. Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R.D., Audisio, R., Borozdina, A., Cherubini, A., Jones, C., Kehlet, H., MacLulich, A., Radtke, F., Riese, F., Slooter, A.J., Veyckemans, F., Kramer, S., Neuner, B., Weiss, B., and Spies, C.D., *European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium*. *Eur J Anaesthesiol*, 2017. **34**(4): p. 192-214.
4. Ely, E.W., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R.P., and Dittus, R., *Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)*. *Jama*, 2001. **286**(21): p. 2703-10.
5. Zhang, Z., Pan, L., and Ni, H., *Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis*. *Gen Hosp Psychiatry.*, 2013. **35**(2): p. 105-11.
6. Salluh, J.I., Soares, M., Teles, J.M., Ceraso, D., Raimondi, N., Nava, V.S., Blasquez, P., Ugarte, S., Ibanez-Guzman, C., Centeno, J.V., Laca, M., Grecco, G., Jimenez, E., Arias-Rivera, S., Duenas, C., and Rocha, M.G., *Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study*. *Crit Care.*, 2010. **14**(6): p. R210.
7. Pisani, M.A., Kong, S.Y., Kasl, S.V., Murphy, T.E., Araujo, K.L., and Van Ness, P.H., *Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population*. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2009. **180**(11): p. 1092-7.
8. Raats, J.W., van Eijnsden, W.A., Crolla, R.M., Steyerberg, E.W., and van der Laan, L., *Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients*. *PLoS One.*, 2015. **10**(8): p. e0136071.
9. McCusker, J., Cole, M., Dendukuri, N., Belzile, E., and Primeau, F., *Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study*. *CMAJ.*, 2001. **165**(5): p. 575-83.
10. Girard, T.D., Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Thompson, J.L., Shintani, A.K., Gordon, S.M., Canonico, A.E., Dittus, R.S., Bernard, G.R., and Ely, E.W., *Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness*. *Crit Care Med.*, 2010. **38**(7): p. 1513-20.
11. Wacker, P., Nunes, P.V., Cabrita, H., and Forlenza, O.V., *Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia*. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 2006. **21**(4): p. 221-7.

12. Fong, T.G., Jones, R.N., Shi, P., Marcantonio, E.R., Yap, L., Rudolph, J.L., Yang, F.M., Kiely, D.K., and Inouye, S.K., *Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease*. *Neurology*, 2009. **72**(18): p. 1570-5.
13. *Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders, Forth Edition*. Washington, DC. American Psychiatric Association, 1994.
14. *ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Diagnostic criteria for research*. Geneva. World Health Organization, 1993.
15. Peterson, J.F., Pun, B.T., Dittus, R.S., Thomason, J.W., Jackson, J.C., Shintani, A.K., and Ely, E.W., *Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients*. *J Am Geriatr Soc.*, 2006. **54**(3): p. 479-84.
16. Pandharipande, P., Cotton, B.A., Shintani, A., Thompson, J., Costabile, S., Truman Pun, B., Dittus, R., and Ely, E.W., *Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients*. *Intensive Care Med.*, 2007. **33**(10): p. 1726-31.
17. Robinson, T.N., Raeburn, C.D., Tran, Z.V., Brenner, L.A., and Moss, M., *Motor subtypes of postoperative delirium in older adults*. *Arch Surg*, 2011. **146**(3): p. 295-300.
18. Devlin, J.W., Brummel, N.E., and Al-Qadheeb, N.S., *Optimising the recognition of delirium in the intensive care unit*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*, 2012. **26**(3): p. 385-93.
19. Luetz, A., Heymann, A., Radtke, F.M., Chenitir, C., Neuhaus, U., Nachtigall, I., von Dossow, V., Marz, S., Eggers, V., Heinz, A., Wernecke, K.D., and Spies, C.D., *Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use?* *Crit Care Med.*, 2010. **38**(2): p. 409-18.
20. De, J. and Wand, A.P., *Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients*. *Gerontologist.*, 2015. **55**(6): p. 1079-99.
21. Neto, A.S., Nassar, A.P., Jr., Cardoso, S.O., Manetta, J.A., Pereira, V.G., Esposito, D.C., Damasceno, M.C., and Slooter, A.J., *Delirium screening in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med.*, 2012. **40**(6): p. 1946-51.
22. Luetz, A., Weiss, B., Held, H., and Spies, C.D., *Delirium in the intensive care unit: Overview for nurses and physicians*. *Med Klin Intensivmed Notfmed.*, 2012. **107**(4): p. 289-97.
23. *S3-Leitlinie 001/012 - Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin*. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2015.
24. Hshieh, T.T., Fong, T.G., Marcantonio, E.R., and Inouye, S.K., *Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 2008. **63**(7): p. 764-72.

25. Plaschke, K., Fichtenkamm, P., Schramm, C., Hauth, S., Martin, E., Verch, M., Karck, M., and Kopitz, J., *Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6*. Intensive Care Med., 2010. **36**(12): p. 2081-9.
26. Flacker, J.M. and Lipsitz, L.A., *Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci., 1999. **54**(6): p. B239-46.
27. Fong, T.G., Tulebaev, S.R., and Inouye, S.K., *Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment*. Nat Rev Neurol., 2009. **5**(4): p. 210-20.
28. Schmitt, T.K. and Pajonk, F.G., *Postoperative delirium in the critically ill*. Anaesthesist., 2008. **57**(4): p. 403-29.
29. Theuerkauf, N. and Guenther, U., *Delirium on the ICU: clinical impact, diagnostic workup, and therapy*. Med Klin Intensivmed Notfmed., 2014. **109**(2): p. 129-36.
30. Inouye, S.K., *Delirium in older persons*. N Engl J Med., 2006. **354**(11): p. 1157-65.
31. Rudolph, J.L., Ramlawi, B., Kuchel, G.A., McElhaney, J.E., Xie, D., Sellke, F.W., Khabbaz, K., Levkoff, S.E., and Marcantonio, E.R., *Chemokines are associated with delirium after cardiac surgery*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci., 2008. **63**(2): p. 184-9.
32. Tracey, K.J., *The inflammatory reflex*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 853-9.
33. Melcangi, R.C. and Panzica, G., *Steroids and the nervous system. Introduction*. Ann N Y Acad Sci., 2003. **1007**: p. 1-5.
34. Kudoh, A., Takase, H., Katagai, H., and Takazawa, T., *Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion*. Neuroimmunomodulation, 2005. **12**(1): p. 60-6.
35. McIntosh, T.K., Bush, H.L., Yeston, N.S., Grasberger, R., Palter, M., Aun, F., and Egdahl, R.H., *Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: a preliminary report*. Psychoneuroendocrinology, 1985. **10**(3): p. 303-13.
36. Kazmierski, J., Banys, A., Latek, J., Bourke, J., and Jaszewski, R., *Cortisol levels and neuropsychiatric diagnosis as markers of postoperative delirium: a prospective cohort study*. Crit Care., 2013. **17**(2): p. R38.
37. Belanoff, J.K., Gross, K., Yager, A., and Schatzberg, A.F., *Corticosteroids and cognition*. J Psychiatr Res., 2001. **35**(3): p. 127-45.
38. Dunn, A.J., *Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry*. Clin Neurosci Res., 2006. **6**(1-2): p. 52-68.
39. Trzepacz, P.T., *Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine*. Semin Clin Neuropsychiatry., 2000. **5**(2): p. 132-48.
40. Gaudreau, J.D. and Gagnon, P., *Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus*. Med Hypotheses., 2005. **64**(3): p. 471-5.

41. Hilger E., F.P., *Pathophysiologische Korrelate deliranter Syndrome*. J Neurol Neurochir Psychiatr, 2002. **3**(3): p. 32-40.
42. Inouye, S.K., Bogardus, S.T., Jr., Charpentier, P.A., Leo-Summers, L., Acampora, D., Holford, T.R., and Cooney, L.M., Jr., *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients*. N Engl J Med., 1999. **340**(9): p. 669-76.
43. Marcantonio, E.R., Flacker, J.M., Wright, R.J., and Resnick, N.M., *Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial*. J Am Geriatr Soc., 2001. **49**(5): p. 516-22.
44. Heymann, A. and Spies, C., *Postoperative delirium and cognitive deficit. Prevention and therapy*. AINS, 2010. **45**(2): p. 112-6.
45. Inouye, S.K. and Charpentier, P.A., *Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability*. Jama, 1996. **275**(11): p. 852-7.
46. Van Rompaey, B., Elseviers, M.M., Schuurmans, M.J., Shortridge-Baggett, L.M., Truijen, S., and Bossaert, L., *Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study*. Crit Care, 2009. **13**(3): p. R77.
47. Siddiqi, N., Stockdale, R., Britton, A.M., and Holmes, J., *Interventions for preventing delirium in hospitalised patients*. Cochrane Database Syst Rev., 2007(2): p. Cd005563.
48. Zhang, H., Lu, Y., Liu, M., Zou, Z., Wang, L., Xu, F.Y., and Shi, X.Y., *Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Crit Care, 2013. **17**(2): p. R47.
49. Aizawa, K., Kanai, T., Saikawa, Y., Takabayashi, T., Kawano, Y., Miyazawa, N., and Yamamoto, T., *A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery*. Surg Today., 2002. **32**(4): p. 310-4.
50. Orena, E.F., King, A.B., and Hughes, C.G., *The role of anesthesia in the prevention of postoperative delirium: a systematic review*. Minerva Anesthesiol., 2016.
51. Hokuto, D., Nomi, T., Yoshikawa, T., Matsuo, Y., Kamitani, N., and Sho, M., *Preventative effects of ramelteon against postoperative delirium after elective liver resection*. PLoS One, 2020. **15**(11): p. e0241673.
52. Baranyi, A. and Rothenhausler, H.B., *The impact of intra- and postoperative albumin levels as a biomarker of delirium after cardiopulmonary bypass: results of an exploratory study*. Psychiatry Res., 2012. **200**(2-3): p. 957-63.
53. Hasegawa, T., Saito, I., Takeda, D., Iwata, E., Yonezawa, N., Kakei, Y., Sakakibara, A., Akashi, M., Minamikawa, T., and Komori, T., *Risk factors associated with postoperative delirium after surgery for oral cancer*. J Craniomaxillofac Surg., 2015. **43**(7): p. 1094-8.

54. Karas, P.L., Goh, S.L., and Dhital, K., *Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery?* *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*, 2015. **21**(6): p. 777-86.
55. Shi, C., Yang, C., Gao, R., and Yuan, W., *Risk Factors for Delirium After Spinal Surgery: A Meta-Analysis.* *World Neurosurg.*, 2015. **84**(5): p. 1466-72.
56. Guo, Y., Jia, P., Zhang, J., Wang, X., Jiang, H., and Jiang, W., *Prevalence and risk factors of postoperative delirium in elderly hip fracture patients.* *J Int Med Res.*, 2016.
57. Ladep, N.G., Khan, S.A., Crossey, M.M., Thillainayagam, A.V., Taylor-Robinson, S.D., and Toledano, M.B., *Incidence and mortality of primary liver cancer in England and Wales: changing patterns and ethnic variations.* *World J Gastroenterol.*, 2014. **20**(6): p. 1544-53.
58. Thomas, L., *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* 2012, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main. p. 1203-1206.
59. Yoshimura, Y., Kubo, S., Shirata, K., Hirohashi, K., Tanaka, H., Shuto, T., Takemura, S., and Kinoshita, H., *Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma.* *World J Surg.*, 2004. **28**(10): p. 982-6.
60. Sanyal, A.J., Zakim, D., Boyer, T.D., and Manns, M.P., *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease.* 2012, Saunders: Philadelphia, PA. p. 3-19.
61. Henne-Bruns, D. and Barth, E., *Duale Reihe Chirurgie.* 2012, Thieme: Stuttgart, Germany. p. 460-485.
62. Koch, A., Streetz, K., Tischendorf, J., Trautwein, C., and Tacke, F., *Abnormal liver function tests in the intensive care unit.* *Med Klin Intensivmed Notfmed.*, 2013. **108**(7): p. 599-608.
63. Clavien, P.A., Petrowsky, H., DeOliveira, M.L., and Graf, R., *Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation.* *N Engl J Med.*, 2007. **356**(15): p. 1545-59.
64. Rahbari, N.N., Garden, O.J., Padbury, R., Brooke-Smith, M., Crawford, M., Adam, R., Koch, M., Makuuchi, M., Dematteo, R.P., Christophi, C., Banting, S., Usatoff, V., Nagino, M., Maddern, G., Hugh, T.J., Vauthey, J.N., Greig, P., Rees, M., Yokoyama, Y., Fan, S.T., Nimura, Y., Figueras, J., Capussotti, L., Buchler, M.W., and Weitz, J., *Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS).* *Surgery*, 2011. **149**(5): p. 713-24.
65. van den Broek, M.A., Olde Damink, S.W., Dejong, C.H., Lang, H., Malago, M., Jalan, R., and Saner, F.H., *Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment.* *Liver Inter.*, 2008. **28**(6): p. 767-80.

66. Helling, T.S., *Liver failure following partial hepatectomy*. HPB, 2006. **8**(3): p. 165-74.
67. Targher, G. and Byrne, C.D., *Circulating Markers of Liver Function and Cardiovascular Disease Risk*. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2015. **35**(11): p. 2290-6.
68. Radcke, S., Dillon, J.F., and Murray, A.L., *A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes*. Eur J Gastroenterol Hepatol., 2015. **27**(1): p. 1-7.
69. Hoekstra, L.T., de Graaf, W., Nibourg, G.A., Heger, M., Bennink, R.J., Stieger, B., and van Gulik, T.M., *Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review*. Ann Surg., 2013. **257**(1): p. 27-36.
70. Stockmann, M., Lock, J.F., Riecke, B., Heyne, K., Martus, P., Fricke, M., Lehmann, S., Niehues, S.M., Schwabe, M., Lemke, A.J., and Neuhaus, P., *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity*. Ann Surg., 2009. **250**(1): p. 119-25.
71. Mullin, E.J., Metcalfe, M.S., and Maddern, G.J., *How much liver resection is too much?* Am J Surg., 2005. **190**(1): p. 87-97.
72. Geisel, D., Ludemann, L., Hamm, B., and Denecke, T., *Imaging-Based Liver Function Tests - Past, Present and Future*. Rofo, 2015. **187**(10): p. 863-71.
73. Kanzler, S., Teufel, A., and Galle, P.R., *Liver function test to predict hepatic failure after liver resection - expensive and without clinical relevance?* Zentralbl Chir., 2007. **132**(4): p. 267-73.
74. Ge, P.-L., Du, S.-D., and Mao, Y.-L., *Advances in preoperative assessment of liver function*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int., 2014. **13**(4): p. 361-370.
75. Morris-Stiff, G., Gomez, D., and Prasad, R., *Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon*. J Gastrointest Surg., 2009. **13**(2): p. 374-85.
76. Stockmann, M., Lock, J.F., Malinowski, M., Niehues, S.M., Seehofer, D., and Neuhaus, P., *The LiMAX test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery*. HPB, 2010. **12**(2): p. 139-46.
77. Jara, M., Bednarsch, J., Valle, E., Lock, J.F., Malinowski, M., Schulz, A., Seehofer, D., Jung, T., and Stockmann, M., *Reliable assessment of liver function using LiMAX*. J Surg Res., 2015. **193**(1): p. 184-9.
78. Pfaffenbach, B., Gotze, O., Szymanski, C., Hagemann, D., and Adamek, R.J., *The ¹³C-methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis*. Dtsch Med Wochenschr., 1998. **123**(49): p. 1467-71.
79. Braden, B., Lembcke, B., Kuker, W., and Caspary, W.F., *¹³C-breath tests: current state of the art and future directions*. Dig Liver Dis., 2007. **39**(9): p. 795-805.

80. Lock, J.F., Malinowski, M., Seehofer, D., Hoppe, S., Rohl, R.I., Niehues, S.M., Neuhaus, P., and Stockmann, M., *Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity*. Langenbecks Arch Surg., 2012. **397**(8): p. 1297-304.
81. Lock, J.F., Schwabauer, E., Martus, P., Videv, N., Pratschke, J., Malinowski, M., Neuhaus, P., and Stockmann, M., *Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation*. Liver Transpl., 2010. **16**(2): p. 172-80.
82. Spies, C.D., Knaak, C., Mertens, M., Brockhaus, W.R., Shadenok, A., Wiebach, J., Kunzmann, K., Feldheiser, A., Pratschke, J., Müller, O., Kipping, V., Fabian, M., Abels, W., Borchers, F., Akyüz, L., Ely, E.W., Wernecke, K.D., Menon, D.K., and Piper, S.K., *Physostigmine for prevention of postoperative delirium and long-term cognitive dysfunction in liver surgery: A double-blinded randomised controlled trial*. Eur J Anaesthesiol, 2021.
83. Spies, C.D., Kastrup, M., Kerner, T., Melzer-Gartzke, C., Zielke, H., and Kox, W.J., *SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie - Alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik*. 2013, Thieme: Stuttgart, Deutschland. p. 146-148.
84. Dindo, D., Demartines, N., and Clavien, P.A., *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg., 2004. **240**(2): p. 205-13.
85. Brunner, E., Domhof, S., Langer, F., *Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments*. Wiley & Sons, 2002.
86. Inouye, S.K., Westendorp, R.G., and Saczynski, J.S., *Delirium in elderly people*. Lancet., 2014. **383**(9920): p. 911-22.
87. Schönfeld, I. and Kraywinkel, K., *Epidemiologie des hepatozellulären Karzinoms in Deutschland*. Der Onkologe, 2018. **24**(9): p. 653-658.
88. Spolverato, G., Ejaz, A., Kim, Y., Hall, B.L., Bilimoria, K., Cohen, M., Ko, C., Pitt, H., and Pawlik, T.M., *Patterns of care among patients undergoing hepatic resection: a query of the National Surgical Quality Improvement Program-targeted hepatectomy database*. J Surg Res., 2015. **196**(2): p. 221-8.
89. Kingham, T.P., Correa-Gallego, C., D'Angelica, M.I., Gonen, M., DeMatteo, R.P., Fong, Y., Allen, P.J., Blumgart, L.H., and Jarnagin, W.R., *Hepatic parenchymal preservation surgery: decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy*. J Am Coll Surg., 2015. **220**(4): p. 471-9.
90. Neeff, H., Makowiec, F., Harder, J., Gump, V., Klock, A., Thimme, R., Drognitz, O., and Hopt, U.T., *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma - results and analysis of the current literature*. Zentralbl Chir., 2009. **134**(2): p. 127-35.
91. Jarnagin, W.R., Gonen, M., Fong, Y., DeMatteo, R.P., Ben-Porat, L., Little, S., Corvera, C., Weber, S., and Blumgart, L.H., *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg., 2002. **236**(4): p. 397-406.

92. Jaeschke, H., *Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol., 2003. **284**(1): p. G15-26.
93. Yagi, S., Hirata, M., Miyachi, Y., and Uemoto, S., *Liver Regeneration after Hepatectomy and Partial Liver Transplantation*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(21).
94. Kaffarnik, M.F., Lock, J.F., Vetter, H., Ahmadi, N., Lojewski, C., Malinowski, M., Neuhaus, P., and Stockmann, M., *Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test*. Crit Care., 2013. **17**(5): p. R259.
95. Veiga, D., Luis, C., Parente, D., and Abelha, F., *Outcome after hepatectomy-delirium as an independent predictor for mortality*. BMC Anesthesiol., 2013. **13**: p. 4.
96. Chen, Y.L., Lin, H.C., Lin, K.H., Lin, L.S., Hsieh, C.E., Ko, C.J., Hung, Y.J., and Lin, P.Y., *Low hemoglobin level is associated with the development of delirium after hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients*. PLoS One., 2015. **10**(3): p. e0119199.
97. Kaibori, M., Matsui, K., Ishizaki, M., Saito, T., Kitade, H., Matsui, Y., and Kwon, A.H., *Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the elderly*. J Surg Oncol., 2009. **99**(3): p. 154-60.
98. Behrends, M., DePalma, G., Sands, L., and Leung, J., *Association between intraoperative blood transfusions and early postoperative delirium in older adults*. J Am Geriatr Soc., 2013. **61**(3): p. 365-70.
99. Ceriana, P., Fanfulla, F., Mazzacane, F., Santoro, C., and Nava, S., *Delirium in patients admitted to a step-down unit: analysis of incidence and risk factors*. J Crit Care., 2010. **25**(1): p. 136-43.
100. Yang, Y., Zhao, X., Dong, T., Yang, Z., Zhang, Q., and Zhang, Y., *Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis*. Aging Clin Exp Res., 2016.
101. Robinson, T.N., Raeburn, C.D., Tran, Z.V., Angles, E.M., Brenner, L.A., and Moss, M., *Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes*. Ann Surg., 2009. **249**(1): p. 173-8.
102. O'Keeffe, S.T. and Ni Chonchubhair, A., *Postoperative delirium in the elderly*. Br J Anaesth., 1994. **73**(5): p. 673-87.
103. van der Mast, R.C., *Pathophysiology of delirium*. J Geriatr Psychiatry Neurol., 1998. **11**(3): p. 138-45.
104. Trzepacz, P.T., Bourne, R., and Zhang, S., *Designing clinical trials for the treatment of delirium*. J Psychosom Res., 2008. **65**(3): p. 299-307.
105. Postlewait, L.M., Squires, M.H., Kooby, D.A., Weber, S.M., Scoggins, C.R., Cardona, K., Cho, C.S., Martin, R.C., Winslow, E.R., and Maithel, S.K., *A multi-*

- institutional analysis of 429 patients undergoing major hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: The impact of concomitant bile duct resection on survival.* J Surg Oncol., 2015. **112**(5): p. 524-8.
106. Etra, J.W., Squires, M.H., 3rd, Fisher, S.B., Rutz, D.R., Martin, B.M., Kooby, D.A., Cardona, K., Sarmiento, J.M., Staley, C.A., 3rd, Maithel, S.K., and Russell, M.C., *Early identification of patients at increased risk for hepatic insufficiency, complications and mortality after major hepatectomy.* HPB., 2014. **16**(10): p. 875-83.
 107. Mullen, J.T., Ribero, D., Reddy, S.K., Donadon, M., Zorzi, D., Gautam, S., Abdalla, E.K., Curley, S.A., Capussotti, L., Clary, B.M., and Vauthey, J.N., *Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy.* J Am Coll Surg., 2007. **204**(5): p. 854-62.
 108. Schiergens, T.S., Dorsch, M., Mittermeier, L., Brand, K., Kuchenhoff, H., Lee, S.M., Feng, H., Jauch, K.W., Werner, J., and Thasler, W.E., *Thirty-day mortality leads to underestimation of postoperative death after liver resection: A novel method to define the acute postoperative period.* Surgery, 2015. **158**(6): p. 1530-7.
 109. Seyama, Y., Kubota, K., Sano, K., Noie, T., Takayama, T., Kosuge, T., and Makuuchi, M., *Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate.* Ann Surg., 2003. **238**(1): p. 73-83.
 110. Goudzwaard, J.A., de Ronde-Tillmans, M., de Jager, T.A.J., Lenzen, M.J., Nuis, R.J., van Mieghem, N.M., Daemen, J., de Jaegere, P.P.T., and Mattace-Raso, F.U.S., *Incidence, determinants and consequences of delirium in older patients after transcatheter aortic valve implantation.* Age Ageing, 2020. **49**(3): p. 389-394.
 111. Jara, M., Bednarsch, J., Lock, J.F., Malinowski, M., Schulz, A., Seehofer, D., and Stockmann, M., *Enhancing safety in liver surgery using a new diagnostic tool for evaluation of actual liver function capacity - The LiMAx test.* Dtsch Med Wochenschr., 2014. **139**(8): p. 387-91.
 112. Stockmann, M. and Lock, J.F., *How far is the development of 13C-liver-function breath tests?* Dig Dis Sci., 2013. **58**(6): p. 1804-5.
 113. Jara, M., Reese, T., Malinowski, M., Valle, E., Seehofer, D., Puhl, G., Neuhaus, P., Pratschke, J., and Stockmann, M., *Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments.* HPB, 2015. **17**(7): p. 651-8.
 114. Jara, M., Malinowski, M., Luttgert, K., Schott, E., Neuhaus, P., and Stockmann, M., *Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the LiMAx test.* Transplant international, 2015. **28**(1): p. 52-8.
 115. Malinowski, M., Jara, M., Luttgert, K., Orr, J., Lock, J.F., Schott, E., and Stockmann, M., *Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity*

- of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAx test.* Dig Dis Sci., 2014. **59**(12): p. 2983-91.
116. Lock, J.F., Kotobi, A.N., Malinowski, M., Schulz, A., Jara, M., Neuhaus, P., and Stockmann, M., *Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAx test.* Ann Hepatol., 2013. **12**(4): p. 556-62.
 117. Dziudzio, T., Öllinger, R., Schöning, W., Rothkäppel, A., Nikolov, R., Juraszek, A., Ritschl, P.V., Stockmann, M., Pratschke, J., and Jara, M., *Validation of a new prognostic model to predict short and medium-term survival in patients with liver cirrhosis.* BMC Gastroenterol, 2020. **20**(1): p. 265.
 118. Bednarsch, J., Jara, M., Lock, J.F., Malinowski, M., Pratschke, J., and Stockmann, M., *Noninvasive diagnosis of chemotherapy induced liver injury by LiMAx test - two case reports and a review of the literature.* BMC Res Notes., 2015. **8**: p. 99.
 119. Jara, M., Bednarsch, J., Malinowski, M., Pratschke, J., and Stockmann, M., *Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function - an analysis of impact and functional recovery using the LiMAx test.* Langenbecks Arch Surg., 2015.
 120. Alizai, P.H., Wendl, J., Roeth, A.A., Klink, C.D., Luedde, T., Steinhoff, I., Neumann, U.P., Schmeding, M., and Ulmer, F., *Functional Liver Recovery After Bariatric Surgery - a Prospective Cohort Study with the LiMAx Test.* Obes Surg., 2015. **25**(11): p. 2047-53.
 121. *The LiMAx® liver capacity test is now commercially available in Germany, Austria and the UK.* Humedics GmbH 2018; Available from: <https://www.humedics.eu/en/press-release/the-limax-liver-capacity-test-is-now-commercially-available-in-germany-austria-and-the-uk.html>.
 122. *Konsultationsfassung S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome.* Leitlinienprogramm Onkologie 2021; Available from: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hepatozellulaeres-karzinom-hcc/>.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Nathalie Winkler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Inzidenz des postoperativen Delirs bei leberteilresezierten Patienten in Assoziation zur postoperativen Leberfunktion ermittelt durch den LiMAX-Test“ 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. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Zuerst möchte mich bei Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Überlassung des Themas sowie für ihre fachliche Expertise, die hervorragende Unterstützung und die kontinuierliche Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemen bedanken. Weiterhin danke ich ihr für die Chance, die sie mir mit der Teilnahme als Doktorandin in der PHYDELIO-Studie gegeben hat und ich danke ihr für die vielen kostbaren Erfahrungen, die ich in ihrem engagierten wissenschaftlichen Team machen konnte.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Alexander Lavinius Ungur für seine stetige Unterstützung, die vielen Ratschläge und wertvolle Kritik. PD Dr. med. Aarne Feldheiser danke ich für die Einarbeitung in das Programm R Statistics und für sein zur Verfügung gestelltes Skript. Ohne eure fortwährende Geduld, Zeit und motivierenden Worte wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Außerdem bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Martin Stockmann und dem gesamten Team der „Workgroup for the liver“ aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin für die anregende Kooperation.

Ein weiterer Dank gilt Dr. rer. nat. Konrad Neumann vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin für seine aufmerksame Unterstützung als statistischer Berater. Ich möchte mich auch bei Frau Dr. rer. medic. Kathrin Scholtz bedanken, auf deren Wissen als Klinische Monitorin der PHYDELIO-Studie ich mich stets verlassen konnte. Des Weiteren danke ich allen Prüfarzten und Doktoranden der PHYDELIO-Studie für die gelungene Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung sowie dem gesamten am CVK tätigen pflegerischen und ärztlichen Personal.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen Patienten, die sich trotz schwerer Erkrankung zu der Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben.

Zuletzt danke ich meinem Mann Philipp sowie meinen Schwiegereltern Maria und Burkhard für die immerwährende Unterstützung und Motivation in allen Lebenslagen.