

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

DISSERTATION

**Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf das
postoperative Delir**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maryam Kurpanik

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Teilergebnisse der hier vorliegenden Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens in folgenden Originalarbeiten publiziert:

1. Windmann V, Spies C, Knaak C, Wollersheim T, Piper SK, Vorderwülbecke G, **Kurpanik M**, Kuenz S, Lachmann G; BLOCOG Consortium

„Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium“

Minerva Anesthesiologica 2019 Nov; 85(11):1201-1210. doi: 10.23736/S0375-9393.19.13748-0

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Vowort..... | 2 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 5 |
| Tabellenverzeichnis..... | 6 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 7 |
| Abstract..... | 9 |
| 1. Einleitung..... | 13 |
| 1.1 Das postoperative Delir..... | 13 |
| 1.2 Die intraoperative glykämische Dysregulation..... | 14 |
| 1.3 Einfluss der intraoperativen Glukosespiegel auf das postoperative Delir..... | 18 |
| 1.4 Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern..... | 19 |
| 1.5 Zielsetzung der Arbeit..... | 20 |
| 2. Patienten und Methoden..... | 21 |
| 2.1 Studiendesign..... | 21 |
| 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien..... | 21 |
| 2.3 Erhebung der Patientendaten..... | 22 |
| 2.4 Perioperative Messung und Datenerhebung..... | 23 |
| 2.5 Postoperatives Delirscreening..... | 24 |
| 2.6 Statistische Analyse..... | 27 |
| 3. Ergebnisse..... | 29 |
| 3.1 Demografie und Patientencharakteristika..... | 29 |
| 3.2 Intraoperative Parameter..... | 31 |
| 3.3 Postoperativer Verlauf..... | 32 |
| 3.4 Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf die postoperative Delir-Inzidenz..... | 33 |
| 3.5 Einfluss der intraoperativen Glukosespiegel auf die postoperative Delir-Inzidenz..... | 35 |
| 3.5.1 Subgruppenanalyse zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern... | 38 |
| 4. Diskussion..... | 44 |
| 4.1 Hauptergebnisse..... | 44 |
| 4.2 Vergleich mit anderen Studien..... | 44 |
| 4.3 Einfluss der intraoperativen Glukosekonzentrationen auf die postoperative Delir-Inzidenz..... | 46 |
| 4.4 Einfluss der intraoperativen Hyperglykämie bei Nicht-Diabetikern auf die postoperative Delir-Inzidenz..... | 47 |
| 4.5 Zusammenhang zwischen postoperativem Delir und Outcome..... | 47 |

| | | |
|-----|--|----|
| 4.6 | Risikofaktoren für ein postoperatives Delir..... | 48 |
| 4.7 | Limitationen..... | 50 |
| 4.8 | Ausblick..... | 51 |
| 5. | Literaturverzeichnis..... | 52 |
| 6. | Eidesstattliche Versicherung..... | 58 |
| 7. | Lebenslauf..... | 60 |
| 8. | Publikationsliste..... | 61 |
| 9. | Danksagung..... | 62 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Untersuchungsverlauf bis zum 7. postoperativen Tag..... | 22 |
| Abbildung 2: DSM-5 Kriterien..... | 25 |
| Abbildung 3: Einschlussbaum..... | 29 |
| Abbildung 4: Darstellung der intraoperativen Glukosevariabilität für die gesamte Patientenzahl im Hinblick auf das POD..... | 34 |
| Abbildung 5: Darstellung der intraoperativen Glukosemaximumwerte für die gesamte Patientenzahl zwischen Patienten mit und ohne POD..... | 36 |
| Abbildung 6: Darstellung der intraoperativen Glukosevariabilität für Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf das POD..... | 38 |
| Abbildung 7: ROC-Kurve für Glukosevariabilität mit Cut-Off von 12,9 mg/dl der Nicht-Diabetiker mit POD..... | 39 |
| Abbildung 8: Darstellung der intraoperativen Glukosemaximumwerte für Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf das POD..... | 41 |
| Abbildung 9: ROC-Kurve für Glukosemaximum mit Cut-Off von 152 mg/dl. der Nicht-Diabetiker mit POD..... | 41 |
| Abbildung 10: Darstellung der intraoperativen Glukosemittelwerte für Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf das POD..... | 42 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Merkmale für CAM/CAM-ICU | 26 |
| Tabelle 2: Nu-DESC..... | 27 |
| Tabelle 3: Demographie und Baseline Charakteristik..... | 30 |
| Tabelle 4: Intraoperative Charakteristika..... | 32 |
| Tabelle 5: Krankenhausverweildauer und Letalität..... | 32 |
| Tabelle 6: POD-Rate in verschiedenen Patienten-Gruppen..... | 33 |
| Tabelle 7: Binär logistische Regression für POD..... | 35 |
| Tabelle 8: Intraoperative Glukoseauswertung für Patienten mit und ohne POD...36 | |
| Tabelle 9: Binär logistische Regression für Patienten mit POD..... | 37 |
| Tabelle 10: Intraoperative Glukoseauswertung bei Nicht-Diabetikern im Hinblick auf das POD..... | 40 |
| Tabelle 11: Der Diabetesstatus in Relation mit dem HbA1c-Wert..... | 43 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| ASA-Score | American Society of Anesthesiologists Score |
| AUC | Area under curve |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BioCog | Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly |
| BMI | Body-Mass-Index |
| bzw. | Beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CAM-ICU | Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit |
| CCI | Charlson-Comorbidity-Index |
| CRF | Case Report Form |
| DDS | Delirium Detection Scale |
| DM | Diabetes mellitus |
| DSM-5 | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| FFP | Fresh frozen plasma |
| GCS | Glasgow Coma Scale |
| GLI | glykämischer Labilitätsindex |
| ICD-10 | International Classification of Diseases |
| ICU | Intensive Care Unit |
| IDDM | insulinpflichtiger Diabetes mellitus |
| ITS | Intensivstation |
| KI | Konfidenzintervall |
| MAGE | mittlere Amplitude der glykämischen Exkursion |
| MMSE | Mini-Mental State Examination |
| MNA®-SF | Mini Nutritional Assessment-Short Form |
| NIDDM | nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus |
| Nu-DESC | Nursing Delirium Screening Scale |
| OR | Odds Ratio |
| POD | postoperatives Delir |
| RASS | Richmond Agitation Sedation Scale |
| RCT | randomisiert kontrollierte Studie (randomized controlled trial) |

| | |
|------|-----------------------------------|
| ROC | Receiver-Operating-Characteristic |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| TIVA | Totalintravenöse Anästhesie |
| vs. | versus |

Abstract

Background and Aim: Perioperative hyperglycemia has been associated with postoperative delirium (POD), worse clinical outcomes and increased hospital mortality. In addition, increased glucose variability has been associated with elevated risk of hospital mortality in critically ill patients in the intensive care unit (ICU). However, to date, little is known on the role of increased glucose variability in the perioperative setting. The aim of this study was, therefore, to investigate the influence of increased intraoperative glucose variability and POD incidence.

Methods: A total of 87 patients derived from the multi-center, prospective, observational BioCog study (EA2/092/14) was analyzed. Inclusion criteria were age ≥ 65 years, planned elective surgery of ≥ 60 minutes and the preoperative placement of an arterial catheter. The intraoperative glucose levels were measured at 20-minute intervals by arterial blood gas analyses. Glucose variability was calculated by standard deviation. The occurrence of POD was assessed immediately after surgery and twice daily until the seventh postoperative day. The POD was defined using the following five rating systems: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5) and/or Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) and/or Confusion Assessment Method (CAM) and/or Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and/or chart review.

Results: During the observation period, 41 patients (47.1%) developed POD. There were no significant differences between intraoperative glucose variability and patients with and without POD (POD versus (vs.) non-POD: mean SD 14.2 mg/dl (8.4 mg/dl–17.7 mg/dl) vs. mean SD 11.7 mg/dl (6.4 mg/dl–18.5 mg/dl), $p = 0.265$). In a multivariable logistic regression model, intraoperative glucose variability was not associated with the development of POD (OR (odds ratio) 1.0 (CI (Confidence interval) 95% 0.1, 1.1), $p = 0.498$). In a subgroup analyses of non-diabetic patients, a tendency to develop POD when showing elevated intraoperative glucose variability was found (POD vs. non-POD: mean SD 13.8 mg/dl (8.5 mg/dl–16.6 mg/dl) vs. 8.6 mg/dl (5.8 mg/dl–14.7 mg/dl), $p = 0.054$). In a multivariable logistic regression model, intraoperative hyperglycemia could be identified as a significant factor for the development of POD (OR 3.9 (CI 95% 1.1, 39.5), $p = 0.044$). Within non-diabetic patients, the relative duration of hyperglycemia ($p = 0.003$) and the glucose maximum ($p = 0.019$) were also significantly higher in patient with POD.

Conclusion: Intraoperative glucose variability was not associated with POD incidence. Non-diabetic patients with increased intraoperative glucose variability showed a tendency to develop a POD. Further studies are required that focus especially on non-diabetic patients in order to determine the risk of POD using an intraoperative glucose control.

Kurzzusammenfassung

Hintergrund und Ziel: Perioperative Hyperglykämie wurde mit postoperativem Delir (POD), schlechterem klinischen Outcome und erhöhter Krankenhaussterblichkeit in Verbindung gebracht. Ebenso ist eine erhöhte Glukosevariabilität mit einem erhöhten Risiko der Krankenhaussterblichkeit bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation (ITS) assoziiert. Bisher ist jedoch wenig über die Rolle einer erhöhten Glukosevariabilität im perioperativen Bereich bekannt. Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen erhöhter intraoperativer Glukosevariabilität und der POD-Inzidenz zu untersuchen.

Methoden: Insgesamt wurden 87 Patienten aus der multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie BioCog (EA2/092/14) analysiert. Einschlusskriterien waren Alter ≥ 65 Jahre, eine geplante elektive Operation ≥ 60 Minuten und die präoperative Anlage eines arteriellen Katheters. Der intraoperativen Glukosespiegel wurden in Abständen von 20 Minuten mittels arterieller Blutgasanalysen (BGA) gemessen. Die Glukosevariabilität wurde mittels Standardabweichung berechnet. Das Auftreten des POD wurde unmittelbar nach der Operation und zweimal täglich bis zum siebten postoperativen Tag untersucht. POD wurde anhand der folgenden fünf Bewertungssysteme definiert: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5) und/oder Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) und/oder Confusion Assessment Method (CAM) und/oder Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) und/oder Chart-Review.

Ergebnisse: Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 41 Patienten (47,1 %) ein POD. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen der intraoperativen Glukosevariabilität und Patienten mit POD und ohne POD (POD versus (vs.) kein POD: mean SD 14,2 mg/dl (8,4 mg/dl–17,7 mg/dl) vs. 11,7 mg/dl (6,4 mg/dl–18,5 mg/dl) $p = 0,265$). In einem multivariablen logistischen Regressionsmodell war die intraoperative Glukosevariabilität nicht mit der Entstehung eines PODs assoziiert (odds ratio (OR) 1,0, Konfidenzintervall (KI) 95 % 0,1–1,1), $p = 0,498$).

In der Subgruppenanalyse der nichtdiabetischen Patienten zeigte sich keine Signifikanz, jedoch eine Tendenz, bei steigender intraoperativen Glukosevariabilität ein POD zu entwickeln (POD vs. kein POD: mean SD 13,8 mg/dl (8,5 mg/dl–16,6 mg/dl) vs. 8,6 mg/dl (5,8 mg/dl–14,7 mg/dl), $p = 0,054$). In einem multivariablen logistischen Regressionsmodell konnte die intraoperative Hyperglykämie als signifikanter Faktor für die Entstehung

eines POD identifiziert werden (OR 3,9 (KI 95 % 1,1–39,5), $p = 0,044$). Auch bei nichtdiabetischen Patienten waren die relative Dauer der Hyperglykämie ($p = 0,003$) und der Glukosemaximumwert ($p = 0,019$) bei Patienten mit POD signifikant höher.

Schlussfolgerung: Die intraoperative Glukosevariabilität war in unserer Analyse nicht mit der POD-Inzidenz assoziiert. Nichtdiabetische Patienten mit erhöhter intraoperativer Glukosevariabilität zeigten eine Tendenz zur Entwicklung eines PODs.

Folgestudien sind erforderlich, die insbesondere nichtdiabetische Patienten untersuchen, um mittels einer intraoperativen Glukosekontrolle das POD-Risiko zu reduzieren.

1. Einleitung

1.1 Das postoperative Delir

Erstmals wurde 1955 der Zusammenhang zwischen Operationen unter einer Allgemein-
anästhesie und der daraus möglichen Entwicklung einer Demenz bei Menschen über 65
Jahren beschrieben (1). Aktuell wird das Delir definiert als ein spontan beginnendes und
im Tagesverlauf fluktuierendes Syndrom, welches durch Aufmerksamkeitsstörungen, Be-
wusstseinsstörungen und kognitive Veränderungen charakterisiert ist (2). Die Inzidenz
eines postoperativen Delirs (POD) ist unter anderem abhängig von der Art und dem Ort
des chirurgischen Eingriffs: 12 % nach Hals-Nasen-Ohren-Eingriffen, 13 % nach allge-
meinchirurgischen Eingriffen, bis zu 50 % nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen
und bis zu 51 % nach Herzoperationen (3).

Ebenfalls beeinflussen vorbestehende Risikofaktoren die Inzidenz des POD: Dazu zählt
ein Alter von über 65 Jahren und eine bereits bestehende kognitive Beeinträchtigung (4).
Eine prospektive Studie untersuchte bei Patienten über 70 Jahren Risikofaktoren für ein
POD (5). 201 herzchirurgische Patienten waren beteiligt, wovon 63 Patienten ein POD
entwickelten. In der POD-Gruppe fanden sich präoperativ niedrigere Werte des Mini-
Mental State Examinations (MMSE). Weitere Risikofaktoren sind ein ASA-Score > II,
Störungen im Elektrolythaushalt, Depression und die Einnahme psychoaktiver Medika-
mente sowie Alkohol- oder Drogenmissbrauch (6-10).

Die Pathophysiologie des POD ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet,
dass Traumata, Ischämien oder immunologische Stressoren zu einer zunächst periphe-
ren und im Verlauf schließlich zu einer zentralen Immunaktivierung führen, die wiederum
proinflammatorische Zytokine freisetzt, welche die Blut-Hirnschranke passieren und dort
eine Aktivierung der Mikrogliazellen hervorrufen (3). Die Mikrogliazellen sind die Immun-
effektorzellen des zentralen Nervensystems und werden durch das cholinerge System
inhibiert (4). Es wird deshalb angenommen, dass ein cholinerges Defizit durch bereits
bestehende Neurodegeneration oder durch anticholinerge Medikamente hervorgerufen
und damit eine Überaktivierung der Mikrogliazellen verursacht wird. Dadurch kann eine
unkontrollierte Neuroinflammation ausgelöst werden, die ein POD begünstigen kann.

Aktuell wird das POD durch das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5
(DSM-5) und durch das International Classification of Diseases (ICD-10) klassifiziert. Das

DSM-5 zur Diagnose eines POD beinhaltet die Aufmerksamkeitsstörung und Bewusstseinsintrübung mit oder ohne reduzierte Umweltwahrnehmung (2). Die kognitiven Veränderungen zeigen sich bei Erinnerung, Sprache und in der räumlichen und zeitlichen Orientierung. Der kurze und fluktuierende Zeitverlauf von Stunden bis einige Tage nach einer Operation ist ein weiteres Kriterium für das POD.

Das POD ist eine rein klinische Diagnosestellung und wird nicht nur von Psychiatern, sondern auch von Ärzten anderer Fachrichtungen, Pflegepersonal oder Psychotherapeuten diagnostiziert (4, 11). Auf der Intensivstation (ITS) wird der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) genutzt, da dieser für beatmete Patienten verwendet werden kann und mit einer Sensitivität von 94 % und einer Spezifität von 89 % eine aussagekräftige Untersuchungsmethode bei der Diagnostik eines POD auf der ITS darstellt (11, 12). Im Aufwachraum hat die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) mit einer Sensitivität von 98 % und einer Spezifität von 92 % ebenfalls einen hohen Stellenwert (12).

Die Entstehung eines PODs kann durch Reduktion der bekannten Risikofaktoren vorgebeugt werden (4). Ein multimodales, nicht pharmakologisches Therapiekonzept wird ebenfalls empfohlen (13). Dabei spielen u. a. die Orientierung, der Schlaf-Wach-Rhythmus, die Lärmreduzierung und das Benutzen der Seh- oder Hörgeräte zur Kommunikation eine wichtige Rolle. Einen pharmakologischen Ansatz zur Prävention eines POD untersuchten Hatta et al. 2014 mittels eines Melatonin-Agonisten (14). Nach Applikation erkrankten mit 3 % deutlich weniger Patienten an einem POD als in der Placebo-Gruppe mit 32 %. Eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) verglich eine präoperative Ketamin-Bolusgabe mit einem Placebo und dem Entstehen eines POD (15). Die Inzidenz eines POD lag in der Placebo-Gruppe mit 31 % deutlich höher als in der Ketamin-Gruppe mit nur 3 %. Demgegenüber steht eine Übersichtsarbeit mit 19 Studien, die keinen Vorteil in der Verabreichung von Antipsychotika zur Prävention eines POD ergab. Die Gabe von Antipsychotika zur Therapie eines POD zeigte ebenfalls keinen Nutzen. Das POD wurde sowohl in der Dauer als auch im Schweregrad nicht beeinflusst (16).

1.2 Die intraoperative glykämische Dysregulation

Eine intraoperative Dysregulation der Glukosehomöostase umfasst eine Erhöhung oder ein Absenken des Glukosespiegels beziehungsweise (bzw.) eine erhöhte Glukosevariabilität (17, 18). Die Operation selbst und auch der daraus resultierende physiologische

Stress führen zu einer Sympathikusaktivierung und damit zu einer vermehrten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Cortisol und Glukagon (18-20). Dies führt zu einer mehrere Tage anhaltenden Insulinresistenz besonders am GLUT 4 Transporter der Skelettmuskulatur (18). Hinzu kommt die intraoperative Gabe von Katecholaminen, die auf den Glukosehaushalt wirken (19). In der Leber kommt es zu einer erhöhten Glukoneogenese und Glykogenolyse und damit zu einer erhöhten Glukosefreisetzung. Katecholamine wie Noradrenalin stimulieren auf der einen Seite die Ausschüttung von Cortisol und Glukagon, auf der anderen Seite inhibieren sie die Freisetzung von Insulin (21). Ebenfalls vermindert Noradrenalin die Glukoseverwertung in der Muskulatur über eine Hemmung der Glykogen-Synthese und Reduktion des Glukosetransport (22, 23). Eine bessere Glukoserückresorption in den Nieren während einer Operation hat ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der intraoperativen Dysregulation des Glukosehaushalts (24). In der Versorgung von Patienten mit einer perioperativen Dysregulation der Glukosehomöostase werden präoperative Screening-Visiten vorgeschlagen, welche Risikopatienten identifizieren sollen (25). Diese Visiten beinhalten vor allem die Ermittlung des Nüchternblutglukosespiegels und des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c), welcher den durchschnittlichen Glukosespiegel der vergangenen 3 Monate widerspiegelt. Risikopatienten sind Personen mit unbekanntem Diabetes mellitus, einer Stress induzierten Glukoseerhöhung und einer Glukoseintoleranz (26).

Die intraoperative Glukosevariabilität wurde bis heute wenig untersucht. Das Interesse galt vor allem der intra- und postoperativen Hyperglykämie und deren Outcome. Erst seit ca. 15 Jahren wird zunehmend ein Zusammenhang zwischen erhöhter Glukosevariabilität bei kritisch kranken Patienten und einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit vermehrt diskutiert und untersucht (27-30). Die wenigen Studien zeigten, dass eine erhöhte Glukosevariabilität vor allem bei kritisch kranken Patienten die Krankenhaussterblichkeit ansteigen lässt: Egi et al. untersuchten 2006 in einer multizentrischen, retrospektiven Studie den Zusammenhang zwischen Glukosevariabilität auf der ITS und einer erhöhten Letalität (29). 7049 Patienten wurden in Überlebende (6213 Patienten) und Nichtüberlebende (836 Patienten) eingeteilt. Die Verstorbenen hatten gegenüber den Überlebenden sowohl einen signifikant erhöhten Glukosemittelwert (159 mg/dl vs. 142 mg/dl) sowie eine signifikant erhöhte Glukosevariabilität (41 mg/dl vs. 31 mg/dl) als auch einen erhöhten Glukosemaximumwert (245 mg/dl vs. 207 mg/dl). Die Glukosevariabilität wurde mittels Standardabweichung berechnet. Insgesamt zeigte die Studie eine steigende Letalität bei

steigender Glukosevariabilität. Bei einer Glukosevariabilität von > 43 mg/dl lag die ITS-Letalität bei ca. 17 % und über 30 % bei der Krankenhaussterblichkeit (29).

Im Jahre 2008 wurden weitere Studien zur Glukosevariabilität veröffentlicht. Zwei retrospektive Studien von Ali et al. und von Krinsley et al. untersuchten eine mögliche Assoziation zwischen Glukosevariabilität und Krankenhaussterblichkeit (27, 31). Ali et al. beschränkten sich ausschließlich auf septische Patienten und Krinsley et al. hauptsächlich auf ITS-Patienten aus den Bereichen der Chirurgie, Kardiologie und Traumatologie. Beide Arbeitsgruppen zeigten eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit bei steigender Glukosevariabilität.

Die Studie von Dossett et al. untersuchte 2008 ebenfalls die Glukosevariabilität und Letalität bei kritisch kranken Patienten (28). Hier erhielten alle Patienten eine Insulintherapie nach einem standardisierten Protokoll. Das Patientenkollektiv wurde in Überlebende (737 Patienten) und Nichtüberlebende (121 Patienten) aufgeteilt. Der mittlere Glukosewert war in beiden Gruppen vergleichbar, jedoch unterschieden sich die maximalen Insulindosierungen signifikant: Überlebende 6,4 IE/h und Nichtüberlebende 7,4 IE/h. Die Glukosevariabilität wurde durch die Standardabweichung, sukzessive Veränderungen der Glukosewerte und durch die Berechnung des 'Triangularen Index', der die Gesamtvariabilität abschätzt, gemessen. Diese Studie konnte durch verschiedene Parameter der Variabilität eine Assoziation zwischen erhöhter Glukosevariabilität und dem Anstieg der Letalität zeigen.

Eine erhöhte Glukosevariabilität und eine damit im Zusammenhang stehende steigende ITS-Letalität ist 2006 auch an jungen Erwachsenen (< 22 Jahre) gezeigt worden (32). Wintergerst et al. untersuchten oben genannte Patienten retrospektiv an 1094 nichtdiabetischen Patienten. Ein hoher Glukose-Variabilitätsindex zeigte mit 15,1 % eine höhere Letalität als ein niedriger Index mit 0,6 %.

Eine weitere Studie von Lazar et al. analysierte im Jahre 2004 den Zusammenhang eines gut und mäßig eingestellten intraoperativen Glukosespiegels und der postoperativen Komplikationsrate (33). Es wurden 141 Diabetiker in der Herzchirurgie untersucht. Für einen gut eingestellten Glukosebereich (Glukosewert 125–200 mg/dl) wurde eine Glukose-Insulin-Kalium-Infusion verwendet, welche je nach Glukosewert eine unterschiedliche Laufrate aufwies. Die Standardtherapie und damit ein mäßig eingestellter Glukosespiegel (Glukosewert < 250 mg/dl) beinhaltete je nach Glukosewert eine Bolusgabe von

entsprechenden Insulineinheiten. In der gut eingestellten Glukose-Gruppe entwickelten 12 % der Patienten ein Vorhofflimmern gegenüber 29 % der Patienten in der Standardtherapie-Gruppe.

Bei Patienten, die intraoperativ eine Hyperglykämie entwickelten, erhöhte sich das Risiko für postoperative Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen, eine längere Krankenhausverweildauer und eine höhere Letalität (34-37).

So konnten Doenst et al. in einer retrospektiven Studie 2005 zeigen, dass bei Patienten mit einem intraoperativen Glukosemaximum von > 360 mg/dl eine erhöhte Morbidität und Letalität auftrat (38).

Eine Übersichtsarbeit von Ammori et al. zeigte einen möglichen Einfluss der intraoperativen Hyperglykämie bei Lebertransplantationen auf postoperative Infektionen (34). Ein gut eingestellter Glukosewert war definitionsgemäß < 150 mg/dl und ein mäßig eingestellter Glukosewert > 150 mg/dl. Bei Bedarf wurde mit Insulin behandelt. Die Infektionen traten bei der mäßig kontrollierten Gruppe mit 48 % signifikant häufiger auf als bei der kontrollierten Gruppe mit 30 %.

Um die Bedeutung der intraoperativen Hyperglykämien weiter zu untersuchen, wurden weitere Studien mit intensivierter Insulintherapie mit höheren Fallzahlen sowohl intra- als auch postoperativ auf der ITS durchgeführt. In einer RCT von Gandhi et al. 2007 wurde eine intraoperative intensivierete Insulintherapie mit einer konventionellen Therapie an 371 Patienten verglichen (39). In dieser Studie zeigte eine intensivierete Insulintherapie mehr Schlaganfälle mit 4 % gegenüber 1 % ($p = 0,020$) und mehr Todesfälle mit 2 % gegenüber 0 % nach konventioneller Therapie, was jedoch keine Signifikanz erreichte ($p = 0,061$). Trotz des eng eingestellten Glukosebereichs von 80–100 mg/dl traten wenig Hypoglykämien auf. Van den Berghe et al. konnten 2006 in einer RCT zeigen, dass eine Normalisierung der Glukosewerte auf 80–110 mg/dl durch eine intensivierete Insulintherapie zu einer signifikanten Reduktion der Morbidität und Letalität bei intensivmedizinischen Patienten führte. Auch war in der Studie von Van den Berghe et al. die Inzidenz einer intraoperativen Hypoglykämie erhöht (40). Demgegenüber steht ebenfalls eine RCT, die eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten auf der ITS mit intensivierter Glukosekontrolle zeigte. Darüber hinaus wurde bei 6,8 % der Patienten eine schwere Hypoglykämie (Glukosewert ≤ 40 mg/dl) festgestellt (41).

1.3 Einfluss des intraoperativen Glukosespiegels auf das postoperative Delir

Der Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf das POD wurde in der Literatur nur wenig untersucht. 2015 wurde eine RCT veröffentlicht, die einen perioperativen Glukosewert zwischen 80–110 mg/dl mit einer Standardtherapie (Glukosewert < 150 mg/dl) verglich (42). Patienten mit einem Glukosewert zwischen 80–110 mg/dl hatten mit 28 % eine höhere POD-Inzidenz als Patienten in der Standardtherapie-Gruppe mit 14 %.

Eine prospektive Kohortenstudie von 2018 untersuchte die Glukosevariabilität auf der ITS bei Patienten mit Delir (43). Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit elektiven Operationen als auch Notfalloperationen und Patienten mit nichtchirurgischer Indikation. Die Glukosevariabilität wurde zwischen deliranten und nicht-deliranten Tagen verglichen. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Glukosevariabilität und Delir gefunden werden.

Der Einfluss einer intraoperativen Hyperglykämie auf eine mögliche kognitive Störung wurde vor allem in der Herzchirurgie untersucht (44-46). Gandhi et al. untersuchten 2005 den Zusammenhang zwischen intraoperativer Hyperglykämie und postoperativen Ereignissen bei 409 herzchirurgischen Patienten (44). Patienten mit einem postoperativen Ereignis, darunter auch POD, hatten einen signifikant höheren maximalen Glukosespiegel mit 172 mg/dl als jene Patienten ohne Ereignis mit 151 mg/dl. Die POD-Inzidenz lag bei 5,4 %.

Krzych et al. entwickelten in einer Studie anhand eines Bewertungssystems ein Screeningverfahren für das POD. Als operative Variable wurde unter anderem der Glukosewert in das Bewertungssystem aufgenommen. Patienten mit einem perioperativen Glukosewert von > 144 mg/dl hatten ein größeres Risiko für ein POD (47).

Eine Übersichtsarbeit von 2018 zeigte anhand von sechs klinischen Studien einen Zusammenhang zwischen perioperativer Hyperglykämie und POD, wobei jeweils unterschiedliche Definitionen der Hyperglykämie verwendet wurden (46).

Analysiert wurden alle Studien, die Informationen über den Zusammenhang zwischen abweichenden perioperativen Glukosewerten und POD beschrieben.

1.4 Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Glukosevariabilität bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern auf ein POD wurde bisher nur auf der ITS untersucht. Die bereits beschriebene Studie von Van Keulen et al. untersuchte ebenfalls die Glukosevariabilität bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern in Hinblick auf ein Delir (43). Die Glukosevariabilität wurde an Tagen mit Delir mit Tagen ohne Delir verglichen. Es wurde kein Einfluss zwischen Glukosevariabilität bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern auf ein Delir gefunden.

Die perioperative Hyperglykämie wurde auch bei Patienten ohne bekannten DM beschrieben und ist sowohl mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit als auch mit einem signifikanten Einfluss auf das klinische Outcome assoziiert (35, 48-50).

Bekannt ist, dass besonders Nicht-Diabetiker mit einer perioperativen Hyperglykämie eine erhöhte postoperative Komplikationsrate aufweisen (38). In einer prospektiven Beobachtungsstudie von 2013 untersuchten Richards et al. Nicht-Diabetiker mit und ohne Hyperglykämie und das Auftreten einer chirurgischen Infektion während des Krankenhausaufenthaltes (51). Von den 164 Patienten entwickelten 20,1 % eine Hyperglykämie. Die Hyperglykämie-Gruppe hatte mit 21,2 % mehr chirurgische Infektionen als die Normoglykämie-Gruppe mit 3,3 %.

Eine prospektive Studie von 2005 untersuchte 992 Patienten mit und ohne bekannten DM mit einem akuten Schlaganfall (52). Dabei wurde der Glukosespiegel von Diabetikern und Nicht-Diabetikern auf die Letalität untersucht. Die Nicht-Diabetiker mit einem Glukosespiegel von größer 9,2 mmol/l hatten eine über 40%ige Letalitätsrate gegenüber den Diabetikern mit 15 %.

Eine Metaanalyse von Capes et al. untersuchte an 32 Studien einen Zusammenhang zwischen Stresshyperglykämie und erhöhter Morbidität und Letalität bei Diabetikern und Nicht-Diabetiker nach einem Insult (53). Es zeigte sich, dass Nicht-Diabetiker mit einem Glukosewert von 6,1 bis 7,0 mmol/l ein 3,28-fach erhöhtes 30-Tage Letalitätsrisiko aufwiesen als Diabetiker.

Ein Zusammenhang zwischen perioperativer Hyperglykämie und erhöhten postoperativen kognitiven Störungen wurde 2007 untersucht (45). Die 275 Nicht-Diabetiker hatten einen Glukosewert von über 200 mg/dl und wurden damit per Definition in die hyperglykämische Gruppe eingeordnet. In der durchgeführten multiplen linearen Regression zeigte sich, dass Nicht-Diabetiker mit einer Hyperglykämie ein höheres Risiko für eine kognitive Störung aufwiesen.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Eine erhöhte intraoperative Glukosevariabilität ist bei Patienten sowohl mit einer erhöhten Krankenhaussterblichkeit als auch mit einem signifikanten Einfluss auf das klinische Outcome assoziiert (34, 35, 48, 49). Darüber hinaus konnte bei postoperativ erhöhter Glukosevariabilität eine Erhöhung der ITS-Letalität gezeigt werden (29, 30).

Weiterhin ist bekannt, dass der Diabetesstatus und eine perioperative Hyperglykämie Einfluss auf den postoperativen Verlauf haben (38, 52). Bislang gibt es jedoch keine klinischen Studien, die den Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf ein POD untersuchten.

Das primäre Ziel der Studie war es, den Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf das POD zu untersuchen. Die sekundären Ziele der Studie waren, den Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf das POD im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern und den Einfluss der intraoperativen Hyperglykämie auf das POD zu analysieren.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die multizentrische, prospektive klinische Observationsstudie mit dem Titel „Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly“ (BioCog-Studie) verfolgte das primäre Ziel, die Entwicklung von Biomarkern zur Risikostratifizierung und Outcome-Prädiktion für postoperative kognitive Störungen bei älteren Patienten zu untersuchen. Eingeschlossen wurden 747 Patienten in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte). Die vorliegende Arbeit „Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf das postoperative Delir“ ist eine Substudie („SugarCog“) und wurde im Zeitraum vom 25.02.2016 bis 31.12.2016 durchgeführt. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2/092/14) und erfüllt die Anforderungen der ICH-GCP-Leitlinie und der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten haben der Teilnahme schriftlich zugestimmt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Folgenden sind nur relevante Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie aufgeführt:

Einschlusskriterien:

- männliche und weibliche Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre europäischer Abstammung
- elektiver Eingriff mit einer voraussichtlichen Operationsdauer ≥ 60 Minuten
- Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- MMSE ≤ 23 Punkte
- Personen ohne festen Wohnsitz in Deutschland
- Teilnahme an einer parallelen prospektiven Interventionsstudie während des Krankenhausaufenthaltes
- fehlende Einwilligungsfähigkeit

- Patienten mit einem neuropsychiatrischen Krankheitsbild, welches die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert
- Patienten mit Hör- und/oder Sehstörungen, welche die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert.

In der vorliegenden SugarCog-Studie wurden zudem nur Patienten eingeschlossen, bei denen bereits präoperativ die Anlage eines arteriellen Zugangs geplant war. Durch diesen konnten die intraoperativen Glukosemessungen durchgeführt werden.

2.3 Erhebung der Patientendaten

Das Sichten von potenziellen Patienten fand täglich über das elektronische Patientendokumentationssystem SAP (Walldorf, Germany) und die Prämedikationsambulanzen statt. Bevor die Patienten die Einwilligung der BioCog-Studie und auch dieser prospektiven Begleitstudie unterzeichnet haben, wurden diese sowohl mündlich als auch schriftlich über alle anstehenden Untersuchungen aufgeklärt. Es wurde ebenfalls die Möglichkeit besprochen, dass die Studie jederzeit vorzeitig beendet werden kann. Die perioperativen Untersuchungen sind in der nachfolgenden Abbildung 1 dargestellt.

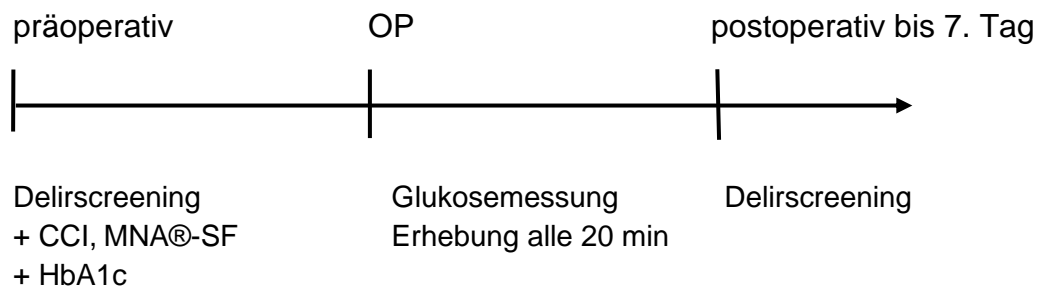


Abbildung 1: Untersuchungsverlauf bis zum 7. postoperativen Tag, CCI: Charlson-Comorbidity-Index (54), MNA®-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form (55).

Basisdaten, Dauerdiagnosen und Vormedikamente wurden bereits bei der präoperativen Visite und durch die Patientenakte erfasst und in das Case Report Form (CRF) eingetragen. Aus der BioCog-Studie gingen der Charlson-Comorbidity-Index (CCI) und der Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA®-SF) in unsere Analyse mit ein. Beide Tests wurden von Studienpersonal erhoben, welches regelmäßig geschult worden ist.

Zu den Basisdaten wurden folgende Informationen gezählt:

- Demografische Daten: Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI)
- Fachrichtung, Eingriff, Diagnose
- American Society of Anesthesiologists Score (ASA-Score)

Anhand der Diagnosen wurden die Patienten folgendermaßen unterteilt: insulinpflichtiger Diabetes mellitus (IDDM), nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) und kein DM. Darüber hinaus fand präoperativ bei jedem Patienten eine Blutentnahme statt, bei welcher unter anderem der HbA1c ermittelt wurde. Während der Operationsdauer wurden die verabreichten Erythrozytenkonzentrate und Fresh frozen plasma (FFP) dokumentiert.

2.4 Perioperative Messung und Datenerhebung

Die prospektive Datenerhebung erfolgte intraoperativ von OP-Einleitung bis zur Übergabe auf der ITS bzw. in den Aufwachraum. Alle Patienten erhielten eine Vollnarkose nach unseren Standard Operating Procedures (SOP). Nach Etablierung eines arteriellen Zuganges wurden serielle BGAs im Abstand von 20 Minuten abgenommen und deren Ergebnisse direkt in das CRF notiert. Konnte kein arterieller Zugang gelegt werden, wurden die Blutproben aus peripheren oder zentralen Venenverweilkathetern analysiert.

Ausgewertet wurden alle BGAs bis eine Stunde nach Extubation. Hierfür wurde der Blutgasanalysator ABL800 Flex von der Firma Radiometer verwendet.

Eine Hyperglykämie wurde festgelegt bei einem einmalig erhöhten Glukosewert von ≥ 150 mg/dl und eine Hypoglykämie bei einem Glukosewert von ≤ 80 mg/dl gemäß unseren SOPs. Die relative Dauer der Hyperglykämie bis zur Extubation wurde berechnet. Hierfür wurde das Verhältnis der Hyperglykämiezeit mittels linearer Schätzung zwischen jeweils zwei Messungen genutzt.

Ebenfalls wurden Elektrolyte, Laktat und Hämoglobin im Verlauf dokumentiert.

Intraoperative Medikamente mit Wirkung auf den Glukosestoffwechsel wurden mit genauer Zeit, Menge, Dauer und Applikationsweg protokolliert. Dazu zählten Noradrenalin, Insulin, Glukokortikoide und Glukosegaben.

2.5 Postoperatives Delirscreening

Das POD-Screening wurde präoperativ und direkt nach der Operation auf der ITS bzw. Aufwachraum und bis zum siebten postoperativen Tag, morgens und abends, durchgeführt. Hierfür wurde geschultes Studienpersonal eingesetzt. Ebenfalls fand die POD-Untersuchung am Tag der Krankenhausesentlassung statt. Ein POD war definitionsgemäß vorhanden, wenn die Kriterien des DSM-5 erfüllt waren. Ein POD wurde ebenfalls angenommen, wenn eine positive Bewertung der Confusion Assessment Method (CAM) und/oder ein positiver CAM-ICU und/oder Nu-DESC von ≥ 2 Punkten gegeben war. Weiterhin wurden alle Visiteneinträge durchgesehen, die Hinweise auf ein Delir ergaben. Beim Vorliegen wurde ebenso ein POD angenommen. Zu den Hinweisen gehörten unter anderem Verwirrung, Erregung, Schläfrigkeit, Desorientierung, Delirium und jegliche Form der antipsychotischen Behandlung.

Nachfolgend sind die einzelnen Messinstrumente kurz erklärt.

Das POD wird nach dem DSM-5 in fünf Kategorien eingeteilt (Abbildung 2). Anders als beim Nu-DESC müssen beim DSM-5 alle fünf Kriterien für die Diagnose POD zutreffen. Das Kriterium der Aufmerksamkeitsstörung wird bei der Gesprächsführung ersichtlich. Patienten können sich schwer konzentrieren, antworten nicht oder antworten auf Fragen, die bereits vergangen sind. Das Bewusstsein ist hierbei charakterisiert durch eine Minimierung der Orientierungsfähigkeit vor allem gegenüber der Umwelt. Das POD entwickelt sich meist innerhalb von Stunden bis zu Tagen, unterliegt Tagesschwankungen, wobei die Symptome zum Abend hin ansteigen. Patienten entwickeln zusätzlich verschiedene kognitive Beeinträchtigungen, u. a. reduzierte Gedächtnisleistung, Wahrnehmungs- oder Sprachstörungen. Zu den Wahrnehmungsstörungen gehören Halluzinationen und Wahnvorstellungen. Es gibt keine Hinweise auf andere neurokognitive Beeinträchtigungen und es ist auch nicht mit einem Koma verbunden (2).

| |
|--|
| Kriterium A |
| eine Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins |
| Kriterium B |
| Das Störungsbild entwickelt sich innerhalb eines kurzen Zeitraumes und fluktuiert meist im Tagesverlauf. |

| |
|--|
| Kriterium C eine zusätzliche Beeinträchtigung kognitiver Funktionen |
| Kriterium D Die Störung kann nicht besser durch eine andere neurokognitive Störung erklärt werden und ist nicht mit einem Koma assoziiert. |
| Kriterium E Es existieren Anhaltspunkte, dass die Beeinträchtigung eine direkte körperliche Folge einer bereits bestehenden Erkrankung, einer Vergiftung oder eines Entzuges ist, Folge der Exposition gegenüber einem Toxin oder ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren ist. |

Abbildung 2: DSM-5 Kriterien (2)

Weitere Delirscores sind der CAM und der CAM-ICU, welche routinemäßig auf der Normalstation und ITS nach entsprechender Schulung vom Pflegepersonal erhoben werden können (Tabelle 1).

Ein Vorteil der CAM-ICU ist, dass dieser sowohl bei nicht-beatmeten als auch bei beatmeten Patienten anwendbar ist.

Dieser Testscore wird in 4 Merkmale unterteilt und ist positiv, wenn Merkmal 1 + 2 und entweder 3 oder 4 positiv sind.

| | | |
|---|--|---------|
| 1 | akuter Beginn/fluktuierender Verlauf <u>A:</u> Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert? <u>Oder</u> <u>B:</u> Zeigten sich wechselnde mentale Zustände in den letzten 24 h (veränderter RASS, GCS oder DDS)? | Ja/Nein |
| 2 | Unaufmerksamkeit (positiv bei > 2 falschen Antworten von 10) <u>A:</u> Vorlesen einer Buchstabenreihe; der Patient soll bei „A“ die Hand drücken: ANANASBAUM <u>Oder</u> <u>B:</u> Zeigen von 5 Bildern (je 3 Sek.), dann Zeigen von diesen 5 und 5 anderen; der Patient soll die ersten Bilder wiedererkennen. | Ja/Nein |

| | | |
|---|---|---------|
| 3 | <p>Unorganisiertes Denken (positiv bei > 2 Fehlern von 5)</p> <p><u>A:</u> Schwimmt ein Stein auf Wasser? Schwimmen Fische im See? Wiegt 1 Kilo mehr als 2 Kilo? Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen?</p> <p><u>Und</u> <u>B:</u> Halten Sie x Finger hoch ... nun dasselbe mit der anderen Hand. (Zahl nicht wiederholen. Beides zusammen gibt 1 Pkt.)</p> | Ja/Nein |
| 4 | <p>Veränderte Bewusstseinslage (positiv, wenn RASS nicht = 0)</p> | Ja/Nein |

Tabelle 1: Merkmale für CAM/CAM-ICU (11, 56); RASS (Richmond Agitation Sedation Scale), GCS (Glasgow Coma Scale) oder DDS (Delirium Detection Scale).

Die Nu-DESC beinhaltet fünf Dimensionen (Tabelle 2) und kann durch eine einfache und schnelle Untersuchung optimal in den Krankenhausalltag integriert werden. Es wird mit Punktzahlen berechnet:

- 0 = kein Symptom
- 1 = Symptom vorhanden
- 2 = Symptom stark ausgeprägt

| Symptome | Beschreibung | Punktzahl |
|--------------------------|---|-----------|
| Desorientierung | Desorientierung zu Zeit, Ort oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen | 0 |
| | | 1 |
| | | 2 |
| unangemessenes Verhalten | unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person: z. B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist usw. | 0 |
| | | 1 |
| | | 2 |

| | | |
|-------------------------------|--|--|
| unangemessene Kommunikation | unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z. B. zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen | 0 1 2 |
| Illusionen/Halluzinationen | Sehen und/oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke | 0 1 2 |
| Psychomotorische Retardierung | Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität/Äußerung, z. B. wenn der Patient nicht angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar | 0 1 2 |
| | Summe | |
| | Delir | ≥ 2 ≤ 2 Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> |

Tabelle 2: Nu-DESC (57, 58)

2.6 Statistische Analyse

Eine statistische Beratung erfolgte durch Frau Dr. rer. nat. Sophie K. Piper aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité–Universitätsmedizin Berlin. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistik Programmsystem IBM© SPSS© Statistics Version 26.0, © Copyright 1989, 2019 SPSS Inc., an IBM Company. Die kontinuierlichen Variablen wurden als Mediane mit 25. und 75. Perzentil dargestellt, während die kategorialen Variablen mit Anzahl und zugehörigem Prozentwert angegeben wurden. Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen kategorialer Variablen zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson ermittelt.

Der Mann-Whitney-U-Test wurde für den Vergleich metrischer Variablen in zwei unabhängige Gruppen verwendet. Die Glukosevariabilität wurde mittels Standardabweichung aller Glukosewerte berechnet. Diese gibt die Streubreite der Glukosewerte von deren Mittelwert an und wird in der Literatur als Standard genutzt, um die Glukosevariabilität zu berechnen (27, 29, 30).

Um den Zusammenhang zwischen einem POD und der intraoperativen Glukosevariabilität zu untersuchen wurde eine logistische Regression durchgeführt. Hierbei wurde für die folgenden Variablen adjustiert um das Chancenverhältnis (Odds Ratio) für den Eintritt von POD in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen zu ermitteln: Alter, Geschlecht, Operationsdauer, Eingriffsort, ASA-Score, Diabetesstatus, mittlere intraoperative Noradrenalinrate und minimaler intraoperative Hb-Wert. Um den DM weiter zu untersuchen, wurde in einer weiteren logistischen Regression die Variable DM mit dem HbA1c ($\leq 6,5\%$) ersetzt. Es wurde zunächst die gesamte Patientenzahl analysiert. Als Subgruppenanalyse wurden Diabetiker und Nicht-Diabetiker separat betrachtet (ohne die Variable Diabetesstatus). Basierend auf 1000 Bootstrap-Stichproben für jeden Risikofaktor wurden für jede Variable die Odds Ratios (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Mittels einer Receiver Operating Characteristic Analyse und des Youden-Index' wurde der beste Cut-Off-Wert für das Glukosemaximum und die Glukosevariabilität ermittelt. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen und sämtliche p-Werte sind rein explorativ zu interpretieren. Die grafische Darstellung der Daten erfolgte als Box-Whisker-Plot. Hierbei wurden Extrema wie folgt definiert: Punkte für milde Extremwerte liegen zwischen der 1,5-fachen und 3-fachen Länge des Interquartilsbereiches vom Median entfernt und Sterne für Extremwerte liegen über das 3-fache der Länge des Interquartilsbereiches vom Median entfernt.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 89 Patienten in die Substudie eingeschlossen (Abbildung 3). Zwei Patienten wurden aufgrund fehlender intraoperativer Glukosemessungen nachträglich ausgeschlossen.

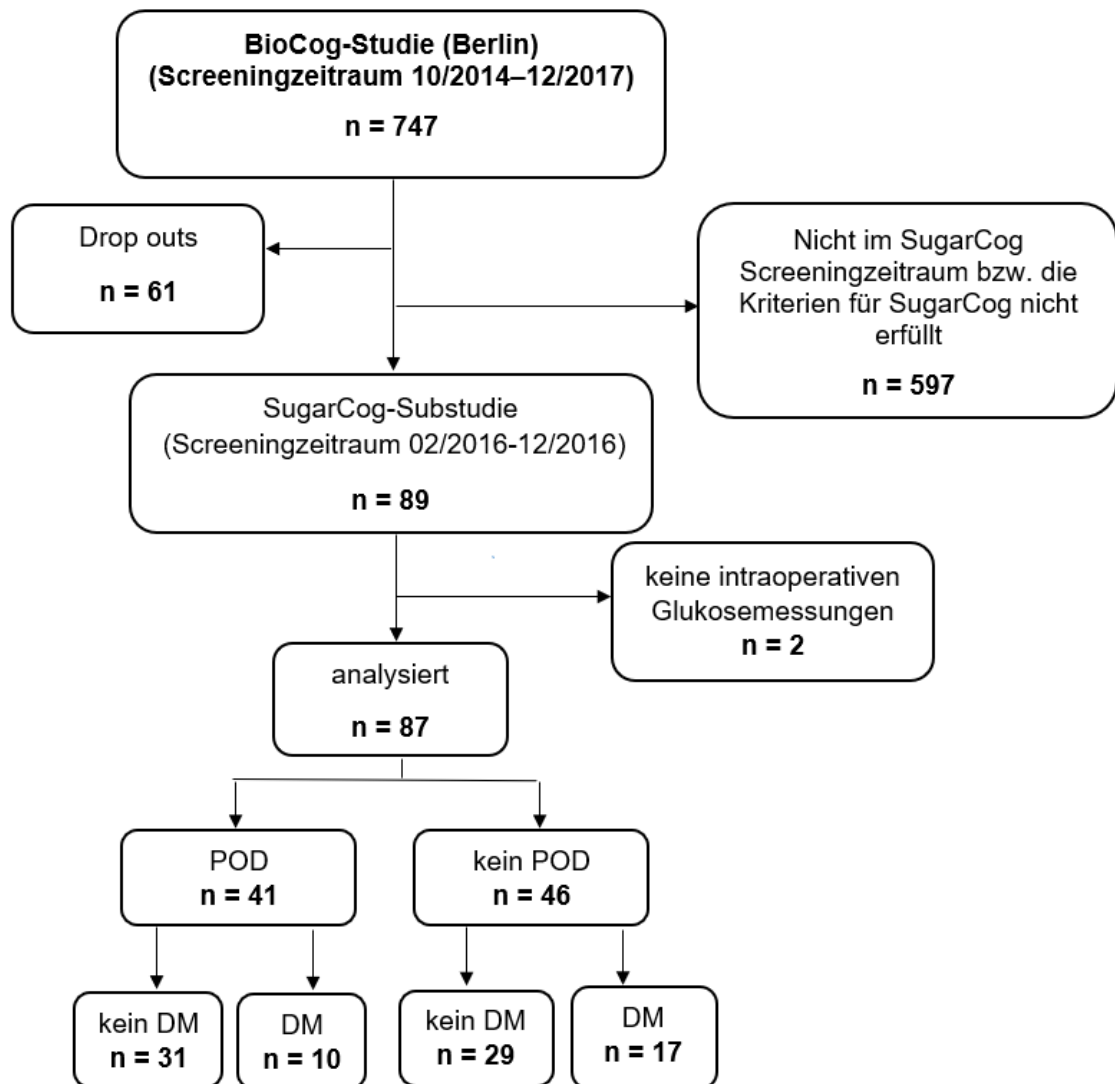


Abbildung 3: Einschlussbaum

3.1 Demografie und Baseline Charakteristika

Die Patienten-Gruppen unterschieden sich in den demografischen Daten nicht signifikant (Tabelle 3). In den Baseline-Charakteristika zeigte nur der ASA-Score einen Unterschied zwischen den Gruppen. Patienten mit POD hatten mehr Allgemeinerkrankungen (ASA III) als Patienten ohne POD.

| | alle Patienten (n = 87) | POD (n = 41) | kein POD (n = 46) | P-Wert |
|---|---|--|--|---------------|
| Alter (Jahre) | 74,0 (69–77) | 74,0 (72–78) | 72,5 (68–77) | 0,164a |
| Geschlecht m/w n/n (% / %) | 42/45 (48,3 % / 51,7 %) | 21/20 (51,3 % / 48,7 %) | 21/25 (45,7 % / 54,3 %) | 0,604b |
| Body mass index (kg/m ²) | 26,6 (22,8–29,8) | 25,28 (22,3–29,3) | 26,85 (24,6–30) | 0,231a |
| Diabetes mellitus n (%) | 27 (31,0 %) | 10 (24,4 %) | 17 (36,9 %) | 0,206b |
| Vormedikation: Glukokortikoide n (%) | 5 (5,7 %) | 3 (7,3 %) | 2 (4,3 %) | 0,553b |
| HbA1c n gesamt: | n = 79 | n = 37 | n = 42 | |
| HbA1c (%) präoperativ | 5,7 % (5,2 %–6,0 %) | 5,7 % (5,1 %–6,0 %) | 5,6 % (5,3 %–6,4 %) | 0,239a |
| HbA1c: n (%) < 5,7 % 5,7 %–6,4 % ≥ 6,5 % | 39 (49,4 %) 25 (31,6 %) 15 (18,9 %) | 18 (48,7 %) 13 (35,1 %) 6 (16,2 %) | 21 (50 %) 12 (28,6 %) 9 (21,4 %) | 0,757b |
| ASA-Score: n (%) II III | 43 (49,4 %) 44 (50,6 %) | 14 (34,1 %) 27 (65,9 %) | 29 (63,0 %) 17 (37,0 %) | 0,007b |
| CCI | 2 (2–3) | 2 (2–3) | 2 (2–3,75) | 0,700a |
| MNA®-SF Score: n (%) | | | | 0,702b |
| Normaler Ernäh- rungszustand | 48 (55,8 %) | 21 (51,2 %) | 27 (58,7 %) | |
| Risiko für Mangel- ernährung | 28 (32,6 %) | 15 (38,5 %) | 13 (27,7 %) | |
| Mangelernährung | 10 (11,6 %) | 5 (12,8 %) | 5 (10,6 %) | |

Tabelle 3: Demographie und Baseline Charakteristik; Daten werden als Median mit Quartilen (25 %-75 %), als Häufigkeiten n (%) oder Punkte angezeigt; P-Werte werden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (a) bzw. Chi-Quadrat-Test (b) berechnet. n = Patientenzahl, w = weiblich, m = männlich, American Society of Anesthesiologists Score (ASA-Score), Charlson Comorbidity Index (CCI).

3.2 Intraoperative Parameter

Patienten mit POD wurden im Median 5 ½ Stunden operiert und damit 2 ½ Stunden länger als Patienten ohne POD (Tabelle 4). Delirante Patienten zeigten sowohl einen höheren intraoperativen Laktat- als auch einen niedrigeren Hämoglobinwert. Weiterhin war die intraoperative Gabe von Erythrozytenkonzentrate und FFPs in der POD-Gruppe signifikant häufiger notwendig als bei Patienten ohne POD.

| | alle Patienten (n = 87) | POD (n = 41) | kein POD (n = 46) | P-Wert |
|--|------------------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------|
| Operationsdauer in min | 233 (131–360) | 315 (172,5–409) | 173,5 (117,5–292,75) | 0,001a |
| mittlere Noradrenalinrate über Anästhesiedauer (µg/kg/min) | 0,06 (0,03–0,09) | 0,07 (0,03–0,09) | 0,05 (0,02–0,08) | 0,148a |
| Insulin erhalten n (%) | 18 (20,7 %) | 11 (26,8 %) | 7 (15,2 %) | 0,182b |
| Insulin (IE) | 10 (4,15–15) | 12 (4,25) | 8 (3,4–12,06) | 0,126a |
| Glukose erhalten n (%) | 2 (2,3 %) | 2 (4,9 %) | 0 | - |
| Glukose in mg | 55 (10–100) | 55 (10–100) | 0 | |
| Glukokortikoide erhalten n (%) | 41 (47,1 %) | 20 (48,8 %) | 21 (45,7 %) | 0,770b |
| Prednisolon in mg | 250 (250–250) | 250 (250–250) | 0 | |
| Methylprednisolon in mg | 250 (187,5–250) | 187,5 (125) | 250 (250–250) | |
| Hydrocortison in mg | 27,9 (25,0) | 30,9 (30,9–30,9) | 25 (25–25) | |
| Dexamethason in mg | 4 (4–4) | 4 (4–4) | 4 (4–4) | |
| Maximales Laktat (mg/dl) | 11 (8–17) | 14 (10–20) | 10 (7–15) | 0,013a |
| Hämoglobin Minimum in g/dl | 9,3 (8,1–11,4) | 8,7 (8,0–10,3) | 10,2 (8,58–11,7) | 0,028a |

| | | | | |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Erythrozytenkonzentrate in ml | 0 (0–310) | 310 (0–620) | 0 (0–0) | < 0,001a |
| FFPs in ml | 0 (0–1320) | 440 (0–2200) | 0 (0–0) | 0,001a |
| Elektrolyte in mmol/l | | | | |
| Natrium Mean | 140,5 (138,9–142,2) | 140,5 (138,9–141,8) | 140,7 (138,6–142,3) | 0,470a |
| Kalium Mean | 4,0 (3,7–4,2) | 4,02 (3,7–4,4) | 4,0 (3,7–4,2) | 0,628a |
| Calcium Mean | 1,2 (1,2–1,3) | 1,2 (1,2–1,3) | 1,2 (1,2–1,3) | 0,786a |

Tabelle 4: Intraoperative Charakteristika; Daten werden als Median mit Quartilen (25 %-75 %) oder als Häufigkeiten n (%) angezeigt; P-Werte werden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (a) bzw. Chi-Quadrat-Test (b) berechnet. Minuten (min); Internationale Einheiten (IE); Fresh frozen plasma (FFP); n = Patientenzahl.

3.3 Postoperativer Verlauf

Die Liegedauer auf der peripheren Station sowie die ITS-Verweildauer unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. Patienten mit POD waren im Median mit 16 Krankenhaustagen 9 Tage länger im Krankenhaus als Patienten ohne POD. Die ITS-Verweildauer bei Patienten mit POD war im Median doppelt so lange wie bei Patienten ohne POD (Tabelle 5).

Die Letalität in der POD-Gruppe war mit 10 Patienten fünf Mal höher als in der Nicht-POD-Gruppe mit nur zwei Patienten.

| | POD (n = 41) | kein POD (n = 46) | P-Wert |
|---|-------------------------|------------------------------|--------------------|
| Krankenhausverweildauer Gesamt in Tagen | 16 (8–27) | 7 (5–12,75) | 0,001a |
| ITS-Verweildauer in Tagen | 2 (1–6) | 1 (0–1) | < 0,001a |
| Letalität n (%) | 10 (24,4 %) | 2 (4,4 %) | 0,007b |

Tabelle 5: Krankenhausverweildauer und Letalität; Daten werden als Median mit Quartilen (25 %-75 %) oder als Häufigkeiten n (%) angezeigt; P-Werte werden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (a) bzw. Chi-Quadrat-Test (b) berechnet.

In Tabelle 6 wurden verschiedene Patienten-Gruppen einzeln analysiert. Hierbei stellte sich in keiner Gruppe eine Signifikanz dar.

| | POD (n = 41) | kein POD (n = 46) | P-Wert |
|---|-------------------------|------------------------------|---------------|
| kein D.m. n (%) | 31 (75,6 %) | 29 (63 %) | 0,384b |
| IDDM n (%) | 7 (17,1 %) | 10 (21,7 %) | |
| NIDDM n (%) | 3 (7,3 %) | 7 (15,2 %) | |
| HbA1c | n = 37 | n = 42 | 0,556b |
| < 6,5 n (%) | 31 (83,8 %) | 33 (78,6 %) | |
| ≥ 6,5 n (%) | 6 (16,2 %) | 9 (21,4 %) | |
| Intraabdomineller/ intrathorakal Eingriff n (%) | 34 (82,9 %) | 36 (78,3 %) | 0,584b |
| andere n (%) | 7 (17,1 %) | 10 (21,7 %) | |
| Narkoseform n (%): | | | 0,765b |
| TIVA | 7 (17 %) | 9 (19,6 %) | |
| volatil | 34 (83 %) | 37 (80,4 %) | |
| Tumordiagnose n (%) | 30 (73,2 %) | 31 (67,4 %) | 0,557b |

Tabelle 6: POD-Rate in verschiedenen Patienten-Gruppen; Daten werden als Häufigkeiten n (%) angezeigt; P-Werte werden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (a) bzw. Chi-Quadrat-Test (b) berechnet; TIVA (Totalintravenöse Anästhesie).

3.4 Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf die postoperative Delir-Inzidenz

Die intraoperative Glukosevariabilität zeigte in der gesamten Patientenzahl keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Delir im Vergleich zu Patienten ohne Delir (POD: median SD 14,2 mg/dl (8,4 mg/dl–17,7 mg/dl) vs. kein POD: 11,7 mg/dl (6,4 mg/dl–18,5 mg/dl), p = 0,265) (Abbildung 4).

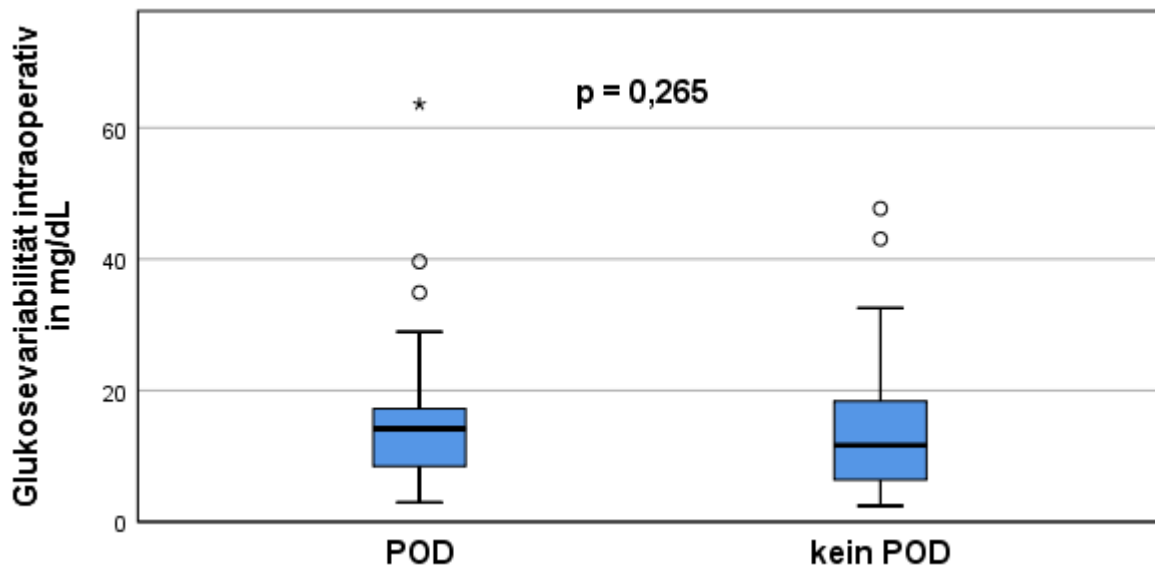


Abbildung 4: Darstellung der intraoperativen Glukosevariabilität für die gesamte Patientenzahl im Hinblick auf das POD.

Die logistische Regression wurde genutzt, um den Einfluss der Glukosevariabilität auf das POD in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Operationsdauer, Eingriffsort, ASA-Score, Diabetesstatus, mittlerer intraoperativer NA-Lauftrate und dem minimalen intraoperativen Hämoglobinwert zu untersuchen.

Es konnte dabei kein Effekt der intraoperativen Glukosevariabilität auf die POD-Inzidenz gezeigt werden ($p = 0,498$; OR 1,0; 95 %-KI 1,0–1,1). Ausschließlich der ASA-Score und die Operationsdauer zeigten einen Zusammenhang mit der Entstehung eines POD (Tabelle 7).

| Variablen | POD (n = 41/87) Nagelkerke's R^2 : 0,300 | | |
|-----------------------------|--|------------|--------------|
| | 95 %-KI | Odds Ratio | P-Wert |
| Alter | 1,0–1,2 | 1,1 | 0,294 |
| Geschlecht (männlich) | 0,1–2,2 | 0,7 | 0,429 |
| Glukosevariabilität | 1,0–1,1 | 1,0 | 0,498 |
| Diabetes mellitus (Ja/Nein) | 0,1–1,5 | 0,4 | 0,156 |
| ASA-Score | 1,4–30,0 | 3,6 | 0,026 |

| | | | |
|---|-------------------------|-----|--------------|
| Operationsdauer | 1,0–1,0 | 1,0 | 0,012 |
| intraabdominell/ intrathorakal/anderer Eingriff | 0,1–6,8 | 0,9 | 0,900 |
| mittlere intraoperative NA-Rate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) | 0,0–3,4·10 ⁷ | 0,1 | 0,740 |
| Minimaler intraoperativer Hb-Wert (g/dl) | 0,7–1,9 | 1,1 | 0,619 |

Tabelle 7: Binär logistische Regression für POD; NA: Noradrenalin; Hb: Hämoglobin; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstraps.

Zur weiteren Untersuchung des Diabetes mellitus wurde in einer logistischen Regression die Variable DM mit dem HbA1c ($\leq 6,5\%$) als dichotome Variable ersetzt. Eine steigende intraoperative Glukosevariabilität war in dieser Analyse ebenfalls nicht mit einem POD assoziiert (OR 1,0; 95 %-KI 0,9–1,1; $p = 0,843$).

3.5 Einfluss der intraoperativen Glukosespiegel auf die postoperative Delir-Inzidenz

Insgesamt wurden 1354 Glukosewerte für die perioperative Glukoseauswertung herangezogen. Dies entspricht einem Mittelwert von 15 Glukosewerten pro Patienten bei einer Operationsdauer im Median von 233 Minuten.

Die intraoperative Glukoseauswertung zeigte bei der mittleren Glukosekonzentration in der POD-Gruppe einen Median von 136,4 mg/dl und in der nicht POD-Gruppe einen Median von 129,2 mg/dl (Tabelle 8). In der maximalen Glukosekonzentration zeigte die POD-Gruppe einen Median von 158 mg/dl und in der nicht POD-Gruppe einen Median von 146,5 mg/dl (Abbildung 5). Es besteht keine Signifikanz zwischen den Gruppen.

In der POD-Gruppe war die Hyperglykämie mit 63,4 % (26 Patienten) 22,1 % höher als in der Nicht-POD-Gruppe mit 41,3 % (19 Patienten) ($p = 0,039$). Patienten mit POD waren signifikant länger im hyperglykämischen Bereich mit einem Median von 77 Minuten im Vergleich zu Patienten ohne POD ($p = 0,027$; 77,2 Min (0/186,8) mit 0 Minuten (0/106)).

| Intraoperative Glukosekonzentration | POD (n = 41) | kein POD (n = 46) | P-Wert |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------|
| Minimalwert (mg/dl) | 108 (97,5–128,5) | 109 (96–124,3) | 0,925a |
| Mittelwert (mg/dl) | 136,4 (121,8–159,5) | 129,2 (115,6–151,5) | 0,320a |
| Maximalwert (mg/dl) | 158 (137,5–187) | 146,5 (127,3–181,3) | 0,230a |
| Patienten mit Hyperglykämie in n % | (n = 26) 63,4 % | (n = 19) 41,3 % | 0,039b |
| Hyperglykämiezeit in min | 77,2 (0–186,8) | 0 (0,0–106) | 0,027a |
| relative Zeit der Hyperglykämie in % | 20,2 % (0–71,9) | 0 % (0–57,5) | 0,109a |

Tabelle 8: Intraoperative Glukoseauswertung für Patienten mit und ohne POD; Daten werden als Median mit Quartilen (25 %-75 %) oder als Häufigkeiten n (%) angezeigt; P-Werte werden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (a) bzw. Chi-Quadrat-Test (b) berechnet.

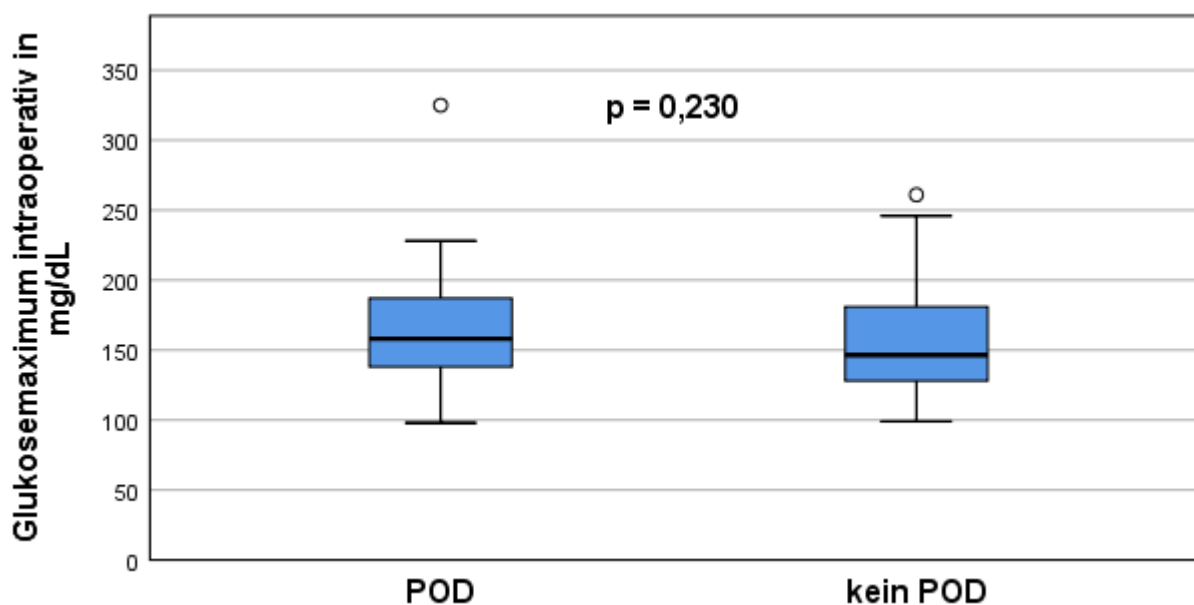


Abbildung 5: Darstellung der intraoperativen Glukosemaximumwerte für die gesamte Patientenzahl zwischen Patienten mit und ohne POD.

In der durchgeführten binär-logistischen Regression zeigt sich, dass sowohl die Hyperglykämie als auch der Diabetesstatus einen unabhängigen Risikofaktor für das Entstehen

eines PODs darstellten (Hyperglykämie $p = 0,044$; OR 3,9; 95 %-KI 1,1–39,5 / Diabetisstatus $p = 0,022$; OR 0,3; 95 %-KI 0,0–0,8). Weitere Risikofaktoren sind in der Tabelle 9 aufgeführt.

| Variablen | <i>POD (n = 41/87) Nagelkerke's R²: 0,351</i> | | |
|--|--|------------|--------------|
| | 95 %-KI | Odds Ratio | P-Wert |
| Alter | 0,7–1,2 | 1,1 | 0,220 |
| Geschlecht (männlich) | 0,1–1,8 | 0,6 | 0,328 |
| Hyperglykämie | 1,1–39,5 | 3,9 | 0,044 |
| Diabetes mellitus | 0,0–0,8 | 0,3 | 0,022 |
| ASA-Score | 1,4–34,7 | 3,7 | 0,027 |
| Operationsdauer | 1,0–1,0 | 1,0 | 0,035 |
| intraabdominell / intrathorakal / anderer Eingriff | 0,1–6,5 | 0,7 | 0,636 |
| Mittlere intraoperative NA Rate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) | 0,0–1,5*10 ⁶ | 0,0 | 0,522 |
| Minimaler intraoperativer Hb-Wert (g/dl) | 0,7–1,8 | 1,1 | 0,815 |

Tabelle 9: Binär logistische Regression für Patienten mit POD; NA: Noradrenalin; Hb: Hämoglobin; Konfidenzintervalle basieren auf 1000 Bootstraps.

In einer weiteren logistischen Regression wurde die Variable DM mit der Variable HbA1c ($</\geq 6,5\%$) ersetzt. Die Hyperglykämie, jedoch nicht der HbA1c Wert, wurde als unabhängiger Risikofaktor für ein POD identifiziert (Hyperglykämie: $p = 0,045$; OR 3,9; 95 %-KI 1,0–55,9 / HbA1c Wert $p = 0,102$; OR 0,2; 95 %-KI 0,0–1,5). Der ASA-Score und die Operationsdauer sind ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines PODs.

3.5.1 Subgruppenanalyse zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern

Die Anzahl der Nicht-Diabetiker lag bei 60 (69 %) und die der Diabetiker bei 27 (31 %).

POD-Patienten ohne Diabetes mellitus zeigten eine höhere intraoperative Glukosevariabilität im Vergleich zu POD Patienten mit Diabetes mellitus (Abbildung 6).

Die nichtdiabetischen Patienten mit einem POD hatten im Median eine Glukosevariabilität von 13,8 mg/dl (8,5 mg/dl–16,6 mg/dl), die ohne POD eine von 8,6 mg/dl (5,8 mg/dl–14,7 mg/dl), was einer Differenz von 5,2 mg/dl und damit einer 38%ig höheren mittleren Glukosevariabilität der Nicht-Diabetiker mit einem POD entspricht.

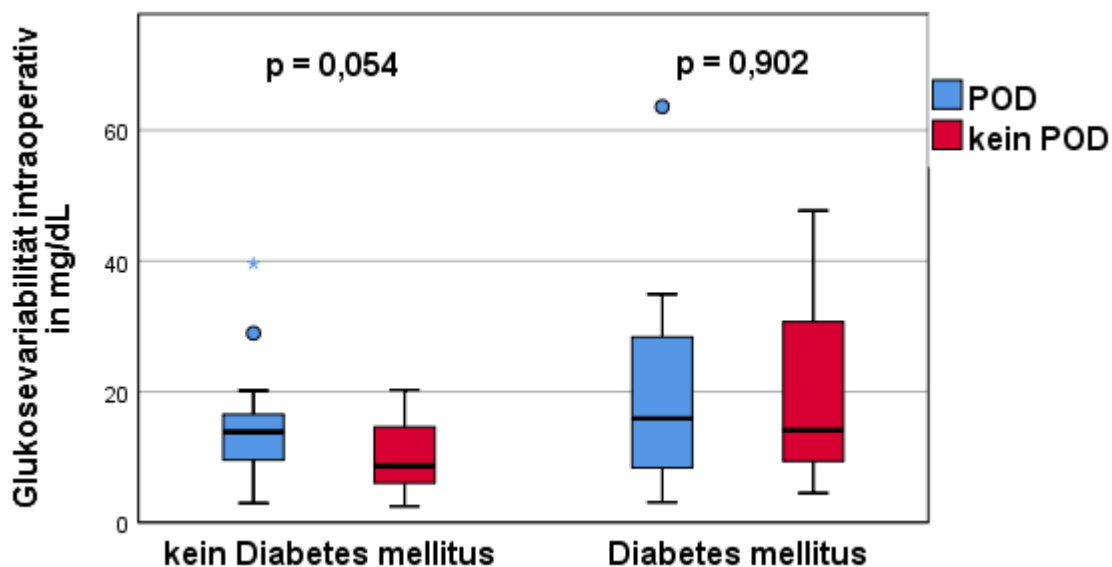


Abbildung 6: Darstellung der intraoperativen Glukosevariabilität für Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf das POD.

Darüber hinaus wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Hierbei lag die AUC bei 65 % ($p = 0,054$). Zur Prädiktion eines PODs wurde für die Glukosevariabilität ein Cut-Off mit 12,9 mg/dl berechnet (Abbildung 7). Hierfür war die beste Kombination eine Sensitivität von 61 % und eine Spezifität von 69 %. In Bezug auf ein POD ist der Grenzwert von 12,9 mg/dl daher klinisch nicht relevant. Analysiert wurden ausschließlich Nicht-Diabetiker mit POD.

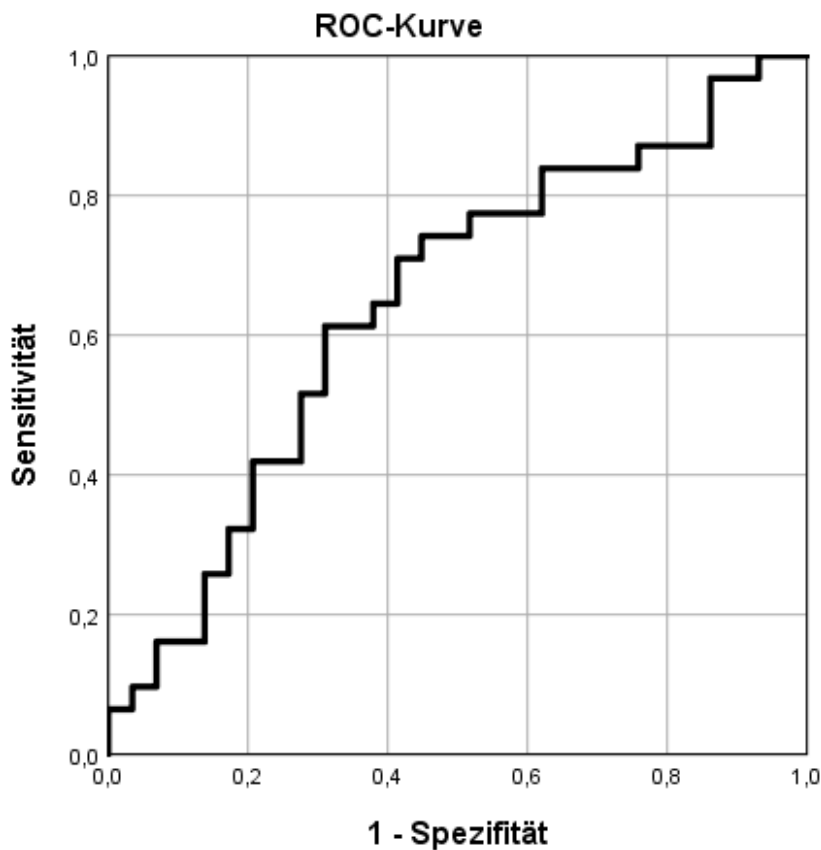


Abbildung 7: ROC-Kurve für Glukosevariabilität mit Cut-Off von 12,9 mg/dl der **Nicht-Diabetiker** mit POD.

Nicht-Diabetiker mit POD zeigten höhere mittlere und maximale intraoperative Glukosewerte als Nicht-Diabetiker ohne POD (Tabelle 10). Der intraoperative Glukosemaximumwert lag bei Nicht-Diabetikern mit POD über 10 % höher als bei Patienten ohne POD (153 mg/dl / 137 mg/dl) ($p = 0,015$).

Nicht-Diabetiker mit einem POD waren nicht nur doppelt so häufig im hyperglykämischen Bereich (54,8 % / 24,1 %), sondern auch zeitlich, mit über 17 Minuten, länger in der Hyperglykämie als ohne POD mit keiner Minute ($p = 0,004$).

| Intraoperative Glukosekonzentration | POD (n = 31) | kein POD (n = 29) | P-Wert |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------|
| Minimalwert (mg/dl) | 108 (96–119) | 103 (94,5–112,5) | 0,391a |
| Mittelwertwert (mg/dl) | 129 (115–148) | 118,4 (109,7–133,7) | 0,026a |
| Maximalwert (mg/dl) | 153 (135–171) | 137 (122–150,5) | 0,015a |
| Patienten mit Hyperglykämie in n % | (n = 17) 54,8 % | (n = 7) 24,1 % | 0,015b |
| Hyperglykämiezeit in min | 17,2 (0–117,6) | 0 (0–0) | 0,004a |
| Relative Zeit der Hyperglykämie in % | 7,86 % (0–50,4) | 0 % (0–0) | 0,003a |

Tabelle 10: Intraoperative Glukoseauswertung bei **Nicht-Diabetikern** im Hinblick auf das POD; Daten werden als Median mit Quartilen (25 %-75 %) oder als Häufigkeiten n (%) angezeigt; P-Werte werden mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (a) bzw. Chi-Square-Test (b) berechnet.

Der Median des intraoperativen Glukosemaximumwerts lag bei den Diabetikern (n = 27) bei 187,0 mg/dl und bei Nicht-Diabetikern (n = 60) bei 144,0 mg/dl. Eine weitere Unterteilung dieser beiden Gruppen in POD und kein POD zeigt die Abbildung 8. Nicht-Diabetiker mit POD hatten einen höheren intraoperativen Glukosemaximalwert als Nicht-Diabetiker ohne POD.

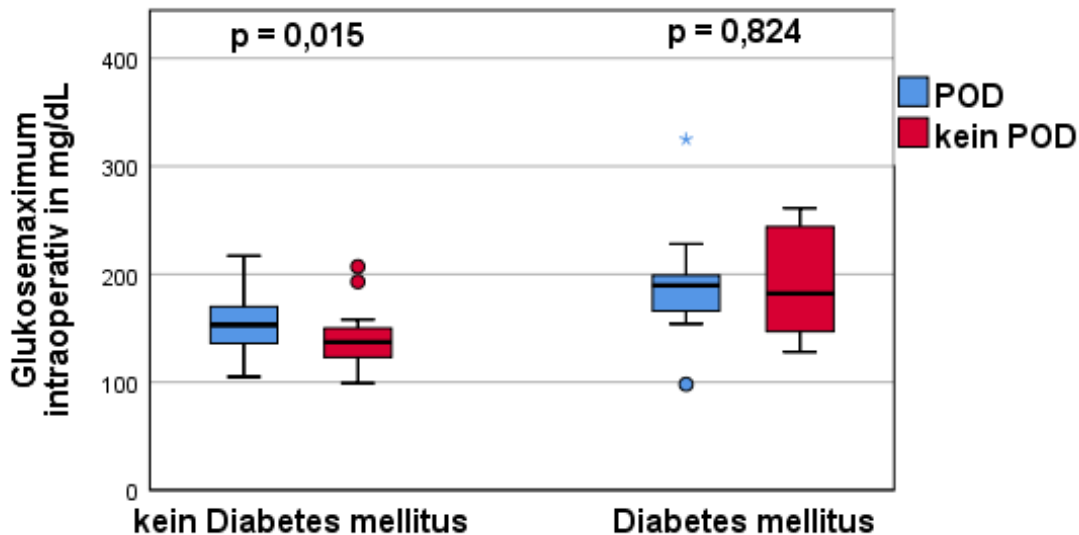


Abbildung 8: Darstellung der intraoperativen Glukosemaximumwerte für Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf das POD.

Die ROC-Analyse ermittelte eine AUC von 68 % ($p = 0,015$). Bei einem Glukosemaximum-Cut-Off-Wert von 152 mg/dl lag die beste Kombination bei einer Sensitivität von 55 % und einer Spezifität von 79 % (Abbildung 9). Dem Glukosemaximumgrenzwert von 152 mg/dl kann damit keine klinisch relevante Aussagekraft in Bezug auf ein POD zugeschrieben werden. Analysiert wurden ausschließlich Nicht-Diabetiker mit POD.

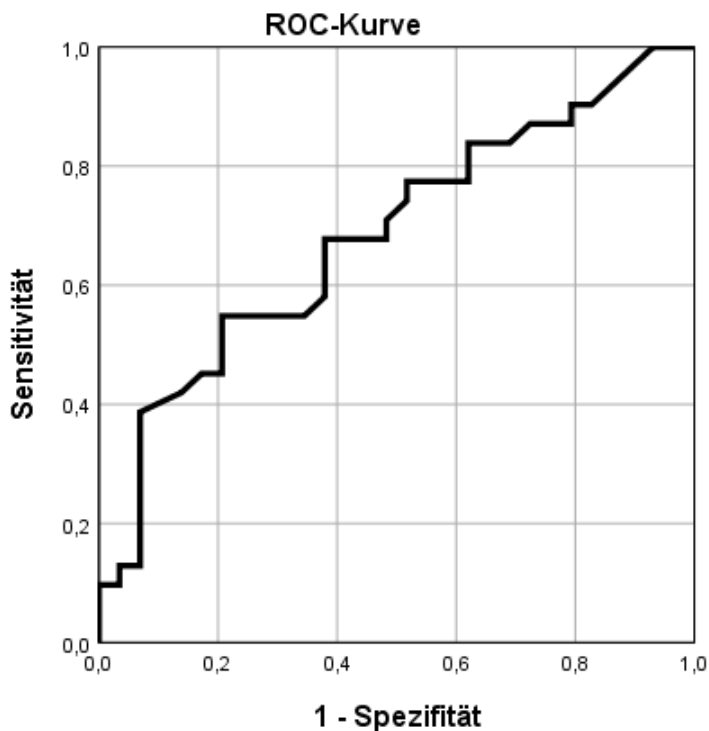


Abbildung 9: ROC-Kurve für Glukosemaximum mit Cut-Off von 152 mg/dl. der **Nicht-Diabetiker** mit POD.

Nicht-Diabetiker mit POD zeigten einen höheren intraoperativen Glukosemittelwert als Nicht-Diabetiker ohne POD (Abbildung 10).

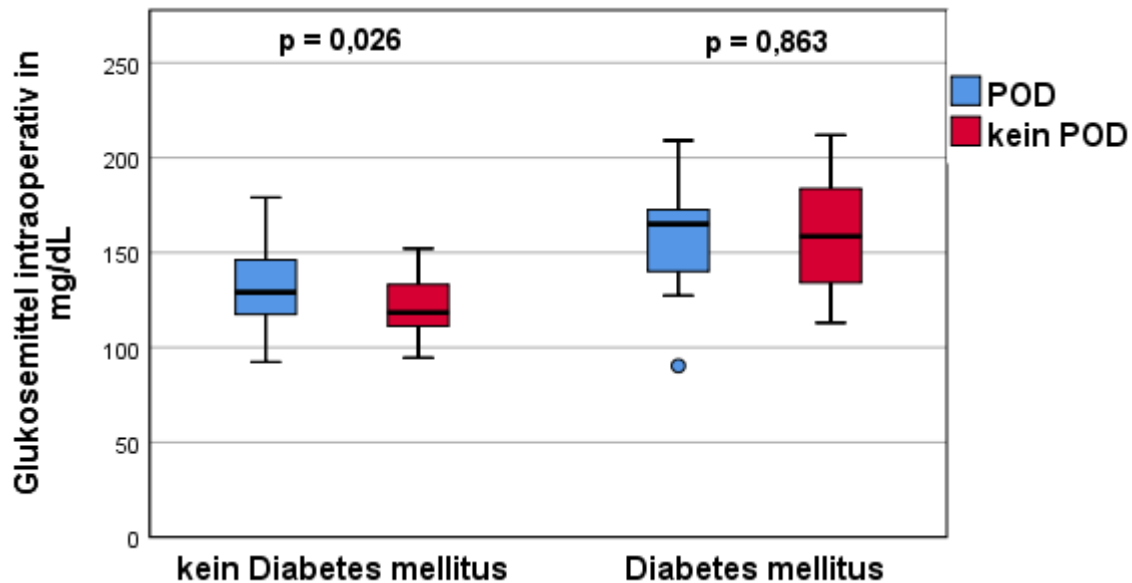


Abbildung 10: Darstellung der intraoperativen Glukosemittelwerte für Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf das POD.

Im Bereich des intraoperativen Glukoseminimums konnte kein relevanter Unterschied in den Gruppen festgestellt werden (Diabetiker mit POD und ohne POD: Median von 137 mg/dl zu 133 mg/dl ($p = 0,863$); Nichtdiabetiker mit und ohne POD: Median von 108 mg/dl zu 103 mg/dl; ($p = 0,391$)).

Neben der Diagnose Diabetes mellitus untersuchten wir auch den Einfluss des HbA1c-Wertes. Aus der untenstehenden Tabelle wird ersichtlich, dass sowohl Diabetiker mit einem HbA1c $\leq 6,5\%$ als auch Nicht-Diabetiker mit einem HbA1c $\leq 6,5\%$ keine erhöhte POD-Inzidenz aufwiesen. Es gab keinen relevanten Unterschied zwischen einem HbA1c $\leq 6,5\%$ unabhängig vom Diabetesstatus und der POD-Inzidenz (siehe Tabelle 6).

| | POD (n = 37)* | Kein POD (n = 42)* | P-Wert |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------|
| DM + HbA1c < 6,5 % n (%)* | 5 (13,5 %) | 7 (16,7 %) | 0,700b |
| DM + HbA1c ≥ 6,5 % n (%)* | 5 (13,5 %) | 9 (21,4 %) | |
| Kein DM + HbA1c < 6,5 % n (%)* | 26 (70,3 %) | 26 (61,9 %) | |
| Kein DM + HbA1c ≥ 6,5 % n (%)* | 1 (2,7 %) | 0 | |

Tabelle 11: Der Diabetesstatus in Relation mit dem HbA1c-Wert; Signifikanz wurde für alle Gruppen mittels Chi-Square-Test (b) berechnet; * 8 fehlende HbA1c Werte.

4. Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte erstmalig den Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf die POD-Inzidenz. In der gesamten Studienpopulation wurde kein Zusammenhang zwischen intraoperativer Glukosevariabilität und POD nachgewiesen. Allerdings war die intraoperative Hyperglykämie unabhängig von Alter, Geschlecht, DM, ASA-Score, Operationsart, Operationsdauer, mittlerer intraoperativer Noradrenalinrate und dem niedrigsten intraoperativen Hämoglobinwert mit einem POD assoziiert.

Ebenso zeigte die Dauer der Hyperglykämie einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von POD.

In der nachfolgenden Gruppeneinteilung in Diabetiker und Nicht-Diabetiker zeigten Nicht-Diabetiker mit POD intraoperativ höhere Glukosemaximum- und -mittelwerte im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ohne POD.

Bei Nicht-Diabetikern mit POD war ebenfalls die relative Dauer der Hyperglykämie signifikant höher im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ohne POD.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind aufgrund abweichender Studiendesigns und Patientenkollektive nur eingeschränkt mit bereits durchgeführten Studien vergleichbar. Generell sind keine Studien vorhanden, welche die intraoperative Glukosevariabilität im Hinblick auf ein POD untersuchten. Aus diesem Grund wurden hier Studien mit Insulintherapie und Studien auf der ITS herangezogen.

Van Keulen et al. untersuchten die Glukosevariabilität bei Patienten mit Delir auf der ITS (43). Der Glukosespiegel wurde zwischen 90,1–144,1 mg/dl mittels Insulinbolusgaben gehalten und bei Glukosewerten > 145 mg/dl wurde eine Insulindauerinfusion begonnen. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen erhöhter Glukosevariabilität und Delir gefunden werden. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass durch eine Insulintherapie die Möglichkeit besteht, die Glukosevariabilität einzuschränken. Darüber hinaus fand wie auch in dieser Arbeit keine kontinuierliche Glukosemessung statt. In der Arbeit Van Keulen et al. wurden die Glukosemessungen

zwischen 30 Minuten und 4 Stunden nach letzter Glukosemessung durchgeführt. Blutzuckerspitzen könnten möglicherweise häufiger nicht erfasst worden sein als in unserer Arbeit, in der die Glukosemessungen in 20-minütigen Abständen stattfanden.

Die RCT von Saager et al. 2015 verglich einen perioperativ, streng eingestellten Glukosewert zwischen 80–110 mg/dl mit einer Standardtherapie, welche den Glukosewert < 150 mg/dl hielt (42). Die Inzidenz für ein POD lag höher in der streng eingestellten Glukose-Gruppe mit 28 % als mit 14 % in der Standardtherapie. Ein streng eingestellter Glukosewert zwischen 80–110 mg/dl würde auch eine geringere Glukosevariabilität bedeuten. Die Studie steht im Gegensatz zu dieser Arbeit, in der kein Einfluss der Glukosevariabilität auf ein POD festgestellt wurde. Grund dafür könnte sein, dass in der Studie von Saager et al. ausschließlich Patienten aus der Herzchirurgie eingeschlossen wurden, welche häufiger ein POD entwickeln (59, 60).

Ouattara et al. untersuchten einen Zusammenhang eines gut bzw. mäßig eingestellten perioperativen Glukosespiegels mittels Insulins und der postoperativen Komplikationsrate (61). Es wurden 200 Diabetiker aus der Herzchirurgie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten perioperativ bei Glukosewerten > 180 mg/dl eine Insulintherapie. Es wurde intraoperativ bei 36 % der Patienten Insulin verabreicht. Die Patienten-Gruppe mit mäßig eingestellten perioperativen Glukosewerten hatte mit 16 % häufiger eine fokale Hirnverletzung mit dauerhaften Funktionseinschränkungen als die Patienten-Gruppe mit gut eingestellten perioperativen Glukosewerten. Der schlecht eingestellte perioperative Glukosewert wurde definiert als viermaliger perioperativer Glukosewert von über 200 mg/dl trotz Insulingabe. Anders als in dieser Arbeit gab es in der Studie von Ouattara et al. keine Angaben darüber, an welchen postoperativen Tagen und mit welchen Methoden eine fokale Hirnverletzung mit dauerhafter kognitiver Störung diagnostiziert wurde. Neben der Insulintherapie unterscheidet sich unsere Studie von der Studie von Ouattara et al. in folgenden Punkten: Patientenanzahl, Operationsindikation und Diabetesstatus. Anders als in unserer Studie gibt es keine Information über die intraoperative Gabe von Medikamenten (ausgenommen der Insulingabe), welche den Glukosestoffwechsel beeinflussen könnten.

4.3 Einfluss der intraoperativen Glukosekonzentrationen auf die postoperative Delir-Inzidenz

Einen Einfluss vom intraoperativen Glukosemittel- und -minimumwert auf das POD konnte nicht gezeigt werden. Aufgrund fehlender Literatur kann dies nicht bestätigt oder widerlegt werden.

In der gesamten Patientenkohorte zeigte eine intraoperative Hyperglykämie, jedoch nicht der absolute Glukosemaximalwert, einen Zusammenhang mit einem POD. Demnach besteht wahrscheinlich keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Glukosewert und POD. Die Assoziation zwischen intraoperativer Hyperglykämie und einem POD deckt sich mit bereits durchgeführten Studien (44, 62).

Puskas et. al zeigten 2007 an 525 Patienten, dass die intraoperative Hyperglykämie Ursache für ein postoperatives neurokognitives Defizit darstellt (45). Die neurokognitive Testung wurde jedoch erst nach 6 Wochen durchgeführt und ist damit definitionsgemäß kein POD. Die Assoziation zwischen perioperativer Hyperglykämie und der postoperativen neurokognitiven Funktionsstörung zeigten auch Zhang et al. 2014 retrospektiv an 855 Patienten (63). 31,7 % hatten eine der folgenden Störungen: Schlaganfall, Unfall mit zerebrovaskulärem Schaden, transitorisch ischämische Attacke, Morbus Alzheimer, Demenz, Gedächtnisdefizit, Koma, Enzephalopathie oder neurologische Defizite nach Operationen. Hier zeigten die postoperativ Verstorbenen mit einer neurokognitiven Funktionsstörung einen Glukosemaximumwert von 203,5 mg/dl und damit signifikant höher als die Patienten ohne Störung mit 167 mg/dl. Anders als in unserer Studie wurden hier die gesamten Glukosemessungen vom Operationstag analysiert und damit ist eine Vergleichbarkeit nicht möglich. Weiterhin wurde nicht auf das POD eingegangen, sondern lediglich von einem Gedächtnisdefizit gesprochen, ohne dabei auf eine Untersuchungsmethode einzugehen.

An insgesamt 572 orthopädischen Patienten hatten Guo et al. 2016 die Prävalenz und Risikofaktoren für das POD untersucht (64). Die 120 Patienten mit POD hatten mit 115 mg/dl im Vergleich zu den 452 Patienten ohne POD mit 95 mg/dl einen höheren perioperativen Glukosewert.

Das signifikante Ergebnis über die Hyperglykämiezeit konnte durch keine andere Studie unterstützt werden.

4.4 Einfluss der intraoperativen Glukosekonzentrationen auf das postoperative Delir in Abhängigkeit des Diabetes mellitus

In der Gruppe der Diabetiker zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den intraoperativen Glukosemaximum-, -mittel- bzw. -minimumwerten und einem POD. Nach aktuellem Kenntnisstand sind wir die erste Arbeitsgruppe, die solch eine Fragestellung untersucht hat. Die bereits oben beschriebene Studie von Puskas et al. konnte 2007 zeigen, dass Diabetiker mit einer intraoperativen Hyperglykämie keine postoperativen kognitiven Störungen entwickelten (45). Anders als in der vorliegenden Arbeit, in der das POD in den ersten 7 postoperativen Tagen untersucht wurde, fand eine kognitive Testung erst nach 6 Wochen statt.

Nicht-Diabetiker mit einer intraoperativen Hyperglykämie und erhöhten intraoperativen Glukosemittel- und Glukosemaximumwerten erkrankten häufiger an einem POD. Auch dieser Sachverhalt wurde in keiner bisher durchgeführten Studie untersucht. Lediglich die Studie von Puskas et al. zeigte, dass Nicht-Diabetiker mit einem intraoperativen Glukosewert von 200 mg/dl oder höher häufiger kognitive Defizite nach 6 Wochen aufweisen als Diabetiker ($p = 0,017$) (45).

Ebenfalls konnte keine Literatur gefunden werden, die die Dauer der intraoperativen Hyperglykämie bei Nicht-Diabetikern auf eine mögliche Entwicklung eines PODs untersucht hat. Die vorliegende Arbeit zeigt hierfür einen positiven Zusammenhang.

4.5 Zusammenhang zwischen postoperativem Delir und Outcome

Patienten mit POD hatten im Mittel eine Krankenhausverweildauer von 16 Tagen, wohingegen die Patienten ohne POD nach bereits 7 Tagen entlassen wurden. Diese längere Hospitalisation bei Patienten mit POD wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (65-67).

Auch häufig in der Literatur beschrieben ist die verlängerte ITS-Verweildauer, welche hier ebenfalls eine hohe Signifikanz zeigte ($p < 0,001$) (65, 67, 68). Patienten mit POD lagen doppelt so lange auf der ITS (2 Tage), wie die Patienten ohne POD (1 Tag).

Die Letalitätsrate war bei Patienten mit POD mit 24,4 % sechs Mal höher als bei jenen ohne POD mit 4,4 %. Dieses signifikante Ergebnis deckt sich mit bereits durchgeführten Studien (6, 65, 68).

4.6 Risikofaktoren für ein postoperatives Delir

Patienten mit multiplen Vorerkrankungen und dem Auftreten eines PODs wurden bereits in durchgeführten Studien berichtet (6, 69, 70). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

In den weiteren Baseline-Charakteristika gab es keine weiteren Signifikanzen im Hinblick auf das POD.

In der univariaten Analyse konnten Laktatmaximum und Hämoglobinminimum als intraoperativer Risikofaktor für die Entstehung eines PODs identifiziert werden. Das minimale Hämoglobin wurde nur in wenigen Studien perioperativ untersucht (6, 68, 71). Böhner et al. untersuchten 2003 den Einfluss des PODs auf die postoperative Morbidität und Liegedauer an 153 gefäßchirurgischen Patienten (67). In der Analyse zeigte sich ein Zusammenhang zwischen minimalem Hämoglobin und POD. Patienten mit POD hatten im Mittel einen Hämoglobinwert von 10,1 g/dl und Patienten ohne POD einen Hämoglobinwert von 11,4 g/dl. Die Ursache für die wenig durchgeführten Studien zum perioperativen minimalen Hämoglobin kann darin gesehen werden, dass Studien anstelle vom minimalen Hämoglobin die intraoperativen Blutverluste, postoperativen Hämatokritwerte oder Transfusionen von Erythrozyten in ihren Studienprotokollen aufgenommen haben (72-75). Alle Studien zeigten sowohl bei niedrigen Hämatokritwerten und hohen Blutverlusten als auch bei Erythrozytentransfusionen eine deutliche Korrelation zum POD. In Anbetracht dessen kann ein intraoperativ geringer Hämoglobinwert ebenfalls als Risiko für die Entwicklung eines PODs gedeutet werden.

Einen Zusammenhang zwischen erhöhten intraoperativen Laktatwerten und POD ist in Studien nur wenig untersucht. Die Studie von Sanson et al. von 2018 untersuchte prospektiv an 199 kardiologischen Patienten u. a. Risikofaktoren für das Entstehen eines PODs (76). POD-Patienten (30,7 %) zeigten Laktatwerte von 39,6 mg/dl und diese waren damit signifikant höher als bei Patienten ohne POD mit 25,4 mg/dl. Die Laktatwerte wurden jedoch nicht intraoperativ erhoben, sondern auf der ITS.

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Operationsdauer, dem Eingriffsort, der mittleren intraoperativen Noradrenalinrate und dem minimalen intraoperativen Hb-Wert mittels multivariate Analyseverfahren adjustiert. Dies könnte als Schwere der Operation gedeutet werden. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass die Laktatunterschiede das Auftreten eines PODs beeinflusst haben.

Das Risiko der perioperativen Bluttransfusionen wurde in bestehender Literatur kontrovers diskutiert. Die Arbeiten von Marcantonio et al. von 1998 und Romanauski et al. von 2018 zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen perioperativer Bluttransfusion und POD (65, 74). Auch die prospektive Arbeit von Ansaloni et al. von 2010 zeigte eine Korrelation zwischen Bluttransfusionen und POD (77). 89 % der Patienten mit POD und 74,2 % Patienten ohne POD hatten eine oder mehr Bluttransfusionen benötigt.

Raats et al. untersuchten an insgesamt 232 Patienten über 65 Jahren Risikofaktoren und Outcome für das POD nach großen Operationen (6). Der Risikofaktor Bluttransfusion wurde beschrieben, jedoch wird nur von Transfusion während der Aufnahme gesprochen. Kotfis et al. zeigten 2018 nur eingeschränkt signifikante Ergebnisse im Hinblick auf Bluttransfusion (78). In der retrospektiven Studie wurden Gruppen mit Patienten ≥ 65 und ≥ 80 Jahren untersucht. Ein signifikantes Ergebnis wurde nur in der Gruppe der ≥ 65 -jährigen gezeigt, nicht dagegen in der Gruppe der ≥ 80 -jährigen. In der Studie wurde nicht ersichtlich, ob es sich um intraoperative Bluttransfusionen handelte.

Es lässt sich schlussfolgern, dass eine Assoziation zwischen intraoperativen Bluttransfusionen und POD besteht und in der vorliegenden Arbeit auch gezeigt werden konnte.

Patienten mit POD brauchten signifikant häufiger FFPs als Patienten ohne POD. Hier konnte aufgrund unzureichender Studien kein Vergleich gezogen werden. Lediglich die bereits oben beschriebenen Arbeiten von Kotfis et al. und Romanauski et al. hatten die Gaben von FFPs zum Teil in ihren Studienprotokollen aufgenommen und analysiert. In der Arbeit von Kotfis et al. lag keine Signifikanz im Hinblick auf ein POD vor (78). Aus der Studie wird jedoch nicht ersichtlich, ob es sich um intraoperative FFP-Gaben handelte. Romanauski et al. zeigten eine Korrelation zwischen der Verabreichung von Blutprodukten und POD ($p < 0,001$) (65). Hier muss jedoch erwähnt werden, dass unter Blutprodukten sowohl Erythrozyten-Gaben als auch Thrombozyten- und FFP-Gaben verstanden werden und hierfür keine separaten Analysen stattgefunden haben.

In der vorliegenden Arbeit wird die Operationsdauer als Risikofaktor identifiziert. Auch in der Literatur wird die Operationsdauer als Risiko für das Entstehen eines PODs beschrieben (71, 76). Die prospektive Studie von Guo et al. zeigte, dass Patienten mit einem POD signifikant länger im OP verweilen als Patienten ohne POD (64). Es sollte jedoch auch erwähnt werden, dass die Operationsdauer und Patientenanzahl der beiden Studien nicht vergleichbar sind. Die Operationsdauer in der Studie von Guo et al. lag im Durchschnitt bei 67,5 Minuten und damit ca. 2,5 Stunden unter der Operationsdauer in dieser Studie

mit 233 Minuten. Grund dafür ist, dass in der vorliegenden Studie eine Operationsdauer von > 90 Minuten als Einschlusskriterium gewählt wurde. Die Patientenzahl lag mit 572 sechsmal höher als in dieser Arbeit mit 87 Patienten. Ebenfalls wurde in dieser Studie keine Selektion in der Operationsindikation vorgenommen. In der Studie von Guo et al. handelte es sich ausschließlich um Patienten, welche eine totale Hüftendprothese erhalten haben.

4.7. Limitationen

Es wurden ausschließlich Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahren in die Studie eingeschlossen. Somit ist das Ergebnis dieser Arbeit nicht auf alle Altersgruppen übertragbar. Die Inzidenz für ein POD lag in unserer Studie bei 47,1 % (41 von 87 Patienten), welche im oberen Bereich der bereits veröffentlichten Publikationen liegt. Hier schwankt die Inzidenz zwischen 12 % und 51 %, was auf die verschiedenen Studiendesigns, die Operationsarten und die verschiedenen Diagnosemethoden für ein POD zurückzuführen ist (3). In der vorliegenden Arbeit könnte die POD-Inzidenz dadurch begründet werden, dass es sich hauptsächlich um intraabdominelle Eingriffe mit langer Operationsdauer (im Median 233 Minuten) handelte.

Außerdem wird häufig das POD durch dessen fluktuierenden Verlauf, aber auch durch ungeschultes Personal unterdiagnostiziert. Dies wurde durch regelmäßige Personalschulungen und die Erhebung von fünf Delirscores in der vorliegenden Studie minimiert.

Die Diagnose DM stellt ebenfalls eine Schwierigkeit dar. Diese wurde ausschließlich anhand der Patientenanamnese gestellt, nicht durch den präoperativ erhobenen HbA1c. In der vorliegenden Arbeit wurde in einer weiteren Analyse zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit einem jeweiligem HbA1c $\leq 6,5$ % unterteilt. Dadurch wurden nicht diagnostizierte Diabetiker (HbA1c $\geq 6,5$ %) und Diabetiker mit einem HbA1c $< 6,5$ % in der Berechnung berücksichtigt. Da hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gezeigt werden konnten, ist es unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse durch nichtdiagnostizierte Diabetiker beeinflusst worden sind.

Die Anzahl der intraoperativen Blutgasanalysen und damit die Glukosewerte lagen zwischen 4 und 37 Blutgasanalysen (Median 15 Blutgasanalysen) pro Patienten. Dadurch könnte das Ergebnis der intraoperativen Glukosevariabilität beeinflusst werden. Ebenfalls fand keine kontinuierliche intraoperative Glukosemessung statt. Glukosespitzen und die damit einhergehende steigende Glukosevariabilität könnten nicht erfasst worden sein.

Weiterhin ist die Aussagekraft der vorliegenden Studie dadurch eingeschränkt, dass die intraoperative Medikamentengabe zu unterschiedlichen Zeitpunkten und Dosen verabreicht wurde. Folge ist eine veränderte intraoperative Glukosevariabilität. Die SOP für Anästhesie und Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin besagen jedoch, dass ein intraoperativer Blutglukosespiegel zwischen 80 und 150 mg/dl angestrebt werden soll. Werte über 150 mg/dl sollen mittels Insulin gesenkt werden.

Als Limitation der Arbeit muss ebenfalls die geringe Patientenzahl genannt werden. Es wurden in einem Zeitraum von 10 Monaten nur 87 Patienten eingeschlossen. Dem gegenüber steht jedoch, dass die Patientenauswahl ohne jegliche Selektion stattgefunden hat und damit mögliche Bias reduziert worden sind.

4.8 Ausblick

Das Hauptziel der Arbeit war es, einen möglichen Einfluss zwischen intraoperativer Glukosevariabilität auf das POD zu untersuchen. In der gesamten Patientenpopulation wurde kein Zusammenhang festgestellt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie gehäuft ein POD entwickelten. Die Analyse der Nicht-Diabetiker zeigte ebenfalls keine erhöhte POD-Inzidenz bei intraoperativ steigender Glukosevariabilität, jedoch bei einer intraoperativen Hyperglykämie und darüber hinaus auch über die Dauer der intraoperativen Hyperglykämie.

Diese Studie konnte nicht nachweisen, ob der Zusammenhang zwischen Hyperglykämie und POD eine Ursache oder eine Begleiterscheinung war. In der Zukunft sollten größere RCTs herausarbeiten, ob die POD-Inzidenz durch eine intraoperative Glukosekontrolle gesenkt werden kann.

Für Patienten im Allgemeinen sollte in der Zukunft die intraoperative Glukose regelmäßig kontrolliert werden und bei Glukosewerten über 150 mg/dl korrigiert werden.

Nicht-Diabetikern sollte dabei ein besonderes Augenmerk geschenkt werden. Dies beginnt bereits im präoperativen Bereich mit Screeninguntersuchungen. Im perioperativen Bereich sollten regelmäßige Glukosemessungen stattfinden, um gegebenenfalls eine frühzeitige Therapie zu etablieren. Das gilt sowohl der Vermeidung von Hyper- als auch Hypoglykämien. Eine intraoperative Glukoseeinstellung sollte sowohl bei einem zuvor festgelegten Glukosezielbereich als auch nach einem einheitlichen Insulin- bzw. Glukoseschema durchgeführt werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Bedford, P.D., Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 1955. **269**(6884): p. 259-63.
2. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med*, 2014. **12**: p. 141.
3. Rengel, K.F., P.P. Pandharipande, and C.G. Hughes, Postoperative delirium. *Presse Med*, 2018. **47**(4 Pt 2): p. e53-e64.
4. Krenk, L. and L.S. Rasmussen, Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol*, 2011. **77**(7): p. 742-9.
5. Bakker, R.C., R.J. Osse, J.H. Tulen, A.P. Kappetein, and A.J. Bogers, Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012. **41**(3): p. 544-9.
6. Raats, J.W., W.A. van Eijnsden, R.M. Crolla, E.W. Steyerberg, and L. van der Laan, Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PLoS One*, 2015. **10**(8): p. e0136071.
7. Robinson, T.N., C.D. Raeburn, Z.V. Tran, E.M. Angles, L.A. Brenner, and M. Moss, Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*, 2009. **249**(1): p. 173-8.
8. Raats, J.W., S.L. Steunenberg, D.C. de Lange, and L. van der Laan, Risk factors of post-operative delirium after elective vascular surgery in the elderly: A systematic review. *Int J Surg*, 2016. **35**: p. 1-6.
9. Fineberg, S.J., S.V. Nandyala, A. Marquez-Lara, M. Oglesby, A.A. Patel, and K. Singh, Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013. **38**(20): p. 1790-6.
10. Dasgupta, M. and A.C. Dumbrell, Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*, 2006. **54**(10): p. 1578-89.
11. Ely, E.W., S.K. Inouye, G.R. Bernard, S. Gordon, J. Francis, L. May, B. Truman, T. Speroff, S. Gautam, R. Margolin, R.P. Hart, and R. Dittus, 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.
12. Muller, A., G. Lachmann, A. Wolf, R. Morgeli, B. Weiss, and C. Spies, Peri- and postoperative cognitive and consecutive functional problems of elderly patients. *Curr Opin Crit Care*, 2016.
13. Aldecoa, C., G. Bettelli, F. Bilotta, R.D. Sanders, R. Audisio, A. Borozdina, A. Cherubini, C. Jones, H. Kehlet, A. MacLulich, F. Radtke, F. Riese, A.J. Slooter, F. Veyckemans, S. Kramer, B. Neuner, B. Weiss, and C.D. Spies, European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 2017. **34**(4): p. 192-214.
14. Hatta, K., Y. Kishi, K. Wada, T. Takeuchi, T. Odawara, C. Usui, and H. Nakamura, Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 2014. **71**(4): p. 397-403.

15. Hudetz, J.A., K.M. Patterson, Z. Iqbal, S.D. Gandhi, A.J. Byrne, A.G. Hudetz, D.C. Warltier, and P.S. Pagel, Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009. **23**(5): p. 651-7.
16. Neufeld, K.J., J. Yue, T.N. Robinson, S.K. Inouye, and D.M. Needham, Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2016. **64**(4): p. 705-14.
17. Bagry, H.S., S. Raghavendran, and F. Carli, Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology*, 2008. **108**(3): p. 506-23.
18. Thorell, A., J. Nygren, and O. Ljungqvist, Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1999. **2**(1): p. 69-78.
19. Barth, E., G. Albuszies, K. Baumgart, M. Matejovic, U. Wachter, J. Vogt, P. Radermacher, and E. Calzia, Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*, 2007. **35**(9 Suppl): p. S508-18.
20. Thorell, A., S. Efendic, M. Gutniak, T. Haggmark, and O. Ljungqvist, Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg*, 1994. **81**(1): p. 59-63.
21. Macdonald, I.A., T. Bennett, and I.W. Fellows, Catecholamines and the control of metabolism in man. *Clin Sci (Lond)*, 1985. **68**(6): p. 613-9.
22. Raz, I., A. Katz, and M.K. Spencer, Epinephrine inhibits insulin-mediated glycogenesis but enhances glycolysis in human skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1991. **260**(3 Pt 1): p. E430-5.
23. Laurent, D., K.F. Petersen, R.R. Russell, G.W. Cline, and G.I. Shulman, Effect of epinephrine on muscle glycogenolysis and insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in humans. *Am J Physiol*, 1998. **274**(1 Pt 1): p. E130-8.
24. Braden, H., S. Cheema-Dhadli, C.D. Mazer, D.J. McKnight, W. Singer, and M.L. Halperin, Hyperglycemia during normothermic cardiopulmonary bypass: the role of the kidney. *Ann Thorac Surg*, 1998. **65**(6): p. 1588-93.
25. Sebranek, J.J., A.K. Lugli, and D.B. Coursin, Glycaemic control in the perioperative period. *Br J Anaesth*, 2013. **111** **Suppl 1**: p. i18-34.
26. Sheehy, A.M. and R.A. Gabbay, An overview of preoperative glucose evaluation, management, and perioperative impact. *J Diabetes Sci Technol*, 2009. **3**(6): p. 1261-9.
27. Ali, N.A., J.M. O'Brien, Jr., K. Dungan, G. Phillips, C.B. Marsh, S. Lemeshow, A.F. Connors, Jr., and J.C. Preiser, Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 2008. **36**(8): p. 2316-21.
28. Dossett, L.A., H. Cao, N.T. Mowery, M.J. Dortch, J.M. Morris, Jr., and A.K. May, Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg*, 2008. **74**(8): p. 679-85; discussion 685.
29. Egi, M., R. Bellomo, E. Stachowski, C.J. French, and G. Hart, Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 2006. **105**(2): p. 244-52.
30. Hermanides, J., T.M. Vriesendorp, R.J. Bosman, D.F. Zandstra, J.B. Hoekstra, and J.H. Devries, Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*, 2010. **38**(3): p. 838-42.
31. Krinsley, J.S., Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes *J Diabetes Sci Technol*, 2009. **3**(6): p. 1292-301.

32. Wintergerst, K.A., B. Buckingham, L. Gandrud, B.J. Wong, S. Kache, and D.M. Wilson, Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics*, 2006. **118**(1): p. 173-9.
33. Lazar, H.L., S.R. Chipkin, C.A. Fitzgerald, Y. Bao, H. Cabral, and C.S. Apstein, Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*, 2004. **109**(12): p. 1497-502.
34. Ammori, J.B., M. Sigakis, M.J. Englesbe, M. O'Reilly, and S.J. Pelletier, Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation. *J Surg Res*, 2007. **140**(2): p. 227-33.
35. Capes, S.E., D. Hunt, K. Malmberg, and H.C. Gerstein, Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 2000. **355**(9206): p. 773-8.
36. Guvener, M., I. Pasaoglu, M. Demircin, and M. Oc, Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J*, 2002. **49**(5): p. 531-7.
37. Frisch, A., P. Chandra, D. Smiley, L. Peng, M. Rizzo, C. Gatcliffe, M. Hudson, J. Mendoza, R. Johnson, E. Lin, and G.E. Umpierrez, Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*, 2010. **33**(8): p. 1783-8.
38. Doenst, T., D. Wijeyesundera, K. Karkouti, C. Zechner, M. Maganti, V. Rao, and M.A. Borger, Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. **130**(4): p. 1144.
39. Gandhi, G.Y., G.A. Nuttall, M.D. Abel, C.J. Mullany, H.V. Schaff, P.C. O'Brien, M.G. Johnson, A.R. Williams, S.M. Cutshall, L.M. Mundy, R.A. Rizza, and M.M. McMahon, Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007. **146**(4): p. 233-43.
40. Van den Berghe, G., A. Wilmer, G. Hermans, W. Meersseman, P.J. Wouters, I. Milants, E. Van Wijngaerden, H. Bobbaers, and R. Bouillon, Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006. **354**(5): p. 449-61.
41. Finfer, S., D.R. Chittock, S.Y. Su, D. Blair, D. Foster, V. Dhingra, R. Bellomo, D. Cook, P. Dodek, W.R. Henderson, P.C. Hebert, S. Heritier, D.K. Heyland, C. McArthur, E. McDonald, I. Mitchell, J.A. Myburgh, R. Norton, J. Potter, B.G. Robinson, and J.J. Ronco, Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009. **360**(13): p. 1283-97.
42. Saager, L., A.E. Duncan, J.P. Yared, B.D. Hesler, J. You, A. Deogaonkar, D.I. Sessler, and A. Kurz, Intraoperative tight glucose control using hyperinsulinemic normoglycemia increases delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2015. **122**(6): p. 1214-23.
43. van Keulen, K., W. Knol, S.V. Belitser, I.J. Zaal, P.D. van der Linden, E.R. Heerdink, T.C.G. Egberts, and A.J.C. Slooter, Glucose variability during delirium in diabetic and non-diabetic intensive care unit patients: A prospective cohort study. *PLoS One*, 2018. **13**(11): p. e0205637.

44. Gandhi, G.Y., G.A. Nuttall, M.D. Abel, C.J. Mullany, H.V. Schaff, B.A. Williams, L.M. Schrader, R.A. Rizza, and M.M. McMahon, Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc*, 2005. **80**(7): p. 862-6.
45. Puskas, F., H.P. Grocott, W.D. White, J.P. Mathew, M.F. Newman, and S. Bar-Yosef, Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. *Ann Thorac Surg*, 2007. **84**(5): p. 1467-73.
46. Hermanides, J., E. Qeva, B. Preckel, and F. Bilotta, Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*, 2018. **84**(10): p. 1178-1188.
47. Krzych, L.J., M.T. Wybraniec, I. Krupka-Matuszczyk, M. Skrzypek, and A.A. Bochenek, Delirium Screening in Cardiac Surgery (DESCARD): a useful tool for nonpsychiatrists. *Can J Cardiol*, 2014. **30**(8): p. 932-9.
48. McCowen, K.C., A. Malhotra, and B.R. Bistran, Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*, 2001. **17**(1): p. 107-24.
49. Cakir, M., H. Altunbas, and U. Karayalcin, Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(3): p. 1402; author reply 1402.
50. Dungan, K.M., S.S. Braithwaite, and J.C. Preiser, Stress hyperglycaemia. *Lancet*, 2009. **373**(9677): p. 1798-807.
51. Richards, J.E., J. Hutchinson, K. Mukherjee, A.A. Jahangir, H.R. Mir, J.M. Evans, A.M. Perdue, W.T. Obremskey, M.K. Sethi, and A.K. May, Stress hyperglycemia and surgical site infection in stable nondiabetic adults with orthopedic injuries. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014. **76**(4): p. 1070-5.
52. Stollberger, C., I. Exner, J. Finsterer, J. Slany, and C. Steger, Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med*, 2005. **37**(5): p. 357-64.
53. Capes, S.E., D. Hunt, K. Malmberg, P. Pathak, and H.C. Gerstein, Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 2001. **32**(10): p. 2426-32.
54. Charlson, M.E., P. Pompei, K.L. Ales, and C.R. MacKenzie, A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987. **40**(5): p. 373-83.
55. Kaiser, M.J., J.M. Bauer, C. Ramsch, W. Uter, Y. Guigoz, T. Cederholm, D.R. Thomas, P. Anthony, K.E. Charlton, M. Maggio, A.C. Tsai, D. Grathwohl, B. Vellas, and C.C. Sieber, Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*, 2009. **13**(9): p. 782-8.
56. Guenther, U., J. Popp, L. Koecher, T. Muders, H. Wrigge, E.W. Ely, and C. Putensen, Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care*, 2010. **25**(1): p. 144-51.
57. Lutz, A., F.M. Radtke, M. Franck, M. Seeling, J.D. Gaudreau, R. Kleinwachter, F. Kork, A. Zieb, A. Heymann, and C.D. Spies, [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2008. **43**(2): p. 98-102.
58. Gaudreau, J.D., P. Gagnon, F. Harel, A. Tremblay, and M.A. Roy, Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*, 2005. **29**(4): p. 368-75.

59. Rudolph, J.L., R.N. Jones, S.E. Levkoff, C. Rockett, S.K. Inouye, F.W. Sellke, S.F. Khuri, L.A. Lipsitz, B. Ramlawi, S. Levitsky, and E.R. Marcantonio, Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation*, 2009. **119**(2): p. 229-36.
60. Koster, S., F.G. Oosterveld, A.G. Hensens, A. Wijma, and J. van der Palen, Delirium after cardiac surgery and predictive validity of a risk checklist. *Ann Thorac Surg*, 2008. **86**(6): p. 1883-7.
61. Ouattara, A., P. Lecomte, Y. Le Manach, M. Landi, S. Jacqueminet, I. Platonov, N. Bonnet, B. Riou, and P. Coriat, Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology*, 2005. **103**(4): p. 687-94.
62. Ganai, S., K.F. Lee, A. Merrill, M.H. Lee, S. Bellantonio, M. Brennan, and P. Lindenauer, Adverse outcomes of geriatric patients undergoing abdominal surgery who are at high risk for delirium. *Arch Surg*, 2007. **142**(11): p. 1072-8.
63. Zhang, X., X. Yan, J. Gorman, S.N. Hoffman, L. Zhang, and J.A. Boscarino, Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014. **10**: p. 361-70.
64. Guo, Y., P. Jia, J. Zhang, X. Wang, H. Jiang, and W. Jiang, Prevalence and risk factors of postoperative delirium in elderly hip fracture patients. *J Int Med Res*, 2016. **44**(2): p. 317-27.
65. Romanauski, T.R., E.E. Martin, J. Sprung, D.P. Martin, D.R. Schroeder, and T.N. Weingarten, Delirium in Postoperative Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Am Surg*, 2018. **84**(6): p. 875-880.
66. Minden, S.L., L.A. Carbone, A. Barsky, J.F. Borus, A. Fife, G.L. Fricchione, and E.J. Orav, Predictors and outcomes of delirium. *Gen Hosp Psychiatry*, 2005. **27**(3): p. 209-14.
67. Bohner, H., T.C. Hummel, U. Habel, C. Miller, S. Reinbott, Q. Yang, A. Gabriel, R. Friedrichs, E.E. Muller, C. Ohmann, W. Sandmann, and F. Schneider, Predicting delirium after vascular surgery: a model based on pre- and intraoperative data. *Ann Surg*, 2003. **238**(1): p. 149-56.
68. Koebrugge, B., R.J. van Wensen, K. Bosscha, P.L. Dautzenberg, and O.H. Koning, Delirium after emergency/elective open and endovascular aortoiliac surgery at a surgical ward with a high-standard delirium care protocol. *Vascular*, 2010. **18**(5): p. 279-87.
69. Marcantonio, E.R., L. Goldman, C.M. Mangione, L.E. Ludwig, B. Muraca, C.M. Haslauer, M.C. Donaldson, A.D. Whittemore, D.J. Sugarbaker, R. Poss, S. Haas, E.F. Cook, E.J. Orav, and T.H. Lee, A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *Jama*, 1994. **271**(2): p. 134-9.
70. Zakriya, K.J., C. Christmas, J.F. Wenz, Sr., S. Franckowiak, R. Anderson, and F.E. Sieber, Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg*, 2002. **94**(6): p. 1628-32, table of contents.
71. Wang, L.H., D.J. Xu, X.J. Wei, H.T. Chang, and G.H. Xu, Electrolyte disorders and aging: risk factors for delirium in patients undergoing orthopedic surgeries. *BMC Psychiatry*, 2016. **16**(1): p. 418.
72. DeCrane, S.K., L. Sands, M. Ashland, E. Lim, T.L. Tsai, S. Paul, and J.M. Leung, Factors associated with recovery from early postoperative delirium. *J Perianesth Nurs*, 2011. **26**(4): p. 231-41.

73. Bickel, H., R. Grading, E. Kochs, K. Wagner, and H. Forstl, [Incidence and risk factors of delirium after hip surgery]. *Psychiatr Prax*, 2004. **31**(7): p. 360-5.
74. Marcantonio, E.R., L. Goldman, E.J. Orav, E.F. Cook, and T.H. Lee, The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*, 1998. **105**(5): p. 380-4.
75. Deiner, S. and J.H. Silverstein, Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 2009. **103 Suppl 1**: p. i41-46.
76. Sanson, G., Y. Khlopenyuk, S. Milocco, M. Sartori, L. Dreass, and A. Fabiani, Delirium after cardiac surgery. Incidence, phenotypes, predisposing and precipitating risk factors, and effects. *Heart Lung*, 2018. **47**(4): p. 408-417.
77. Ansaloni, L., F. Catena, R. Chattat, D. Fortuna, C. Franceschi, P. Mascitti, and R.M. Melotti, Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg*, 2010. **97**(2): p. 273-80.
78. Koffis, K., A. Szylińska, M. Listewnik, M. Strzelbicka, M. Brykczynski, I. Rotter, and M. Zukowski, Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥ 65 years) and very elderly (≥ 80 years) patients. *Clin Interv Aging*, 2018. **13**: p. 1061-1070.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Maryam Kurpanik, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Einfluss der intraoperativen Glukosevariabilität auf das postoperative Delir‘ (Influence of intraoperative glucose variability on the postoperative delir) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Maryam Kurpanik hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Victoria Windmann, Claudia Spies, Cornelia Knaak, Tobias Wollersheim, Sophie K. Piper, Gerald Vorderwülbecke, **Maryam Kurpanik**, Sophia Kuenz, Gunnar Lachmann; BIOCOC Consortium; "Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium"; Veröffentlicht in Minerva Anesthesiologica; 2019

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Datenerhebung und Erstellung der Datenbank, Auswertung der Daten in Zusammenarbeit mit PD Dr. Gunnar Lachmann; dargestellt sind hauptsächlich Ergebnisse, die in dieser Arbeit enthalten.

Unterschrift, Datum und Stempel: PD Dr. med. Gunnar Lachmann

Unterschrift Maryam Kurpanik

7. Lebenslauf

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

8. Publikationsliste

Publikation 1: Victoria Windmann, Claudia Spies, Cornelia Knaak, Tobias Wollersheim, Sophie K. Piper, Gerald Vorderwülbecke, **Maryam Kurpanik**, Sophia Kuenz, Gunnar Lachmann; BIOCOC Consortium; *“Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium”*; Veröffentlicht in *Minerva Anesthesiologica*; 2019

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Datenerhebung und Erstellung der Datenbank, Auswertung der Daten in Zusammenarbeit mit PD Dr. Gunnar Lachmann; dargestellt sind hauptsächlich Ergebnisse, die in dieser Arbeit enthalten sind.

Publikation 2: Gunnar Lachmann, Rudolf Mörgeli, Sophia Kuenz, Sophie K. Piper, Claudia Spies, **Maryam Kurpanik**, Steffen Weber-Carstens, Tobias Wollersheim; BIOCOC Consortium; *„Perioperatively Acquired Weakness“*; *Anaesthesia & Analgesia* 2020

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Datenerhebung und Erstellung der Datenbank

Publikation 3: Cornelia Knaak, Tobias Wollersheim, Rudolf Mörgeli, Claudia Spies, Gerald Vorderwülbecke, Victoria Windmann, Sophia Kuenz, **Maryam Kurpanik**, Gunnar Lachmann; BIOCOC Consortium; *„Risk Factors of Intraoperative Dysglycemia in Elderly Surgical Patients“*; Veröffentlicht im *International Journal of Medical Sciences*; 2019

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Datenerhebung und Erstellung der Datenbank

9. Danksagung

An erster Stelle gilt mein allerherzlichsten Dank meinem Erstbetreuer PD Dr. med. Gunnar Lachmann für die konsequente Unterstützung und Beratung während der Datenerhebung sowie die kontinuierliche Betreuung und Durchsicht dieser Arbeit.

Ganz besonders danken möchte ich Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Überlassung des Themas, die fachliche Unterstützung und konstruktiven Hinweise bei der Fertigstellung dieser Dissertation.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Dr. med. Tobias Wollersheim bedanken, der während der Studiendurchführung stets bei Problemen eine Lösung fand.

Ich danke insbesondere meiner Doktorandenkollegin Sophia Kuenz für die sehr gute Zusammenarbeit, die motivierende Unterstützung und die Korrektur dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Frau Dr. rer. nat. Sophie K. Piper für die statistischen Hilfestellungen bei der Auswertung.

Ich danke zudem Victoria Windmann für die Unterstützung sowie dem gesamten BioCog Team, allen Doktoranden und Studienärzten für die zielstrebige Zusammenarbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Patienten, Ärzten, Kollegen und Kolleginnen der Pflege der Intensivstationen, Normalstationen und der OP-Bereiche der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte.

Vom ganzen Herzen möchte ich mich zuletzt bei meiner Mutter bedanken, die mir erst die Möglichkeit zum Studium eröffnet hat und für die jahrelange Unterstützung und Motivation, mit der sie mich durch das Studium begleitet hat.