

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

DISSERTATION

Postoperatives Delir nach ausgedehnten leberchirurgischen Eingriffen unter Verwendung einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Simon Rambo

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Postoperatives Delir	1
1.2. Einflussfaktoren auf das postoperative Delir	2
1.3. Klinische Relevanz des Delirs.....	3
1.4. Intraanästhesiologisches Management.....	4
1.5. Fragestellung.....	5
2. Studienpopulation und Methoden	6
2.1. Studienpopulation.....	6
2.2. Einschlusskriterien.....	7
2.3. Ausschlusskriterien.....	8
2.4. Anästhesieführung.....	9
2.5. Transösophageales Doppler-Monitoring.....	9
2.5.1. Anwendung des CardioQ™-Monitors	10
2.5.2. Messparameter des CardioQ™-Monitors.....	10
2.5.2.1. FTc.....	10
2.5.3. SV und SVI.....	11
2.5.3.1. weitere CardioQ™ Messparameter	11
2.6. Intraoperatives hämodynamisches Management.....	11
2.7. Delirscores	14
2.7.1. DSM-IV	14
2.7.2. ICDSC	15
2.7.3. CAM-ICU	17
2.7.4. NuDesc.....	19

2.7.5.	CAM	20
2.7.6.	DRS.....	21
2.7.7.	DDS.....	24
2.8.	RASS zur Erfassung postoperativer Vigilanz	26
2.8.1.	Anwendung der RASS	26
2.9.	Kriterien zur Aufnahme in die vorliegende Untersuchung	27
2.10.	Datenerhebung.....	28
2.11.	Statistische Analyse	29
2.11.1.	Analyse der Basisdaten	29
2.11.2.	Analyse der Hämodynamik-Daten	30
3.	Ergebnisse	32
3.1.	Charakteristika des Gesamtkollektivs und der Subpopulationen	32
3.2.	Gründe für fehlende CardioQ Werte	45
3.3.	Vergleichbarkeit des Gesamtkollektivs	45
3.4.	Delir und intraoperativer hämodynamischer Verlauf	46
3.4.1.	Korrigierte Flusszeit (FTc)	46
3.4.2.	Schlagvolumenindex (SVI)	47
3.4.3.	Herzfrequenz	48
3.4.4.	Herzzeitvolumen	49
3.4.5.	Systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI)	50
3.4.6.	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD).....	51
3.4.7.	Noradrenalin.....	52
3.4.8.	Positive end-expiratory pressure (PEEP).....	53
3.4.9.	Kumulative i.v. Flüssigkeit	54
3.4.10.	Kumulative kristalloide Lösungen	55
3.4.11.	Kumulative Kolloide	56

3.4.12.	FFP	57
4.	Diskussion.....	58
4.1.	Basisdaten des Kollektivs	58
4.2.	Hämodynamik.....	65
4.3.	Delir Screening	67
4.4.	Stärken und Schwächen	70
5.	Zusammenfassung	72
6.	Anhang	74
6.1.	Beispiel Skript R Analyse nicht-parametrische Daten	74
6.2.	Beispiel Skript R Darstellung longitudinaler Daten	75
7.	Literaturverzeichnis.....	76
8.	Versicherung an Eides Statt	82
9.	Lebenslauf.....	83
10.	Danksagung	84

I. Abstract (deutsch)

Das postoperative Delir ist von hoher klinischer Relevanz, da es mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert ist. In der aktuellen Literatur gibt es zahlreiche Untersuchungen bezüglich potentieller Risikofaktoren. Bislang gibt es keine Studie, die eine Korrelation zwischen dem intraoperativen hämodynamischen Verhalten im zeitlichen Verlauf und dem Risiko eines postoperativen Delirs untersucht.

Vor diesem Hintergrund wurden die bei leberchirurgischen Eingriffen intraoperativ mittels ösophagealem Dopplermonitoring gewonnenen Daten auf Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne postoperatives Delir analysiert. Die Daten wurden im Rahmen der Phydelio-Studie der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, der Charité Campus Virchow-Klinikum erhoben. Zu den intraoperativ ermittelten hämodynamischen Parametern gehörten: das Schlagvolumen, der Schlagvolumenindex, das Herzzeitvolumen, die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck. Zur Detektion des Delirs wurden postoperativ validierte Delirscores erhoben. Neben dem Goldstandard DSM-IV kamen die NuDesc, CAM-ICU, DRS, DDS, CAM und ICDSC zum Einsatz.

Die Datenanalyse von 111 Patienten zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem intraoperativen hämodynamischen Verhalten und dem Auftreten eines postoperativen Delirs. Für das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv lässt sich somit keine Assoziation hämodynamischer Veränderungen mit dem postoperativen Delir herstellen. Es bestätigte sich jedoch, wie bereits in anderen Arbeiten gezeigt, dass ein erhöhtes Lebensalter mit einer erhöhten Inzidenz des postoperativen Delirs assoziiert ist. Ebenso bestätigte sich ein gehäuftes Auftreten eines postoperativen Delirs im Zusammenhang mit einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie.

II. Abstract (English)

Delirium in the postoperative setting is of utmost clinical importance not least due to increased mortality, morbidity and costs. Several risk factors have already been identified. Up to this date there are no published studies examining the correlation of intraoperative hemodynamics over the course of time and the incidence of postoperative delirium.

Hence this study analyzed the intraoperative hemodynamic data, measured with an esophageal Doppler probe, of patients with and without postoperative delirium. The data was gathered as part of the clinical trial Phydilio on patients undergoing hepatic surgery, conducted by the Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine at the Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum. Hemodynamic parameters used in the analysis were: stroke volume, stroke volume index, cardiac output, heart rate, mean arterial blood pressure. For detection of delirium the gold standard DSM-IV as well as NuDesc, CAM-ICU, DRS, DDS, CAM and ICDSC were used.

The analysis of data of 111 patients showed no association between changes in intraoperative hemodynamics and postoperative delirium. Merely older age was associated with an increased rate of postoperative delirium, which is in accordance with other studies examining predictors of postoperative delirium. Furthermore patients with preexisting arterial hypertension showed an increased risk of developing postoperative delirium.

1. Einleitung

1.1. Postoperatives Delir

Der Begriff des Delirs beschreibt den Zustand einer geistigen Störung mit akutem Eintreten der Symptomatik [1]. Bei dem postoperativen Delir im Speziellen handelt es sich um eine Entität die gehäuft nach chirurgischen Eingriffen zu beobachten ist.

In der Literatur schwanken die Zahlen zur Inzidenz des postoperativen Delirs zwischen 15% und 50%. In einigen Arbeiten liegt die Prävalenz bei bis zu 70% je nach der chirurgischen Fachrichtung, so bei Patienten in der Kardiochirurgie [2].

Das Auftreten eines postoperativen Delirs hat negative Auswirkungen auf das Outcome der Patienten und ist mit einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen verbunden [1, 3-16].

Das postoperative Delir kann sich als hyperaktives, hypoaktives oder als eine Mischform präsentieren. Im hyperaktiven Delir zeigen Patienten eine gesteigerte psychomotorische Aktivität wohingegen das hypoaktive Delir durch reduzierte Aufmerksamkeit und psychomotorische Verlangsamung gekennzeichnet ist [17]. Zudem weist das Delir einen über den Tag fluktuierenden Verlauf auf [18-21].

Die Diagnose und Definition des Delirs erfolgt unabhängig von der Unterform nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV) der American Psychiatric Society [18]. Das Delir kennzeichnet sich durch vier Merkmale:

1. eine veränderte Bewusstseinslage; beurteilt an der Somnolenz oder Agitation, sowie dem Verlust der Fähigkeit zur gerichteten Aufmerksamkeit
2. eine Veränderung der Kognition im Sinne des Verlustes der Fähigkeit zu logischem Denken, Störungen des Kurzzeitgedächtnis und Desorientiertheit zu Person und/oder Ort und/oder Zeit und zudem eine Störung der auditorischen und visuellen Wahrnehmung
3. einen über den Tag fluktuierenden Verlauf
4. einen laborchemischen oder klinischen Hinweis auf eine der Störung zu Grunde liegende Pathophysiologie

1.2. Einflussfaktoren auf das postoperative Delir

Die Literatur beschreibt zahlreiche Faktoren als potentiell kausal für die Entwicklung eines postoperativen Delirs. Als einer der wichtigsten Risikofaktoren gilt das Alter der Patienten.

Zahlreiche Autoren konnten eine Korrelation des Alters mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs zeigen [13, 22-24]; dies sowohl bei thorax-, abdominal- als auch orthopädisch-chirurgischen Patienten. Sadler erhob in seiner Arbeit an kardio-chirurgischen Patienten über die ersten sieben postoperativen Tage abendlich Delirscores und zeigte eine Korrelation des Alters mit der Häufigkeit und Schwere des Delirs [25].

Williams et al. untersuchten an 91 Patienten mit proximalen Femurfrakturen das Auftreten eines Delirs anhand psychiatrischer Interviews und auch er konnte das Alter als Prädiktor identifizieren. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Heller et al. mit Intelligenztests und psychiatrischen Interviews an 100 Patienten nach kardiopulmonaler Bypass-Chirurgie. Sie legten einen Zusammenhang von fortgeschrittenem Alter, Multimorbidität sowie Dauer des chirurgischen Eingriffs mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs nahe [26].

Multimorbidität beziehungsweise das Vorhandensein internistischer Grunderkrankungen wie einer Herzinsuffizienz, malignen Tumoren oder pulmonaler Erkrankungen begünstigen das Auftreten eines postoperativen Delirs [13, 27].

Zudem werden Elektrolytstörungen als Kofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Delirs unterstellt. Hyper- oder Hypokaliämien oder ein derangierter Natriumhaushalt prädisponieren nach Francis und Marcantonio zum Auftreten eines Delirs [28, 29].

Weitere Einflussfaktoren konnten von Radtke et al. im Rahmen einer Beobachtungsstudie an 1868 Patienten benannt werden [20]. Diese stammten aus den orthopädisch-, viszeral und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgischen Fachbereichen. Unter Delirscreening mittels der Nursing Delirium Screening Scale (NuDesc) ließ sich ein Zusammenhang zwischen einer Allgemeinanästhesie mit Benzodiazepin-Prämedikation und dem Auftreten eines hypoaktiven Delirs zeigen. Auch eine längere Operationsdauer, der intraoperative Gebrauch von Fentanyl und intraabdominelle Chirurgie waren mit einer erhöhten Inzidenz eines postoperativen Delirs assoziiert.

Auch Smessaert et al. stellten in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines postoperativen Delirs mit der Operationsdauer und der Lokalisation des Operationsgebietes her [30].

In der bereits zitierten Arbeit von Sadler [25] wurde eine Assoziation des mittleren arteriellen Blutdruckes mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs beschrieben. Ein ähnliches Ergebnis lieferten Siepe et al. an 92 Patienten die sich unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine einer koronaren Bypass-Chirurgie unterzogen. Patienten mit höherem mittleren arteriellen Perfusionsdruck zeigten in seiner Arbeit weniger häufig ein postoperatives Delir, erhoben mit der Mini Mental State Examination (MMSE) [31].

1.3. Klinische Relevanz des Delirs

Bedeutung für die klinische Praxis gewinnt das postoperative Delir bei Betrachtung der Literatur hinsichtlich der Auswirkungen auf das Outcome der Patienten.

Berggren konnte an traumatologischen Patienten eine Verknüpfung des postoperativen Delirs mit einer höheren Rate an Komplikationen wie Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfekten oder eines apoplektischen Insults zeigen [3]. Die Patienten in Berggrens Untersuchung erhielten eine Allgemeinanästhesie oder eine rückenmarksnahe Leitungsanästhesie. Die Diagnose des Delirs wurde mittels des DSM-III gestellt.

Ähnliche Ergebnisse lieferten Rogers et al., die ebenfalls bei nach DSM-III als delirant diagnostizierten traumatologischen Patienten eine erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen feststellten [5]. Auch Gallinat beschreibt dies in seiner Übersichtsarbeit [1].

Neben der Rate an postoperativen Komplikationen steigt mit dem Vorhandensein eines postoperativen Delirs auch die Mortalität und Morbidität, wie an einem Patientenkollektiv anhand des DSM-III von Trzepacz gezeigt [4].

Auch bereits das Auftreten eines subsyndromalen Delirs im Sinne einer veränderten Bewusstseinslage war in Untersuchungen von Marcantonio an orthopädischen Patienten mit einer erhöhten Mortalität und Krankenhausbehandlungsdauer verknüpft [7]. Zur Diagnose benutzte er die Confusion Assessment Method (CAM). Die Frage, in welchem Ausmaß das postoperative Delir postoperative Komplikationen bedingt oder vice versa beziehungsweise eine gemeinsame Ursache vorliegt, bleibt offen.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Ouimet et al. an kritisch kranken Patienten welche mittels der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) untersucht wurden [15].

Im Bereich der hepatischen Chirurgie gibt es nur wenige Arbeiten die sich mit möglichen Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs auseinandersetzen.

Yoshimura zeigte an 100 leberchirurgischen Patienten, die mittels CAM auf ein Delir untersucht wurden, eine Assoziation von ausgedehnter Operationsdauer, hohem Alter, großem Ausmaß der Leberteilresektion und Größe des Blutverlustes mit dem postoperativen Delir [16].

Untersuchungen von intraoperativen hämodynamischen Verlaufsfaktoren bei leberchirurgischen Eingriffen, unter Verwendung einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie, bezogen auf die Inzidenz des postoperativen Delirs finden sich in der bislang veröffentlichten Literatur nicht.

1.4. Intraanästhesiologisches Management

Die Bedeutung des anästhesiologischen und hämodynamischen Managements ist von kritischer Relevanz für Outcome, Morbidität und Mortalität der Patienten [32-40].

Shoemaker konnte 1983 durch klare Definition kardiopulmonaler und laborchemischer Zielparameter in einem Kollektiv von 223 kritisch kranken Patienten zu einer Reduktion der Mortalität und Morbidität beitragen [41].

Ein intraoperativer Volumenmangel, der einer hämodynamischen Instabilität zugrunde liegen kann, lässt sich aufgrund der Kompensationsmechanismen des kardiovaskulären Systems und dem intraoperativen Gebrauch von Vasopressoren und/oder inotropen Pharmaka durch standardisiertes hämodynamisches Monitoring nur schwer detektieren. Erweiterte Maßnahmen zum hämodynamischen Monitoring erlauben es, eine Hypovolämie zu demaskieren bevor sie klinische Relevanz gewinnt [32, 33, 42].

Eine Studie von Price et al. zeigte, dass Verluste von bis zu 20% des Blutvolumens ohne Änderung von Blutdruck oder Herzfrequenz auftreten können [43].

Intraoperativ kann eine Hypovolämie Folge von Blutverlusten oder Volumenschiebungen im Rahmen inflammatorischer Reaktionen mit „capillary-leakage“ als Folge des Operations-Traumas sein. Es kommt zu einer Reflextachykardie und Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks. Diese Faktoren tragen so zu einer verminderten Organperfusion und Gewebeoxygenierung bei [44] und erhöhen konsekutiv die Sterblichkeit und die Rate an postoperativen Komplikationen [37, 45].

In der Literatur finden sich somit zahlreiche Studien hinsichtlich Risikofaktoren des postoperativen Delirs. Auch die Hämodynamik in Hinblick auf die Relevanz für das Outcome der Patienten wurde zahlreich untersucht.

1.5. Fragestellung

An der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Campus Virchow-Klinikum wurden regelhaft, gemeinsam mit der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Patienten im Rahmen hepatochirurgischer Eingriffe betreut. Postoperativ zeigten sich häufig eine veränderte Vigilanz und Störung der Kognition im Sinne eines postoperativen Delirs.

Studien wie die von Nevin et al. sowie Craven, Bucerius und Siepe legen einen Zusammenhang zwischen einer intraoperativen zerebralen Minderperfusion und der Inzidenz einer postoperativen kognitiven Störung nahe [31, 46-48]. Siepe et al. untersuchten ein Kollektiv von kardiochirurgischen Patienten, die für die Operationszeit an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen wurden. Die Patienten, die einen höheren mittleren Perfusionsdruck aufwiesen, zeigten im Vergleich zu den Patienten mit niedrigerem Perfusionsdruck ein besseres neurologisches Outcome, gemessen mittels der MMSE. Nevin lieferte ähnliche Ergebnisse und zeigte, dass Patienten mit intraoperativer Hypokapnie, erhöhtem zentralen Venendruck und reduziertem zerebralen Perfusionsdruck postoperativ schlechtere kognitive Leistungen aufwiesen. Bucerius führte in seiner Untersuchung an kardiochirurgischen Patienten eine Reduktion der Inzidenz des postoperativen Delirs auf den HLM-Verzicht zurück. Ohne Verwendung der HLM war intraoperativ ein physiologischer, pulsatiler Blutfluss gegeben und Phasen der Hypotension wurden vermieden. Zudem wurden typische Komplikationen der HLM wie Hämolyse, Gerinnungsstörungen, Hypothermie und Luftembolie vermieden. Weiterhin zeigte Bucerius, dass jüngere Patienten eine

geringere Inzidenz des postoperativen Delirs aufwiesen und die Inzidenz des postoperativen Delirs mit der Dimension des kardiochirurgischen Eingriffs korrelierte.

Neben den in der Literatur geschilderten Einflussfaktoren auf das Auftreten eines postoperativen Delirs bleibt die Frage nach dem Einfluss des intraoperativen kardiozirkulatorischen Verhaltens offen.

Aktuell gibt es keine Publikation, welche postoperative kognitive Leistungen, vor dem Hintergrund hämodynamischer Einflussfaktoren bei ausgedehnten hepatochirurgischen Eingriffen, untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es, an einem definierten Patientenkollektiv, welches intraoperativ mittels eines definierten hämodynamischen Managements geführt wurde, zu untersuchen, ob die Inzidenz des postoperativen Delirs mit dem intraoperativen hämodynamischen Verlauf assoziiert ist.

2. Studienpopulation und Methoden

2.1. Studienpopulation

Das in diese Untersuchung eingeschlossene Patientenkollektiv wurde im Rahmen der PHYDELIO-Studie an der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité, Campus Virchow-Klinikum, rekrutiert. Das primäre Ziel der kontrollierten, randomisierten doppelblinden Arzneimittelstudie ist die Reduktion des postoperativen Delirs und Reduktion der Inzidenz eines postoperativen kognitiven Defizits durch perioperative Physostigmininfusion.

Entsprechend der Hypothese der PHYDELIO-Studie führt eine lokale Gewebsschädigung, wie im Rahmen eines operativen Traumas, zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Viszerale Afferenzen die den Nucleus tractus solitarius (NTS) erreichen führen zu einer veränderten Stimulation des Nervus vagus. Die cholinerge Stimulation hemmt die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Dies auch wenn eine lokale Stimulation des NTS durch Mediatoren der Inflammation wie TNF- α nicht ausreicht. Der inflammatorische Reflex auf das operative Trauma ist also Bindeglied zwischen lokaler Gewebeschädigung und immunologischer Reaktion. Die Stimulation antiinflammatorischer Mechanismen vermittelt durch den Parasympathikus beinhaltet die Konsequenz, dass die Intensität der initialen Proinflammation und damit

auch die Ausprägung der postoperativen Immunsuppression reduziert wird [49]. Zum anderen bedingt eine Aktivierung des Nervus vagus die Freisetzung von Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) über den Hypothalamus.

In einer Untersuchung von Bentley et al. konnte eine Verbesserung der kognitiven Funktionen bei an Morbus Alzheimer erkrankten Patienten durch Verabreichung von Physostigmin gezeigt werden [50]. Physostigmin ist als einziger Acetylcholinesterase-Inhibitor in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und so nachweislich die AcetylcholinKonzentration im zentralen Nervensystem zu steigern [51, 52].

Entsprechend dient es der Therapie des zentralen anticholinergen Syndroms, welches unbehandelt, durch einen zentralen Acetylcholinmangel bedingt, zu einzelnen Symptomen des Delirs bis hin zum manifesten Delir führen kann [53-55].

Für die PHYDELIO-Studie wurde ein Votum der Ethik-Kommission des Landes Berlin (Aktenzeichen ZS EK 11 618/08) eingeholt. Die Studie ist im International Standard Randomised Controlled Trial Network registriert (ISRCTN Nr. 18978802).

Der Zeitraum der Patientenrekrutierung der Phydelio-Studie begann im August 2009. Für diese Arbeit wurden die ersten 120 Patienten untersucht, diese waren bis April 2012 in die Studie aufgenommen.

2.2. Einschlusskriterien

Nach dem Prüfplan der PHYDELIO-Studie wurden volljährige Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine größere Leberteileresektion, dazu zählen eine Trisektorektomie oder eine Hemihepatektomie, geplant war. Die Patienten wurden schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt und gaben zum Einschluss ihre Einwilligung. Zum Einschluss musste des Weiteren bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest durch β -HCG-Bestimmung im Serum oder Urin vorliegen. Zudem durften die Patienten sechs Monate vor Einschluss an keiner anderen Arzneimittelstudie teilgenommen haben.

Sofern diese Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten von den Studienärzten der PHYDELIO-Studie auf Ausschlusskriterien untersucht.

2.3. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien der Phydelio-Studie waren nach Wortlaut des Prüfplanes [53]:

- Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (β -HCG im Urin) bei Frauen im Rahmen der Einschlussuntersuchung, die nicht mindestens 2 Jahre postmenopausal oder chirurgisch steril sind, sowie Stillzeit
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Daten im Rahmen der klinischen Prüfung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG §40 (1) 4)
- Mitarbeiter der Charité
- Analphabetismus
- fehlende Kenntnisse der deutschen Sprache
- relevant eingeschränktes Seh- und Hörvermögen
- geplanter Operationsbeginn nicht zwischen 7 und 13 Uhr
- ASA Klassifikation > IV
- Wedgeresektion
- MMSE \leq 23
- manifeste psychiatrische Erkrankung
- regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka (einschließlich Schlafmittel und Benzodiazepine)
- AIDS (nach der CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung Kategorie C)
- neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage
- rheumatoide Vorerkrankung unter einer Anti-TNF-alpha Therapie und/oder hoch dosierte Kortikoid-Therapie: Prednisolon/d >7,5mg
- Colitis Ulcerosa
- Zustand nach Vagotomie
- kreislaufwirksame Bradykardien
- symptomatische Herzrhythmusstörungen
- QTc-Intervall > 456ms^[56]
- regelmäßige Einnahme von Amiodaron
- Vagusstimulation bei Epilepsie
- Therapie mit Cholinestern (Bethanechol)
- Asthma bronchiale (Physostigminsalicylat enthält Natriumdisulfat)
- bekannte Allergien und/oder Überempfindlichkeiten auf eine der arzneilich wirksamen oder sonstigen Bestandteile beziehungsweise auf eine der möglichen Produktionsrückstände des genannten Prüfpräparates
- Gangrän
- Dystrophia myotonica
- Intoxikationen durch irreversibel wirkende Cholinesterasehemmer z.B. Organophosphate
- geschlossene Schädelhirntraumata in Verbindung mit einer stationären Behandlung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss
- Morbus Parkinson

- positive Anamnese eines Depolarisationsblocks nach Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans bzw. nach Narkoseinduktion mit einem depolarisierendem Muskelrelaxans aufgetretener Depolarisationsblock
- Koronare Herzerkrankung nach CSC (Canadian Society of Anesthesiologists) Stadium IV oder Vorliegen einer Interventionsindikation bei Koronarer Herzerkrankung
- symptomatische Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und den ableitenden Harnwegen

Als weitere Ausschlusskriterien galten die in der Fachinformation genannten Kontraindikationen für Physostigmin, sofern diese bei den Patienten vorlagen.

2.4. Anästhesieführung

Die Patienten der vorliegenden Untersuchung erhielten zur Durchführung des hepatochirurgischen Eingriffs eine Allgemeinanästhesie. Die Einleitung der Allgemein-anästhesie erfolgte mit Propofol und Fentanyl. Als Muskelrelaxans wurde Rocuronium verwandt. Die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie erfolgte im Sinne einer balancierten Narkose mit Desfluran oder Sevofluran als volatilem Anästhetikum sowie einem Opiat. In wenigen Fällen wurde eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) durchgeführt. Jeder Patient erhielt intraoperativ Fentanyl, zum Ende der Narkose wurde teilweise auf Remifentanyl gewechselt. Aufgrund der potentiell kompromittierten Gerinnungssituation bei leberchirurgischen Eingriffen wurde zur intra- und postoperativen Analgesie kein Periduralkatheter gelegt. Die Analgesie erfolgte postoperativ mittels Piritramid und Metamizol, welche kurz vor Wundverschluss oder direkt nach der Ausleitung der Allgemeinanästhesie verabreicht wurden.

2.5. Transösophageales Doppler-Monitoring

Zusätzlich zur invasiven Messung des arteriellen Blutdruckes, der Messung der Herzfrequenz über ein 3-Kanal Elektrokardiogramm und der Messung des zentralen Venendruckes, erfolgte das intraoperative hämodynamische Monitoring über den ösophagealen Doppler-Monitor CardioQ™ der Firma Deltex Medical, Sussex, UK.

Das CardioQ™ System umfasst eine ösophageale Dopplersonde sowie einen Monitor zur Berechnung und Anzeige der gewonnenen Daten.

2.5.1. Anwendung des CardioQ™-Monitors

Am Ende der Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgte die Anlage einer ösophagealen Dopplersonde. Die Sonde wurde entsprechend der Körpergröße des Patienten 40-45cm ab Nasenöffnung nasal beziehungsweise 35-40cm ab Zahnreihe oral platziert. Somit hatte die Sondenspitze eine Position in Höhe des 5. bis 6. Brustwirbels.

Zu den gemessenen Werten gehören die korrigierte Flusszeit (FTc), die Peak Velocity (PV), Mean Acceleration (MA), Stroke Distance (SD) und Minute Distance (MD).

Zu den berechneten Werten gehören das Stroke Volume (SV), der Stroke Volume Index (SVI), das Cardiac Output (CO), der Cardiac Index (CI), Systemic Vascular Resistance (SVR) und der Systemic Vascular Resistance Index (SVRI) [57].

2.5.2. Messparameter des CardioQ™-Monitors

2.5.2.1. FTc

Bei der FTc handelt es sich um die systolische Flusszeit in der Aorta, indexiert auf eine Herzfrequenz von 60/Minute. Die Angabe der FTc erfolgt in Millisekunden und wird graphisch durch die Breite der Kurvenbasis dargestellt.

Die FTc unterliegt dem Einfluss von Preload und Afterload. Eine Erhöhung oder Erniedrigung der Vorlast, beispielsweise durch eine Hyper- oder Hypovolämie, führt konsekutiv zu einer Verlängerung oder Verkürzung der FTc.

Eine Vasokonstriktion der peripheren Widerstandsgefäße als Folge einer Hypovolämie, des Einsatzes von Katecholaminen oder einer Hypothermie, können in einer erhöhten Nachlast resultieren und damit in einer verminderten FTc et vice versa [57].

2.5.3. SV und SVI

Sowohl das SV als auch der SVI gehören zu den vom CardioQ™ errechneten Parametern. Das Stroke Volume ist synonym mit der Ejektionsfraktion und beschreibt, als Produkt aus Stroke Distance und dem aortalen Durchmesser, in der Einheit Milliliter das pro Herzschlag aus dem linken Ventrikel ausgeworfene Blutvolumen.

Der Stroke Volume Index beschreibt das in der Systole ausgeworfene Blutvolumen in Milliliter bezogen auf die Körperoberfläche in Quadratmeter.

2.5.3.1. weitere CardioQ™ Messparameter

Weitere hämodynamische Parameter, die mit dem ösophagealen Doppler ermittelt wurden, sind: die Herzfrequenz (HF), das Cardiac Output (CO), der Herzindex (CI), der systemische Gefäßwiderstand (SVR) und der systemische Gefäßwiderstandsindex (SVRI).

2.6. Intraoperatives hämodynamisches Management

Intraoperative Zielparameter waren ein arterieller Blutdruck, der um nicht mehr als 20% vom Ausgangswert abweichen sollte. Der systolische Blutdruck sollte mindestens 100mmHg betragen und der mittlere arterielle Blutdruck ≥ 65 mmHg sein.

Für die Herzfrequenz galt ebenfalls das Ziel einer nicht größeren Abweichung von den Ausgangswerten als 20%, jedoch mindestens 50 und maximal 110 Schlägen pro Minute.

Die angestrebten Mindestwerte der mittels Pulsoxymetrie gemessenen Sauerstoffsättigung lagen bei $\geq 95\%$.

Während der Operation wurde ein restriktives Volumenmanagement durchgeführt um eine zu große Vorlast während der Leberteilresektion, den konsekutiven Blutrückstau in das Resektionsbett der Leber und einen damit erhöhten Blutverlust zu vermeiden. In diesem Zusammenhang wurde während der Leberteilresektion auch der PEEP reduziert um den zentralen Venendruck (ZVD) zu senken.

Dem Schema in Abbildung 1 entsprechend, wurde nach initialer Messung des Schlagvolumens und Bestimmung des Schlagvolumen-Index eine Vorlastoptimierung durch Bolusinfusion von 200ml kristalloider Lösung über einen Zeitraum von 5 Minuten vorgenommen. Weitere Boli wurden verabreicht, wenn sich in deren Konsequenz der Schlagvolumen-Index um mehr als 10% vom Ausgangswert erhöhte. Sobald keine weitere Optimierung erzielt werden konnte, wurden die Bolusgaben eingestellt. Der höchste erreichte Schlagvolumenindex wurde als Baseline definiert.

Fiel der Schlagvolumenindex im Verlauf der Operation um mehr als 25% unter die Baseline oder kam es zu einem Abfall auf unter 40ml/m² Körperoberfläche, wurden erneut Flüssigkeitsboli zur Verbesserung der Hämodynamik infundiert. Im Prüfplan der PHYDELIO-Studie ist keine exakte Basisinfusionsrate vorgesehen.

Während der Resektion wurde ein restriktives Volumenmanagement gefahren.

Nach Ende der Resektion erfolgte eine erneute Optimierung der Vorlast. Das Volumenmanagement wurde entsprechend des in Abbildung 1 gezeigten Algorithmus bis zum Ende der Operation fortgeführt.

Die Indikationsstellung für die Transfusion Blut oder Blutbestandteilen erfolgte durch den behandelnden Anästhesisten. Triggerschwelle für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten waren ein Hämatokrit < 27% (Hämoglobin ≤ 9g/dl) unter Berücksichtigung des intravasalen Volumenstatus, der Ausprägung der Begleiterkrankungen sowie klinischen Zeichen einer anämischen Hypoxie.

Die Transfusion von gefrorenem Frischplasma (FFP) erfolgte unter großzügiger Indikationsstellung vor dem Hintergrund einer postoperativ potentiell eingeschränkten plasmatischen Gerinnung. Die Transfusion von FFP wurde als Bolus-Infusion gewertet. Nach Abschluss der Gabe wurde entsprechend dem Volumenalgorithmus verfahren.

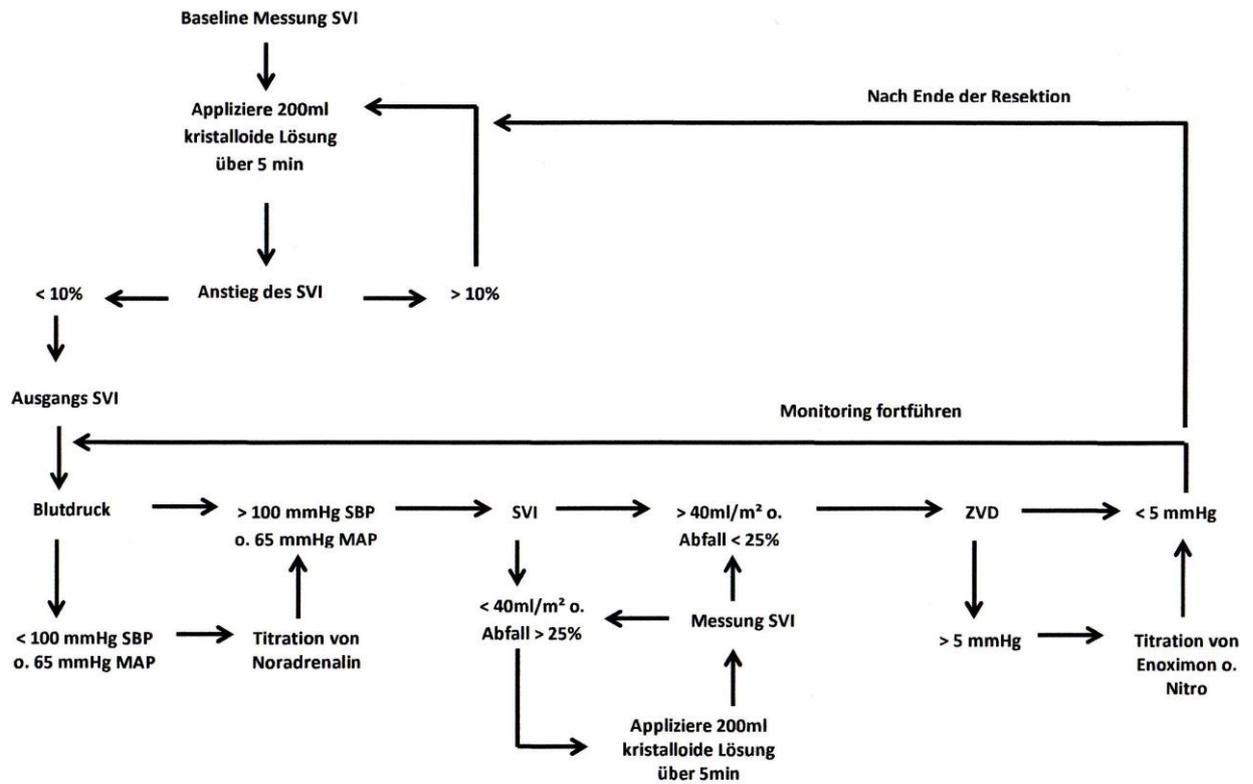


Abb. 1: Algorithmus zum intraoperativen Volumenmanagement [53]

2.7. Delirscores

Die nachfolgend vorgestellten Scores wurden bei allen Patienten zur Anwendung gebracht. Durch die Vielzahl der parallel erhobenen diagnostischen Mittel zum Delir-Screening werden eine möglichst große Vergleichbarkeit zur bestehenden Untersuchungen sowie eine hohe Detektionsrate ermöglicht.

2.7.1. DSM-IV

Als Goldstandard zur Detektion eines Delirs wurde der Katalog nach DSM-IV herangezogen.

Nach der Definition des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition der American Psychiatric Association (DSM-IV) ist ein Delir durch vier Kriterien gekennzeichnet:

1. eine veränderte Bewusstseinslage; beurteilt an Somnolenz oder Agitation, sowie dem Verlust der Fähigkeit zur gerichteten Aufmerksamkeit
2. eine Veränderung der Kognition im Sinne des Verlustes der Fähigkeit zu logischem Denken, Störungen des Kurzzeitgedächtnis und Desorientiertheit zu Person und/oder Ort und/oder Zeit und zudem eine Störung der auditorischen und visuellen Wahrnehmung
3. Entwicklung innerhalb einer kurzen Zeitspanne und einen über den Tag fluktuierenden Verlauf
4. einen laborchemischen oder klinischen Hinweis auf eine der Störung zu Grunde liegende Pathophysiologie

Sofern die Patienten jedes dieser Kriterien erfüllen, liegt nach dem DSM-IV ein Delir vor [18].

2.7.2. ICDSC

Bei der ICDSC handelt es sich um eine acht Punkte umfassende Checkliste angelehnt an das DSM-IV [58].

Erfasst werden:

1. eine Veränderung der Bewusstseinslage
2. Unaufmerksamkeit
3. Desorientierung
4. Halluzination, Wahnvorstellung oder Psychose
5. Psychomotorische Erregung oder Retardierung
6. unangemessene Sprechweise/Sprache oder Gemütszustand
7. Störung des Schlaf- und Wachrhythmus
8. Fluktuation der Symptomatik

Für jedes dieser Items kann ein Punkt vergeben werden. So können insgesamt maximal acht Punkte erreicht werden. Ein Wert von null Punkten entspricht einer normalen Bewusstseinslage ohne das Vorliegen eines Delirs. Ein bis drei Punkte kennzeichnen den Verdacht auf ein subsyndromales Delir und bei einem Wert von größer/gleich 4 Punkten ist von einem manifesten Delir auszugehen.

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

Abb. 2: Intensive Care Delirium Screening Checklist nach Bergeron et al., in richtlinienkonformer deutscher Übersetzung und Validierung nach Radtke et al. [59]

2.7.3. CAM-ICU

Die CAM-ICU, basierend auf dem von Inouye et al. entwickelten CAM-Score [60], ist ein an die Gegebenheiten von Intensivstationen angepasstes Instrument zur Detektion eines Delirs [61].

Die Skala umfasst vier Merkmale, von denen das erste und zweite sowie zusätzlich entweder das dritte oder vierte positiv sein müssen, um den Patienten als delirant einzustufen:

1. Akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf
 - a. Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert?
 - b. Zeigten sich wechselnde mentale Zustände in den letzten 24 Stunden im Sinne einer Veränderung in der Glasgow Coma Scale (GCS) oder RASS?
2. Unaufmerksamkeit (positiv bei mehr als 2 falschen Antworten)
 - a. Vorlesen einer Buchstabenreihe bestehend aus zehn Buchstaben und Aufforderung, beim Hören des Buchstabens A die Hand des Untersuchers zu drücken.
 - b. oder: Zeigen von zwei mal fünf Bildern, die ersten gezeigten müssen wiedererkannt werden.
3. Desorganisiertes Denken (positiv bei mehr als 2 falschen Antworten)
 - a. Dem Patienten folgende Fragen stellen
 - i. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?
 - ii. Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen?
 - iii. Wiegt ein 1 Kilogramm mehr als 2 Kilogramm?
 - b. Den Patienten auffordern, X Finger hochzuhalten und dies ohne die Zahl erneut zu nennen mit der anderen Hand zu repetieren.
4. Veränderte Bewusstseinslage
 - a. Vigilanzstörung zum Untersuchungszeitpunkt z. B. nach GCS oder RASS (GCS < 14 oder RASS ≠ 0)

Delir ist diagnostiziert, wenn Kriterium 1 und 2, sowie entweder 3 oder 4 positiv sind.		
9. Akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf		
A) Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert?	ja	<input type="checkbox"/>
ODER	nein	<input type="checkbox"/>
B) Zeigten sich wechselnde mentale Zustände innerhalb der letzten 24 Stunden (Veränderung RASS oder GCS)		
10. Unaufmerksamkeit (positiv bei > 2 falschen Antworten von 10)		
A) Vorlesen der Buchstabenreihe „ANANASBAUM“ der Patient soll bei „A“ die Hand drücken.	ja	<input type="checkbox"/>
ODER	nein	<input type="checkbox"/>
B) Zeigen von 5 Bildern (je 3 Sekunden.), dann zeigen von diesen 5 und 5 anderen; der Patient soll die ersten Bilder wiedererkennen		
11. Unorganisiertes Denken (positiv bei > 2 Fehlern von 5)		
A)		
• Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?	ja	<input type="checkbox"/>
• Können Fische fliegen?		
• Wiegt 1 Kilogramm mehr als 2 Kilogramm?		
• Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen?		
UND	nein	<input type="checkbox"/>
B) „Halten Sie X Finger hoch... Nun dasselbe mit der anderen Hand.“ (Zahl zeigen, nicht wiederholen. Beides zusammen gibt 1 Pkt.)		
12. Veränderte Bewusstseinslage		
Positiv wenn RASS ≠ 0 oder GCS < 15	ja	<input type="checkbox"/>
	nein	<input type="checkbox"/>

Abb. 3: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit nach Ely et al. [61, 62]

2.7.4. NuDesc

Ein weiteres Instrument zur qualitativen Beurteilung eines postoperativen Delirs bildet die NuDesc. Sie ist angelehnt an die Confusion Rating Scale [63] und wurde um die Beurteilung der psychomotorischen Aktivität erweitert [64].

Die NuDesc-Skala umfasst 5 Kriterien:

1. Desorientiertheit zu Ort, Person oder Situation
2. Unangemessene Verhaltensweise zu Ort oder Person
3. Unangemessene Kommunikation zu Ort oder Person
4. Visuelle oder auditorische Halluzination
5. Psychomotorische Retardierung im Sinne verlangsamter Ansprechbarkeit

Für jedes Kriterium können, in Abhängigkeit von der Ausprägung, null bis zwei Punkte vergeben werden. Bei einer Gesamtpunktzahl von 2 oder mehr liegt ein Delir vor.

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

Abb. 4: Nursing Delirium Screening Scale nach Lütz et al. [65]

2.7.5. CAM

Ein weiteres Instrument, entwickelt von Inouye et al. zur Diagnostik des Delirs bei Patienten auf Normalstation bildet die CAM.

Wie vorangehend angeführt ist die CAM die Grundlage für die CAM-ICU und beinhaltet folgende Merkmale:

1. Akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf
 - a. Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert?
 - b. Zeigten sich wechselnde mentale Zustände in den letzten 24 Stunden (Veränderung in der GCS oder RASS)?
2. Unaufmerksamkeit
 - a. Hat der Patient Schwierigkeiten seine Aufmerksamkeit zu fokussieren oder dem Gespräch zu folgen?
3. Desorganisiertes Denken
 - a. War der Gedankenablauf des Patienten desorganisiert, zusammenhangslos oder durch Gedankensprünge geprägt?
4. Veränderte Bewusstseinslage
 - a. Vigilanzstörung zum Untersuchungszeitpunkt nach GCS oder RASS (z. B. GCS < 14 oder RASS ≠ 0)

Nach der CAM liegt ein Delir vor, wenn sowohl Merkmal 1 als auch 2 positiv sind und zusätzlich entweder Merkmal 3 oder 4 positiv ist.

Delir ist diagnostiziert, wenn Kriterium 1 und 2, sowie entweder 3 oder 4 positiv sind.		
1. Akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf		
A) Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert?	ja	<input type="checkbox"/>
B) Zeigten sich wechselnde mentale Zustände innerhalb der letzten 24 Stunden (Veränderung RASS oder GCS)	nein	<input type="checkbox"/>
2. Unaufmerksamkeit (positiv bei > 2 falschen Antworten von 10)		
A) War es dem Patient möglich dem Gespräch zu folgen und seine Aufmerksamkeit zu fokussieren?	ja	<input type="checkbox"/>
B) Falls unaufmerksam: fluktuierte die Symptomatik in ihrer Schwere (kam es zu einer Zu- oder Abnahme der Unaufmerksamkeit)?	nein	<input type="checkbox"/>
3. Desorganisiertes Denken (positiv bei > 2 Fehlern von 5)		
A) War der Gedankengang des Patienten desorganisiert, zusammenhangslos oder durch Gedankensprünge geprägt?	ja	<input type="checkbox"/>
	nein	<input type="checkbox"/>
4. Veränderte Bewusstseinslage		
A) Liegt eine veränderte Bewusstseinslage vor (wenn der Patient nicht wach und aufmerksam ist)?	ja	<input type="checkbox"/>
	nein	<input type="checkbox"/>

Abb. 5: Confusion Assessment Method nach Inouye et al. [60]

2.7.6. DRS

Bei der DRS handelt es sich um ein 10 Kriterien umfassendes diagnostisches Instrument zur Detektion und Quantifizierung eines Delirs [66].

In jedem der 10 Kriterien können vom Untersucher entsprechend des Befundes Punkte vergeben werden; die maximale Punktzahl beträgt 32.

1. Zeitlicher Beginn der Symptomatik
 - a. 0 = keine Veränderung
 - b. 1 = gradueller Beginn über 6 Monate
 - c. 2 = akuter Wandel über 1 Monat
 - d. 3 = abrupter Verhaltenswandel in 1-3 Tagen
2. Perzeptuelle Störungen
 - a. 0 = nicht vorhanden
 - b. 1 = Depersonalisation, Derealisation
 - c. 2 = visuelle Illusionen, Makroskopie, Mikroskopie
 - d. 3 = ausgeprägter Realitätsverlust

3. Halluzination

- a. 0 = nicht vorhanden
- b. 1 = akustische
- c. 2 = visuelle
- d. 3 = taktile, olfaktorische, gustatorische

4. Wahn

- a. 0 = nicht vorhanden
- b. 1 = systematisiert und lange persistent
- c. 2 = neu, ohne vorbestehende psychiatrische Erkrankung
- d. 3 = Wahngedanken, transiente Wahneinfälle

5. Hypoaktivität/Hyperaktivität

- a. 0 = keine Verlangsamung oder Agitation
- b. 1 = milde Ruhelosigkeit, leichtes Zittern oder Ängstlichkeit
- c. 2 = mittlere Agitation oder Verlangsamung
- d. 3 = schwere Agitation, Aggressivität oder deutliche Zurückgezogenheit

6. Störung kognitiver Leistungen

- a. 0 = keine Störung kognitiver Leistungen
- b. 1 = milde Störung, auf Unaufmerksamkeit zurückzuführen
- c. 2 = Störung in einem Bereich wie bspw. des Gedächtnisses
- d. 3 = Störungen in mehreren Bereichen wie Gedächtnis und Konzentration, zudem Desorientiertheit zu Zeit und Ort
- e. 4 = schwere kognitive Störung; Konfabulation, Desorientiertheit zur Person, Testunfähigkeit

7. Störungen des ZNS

- a. 0 = keine Störung
- b. 1 = Störung, die die Leistung beeinträchtigen kann
- c. 2 = ZNS-Störung mit zeitlichem Bezug zur hirnorganischen Symptomatik

8. Störungen von Bewusstsein / Schlaf-Wach-Rhythmus

- a. 0 = keine Störung
- b. 1 = Tagesschläfrigkeit, milde Schlafstörung, evtl. Alpträume
- c. 2 = häufiges Einnicken, nächtliche Schlaflosigkeit
- d. 3 = permanente Benommenheit, Schläfrigkeit während Interview
- e. 4 = Abdriften in soporöse/komatöse evtl. stuporöse Phasen

9. Emotionale Störungen

- a. 0 = keine Störung
- b. 1 = leichte Schwankungen des Affekts
- c. 2 = emotionale Labilität und unangemessene Stimmungswechsel
- d. 3 = Disinhibition der Emotionen, Affektinkontinenz

10. Fluktuation der Symptomatik

- a. 0 = tagsüber stabil
- b. 2 = nächtliche Verschlechterung
- c. 4 = im Tagesverlauf fluktuierende Intensität der Symptomatik

Liegen in der Summe 0 bis 11 Punkte vor, besteht nach der DRS kein Delir. Bei einer Summe von 12 bis 17 liegt ein leichtes Delir vor. Ein mittelschweres Delir entspricht einem Punktwert von 18 und 23, ein schweres Delir einem Wert von oder über 24 Punkten [66].

2.7.7. DDS

Der DDS ist eine Modifizierung der Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) [67, 68] und umfasst folgende acht Untersuchungs-Kriterien eines Delirs:

1. Orientierungsstörung
2. Halluzination
3. Agitation
4. Angst
5. Myoklonien
6. Paroxysmales Schwitzen
7. Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
8. Zittern

Die Kriterien werden mit 0, 1, 4 oder 7 Punkten entsprechend der Ausprägung der Symptomatik bewertet. Das Auftreten von Myoklonien oder Krämpfen wird mit 0, 1 oder 7 Punkten bewertet. Ein Gesamtpunktwert ab 7 entspricht dem Vorliegen eines manifesten Delirs.

Delirium Detection Score	Bewertung	
1. Orientierung		
orientiert zu Person, Ort, Zeit, Fähigkeit zur Konzentration	<input type="checkbox"/>	0
nicht sicher orientiert zu Ort/Zeit, Unfähigkeit zur Konzentration	<input type="checkbox"/>	1
nicht orientiert zu Ort und/oder Zeit	<input type="checkbox"/>	4
nicht orientiert zu Ort, Zeit und Person	<input type="checkbox"/>	7
2. Halluzinationen		
normale Aktivität	<input type="checkbox"/>	0
gelegentlich leichte Halluzinationen	<input type="checkbox"/>	1
permanent leichte Halluzinationen	<input type="checkbox"/>	4
permanent schwere Halluzinationen	<input type="checkbox"/>	7
3. Agitation		
normale Aktivität	<input type="checkbox"/>	0
leicht gesteigerte Aktivität	<input type="checkbox"/>	1
moderate Unruhe	<input type="checkbox"/>	4
schwere Unruhe	<input type="checkbox"/>	7
4. Angst		
keine	<input type="checkbox"/>	0
leichte Angst	<input type="checkbox"/>	1
gelegentlich moderate Angst	<input type="checkbox"/>	4
Panikattacken	<input type="checkbox"/>	7
5. Schweißausbrüche		
keine	<input type="checkbox"/>	0
meist unbemerkt, v.a. Hände	<input type="checkbox"/>	1
Schweißperlen auf der Stirn	<input type="checkbox"/>	4
starkes Schwitzen	<input type="checkbox"/>	7
6. Myoklonien		
keine	<input type="checkbox"/>	0
Myoklonien	<input type="checkbox"/>	1
Konvulsionen	<input type="checkbox"/>	7
7. Veränderung des Schlaf-Wachrhythmus		
keine	<input type="checkbox"/>	0
milde, Patient beklagt Schlafstörungen	<input type="checkbox"/>	1
Patient kann nur durch Medikation schlafen	<input type="checkbox"/>	4
Schlaflosigkeit trotz Medikation, Tagesmüdigkeit	<input type="checkbox"/>	7
8. Zittern		
keiner	<input type="checkbox"/>	0
nicht sichtbar, aber fühlbar	<input type="checkbox"/>	1
moderater Tremor (sichtbar bei ausgestreckten Armen)	<input type="checkbox"/>	4
starker Tremor (sichtbar bei Armen in Ruheposition)	<input type="checkbox"/>	7
Summe		
Delir	<input type="checkbox"/> ≥ 7	<input type="checkbox"/> < 7
	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Abb. 6: Delirium Detection Score nach Spies et al. [68]

2.8. RASS zur Erfassung postoperativer Vigilanz

Zur Beurteilung des postoperativen Bewusstseinszustands im Sinne von Wachheit und Agitation oder Schläfrigkeit wurde die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) herangezogen.

Bei der RASS handelt es sich um eine 10-Punkte Skala. Sie umfasst 4 Stufen der Agitation, welche in RASS +1 bis RASS +4 unterteilt werden. Eine Stufe, entsprechend RASS 0, dient der Erfassung des normalen, wachen Bewusstseinsgrades. Fünf Stufen dienen der Einstufung eines schläfrigen Bewusstseinszustandes beziehungsweise einer Sedation mit RASS -1 bis RASS -5.

2.8.1. Anwendung der RASS

Die Erhebung der Skala erfolgte nach dem von den Erstautoren Sessler et al. beschriebenen Procedere [69].

Zunächst wurde bei Betreten des Patientenzimmers beobachtet, ob der Patient wach und ruhig war. Dies entsprach einem RASS-Punktwert von 0. Zeigte der Patient Zeichen eines agitierten Verhaltens, wurde entsprechend der Ausprägung ein Punktwert 1 bis 4 vergeben.

War der Patient nicht wach, wurde er laut mit seinem Namen angesprochen und aufgefordert, die Augen zu öffnen und Blickkontakt zu halten. Bei Reaktion des schläfrigen Patienten auf Ansprache und Halten des Blickkontaktes für mehr als 10 Sekunden wurde ein RASS Punktwert von -1 vergeben. Konnte der Patient den Blickkontakt nur für weniger als 10 Sekunden aufrechterhalten, wurde ein Wert von RASS -2 dokumentiert.

Zeigte der Patient als Reaktion auf Ansprache lediglich Körperbewegungen, ohne Blickkontakt aufzunehmen, wurde ein Wert von -3 dokumentiert.

Unterblieb jegliche Reaktion des Patienten auf Ansprache, wurde der Patient physisch durch Wackeln an der Schulter oder Reiben auf dem Sternum stimuliert und bei positiver Reaktion ein Punktwert von -4 vergeben. Folgte auch auf physische Stimulation keine Reaktion, wurde die Bewusstseinslage des Patienten im Sinne einer tiefen Sedierung mit einem RASS-Wert -5 eingestuft [69].

Richmond Agitation and Sedation Scale		
streitsüchtig bis gewalttätig, Gefährdung des Personals	Wehrhaft	+4
zieht an Kathetern und Kabeln; aggressiv gegenüber Personal	Sehr agitiert	+3
Häufige ungezielte Bewegungen; asynchrone Beatmung	Agitiert	+2
ängstlich oder besorgt, aber weder aggressiv noch energisch	Unruhig	+1
	wach und ruhig	0
nicht wach, Augenöffnen und Blickkontakt > 10 Sek.	schläfrig	-1
Augenöffnen auf Ansprache, Offenhalten < 10 Sek.	leicht sediert	-2
Bewegungen auf Ansprache, aber kein Augenöffnen	moderat sediert	-3
keine Reaktion auf Ansprache, aber auf physische Stimulation	tief sediert	-4
fehlende Reaktion auf Ansprache oder physische Stimulation	nicht erweckbar	-5

Abb. 7: Richmond Agitation-Sedation Scale nach Sessler et al. [69]

2.9. Kriterien zur Aufnahme in die vorliegende Untersuchung

Es ist Ziel dieser Arbeit, intraoperative hämodynamische Einflussfaktoren auf das postoperative Delir zu ermitteln. Entsprechend wurden die Patienten eine und vier Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation sowie am Morgen des ersten postoperativen Tages visitiert.

Eine und vier Stunden postoperativ wurden jeweils fünf validierte Delirscores erhoben:

- die Kriterien nach dem DSM-IV
- die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)
- die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)
- die Nursing Delirium Screening Scale (NuDesc)
- der Delirium Detection Score (DDS)

Am Morgen des ersten postoperativen Tages wurden zusätzlich die Delirium Rating Scale (DRS) und Confusion Assessment Method (CAM) erhoben, wenn die Patienten bereits auf die Normalstation zurück verlegt worden waren.

Bei Patienten, die postoperativ eine Vigilanzminderung im Sinne eines RASS-Wertes von kleiner oder gleich -2 zeigten, wurden keine Delirscores erhoben.

Patienten mit fehlenden Werten zum intraoperativ gemessenen Stroke Volume Index wurden von der weiteren statistischen Analyse in dieser Arbeit ausgeschlossen.

Wenn der geplante Eingriff intraoperativ erweitert oder reduziert wurde, wurden die Patienten von der aktuellen Untersuchung nicht ausgeschlossen.

2.10. Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte durch geschultes studentisches Personal und Studienärzte der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Campus Virchow-Klinikum und nach den Good Clinical Practice Normen.

Präoperativ wurden von allen Patienten demographische Daten erhoben; hierzu zählten: Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, ASA-Status, Dauermedikationen.

Intraoperativ erfolgte in 15 minütigen Intervallen eine Dokumentation der Vitalparameter sowie der durch das Doppler-Monitoring gewonnen hämodynamischen Daten. Hierzu zählten das Stroke Volume (SV), der Stroke Volume Index (SVI), das Cardiac Output (CO), der Cardiac Index (CI), Systemic Vascular Resistance (SVR) und der Systemic Vascular Resistance Index (SVRI). Des Weiteren wurden entsprechend dieser Intervalle die verabreichten Medikamente, die Ein- und Ausfuhr von Flüssigkeiten, die mittels Blasenkatheter gemessene Körpertemperatur sowie der geschätzte Blutverlust (Menge im Sauger abzüglich Spülflüssigkeit) festgehalten und zum Ende der Operation die kumulativen Werte dokumentiert. Zudem wurden Operationszeiten und die Dauer der Allgemeinanästhesie ermittelt.

Am Tag der Operation erfolgte die erste postoperative Visite eine Stunde nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation, zum Zeitpunkt „ITS0a“. Eine weitere Visite folgte vier Stunden später, zum Zeitpunkt „ITS0b“.

Zu beiden Visitenzeitpunkten wurde die RASS zur Beurteilung des Bewusstseinszustandes erhoben. Zudem wurde ein Delir-Scoring durchgeführt. Das Delir-Scoring beinhaltet die Erhebung des Goldstandards DSM-IV [18], die Erhebung des CAM-ICU [61], DDS [68], NuDesc [64, 65], DRS [66] und ICDSC [58].

Anschließend wurden Visiten an jedem Morgen und Abend der ersten sieben postoperativen Tage durchgeführt, danach an jedem dritten Tag bis zum 30. postoperativen Tag. Die Behandlungszeit auf der Intensivstation, im Krankenhaus und ob Patienten binnen dreißig Tagen nach Aufnahme in die Klinik wieder entlassen werden konnten, fand ebenfalls Berücksichtigung in der Auswertung.

Eine Kontrolle auf Plausibilität der erhobenen Daten erfolgte durch das studentische Studienpersonal, sowie durch die Studienärzte und das klinische Monitoring der Phydelio-Studie.

2.11. Statistische Analyse

2.11.1. Analyse der Basisdaten

Die statistische Analyse der Basisdaten des Studienkollektivs erfolgte nach Auswertung und Überprüfung auf Ausschlusskriterien. Die erhobenen Daten wurden aus den papiergestützten Case-Report-Forms in eine Microsoft Excel Datenbank übertragen und mit Hilfe des Statistical Package of Social Sciences Software (SPSS, Version 20) für Microsoft Windows ausgewertet.

Aus dem Gesamtkollektiv wurden zwei Subpopulationen gebildet: zum einen Patienten, die innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden in einem der oben beschriebenen Delirtests ein positives Testergebnis aufwiesen, und zum anderen Patienten ohne den Nachweis eines Delirs durch einen der erhobenen Scores innerhalb des beschriebenen Zeitrahmens.

Zum Vergleich und zur Testung auf Signifikanz der Basisvariablen zwischen den Subpopulationen der Patienten mit und ohne postoperatives Delir, wurde für stetige Größen der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Stetige Größen finden Darstellung als Median mit Angabe der 25. und 75. Quartile.

Für prozentuale Größen und Häufigkeiten wurde der Chi²-Test beziehungsweise der Exakte Test nach Fisher verwandt. So erfolgte die Untersuchung auf signifikante Unterschiede in den Basisvariablen in den beiden Patientenpopulationen, definiert nach der Inzidenz des postoperativen Delirs. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt.

2.11.2. Analyse der Hämodynamik-Daten

Ziel war es, die interindividuellen hämodynamischen Verläufe des Patientenkollektivs über die Zeit abzubilden (vgl. Abb. 8-19). Um eine Vergleichbarkeit unter den Patienten zu ermöglichen, wurden zunächst 4 definierte und bei jedem Patienten vorhandene Zeitpunkte festgelegt:

1. nach Volumenoptimierung zu Operationsbeginn
2. zu Beginn der Leberresektion
3. zu Ende der Leberresektion
4. zum Abschluss des Wundverschlusses

Die Bestimmung der hämodynamischen Daten wurde alle 15 Minuten entsprechend des Studienprotokolls oder nach jeder Bolusinfusion kristalloider Lösung durchgeführt.

Aufgrund des individuellen hämodynamischen Verhaltens wurden pro Patient unterschiedlich große Datenvolumina erhoben.

Um den hämodynamischen Verlauf in den Intervallen zwischen den festen Zeitpunkten sensibler abbilden zu können, wurden zwischen den definierten Zeitpunkten weitere Zeitmarken generiert. Hierzu wurden die arithmetischen Mittel der zeitlichen Intervalle bestimmt. Anhand der durchschnittlichen Länge der Zeitintervalle, lag es nahe, weitere Zeitmarken in 30-minütigen Abständen festzulegen. So wurden die bestehenden drei Zeitintervalle durch 4 beziehungsweise 3 weitere Zeitmarken unterteilt. Damit resultieren über den Operationsverlauf insgesamt 15 Zeitmarken.

Da bei den Patienten eine unterschiedliche Anzahl an hämodynamischen Parametern innerhalb der 30-minütigen Intervalle ermittelt worden war, wurden dann um eine Vergleichbarkeit der hämodynamischen Werte herzustellen, die in ein Intervall fallenden Daten als Median mit 25. und 75. Quartil berechnet.

Die statistische Datenaufbereitung erfolgte mit SPSS (Version 20) und Microsoft Excel 2010.

Nachdem nun für jeden Patienten aus unterschiedlich vielen Messzeitpunkten 15 individuelle Zeitpunkte ermittelt wurden, folgte die weitere statistische Analyse.

Zur Analyse des hämodynamischen Verlaufes auf statistische Unterschiede in den beiden Subpopulationen wurde ein Skript benutzt, welches im Rahmen anderer

klinischer Studien in der Klinik für Anästhesiologie der Charité Campus Virchow-Klinikum Verwendung fand und dort entwickelt wurde (vgl. Anhang 6.1 und 6.2).

Die Daten zum Verlauf der hämodynamischen Parameter wurden mittels einer nicht-parametrischen multivariaten Analyse für longitudinale Daten ausgewertet (NparLD) [70]. Hierzu diente ein zweifaktorielles Design; als unabhängiger Faktor galt die Gruppe, als abhängiger Faktor die Zeit (vgl. Anhang 6.1 und 6.2).

Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt.

Die Analyse mittels dieser nicht-parametrischen Analyse der longitudinalen Daten erlaubt es Aussagen zu treffen bezüglich

- Differenzen zwischen den Subpopulationen über die Zeit
- Veränderungen im zeitlichen Verlauf bezogen auf die Gruppen
- der Interaktion von Unterschieden der Gruppen respektive Veränderungen von Unterschieden zwischen den Gruppen in der Zeit
- Veränderungen im zeitlichen Verlauf bei separater Betrachtung der Gruppen

Sämtliche statistischen Berechnungen und die Erstellung der Diagramme erfolgten mit IBM® SPSS® Statistics, Version 20, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc. und dem Programm „R - Project for Statistical Computing“, Version 3.0.3; verwendete R-Pakete waren „foreign“ (Version 0.8-59), „gplots“ (Version 2.12.1), „nparLD“ (Version 2.1) und „gtools“ (Version 3.3.1).

3. Ergebnisse

Es wurden n=120 Patienten, die sich einer elektiven Hemihepatektomie oder erweiterten Hemihepatektomie in der Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie der Charité Campus Virchow-Klinikum unterzogen und postoperativ intensivmedizinisch betreut wurden, in die statistische Analyse aufgenommen, sofern sie alle Einschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.2) und keine der Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.3) erfüllten.

Entsprechend der genannten Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.4) wurden n=9 Patienten aufgrund fehlender Werte des intraoperativ gemessenen „Stroke Volume Index“ nicht in die weitere Analyse einbezogen. Gründe für fehlende Werte waren technische Schwierigkeiten oder Kontraindikationen die gegen eine Platzierung der Sonde sprachen.

In Einzelfällen kam es zu Schwankungen der zu den Zeitmarken vorhandenen Datenmenge; dies führte nicht zum Ausschluss von der Analyse.

3.1. Charakteristika des Gesamtkollektivs und der Subpopulationen

Von den 111 analysierten Patienten wiesen 47 (42,3%) in einem der erhobenen Delir-Tests ein positives Testergebnis innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden auf.

Hinsichtlich der Altersstruktur fanden sich signifikanten Unterschiede. Der Altersmedian der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten betrug 63 Jahre. Patienten mit postoperativem Delir wiesen mit einem Altersmedian von 68 Jahren ein signifikant höheres Lebensalter auf (vgl. Tabelle 1).

Bei Betrachtung der Subpopulationen zeigte sich ein größerer Anteil weiblicher Patienten in der Gruppe ohne postoperatives Delir. Männliche Patienten boten tendenziell häufiger das Bild eines postoperativen Delirs (vgl. Tabelle 1).

Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Median bei 25,0 kg/m². Die Patienten hatten einen medianen Charlson-Komorbiditäts-Index von 6,0 und einen „Metabolic Equivalent of Task Activity“ (MET) Score von 5,0 (vgl. Tabelle 1).

Bei 13 Patienten (11,7%) lag bei Krankenhausaufnahme die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vor. Im Vergleich der Subgruppen zeigt sich ein höherer Prozentsatz bei Patienten, die postoperativ ein Delir aufwiesen. In 37,8% führte ein Cholangiozelluläres-Karzinom (CCC) oder ein Klatskin-Tumor zur stationären Aufnahme. Auch hier zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit postoperativem Delir ein leicht höherer Anteil. In 3 Fällen (2,7%) lag ein Gallenblasenkarzinom oder anderer extrahepatischer maligner Gallengangstumor vor. 38 Patienten (34,2%) wiesen Metastasen eines anderen Primärtumors auf. Bei 10 (9%) Patienten zeigte sich eine benigne Raumforderung, bei 4 (3,6%) ein Lebertumor unklarer Dignität und bei 1 (0,9%) eine Infektionskrankheit (vgl. Tabelle 1). Bei Patienten mit postoperativem Delir fand sich ein größerer Anteil an Patienten mit einer malignen Grunderkrankung, ohne das sich in der statistischen Analyse eine Signifikanz nachweisen ließ.

Patienten mit einem vorbekannten arteriellen Hypertonus wiesen signifikant häufiger ($p=0,021$) ein postoperatives Delir auf. Patienten ohne arteriellen Hypertonus fanden sich im Vergleich der Subpopulationen gehäuft in der Gruppe ohne postoperatives Delir. Bezüglich einer vorbestehenden Herzinsuffizienz klassifiziert nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich der Subpopulation. Patienten mit einer Herzinsuffizienz Grad NYHA-I zeigten jedoch ein leicht erhöhtes Auftreten des postoperativen Delirs (vgl. Tabelle 1).

Alle Patienten standen präoperativ unter einer Dauermedikation, vorzugsweise mit antihypertensiven Medikamenten. Es boten sich keine signifikanten Unterschiede betreffend der Art der Dauermedikation und dem Auftreten eines postoperativen Delirs. Patienten, die präoperativ mit Statinen behandelt wurden, hatten im Vergleich der Subgruppen mit 17% vs. 4,7% tendenziell häufiger ein postoperatives Delir ($p=0,051$) (vgl. Tabelle 1).

77 Patienten (69,4%) wurden präoperativ nach ASA-II klassifiziert, gefolgt von 29 Patienten (26,1%) klassifiziert nach ASA-III. Eine Signifikanz ließ sich nicht nachweisen. Bei Betrachtung der Subpopulationen wies jedoch die Gruppe der Patienten mit postoperativem Delir einen höheren Anteil an nach der ASA-Klassifikation morbideren Patienten auf (vgl. Tabelle 1).

Parameter	Gesamtkollektiv (n=111)	Delir n=47 (42.3%)	kein Delir n=64 (57.7%)	p-Wert Delir vs. kein Delir
Alter [Jahre]	63.0 (52.0;71.0)	68.0 (60.0;73.0)	59.0 (49.0;68.75)	0.001
Geschlecht				0.439
weiblich, <i>n</i> (%)	48 (43.2)	18 (38.3)	30 (46.9)	
männlich, <i>n</i> (%)	63 (56.8)	29 (61.7)	34 (53.1)	1.0
Body Mass Index [kg/m²]	25.0 (23.1;28.7)	25.7 (23.7;28.5)	24.8 (22.65;29.0)	0.407
Charlson Comorbidity Index	6.0 (2.0;6.0)	6.0 (2.0;7.0)	5.5 (2.0;6.0)	0.864
MET-Score	5.0 (5.0;5.0)	5.0 (5.0;6.0)	5.0 (5.0;5.0)	0.110
Aufnahmediagnose				0.088
HCC, <i>n</i> (%)	13 (11.7)	9 (19.1)	4 (6.3)	
CCC, Klatskin-Tm., <i>n</i> (%)	42 (37.8)	20 (42.6)	22 (34.4)	
Gallenblasen-Ca. o. extrahepat.				
Gallengangs-Karzinom, <i>n</i> (%)	3 (2.7)	1 (2.1)	2 (3.1)	
Metastasen, <i>n</i> (%)	38 (34.2)	15 (31.9)	23 (35.9)	
benigne Tumoren, <i>n</i> (%)	10 (9.0)	1 (2.1)	9 (14.1)	
Infektionskrankheit, <i>n</i> (%)	1 (0.9)	0 (0)	1 (1.6)	
unklarer Lebertumor, <i>n</i> (%)	4 (3.6)	1 (2.1)	3 (4.7)	
NYHA Klassifikation				0.196
keine bekannte Vorerkrankung, <i>n</i> (%)	47 (42.3)	19 (40.4)	28 (43.8)	
NYHA I, <i>n</i> (%)	60 (54.1)	28 (59.6)	32 (50.0)	
NYHA II, <i>n</i> (%)	4 (3.6)	0 (0)	4 (6.2)	
arterieller Hypertonus				0.021
ja, <i>n</i> (%)	47 (42.3)	26 (53.3)	21 (32.8)	
nein, <i>n</i> (%)	64 (57.7)	21 (44.7)	43 (67.2)	

Parameter	Gesamtkollektiv (n=111)	Delir n=47 (42.3%)	kein Delir n=64 (57.7%)	p-Wert Delir vs. kein Delir
Dauermedikation				
Beta Blocker				0.358
ja, <i>n</i> (%)	25 (22.5)	13 (27.7)	12 (18.8)	
nein, <i>n</i> (%)	86 (77.5)	34 (72.3)	52 (81.2)	
ACE-Hemmer				0.445
ja, <i>n</i> (%)	19 (17.1)	10 (21.3)	9 (14.1)	
nein, <i>n</i> (%)	92 (82.9)	37 (78.7)	55 (85.9)	
Statine				0.051
ja, <i>n</i> (%)	11 (9.9)	8 (17)	3 (4.7)	
nein, <i>n</i> (%)	100 (90.1)	39 (83)	61 (95.3)	
Calcium-Antagonisten				0.490
ja, <i>n</i> (%)	9 (8.1)	5 (10.6)	4 (6.3)	
nein, <i>n</i> (%)	102 (91.9)	42 (89.4)	60 (93.7)	
Diuretika				0.426
ja, <i>n</i> (%)	17 (15.3)	9 (19.1)	8 (12.5)	
nein, <i>n</i> (%)	94 (84.7)	38 (80.9)	56 (87.5)	
andere Medikamente				0.256
ja, <i>n</i> (%)	59 (53.2)	28 (59.6)	31 (48.4)	
nein, <i>n</i> (%)	52 (46.8)	19 (40.4)	33 (51.6)	
ASA-Klassifikation				
physischer Status ASA I, <i>n</i> (%)	5 (4.5)	1 (2.2)	4 (6.3)	0.232
physischer Status ASA II, <i>n</i> (%)	77 (69.4)	30 (63.8)	47 (73.4)	
physischer Status ASA III, <i>n</i> (%)	29 (26.1)	16 (34.0)	13 (20.3)	

Tabelle 1: Basisdaten des Studienkollektivs

Bezogen auf die Art des operativen Eingriffs findet sich in der Gruppe der Patienten mit postoperativem Delir eine höhere Anzahl an Patienten die sich einer erweiterten Hemihepatektomie unterzogen (59,6% vs. 26,6%). Die Dauer der Operation und Allgemeinanästhesie betreffend ließ sich kein signifikanter Unterschied erkennen (vgl. Tabelle 2).

Die Anästhesieführung erfolgte in 103 (92,8%) Fällen im Sinne einer balancierten Narkose und bei 8 (7,2%) Patienten als TIVA. Als volatiles Anästhetikum wurde vorrangig Desfluran genutzt (92,2%). Sowohl hinsichtlich der Anästhesieführung, als auch des Inhalationsanästhetikums fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Studienpopulation (vgl. Tabelle 2).

Intraoperativ erhielt jeder Patient Fentanyl. Die mediane Dosis des Fentanyls betrug 0,5mg; es fanden sich keine Unterschiede betreffend der applizierten Dosis. Überdies kam Remifentanil bei 70 Patienten (63,1%) zum Einsatz, mit einer Laufrate von im Median 0,2 µg/kg KG/min. Auch hier gab es bezogen auf die Dosis keine signifikanten Unterschiede. Bei Betrachtung der Subgruppen erhielten Patienten in der Gruppe mit Diagnose eines postoperativen Delirs intraoperativ prozentual häufiger Remifentanil, ohne das sich jedoch eine statistische Signifikanz abbildete. Bei 70 Patienten (63,1%) wurde intraoperativ zusätzlich Piritramid verabreicht mit einer Dosis von 7,5mg im Median (vgl. Tabelle 2). Im Vergleich der Subgruppen zeigt sich hier eine häufigere Verwendung des Piritramids als intraoperatives Analgetikum in der Gruppe ohne postoperatives Delir. Es dokumentierte sich keine Signifikanz.

Ketamin kam bei 59 (53,2%) Patienten intraoperativ zum Einsatz. Bezogen auf die Subpopulationen wiesen Patienten die intraoperativ Ketamin erhielten tendenziell häufiger ein postoperatives Delir auf, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde ($p=0,256$). Patienten die postoperativ ein Delir aufwiesen erhielten im Median mit 47,5mg versus 35mg eine höhere Dosis Ketamin. Eine statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen ($p=0,100$) (vgl. Tabelle 2). Postoperativ erhielten zwei Patienten Ketamin.

Intraoperativ erhielten 29 Patienten (26,1%) Clonidin. Bei Betrachtung der Subpopulationen sowie der im Median bei diesen Patienten verabreichten Dosis von 75µg fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p=1,0$ respektive $p=0,336$) (vgl. Tabelle 2).

Der intraoperative Blutverlust lag im Gesamtkollektiv im Median bei 700 Millilitern (ml). Der mediane Blutverlust im Vergleich der Subgruppen zeigte, mit 650ml bei Patienten mit postoperativem Delir versus 800ml bei Patienten ohne Delir, keine signifikanten Unterschiede.

Bei 70 Patienten (63,1%) war intraoperativ, unter Berücksichtigung der Transfusionskriterien (s. Kapitel 2.6), eine Transfusion von Blut oder Blutprodukten notwendig. Der Vergleich der Subgruppen birgt keine signifikanten Unterschiede. Der Anteil der Patienten, die eine Transfusion erhielten, ist in der Population ohne postoperatives Delir mit 65,6% versus 59,6% höher (vgl. Tabelle 2).

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten war bei 23 Patienten (20,7%) indiziert. Bezogen auf die Subpopulationen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Patienten ohne postoperatives Delir erhielten im Median mit 3 vs. 2 transfundierten Einheiten mehr Erythrozytenkonzentrate als Patienten die postoperativ ein Delir aufwiesen ohne, dass dies jedoch von statistischer Signifikanz ist (vgl. Tabelle 2).

70 Patienten (63,1%) erhielten intraoperativ gefrorenes Frischplasma (FFP). Auch hier gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ähnlich wie zu den Daten zur Transfusion von Blutprodukten ist der Anteil der Patienten die FFP erhielten in der Gruppe ohne postoperatives Delir etwas höher. Bezogen auf die kumulativ transfundierte Anzahl gibt es über den Subgruppen keinen signifikanten Unterschied mit einem Median von jeweils 5 Einheiten FFP (vgl. Tabelle 2).

Das gesamte Studienkollektiv erhielt intraoperativ balancierte kristalloide Lösungen. Bezüglich des Medians der in den jeweiligen Subgruppen infundierten Menge ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 2).

39 Patienten (35,1%) wurden intraoperativ kolloidale Lösungen infundiert. Bei diesen Patienten kam in 84,6% Gelafundin zum Einsatz und in 15,5% Hydroxyethylstärke. Die Analyse der beiden Subgruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede betreffend der Verwendung eines bestimmten Präparates. Bei Betrachtung des Medians der infundierten kolloidalen Lösungen gab es ebenfalls keine statistisch signifikanten Differenzen (vgl. Tabelle 2).

Die Temperatur der Patienten lag intraoperativ im Median bei 36,3° Celsius, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen (vgl. Tabelle 2).

Postoperativ kam als Analgetikum primär Piritramid zum Einsatz. Die Subgruppen vergleichend ließ sich ein signifikanter Unterschied nicht nachweisen. Es zeigte sich jedoch die Tendenz, dass Patienten in der Gruppe mit postoperativem Delir häufiger Piritramid erhalten hatten. Die Mediane der applizierten Dosis unterschieden sich nicht signifikant (vgl. Tabelle 2).

Bei 13 (11,7%) der 111 untersuchten Patienten war eine postoperative Nachbeatmung erforderlich. Die Indikation lag vordergründig in der intraoperativen Opiatgabe begründet. In der Gegenüberstellung der Subgruppen zeigte sich, dass Patienten die aufgrund eines Opiat-„Überhanges“ nachbeatmet wurden häufiger ein postoperatives Delir entwickelten. Patienten, die postoperativ ein Delir aufwiesen, wurden mit 6 Stunden versus 2,5 Stunden im Median länger nachbeatmet, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde (vgl. Tabelle 2).

Die Behandlungsdauer im Aufwachraum oder der Intensivstation betrug in der untersuchten Population im Median 23 Stunden. Hinsichtlich der Dauer der Behandlung konnte keine Signifikanz zwischen den Subgruppen ermittelt werden (vgl. Tabelle 2).

Die mediane Behandlungsdauer im Krankenhaus betrug in der Gesamtpopulation 15 Tage und in den jeweiligen Subgruppen jeweils 16 Tage (vgl. Tabelle 2).

Auch in Hinblick auf die prä- und postoperative innerklinische Behandlungsdauer fanden sich über dem Gesamtkollektiv und im Vergleich der Subpopulationen keine signifikanten Differenzen ($p=0,672$ und $0,667$) (vgl. Tabelle 2).

Von den 111 untersuchten Patienten konnten 89 (80,2%) innerhalb von 30 Tagen nach ihrer stationären Aufnahme entlassen werden. Patienten bei denen postoperativ ein Delir detektiert wurde, konnten häufiger binnen 30 Tagen entlassen werden. Es gab auch hier keine statistische Signifikanz (vgl. Tabelle 2).

4 (3,6%) der Patienten des untersuchten Kollektivs verstarben noch während ihrer Behandlung in der Klinik. Gründe hierfür waren in 2 Fällen ein postoperatives akutes Leberversagen. In einem Fall war eine mit der Operation assoziierte Nachtblutung ursächlich und des Weiteren eine obere gastrointestinale Ulcus-Blutung. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz (vgl. Tabelle 2).

Parameter	Gesamtkollektiv (n=111)	Delir n=47 (42.3%)	kein Delir n=64 (57.7%)	p-Wert Delir vs. kein Delir
Art des Eingriffs				0.334
Hemihepatektomie, <i>n</i> (%)	71 (64)	28 (38.3)	43 (67.2)	
erweiterte Hemihepatektomie, <i>n</i> (%)	35 (31.5)	18 (59.6)	17 (26.6)	
andere intraabdominell, <i>n</i> (%)	5 (4.5)	1 (2.1)	4 (6.3)	
Operationsdauer [min]	250.0 (205.0;373.0)	252.0 (215.0;335.0)	250.0 (191.25;387.0)	0.731
Dauer der Narkose [min]	370.0 (310.0;500.0)	360.0 (319.5;482.5)	375.0 (302.5;522.5)	0.806
Anästhesieführung				0.720
balanciert, <i>n</i> (%)	103 (92.8)	43 (91,5)	60 (93,8)	
TIVA, <i>n</i> (%)	8 (7.2)	4 (8.5)	4 (6,2)	
Volatiles Anästhetikum				0.273
Desfluran, <i>n</i> (%)	95 (92.2)	38 (88.4)	57 (95.0)	
Sevofluran, <i>n</i> (%)	8 (7.8%)	5 (11.6)	3 (5.0)	
intraoperativ Fentanyl				
ja, <i>n</i> (%)	111 (100%)	47 (100%)	64 (100%)	
Dosis Fentanyl (n=111) [mg]	0.5 (0.5;0.8)	0.5 (0.5;0.7)	0.5 (0.5;0.8)	0.483
intraoperativ Remifentanil				0.233
ja, <i>n</i> (%)	70 (63.1)	33 (70.2)	37 (57.8)	1.0
nein, <i>n</i> (%)	41 (36.9)	14 (29.8)	27 (42.2)	
Lauftrate Remifentanil (n=70) [µg/kg/min]	0.2 (0.1;0.23)	0.2 (0.1;0.25)	0.2 (0.1;0.2)	0.632
intraoperativ Piritramid				0.554
ja, <i>n</i> (%)	70 (63.1)	28 (59.6)	42 (65.6)	
nein, <i>n</i> (%)	41 (36.9)	19 (40.4)	22 (34.4)	
intraoperative Dosis Piritramid (n=70) [mg]	7.5 (4.87;7.5)	7.5 (5.25;7.5)	7.5 (4.5;7.5)	0.346

Parameter	Gesamtkollektiv (n=111)	Delir n=47 (42.3%)	kein Delir n=64 (57.7%)	p-Wert Delir vs. kein Delir
intraoperativ Ketamin				0.256
ja, n (%)	59 (53.2)	28 (59.6)	31 (48.4)	
nein, n (%)	52 (46.8)	19 (40.4)	33 (51.6)	
Dosis Ketamin (n=59) [mg]	43.0 (35.0;92.0)	47.5 (40.0;115.1)	35.0 (30.0;54.0)	0.100
intraoperativ Clonidin				1.0
ja, n (%)	29 (26.1)	12 (25.5)	17 (26.6)	
nein, n (%)	82 (73.9)	35 (74.5)	47 (73.4)	
Dosis Clonidin (n=29) [µg]	75.0 (60.0;135.0)	75.0 (37.5;120.0)	75.0 (75.0;150.0)	0.336
Blutverlust [ml]	700 (300;1300)	650 (300;1100)	800 (288;1400)	0.313
intraoperative Transfusion von Blut oder Blutprodukten				0.554
ja, n (%)	70 (63.1)	28 (59.6)	42 (65.6)	
nein, n (%)	41 (36.9)	19 (40.4)	22 (34.4)	
Transfusion von EK				0.482
ja, n (%)	23 (20.7)	8 (17)	15 (23.4)	
nein, n (%)	88 (79.3)	39 (83)	49 (76.6)	
Transfusion von FFP				0.554
ja, n (%)	70 (63.1)	28 (59,6)	42 (65.6)	
nein, n (%)	41 (36.9)	19 (40,4)	22 (34.4)	
Summe EK (n=23) [Einheiten]	2.0 (2.0;3.0)	2.0 (1.0;2.7)	3.0 (2.0;4.0)	0.091
Summe FFP (n=70) [Einheiten]	5.0 (4.0;8.0)	5.0 (3.25;9.0)	5.0 (4.0;7.25)	0.864

Parameter	Gesamtkollektiv (n=111)	Delir n=47 (42.3%)	kein Delir n=64 (57.7%)	p-Wert Delir vs. kein Delir
balanc. Kristalloide (n=111) [ml]	2500 (1900;3300)	2700 (1900;3200)	2500 (1825;3550)	0.902
intraoperativ Kolloide				0.688
ja, n (%)	39 (35.1)	18 (38.3)	21 (32.8)	
nein, n (%)	72 (74.9)	29 (61.7)	43 (67.2)	
kumulativ Kolloide (n=39) [ml]	800 (400;1200)	1000 (400;1500)	600 (450;1100)	0.495
Präparat Kolloide (n=39)				0.667
Gelafundin, n (%)	33 (84.6)	16 (88.9)	17 (81.0)	
HAES, n (%)	6 (15.4)	2 (11.1)	4 (19.0)	
intraop. Körpertemperatur [°C]	36.3 (36.0;36.6)	36.3 (35.9;36.5)	36.3 (36.1;36.7)	0.267
postoperativ Piritramid				0.260
ja, n (%)	86 (77.5)	39 (83.0)	47 (73.4)	
nein, n (%)	25 (22.5)	8 (17.0)	17 (26.6)	
postoperative Dosis Piritramid (n=86) [mg]	7.75 (5.0;15.0)	7.5 (4.5;16.5)	8.0 (6.0;13.5)	0.830
postoperative Nachbeatmung				0.778
ja, n(%)	13 (11.7)	5 (10.6)	8 (12.5)	
nein, n(%)	98 (88.3)	42 (89.4)	56 (87.5)	
Gründe für Nachbeatmung (n=13)				0.441
respiratorische Insuffizienz, n(%)	1 (7.7)	0 (0)	1 (12.5)	
Hypothermie, n(%)	3 (23.1)	0 (0)	3 (37.5)	
Opiat-Überdosierung, n(%)	5 (38.4)	3 (60.0)	2 (25.0)	
Muskelrelaxans-Überdosierung, n(%)	1 (7.7)	0 (0)	1 (12.5)	
sonstige, n(%)	3 (23.1)	2 (40.0)	1 (12.5)	
Dauer Nachbeatmung (n=13) [Stunden]	3 (1.6;7.0)	6 (1.9;64.0)	2.5 (1.2;5.5)	0.266

Parameter	Gesamtkollektiv (n=111)	Delir n=47 (42.3%)	kein Delir n=64 (57.7%)	p-value Delir vs. kein Delir
Behandlungsdauer in PACU oder ICU [Stunden]	23 (20.0;44.0)	23.0 (21.0;70.0)	22.85 (20.0;27.75)	0.196
präoperative Behandlungsdauer im Krankenhaus [Tage]	2.0 (1.0;4.0)	2.0(1.0;4.0)	2.0(1.0;5.0)	0.672
postoperative Behandlungsdauer im Krankenhaus [Tage]	12.0 (9.0;20.0)	12.0 (10.0;20.0)	12.0 (8.25;20.5)	0.667
gesamte Behandlungsdauer im Krankenhaus gesamt [Tage]	15.0 (11.0;25.0)	16.0 (11.0;24.0)	16.0 (10.25;26.75)	0.803
Entlassung binnen 30 Tagen				0.789
ja, <i>n (%)</i>	89 (80.2)	39 (83)	50 (78.1)	
nein, <i>n (%)</i>	18 (16.2)	7 (14.9)	11 (17.2)	
nein, Pat. verstorben, <i>n (%)</i>	4 (3.6)	1 (2.1)	3 (4.7)	
Gründe innerkl. Mortalität (n=4)				1.0
akutes Leberversagen, <i>n (%)</i>	2 (50.0)	1 (100)	1 (33.3)	
Nachblutung OP-Gebiet, <i>n (%)</i>	1 (25.0)	0 (0)	1 (33.3)	
gastrointestinale Blutung, <i>n (%)</i>	1 (25.0)	0 (0)	1 (33.3)	

Tabelle 2: intra- und postoperative Daten

Über die ersten 24 postoperativen Stunden zeigten 47 von 111 Patienten (42,3%) in einem der 7 angewandten Tests ein positives Testergebnis.

Von diesen 47 Patienten hatten 27,7% (13 Patienten) im DSM-IV ein positives Testergebnis. 34 Patienten (72,3%) die vom DSM-IV als nicht delirant eingestuft wurden zeigten in einem der anderen Tests ein positives Ergebnis (vgl. Tabelle 3).

Durch den CAM-ICU wurde bei 20 Patienten ein Delir detektiert. 27 Patienten (57,4%) waren von der CAM-ICU negativ klassifiziert worden, wiesen aber in einem der anderen Tests ein Delir auf.

Innerhalb der Subpopulation die postoperativ ein Delir aufwies fanden sich 36 (76,6%) Patienten die in der NuDesc ein positives Testergebnis aufwiesen. 10 Patienten (21,3%) die nach der NuDesc kein Delir aufwiesen, wurden von einem der anderen Tests als positiv eingestuft. In einem Fall lagen keine Daten vor (vgl. Tabelle 3).

Mittels der ICDSC konnte in 14 Fällen ein Delir detektiert werden. Diese haben innerhalb der Subpopulation einen Anteil von 29,8%. Entsprechend wiesen 68,1% ein negatives Testergebnis in der ICDSC auf, obwohl sie in einem der anderen Test als delirant eingestuft worden waren (vgl. Tabelle 3). In einem Fall standen für den untersuchten Zeitraum keine Daten zur Verfügung.

Der DDS detektierte bei 3 Patienten ein postoperatives Delir. 44 (93,6%) der Patienten bei denen durch einen der Scores ein Delir festgestellt wurde, wiesen nach der DDS kein Delir auf (vgl. Tabelle 3).

In einem Fall wurde durch die DRS ein postoperatives Delir nachgewiesen. Bei 39 (83%) Patienten in der Subpopulation mit postoperativem Delir wurde durch die DRS kein Delir nachgewiesen (vgl. Tabelle 3). Bei 14 Patienten waren keine Daten vorhanden.

Durch Anwendung der CAM konnte bei 3 Patienten ein Delir erfasst werden. In 32 Fällen (68,1%) bei denen ein anderer Delirtest ein Delir nachgewiesen hatte, konnte die CAM kein Delir nachweisen. In 42 Fällen lagen keine Daten vor (vgl. Tabelle 3).

Parameter	Gesamtkollektiv (n=111)	Delir n=47 (42.3%)
DSM-IV		
positiv, <i>n</i> (%)	13 (11.7)	13 (27.7)
negativ, <i>n</i> (%)	98 (88.3)	34 (72.3)
CAM-ICU		
positiv, <i>n</i> (%)	20 (18.0)	20 (42.6)
negativ, <i>n</i> (%)	91 (82.0)	27 (57.4)
NuDesc		
positiv, <i>n</i> (%)	36 (32.4)	36 (76.6)
negativ, <i>n</i> (%)	74 (66.7)	10 (21.3)
keine Daten, <i>n</i> (%)	1 (0.9)	1 (2.1)
ICDSC		
positiv, <i>n</i> (%)	14 (12.6)	14 (29.8)
negativ, <i>n</i> (%)	96 (86.5)	32 (68.1)
keine Daten, <i>n</i> (%)	1 (0.9)	1 (2.1)
DDS		
positiv, <i>n</i> (%)	3 (2.7)	3 (6.4)
negativ, <i>n</i> (%)	108 (97.3)	44 (93.6)
DRS		
leichtes Delir, <i>n</i> (%)	1 (0.9)	1 (2.1)
kein Delir, <i>n</i> (%)	96 (86.5)	39 (83.0)
keine Daten, <i>n</i> (%)	14 (12.6)	7 (14.9)
CAM		
positiv, <i>n</i> (%)	3 (2.7)	3 (6.4)
negativ, <i>n</i> (%)	66 (59.5)	32 (68.1)
keine Daten, <i>n</i> (%)	42 (37.8)	12 (25.5)

Tabelle 3: Delir Screening; kategoriale Daten dargestellt als Anzahl und Prozent

3.2. Gründe für fehlende CardioQ Werte

Bei 4 Patienten erfolgte der Ausschluss aufgrund eines technischen Defektes des CardioQ Gerätes. In 2 Fällen konnte aufgrund einer fehlenden Doppler-Sonde keine Messung erfolgen. Aufgrund des Verdachts auf Ösophagusvarizen beziehungsweise Barrett-Ösophagus wurde bei 2 Patienten kein erweitertes hämodynamisches Monitoring angewandt. In einem Fall ist der Grund für die nicht erfolgte Messung unbekannt.

3.3. Vergleichbarkeit des Gesamtkollektivs

Hinsichtlich der Basisvariablen des Patientenkollektivs zeigt sich eine statistische Vergleichbarkeit zwischen den Patienten, bei denen postoperativ mittels der angewandten Tests ein Delir detektiert werden konnte im Vergleich zu Patienten bei denen ein Test auf Delir negativ ausfiel.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Studienpopulation hinsichtlich der Altersstruktur. Patienten mit postoperativem Delir wiesen ein mit 68 Jahren versus 59 Jahren signifikant höheres medianes Lebensalter auf ($p=0,001$) (vgl. Tabelle 1).

Patienten mit einer vorbekannten arteriellen Hypertonie zeigten signifikant häufiger ein postoperatives Delir als Patienten ohne selbige Vorerkrankung ($p=0,021$) (vgl. Tabelle 2).

3.4. Delir und intraoperativer hämodynamischer Verlauf

3.4.1. Korrigierte Flusszeit (FTc)

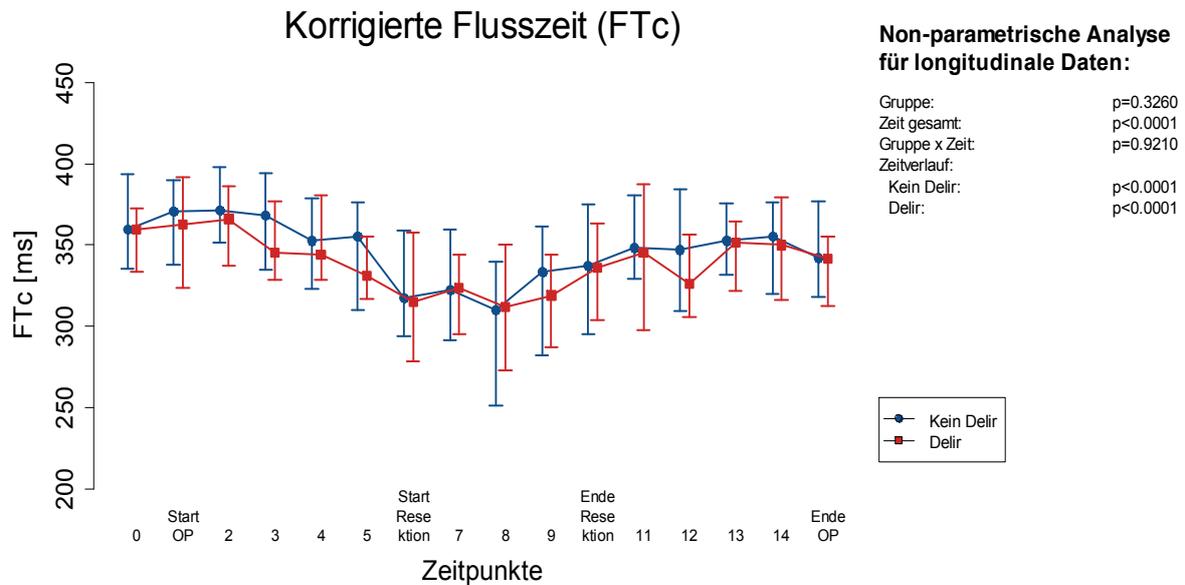


Abbildung 8: Korrigierte Flusszeit im intraoperativen Verlauf

In Abbildung 8 zeigt sich, dass sich die FTc über die Zeit zwischen den Subpopulationen nicht signifikant unterschied ($p=0,3260$).

Es sind signifikante Veränderungen der FTc im zeitlichen Verlauf feststellbar ($p<0,0001$). Den Gruppenunterschied betreffend zeigt sich keine Signifikanz, im Sinne einer Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit ($p=0,9210$).

In beiden Subpopulationen durchläuft die FTc signifikante Veränderungen über die Zeit ($p<0,0001$).

3.4.2. Schlagvolumenindex (SVI)

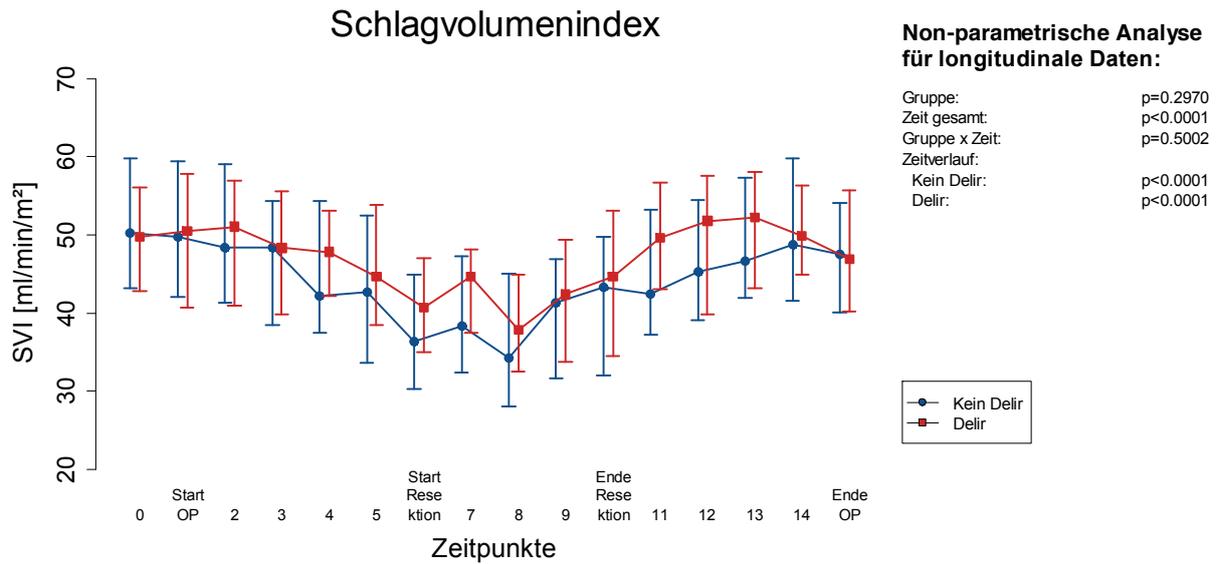


Abbildung 9: Schlagvolumenindex im intraoperativen Verlauf

Bei Betrachtung von Abbildung 9 wird ersichtlich, dass der Schlagvolumenindex zwischen den Subgruppen nicht unterschiedlich war ($p=0,2970$). Über die Zeit zeigen sich signifikante Veränderungen des Schlagvolumenindex, ohne dass es einen signifikanten Gruppenunterschied respektive Wechselwirkung zwischen den Gruppen und der Zeit gibt ($p=0,5002$).

In beiden Subpopulationen erfährt der Schlagvolumenindex signifikante Veränderungen über die Zeit.

3.4.3. Herzfrequenz

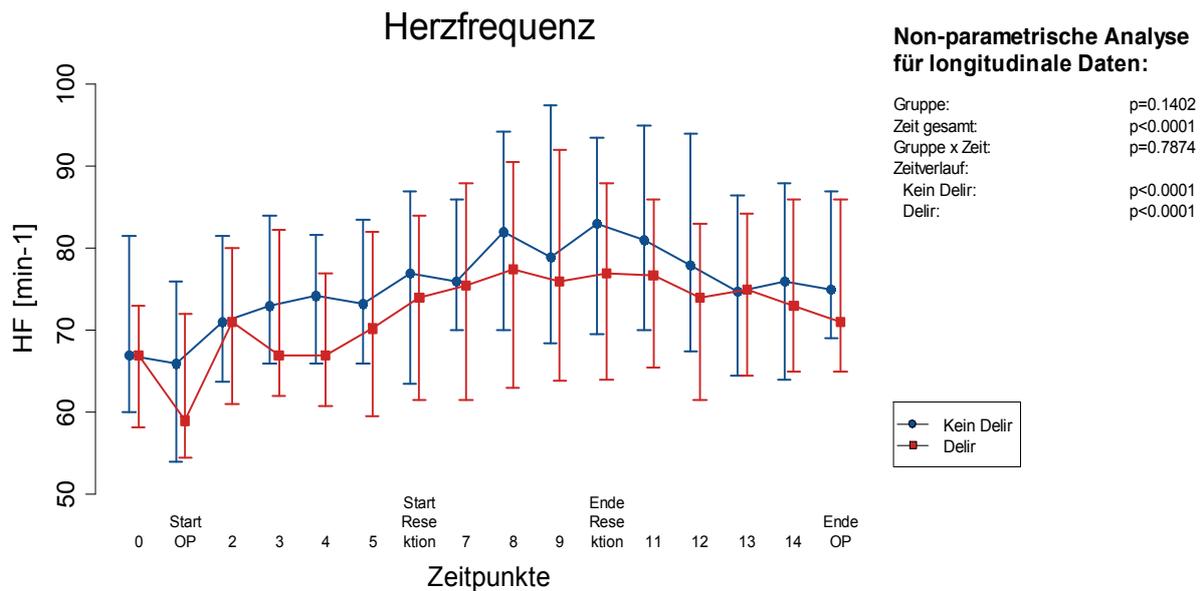


Abbildung 10: Herzfrequenz im intraoperativen Verlauf

Die Herzfrequenz zeigt in vergleichender Analyse der Subgruppen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,1402$).

Im zeitlichen Verlauf kommt es zu signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz, jedoch auch hier ohne das sich Gruppenunterschiede nachweisen ließen ($p=0,7874$). Der höchste Anstieg der Herzfrequenz findet sich zum Zeitpunkt der Leberteilresektion und nimmt gegen Ende der Operation ab.

Auch in separater Betrachtung der Gruppen zeigen sich über die Zeit signifikante Veränderungen in der Herzfrequenz.

3.4.4. Herzzeitvolumen

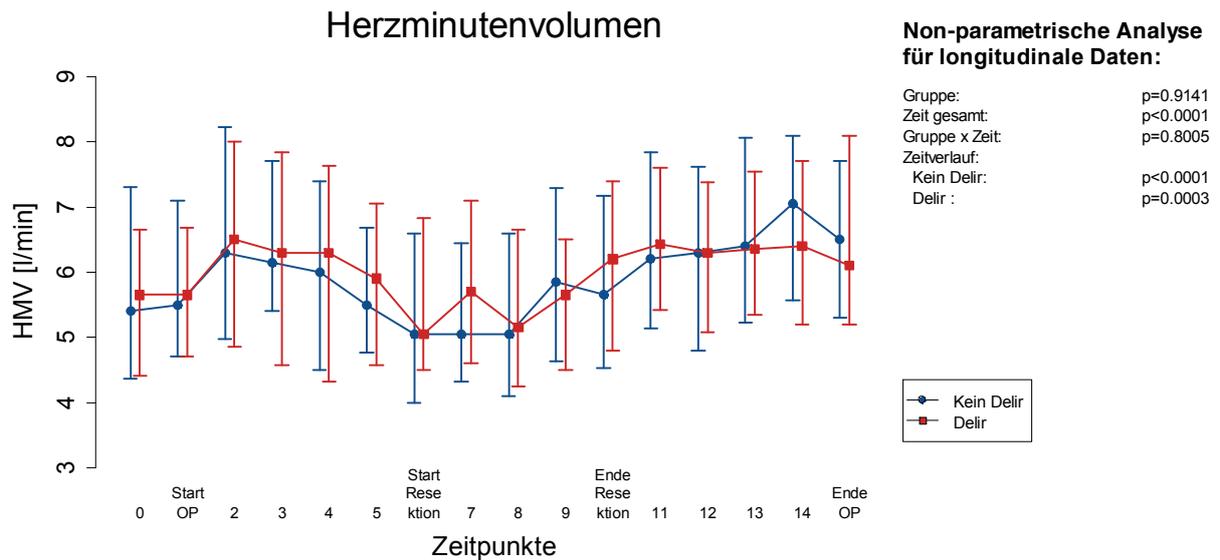


Abbildung 11: Herzzeitvolumen im intraoperativen Verlauf

Die Analyse des Herzzeitvolumens konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit aufzeigen.

Es finden sich über die Zeit signifikante Veränderungen ohne eine Wechselwirkung zwischen Gruppen und Zeit. Vor Beginn der Leberresektion zeigt sich ein Abfall des Herzindex, mit nahezu konstant erniedrigtem Auswurf während der Resektion und Erholung nach Ende der Leberresektion.

Auch die Analyse der einzelnen Gruppen zeigte signifikante Änderungen in der Zeit.

3.4.5. Systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI)

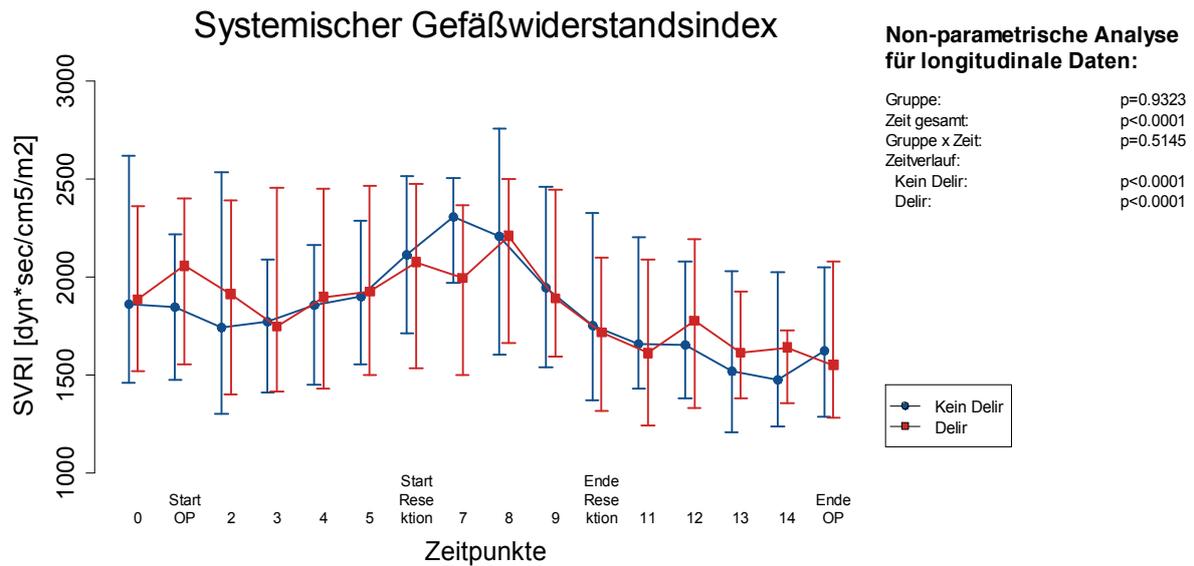


Abbildung 12: SVRI im intraoperativen Verlauf

Bei Betrachtung von Abbildung 12 wird deutlich das es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des systemischen Gefäßwiderstandsindex zwischen den Gruppen über die Zeit gibt (p=0,9323).

Im zeitlichen Verlauf lassen sich signifikante Änderungen des SVRI darstellen (p<0,0001). Eine Interaktion im Sinne von Änderungen von Unterschieden zwischen den Gruppen in der Zeit findet sich nicht.

Die Subpopulationen für sich weisen hier ebenfalls signifikante Änderungen über die Zeit auf.

3.4.6. Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

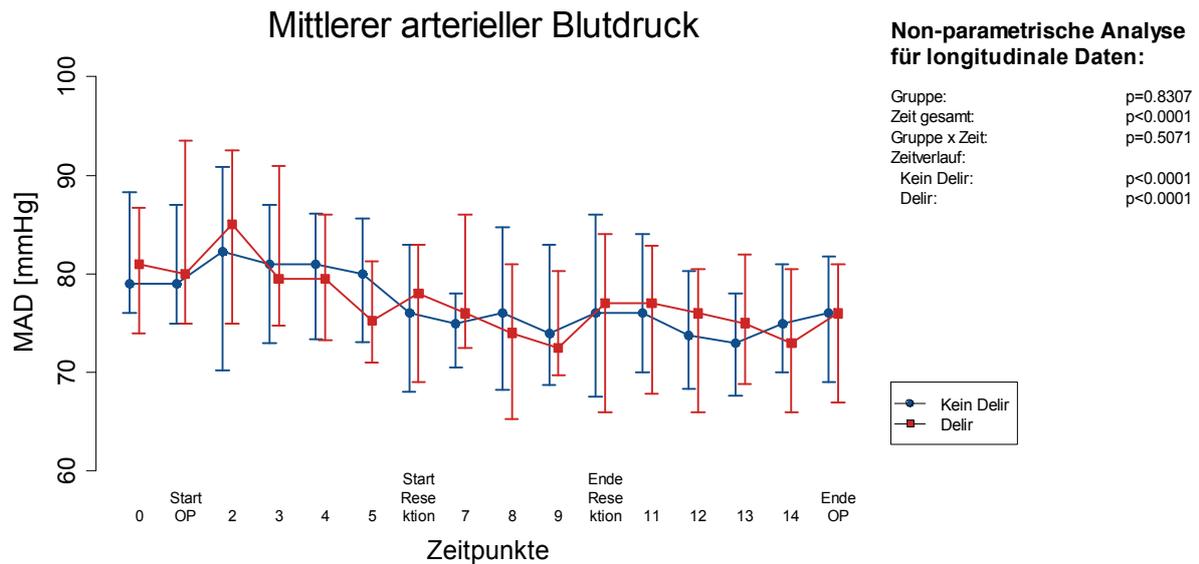


Abbildung 13: mittlerer arterieller Blutdruck im intraoperativen Verlauf

Zwischen den Gruppen gibt es über die Zeit keine signifikanten Unterschiede im mittleren arteriellen Blutdruck.

Im Verlauf der Operation kommt es zu signifikanten Veränderungen des MAD. Es kommt zu einem diskreten Abfall über den Operationsverlauf ($p < 0,0001$). Es lassen sich keine Wechselwirkungen zwischen Gruppenunterschieden und der Zeit ermitteln.

Bei Betrachtung der Veränderungen über die Zeit der beiden Subpopulationen für sich zeigen sich signifikante Änderungen ($p < 0,0001$ und $p < 0,0001$).

3.4.7. Noradrenalin

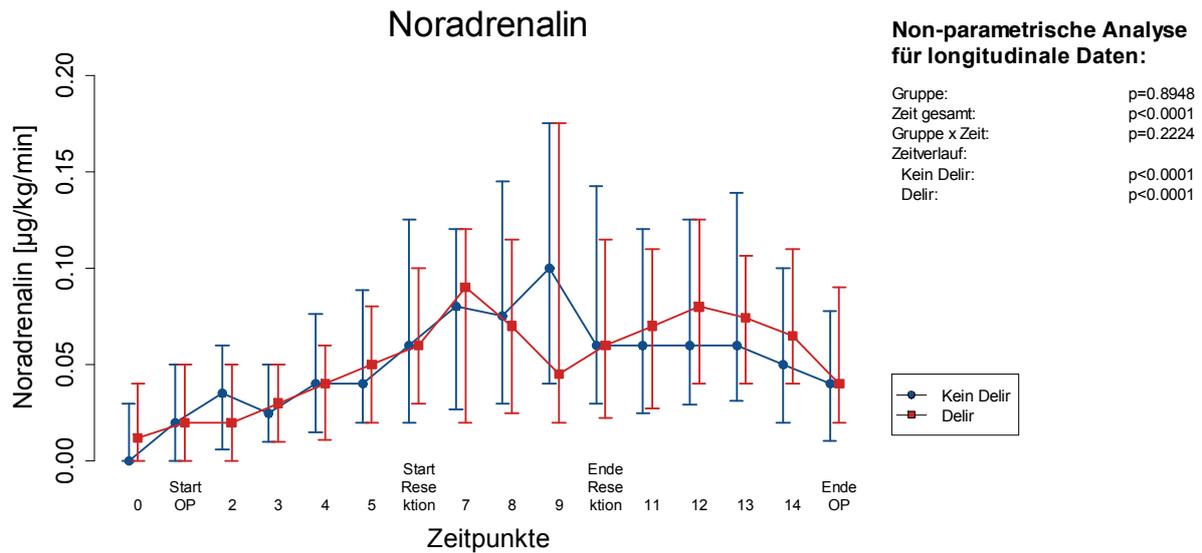


Abbildung 14: Noradrenalin im intraoperativen Verlauf

Die verabreichte Dosis Noradrenalin ist zwischen den Gruppen über die Zeit nicht unterschiedlich ($p=0,8948$).

Es zeigen sich Änderungen im Verlauf der Operation die von statistischer Signifikanz sind. Der Anstieg der verabreichten Dosis erreicht in beiden Gruppen die höchsten Werte während der Leberresektion. Es finden sich keine Änderungen von Unterschieden zwischen den Gruppen in der Zeit ($p=0,2224$). Im Zeitverlauf können signifikante Änderungen bei Patienten beider Subgruppen nachgewiesen werden.

3.4.8. Positive end-expiratory pressure (PEEP)

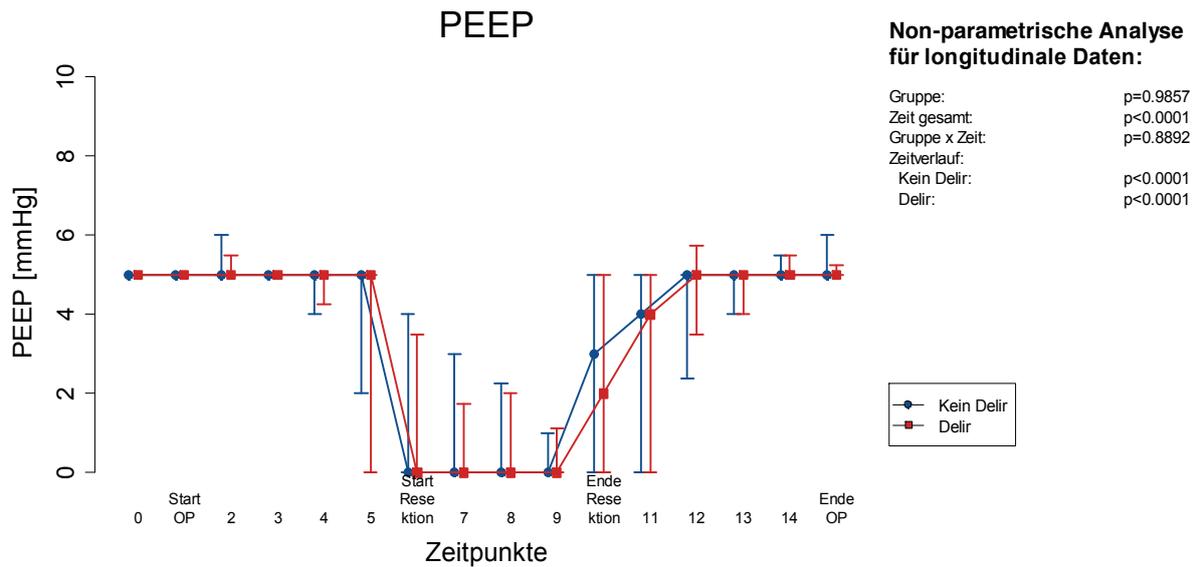


Abbildung 15: PEEP im intraoperativen Verlauf

Der PEEP macht signifikante Veränderungen in der Zeit durch. Veränderungen zwischen den Gruppen über die Zeit konnten nicht ermittelt werden ($p=0,9857$).

Ebenso ließen sich keine Änderungen möglicher Unterschiede zwischen den Subpopulationen ermitteln ($p=0,8892$).

Im Zeitverlauf gibt es auch bei getrennter Betrachtung der beiden Subgruppen signifikante Veränderungen. Während der Leberteilresektion findet sich ein aufgehobener PEEP mit Wiederaufnahme nach Ende der Resektion entsprechend der üblichen Verfahrensweise in der hepatischen Chirurgie.

3.4.9. Kumulative i.v. Flüssigkeit

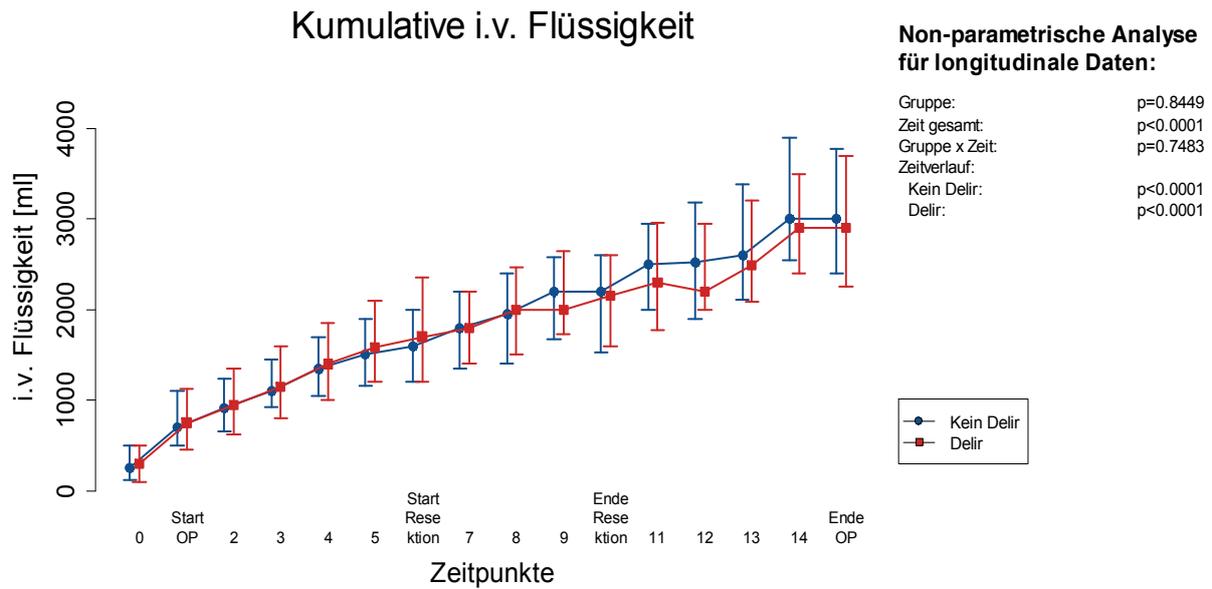


Abbildung 16: kumulative i.v. Flüssigkeit im intraoperativen Verlauf

In Abbildung 16 kommt die Summe der kumulativ verabreichten Menge an intravenöser Flüssigkeit zur Darstellung, inklusive der Infusion von balancierten kolloidalen Lösungen sowie den Bolusgaben von balancierten kristalloiden Lösungen.

Unter Verwendung des Algorithmus zur zielorientierten Volumentherapie ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen über die Zeit ($p=0,8449$) nachweisen. Im Verlauf des chirurgischen Eingriffs zeigt sich eine kontinuierlich steigende Menge an infundierter Flüssigkeit. Die Änderungen über die Zeit sind signifikant ($p<0,0001$). Die Überprüfung auf Änderungen von Unterschieden der Gruppen in der Zeit ergab keine Signifikanzen ($p=0,7483$).

Zudem finden sich auch hier systematische Änderungen über die Zeit bezogen auf die einzelnen Subpopulationen.

Es dokumentiert sich gegen Ende der Operation ein leichter Abfall im Kurvenverlauf der Patienten die postoperativ ein Delir aufwiesen, da zu unterschiedlichen Zeitpunkten keine identische Anzahl an Messungen vorgelegen hat.

3.4.10. Kumulative kristalloide Lösungen

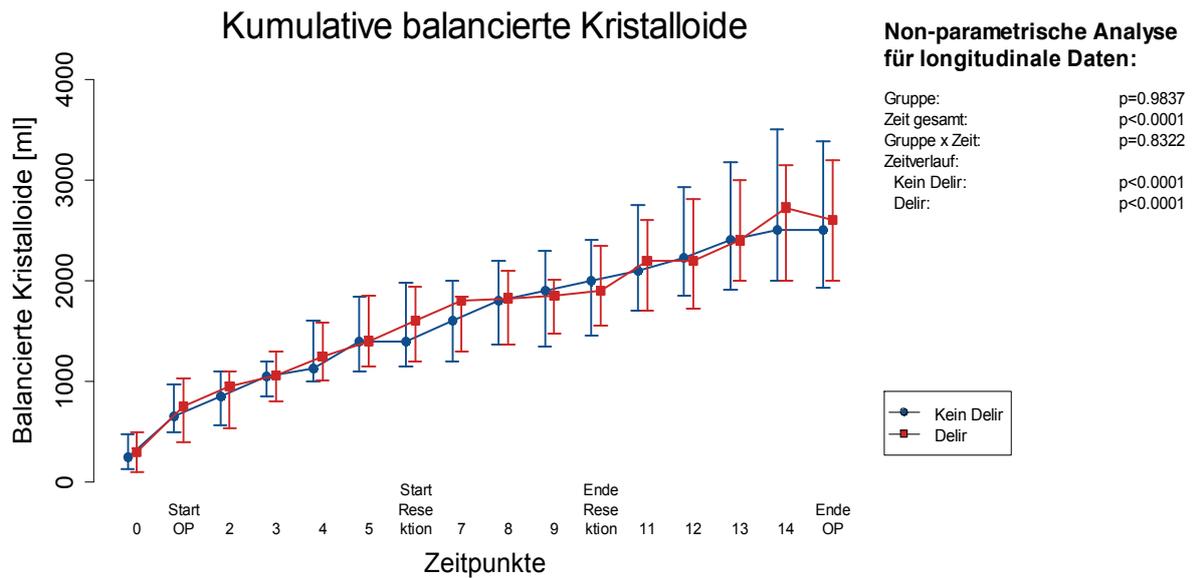


Abbildung 17: kumulative Kristalloide im intraoperativen Verlauf

Die Menge der infundierten kristalloiden Lösungen differiert nicht zwischen den untersuchten Gruppen über die Zeit. Es findet sich auch hier ein kontinuierlicher Anstieg im Verlauf der Operation und damit eine Veränderung über die Zeit ($p < 0,0001$).

Zwischen den Gruppen konnten keine signifikanten Änderungen von Differenzen ermittelt werden ($p = 0,8322$).

Die getrennte Betrachtung der Subpopulationen weist signifikante Änderungen über die Zeit auf.

Auch hier ist bei den Patienten mit postoperativem Delir gegen Ende der Operation ein leichter Abfall im Kurvenverlauf zu beobachten, da zu unterschiedlichen Zeitpunkten keine identische Anzahl an Messungen vorgelegen hat.

3.4.11. Kumulative Kolloide

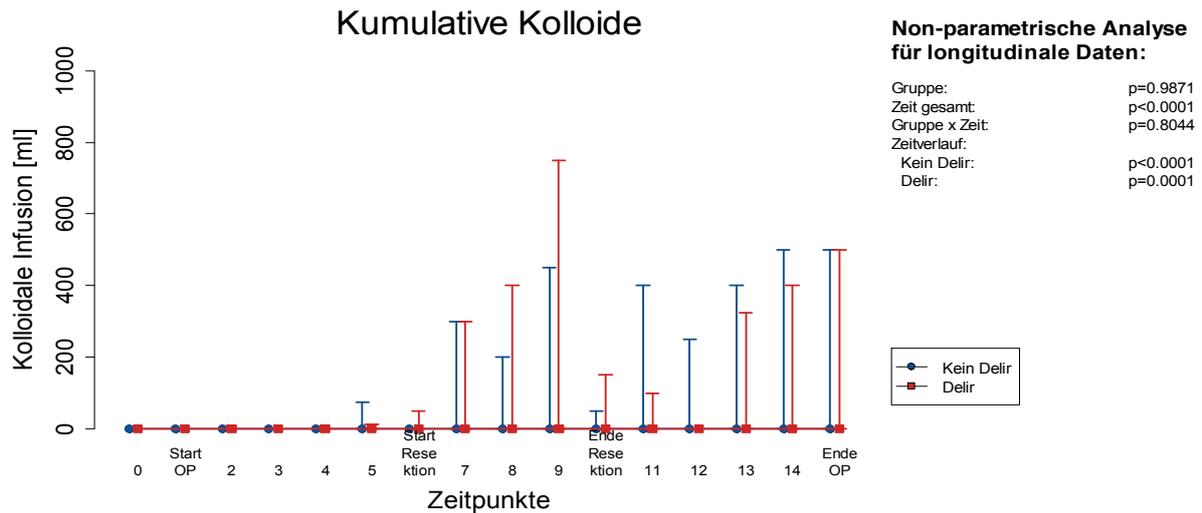


Abbildung 18: kumulative Kolloide im intraoperativen Verlauf

Es zeigen sich bei Analyse der kumulativ verabreichten Menge an Hydroxyethylstärke und Gelafundin als kolloidale Lösungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit ($p=0,9871$). Es finden sich über die Zeit systematische Änderungen ($p<0,0001$). Änderungen von Unterschieden zwischen den Gruppen in der Zeit fanden sich nicht ($p=0,8044$).

Die Analyse der Änderungen in der Zeit der einzelnen Gruppen ergab signifikante Veränderungen.

Die hier dargestellte im Median infundierte Menge an kolloidalen Volumenersatzlösungen ist Resultat der Analyse der gesamten Datensätze des Studienkollektivs unter Einbeziehung der Patienten die keine kolloidalen Lösungen erhalten haben.

3.4.12. FFP

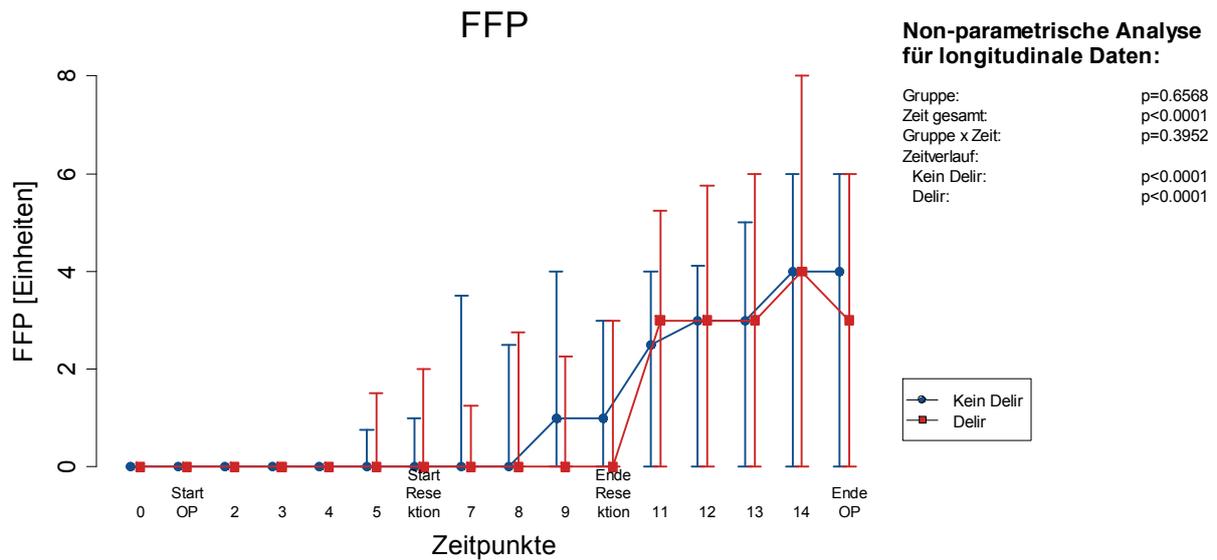


Abbildung 19: kumulativ transfundierte FFP im intraoperativen Verlauf

In Abbildung 19 zeigt sich, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen über die Zeit gibt, hinsichtlich der kumulativ verabreichten Summe an FFP ($p=0,6568$). Über die Zeit lassen sich systematische Veränderungen ermitteln ($p<0,0001$), ohne das eine Überprüfung von Änderungen in Unterschieden der Gruppen in der Zeit signifikante Resultate brachte ($p=0,3952$).

Ähnlich den Daten zur Menge an verabreichten Kolloiden findet sich ein Anstieg der verabreichten Einheiten an FFP gegen Ende der Leberteilresektion und zum Ende der Operation. Unter separater Analyse der Subgruppen ließen sich für jede Gruppe signifikante Änderungen ermitteln.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung lag darin, den intraoperativen hämodynamischen Verlauf unter einer zielgerichteten Volumentherapie bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs zu untersuchen.

In der Literatur fanden sich bislang keine Untersuchungen die sich mit der möglichen Verknüpfung des intraoperativen hämodynamischen Verhaltens und postoperativen Verwirrheitszuständen im Sinne eines postoperativen Delirs auseinandersetzten.

Nach Aggregation der Daten von 111 Patienten die im Rahmen der PHYDELIO-Studie (s. Kapitel 2.1) erhoben wurden, erfolgte die statistische Auswertung und Analyse wie unter Kapitel 2.11 beschrieben.

4.1. Basisdaten des Kollektivs

Die Auswertung der Basisdaten des Studienkollektivs zeigte eine Normalverteilung.

In der untersuchten Population bestand eine Assoziation eines erhöhten Lebensalters mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs. Patienten die ein postoperatives Delir aufwiesen waren mit 68 vs. 59 Lebensjahren und $p=0,001$ signifikant älter.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Heller et al. [26] welcher eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten eines postoperativen Delirs zeigte. Hinsichtlich der weiteren von Heller identifizierten Prädiktoren wie Multimorbidität und Dauer des chirurgischen Eingriffs ließ sich im vorliegenden Kollektiv kein Zusammenhang zeigen. Hellers Studienkollektiv ist jedoch nur bedingt mit dem vorliegenden vergleichbar, da sich die Patienten seiner Untersuchung einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen. Diese Art des operativen Eingriffs bietet per se ein größeres Operationstrauma und auch ein potentiell morbideres Patientenkollektiv. Vergleichbare Ergebnisse lieferten auch Sadler et al. [25] die ebenfalls, im Rahmen einer Untersuchung an kardiochirurgischen Patienten, dass Delir mit erhöhtem Lebensalter assoziiert sahen. Dieckelmann et al. [22] konnten die Ergebnisse an 92 allgemeinchirurgischen Patienten, die sich in intensivmedizinischer Behandlung befanden, bestätigen. Und auch eine neuere Untersuchung von Chen et al. an 379

Patienten, die sich einem operativen Eingriff am Gastrointestinal-Trakt unterzogen zeigte Alter als einen Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs [71].

Auch die multizentrische ISPOCD-1 Studie [13] konnte an nicht-kardiochirurgischen Patienten ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen kognitiven Dysfunktion identifizieren.

Das Ergebnis der hier vorliegenden Untersuchung bestätigt den in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Lebensalter und dem zunehmenden Risiko des Auftretens eines postoperativen Delirs.

Die vorliegende Arbeit konnte keine Assoziation des Geschlechts mit dem postoperativen Delir detektieren. Dies deckt sich mit der Untersuchung von Gustafson et al. [72] welcher an Patienten mit Schenkelhalsfrakturen, bezüglich des Geschlechts als prädisponierendem Faktor, keinen Nachweis erbringen konnte. Gleiche Resultate lieferte auch eine Untersuchung an internistischen Patienten von Inouye et al. [73].

Dennoch bot die hier vorliegende Untersuchung einen größeren Anteil männlicher Patienten in der Gruppe mit postoperativem Delir. Diese Beobachtung machten auch Fisher et al. [74]. Er zeigte an 80 Patienten, die sich elektiven orthopädischen Eingriffen unterzogen und postoperativ mittels der CAM hinsichtlich des Auftretens eines Delirs untersucht wurden, eine höhere Inzidenz des postoperativen Delirs bei Patienten mit männlichem Geschlecht. Williams-Russo et al. identifizierten in einer Untersuchung an Patienten, die sich elektiven traumatologischen Eingriffen unterzogen, das Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs [75]. Darüber hinaus konnten auch Elie et al. in einer Meta-Analyse diese Ergebnisse, im Sinne einer erhöhten Odds Ratio bei Patienten mit männlichem Geschlecht, bestätigen [76].

Die Betrachtung der Komorbiditäten zeigte einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie in der Gruppe der Patienten die postoperativ ein Delir aufwiesen (vgl. Tabelle 1). Ein ähnliches Ergebnis findet sich in der bereits zitierten Arbeit von Chen et al. [71] in der er, neben anderen Faktoren, auch bei einem vorbestehenden arteriellen Hypertonus eine erhöhte Odds Ratio nachweist. Auch Santos et al. zeigten an Patienten, die sich einer koronaren Bypass-Chirurgie unterzogen, einen Zusammenhang von arterieller Hypertonie und dem Auftreten eines postoperativen Delirs [77].

Hinsichtlich der Grunderkrankung, die zur stationären Aufnahme führte, gab es zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, dennoch entwickelten Patienten mit malignen Grunderkrankungen häufiger ein postoperatives Delir. Entsprechend wiesen Patienten mit benignen Lebertumoren oder auch Raumforderungen unklarer Dignität weniger häufig ein Delir auf (vgl. Tabelle 1). Dies deckt sich mit den Aussagen von Lipowski et al. wonach eine maligne Grunderkrankung ein prädisponierender Faktor für das Auftreten eines Delirs sein kann [27]. Auch Seymour et al. belegte in einer Untersuchung an 70 internistischen Patienten den Einfluss der Ausprägung physischer Erkrankungen bezüglich des Auftretens eines Delirs [78].

Die vorliegende Studie konnte ein erhöhtes Auftreten des postoperativen Delirs bei Patienten zeigen, die präoperativ mit Statinen behandelt wurden ($p=0,051$). Für die untersuchten Antihypertensiva ließ sich keine Assoziation zum postoperativen Delir (vgl. Tabelle 1) herstellen. Die Autoren O'Keefe, Tune oder Lipowski kamen zu anderen Ergebnissen. Sie konnten einen Zusammenhang zwischen antihypertensiver Medikation und Häufigkeit des postoperativen Delirs herstellen [27, 79, 80].

Mit $p=0,051$ zeigte sich bei der Dauermedikation mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ein nahezu signifikanter Einfluss. Patienten die bereits präoperativ Statine erhielten scheinen in der vorliegenden Untersuchung tendenziell häufiger ein postoperatives Delir aufzuweisen. Dies deckt sich einerseits mit der Untersuchung von Daneman et al., die in einer Kohortenstudie an chirurgischen Patienten keinen Benefit einer Statin-Einnahme hinsichtlich des Risikos postoperativer psychiatrischer Komplikationen sahen [81]. Andererseits steht das Ergebnis im Kontrast zu einer Untersuchung von Morandi et al., welche in einer multizentrischen Studie den positiven Einfluss von Statinen auf die Inzidenz eines Delirs septischer Patienten zeigten [82]. Das Patientenkollektiv von Morandi et al. ist jedoch mit dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv nicht vergleichbar. Dennoch lieferte auch Katznelson, der 1059 kardiochirurgischen Patienten untersuchte, ähnliche Ergebnisse wie Morandi und konnte eine Reduktion der Inzidenz Delirs, assoziiert mit der Einnahme von Statinen, beobachten [83]. Mariscalco et al. konnten hingegen an 4659 kardiochirurgischen Patienten, keinen positiven Einfluss von Statinen auf die Häufigkeit eines Delirs nachweisen [84].

Die Einschätzung des physischen Status der Patienten nach der ASA-Klassifikation ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Dennoch zeigte sich die Tendenz eines gehäuften Auftretens von Patienten, klassifiziert nach ASA-III, in der Gruppe der Patienten mit postoperativem Delir (vgl. Tabelle 1). Die fehlende Signifikanz mag der im Vergleich zu anderen Untersuchungen geringen Patientenzahl geschuldet sein. Schon Eckenhoff et al. [19] zeigte in den Resultaten seiner Arbeit eine Korrelation des agitierten Erwachens mit dem physischen Status der Patienten nach der ASA-Klassifikation. Auch Art und Dauer des operativen Eingriffs, die Prämedikation und die Wahl des Anästhetikums hatten bei Eckenhoff et al. Einfluss auf die Inzidenz und Ausprägung des postoperativen Delirs. Eckenhoff beschreibt ein Studienkollektiv mit wesentlich höherer Patientenzahl, die sich darin begründet, dass Patienten aller Altersgruppen und somit auch Kinder eingeschlossen wurden. Diese Patienten wurden aus allen chirurgischen Disziplinen rekrutiert, sodass nur eine geringe Vergleichbarkeit der Patientenkollektive besteht. Zudem lassen sich die aktuellen anästhesiologischen Techniken und die Anästhesieführung kaum mit denen von Eckenhoff vergleichen. Über dies wurden die Patienten der Studie von Eckenhoff et al. nicht mittels standardisierter und validierter Instrumente zur Diagnose des postoperativen Delirs untersucht.

Die Eingriffsdimension betreffend wiesen Patienten, die sich einer erweiterten Hemihepatektomie unterzogen, häufiger ein postoperatives Delir auf, ohne dass sich eine statistische Signifikanz nachweisen ließ (vgl. Tabelle 2). Diese Tendenz beschreiben auch Yoshimura et al., die an 100 hepatochirurgischen Patienten das postoperative Delir mit der Dimension des operativen Eingriffs assoziiert sahen [16]. Zudem beobachteten sie auch ein gehäuftes Auftreten des postoperativen Delirs bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und höherem Lebensalter.

Die Untersuchung der Operationsdauer und der Dauer der Anästhesie lässt in der vorliegenden Untersuchung den Schluss zu, nicht ursächlich für das Auftreten eines postoperativen Delirs zu sein (vgl. Tabelle 2).

Dies steht zum einen im Kontrast zu der Untersuchung von Yoshimura et al., der eine verlängerte Operationszeit bei hepatochirurgischen Eingriffen als Risikofaktor für ein postoperatives Delir sah [16]. Zum anderen ist dieses Ergebnis konträr zur Studie von Radtke et al. welche einen signifikanten Einfluss der Operationsdauer auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs beschrieben [20].

Die Anästhesieführung als eine balancierte Anästhesie, TIVA und die Wahl des volatilen Anästhetikums haben keine signifikanten Unterschiede in den Subpopulationen gezeigt (vgl. Tabelle 2). Dies deckt sich mit der bereits zitierten Untersuchung von Radtke et al. [20]. Das Patientenkollektiv von Radtke umfasste Patienten, die sich intraabdominellen Eingriffen, Operationen am Bewegungsapparat oder an Hals und Kopf unterzogen. Die hohe kumulative Fallzahl von 1868 Patienten lässt auf ein aussagekräftiges Ergebnis schließen, eine Vergleichbarkeit mit dem vorliegenden Patientenkollektiv ist jedoch auch hier nur bedingt gegeben, da es sich um Eingriffe an unterschiedlichen Organsystem handelte. Zudem kamen unterschiedliche anästhesiologische Techniken zum Einsatz, in geringer Anzahl auch regionalanästhesiologische Verfahren. Zur Induktion der Allgemeinanästhesie wurden neben Propofol auch Etomidat oder Barbiturate verwendet. Patienten mit bekanntem Alkoholabusus wurden in der Untersuchung von Radtke et al. mit in die statistische Analyse einbezogen, ebenso wie Patient der ASA Klassifikation IV.

Die Testung des Einflusses intraoperativ applizierten Fentanyl und oder Remifentanil ergab keinen signifikanten Unterschied. Jeder Patient erhielt intraoperativ Fentanyl. Bezogen auf die kumulativ verabreichte mediane Dosis des Fentanyl oder die Mediane Dosisrate des Remifentanils (vgl. Tabelle 2) gab es keine signifikanten Differenzen in den Populationen. Es zeigte sich jedoch das Patienten bei denen intraoperativ Remifentanil appliziert wurde, postoperativ häufiger ein Delir aufwiesen. Dies steht in Widerspruch mit den Ergebnissen der sekundären Observationsstudie von Radtke et al., in welcher sie durch die perioperative Infusion von Remifentanil eine Reduktion der Inzidenz des hypoaktiven postoperativen Delirs sahen [85]. Dieser Widerspruch relativiert sich durch die Tatsache, dass es sich in der Untersuchung von Radtke et al. um eine Observationsstudie handelte. Ursächlich für das Ergebnis der hier vorliegenden Untersuchung könnte ein inadäquates postoperatives Schmerzerleben nach intraoperativer Verwendung von Remifentanil sein. Dies wäre auch Erklärung für die tendenziell häufigere postoperative Verabreichung von Piritramid in der Gruppe von Patienten mit postoperativem Delir (vgl. Tabelle 2). Wobei eine gegenteilige Schlussfolgerung ebenso plausibel wäre.

Aufgrund der vermuteten positiven Wirkung des Ketamins auf die Intensität eines möglichen postoperativen Delirs, wurde die intraoperative Verabreichung von Ketamin untersucht. Im hier vorliegenden Kollektiv zeigte sich zwischen den Patienten mit und

ohne ein postoperatives Delir kein signifikanter Unterschied. Bei Betrachtung der Subpopulationen zeigt sich, dass Patienten die ein postoperatives Delir aufwiesen häufiger Ketamin bekamen, als Patienten ohne Delir. Der Dosismedian lag bei Patienten mit postoperativem Delir bei 47,5mg versus 35mg bei Patienten die kein Delir entwickelten (vgl. Tabelle 2).

Hudetz et al. [86] kamen zu einem gegenteiligen Ergebnis. An 58 Patienten, die sich einer cardiopulmonalen Bypass-Chirurgie unterzogen, beobachtete er eine reduzierte Inzidenz des postoperativen Delirs nach perioperativer Ketamingabe. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Untersuchung von Abu-Shahwan [87] an 80 pädiatrischen Patienten, welche sich dentalchirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie unterzogen. Beide zitierte Studien sind mit dem dieser Untersuchung zu Grunde liegenden Patientenkollektiv aufgrund der Unterschiede in der Altersstruktur, dem Eingriffsort und Schwere des operativen Traumas nur eingeschränkt vergleichbar. Eine weitere mögliche Ursache könnte eine veränderte hepatische Metabolisierung aufgrund des extensiven hepatochirurgischen Eingriffs sein. Ein psychoprotektiver Effekt konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Die Analyse der Transfusion Blut und Blutprodukten und auch der kumulativ verabreichten Menge, brachte keine signifikanten Ergebnisse. Eine Meta-Analyse von Gosselt et al. wertete die Transfusion von EKs als Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Delirs [88]. In diese Untersuchung flossen primär Studien an kardiochirurgischen Patienten ein. Wie bei Gosselt sind auch die Ergebnisse der Untersuchung von Roggenbach et al. [89] daher nur eingeschränkt übertragbar. Der Gegensatz zu den Daten der hier vorliegenden Untersuchung könnte durch eine niedrigere Transfusionsrate erklärt sein.

Ely et al. [10] veröffentlichte eine Studie an 48 internistischen Intensivpatienten, die ein postoperatives Delir als einen unabhängiger Prädiktor für eine verlängerte Behandlungsdauer auf der Intensivstation ermittelte. Dieses Ergebnis konnte in der hier vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (vgl. Tabelle 2). Die Kollektive der vorliegenden Untersuchung und der Studie von Ely et al. lassen keinen direkten Vergleich zu. Die Patienten weisen ausschließlich internistische Grunderkrankungen auf, vom ARDS bis zum Myokardinfarkt. Die Diagnose des Delirs stellten Ely et al. nach den Kriterien des DSM-IV. Da sich die diagnostischen Mittel nicht unterscheiden, kann man aber zumindest diesbezüglich von einer Vergleichbarkeit ausgehen. Ähnliche

Ergebnisse wie die von Ely beschreiben Berggren und Gustafson [3, 72] in Studien an orthopädischen Patienten die nach dem DSM-III ein Delir aufwiesen. Es kamen sowohl Regionalverfahren als auch die Allgemeinanästhesie zur Anwendung. Über dies wurden auch Patienten mit psychiatrischen Vorerkrankungen in die Untersuchungen mit einbezogen. Marcantonio [29] zeigte ebenfalls eine verlängerte innerklinische Behandlungsdauer bei Patienten mit postoperativem Delir, diagnostiziert nach der CAM. Marcantonio untersuchte ein Kollektiv von thorax-, visceral- und gefäßchirurgischen Patienten sowie Patienten aus dem Bereich der Orthopädie. Bei diesen drei Studien wurde zwar mit validierten Delir Screening Scores gearbeitet, auch hier ist der Vergleich mit dem vorliegenden Kollektiv jedoch schwierig, da es sich um inhomogene Patientenkollektive handelte.

Neben den negativen Einflüssen des postoperativen Delirs auf Morbidität und Mortalität beschreiben Autoren wie Berggren, Gustafson und andere die Auswirkungen des postoperativen Delirs auf eine Verlängerung der Krankenhausbehandlungsdauer [1, 3, 29, 72]. In der hier durchgeführten Untersuchung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Länge der innerklinischen Behandlungszeit in den Subpopulationen. Patienten mit postoperativem Delir wiesen eine gering höhere Rate an binnen 30 Tagen entlassenen Patienten auf. Dies kann Ausdruck einer suffizienten Detektion des Delirs und zeitnahen, an den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin orientierten Therapie sein. Es kann auch Hinweis gebend sein, dass Delir, trotz guter Schulung des Personals und Verwendung wie der hier angewandten etablierten Screening Instrumente, in Einzelfällen unerkannt bleibt und so zu einer Verlängerung der Behandlungsdauer beiträgt.

Hinsichtlich der innerklinischen Mortalität zeigt sich im Vergleich mit anderen Untersuchungen an leberchirurgischen Patienten eine im vorliegenden Kollektiv mit 3,6% deutlich geringere Rate an eingriffsassoziierten Todesfällen. In Zentren im asiatischen Raum rangiert die innerklinische Mortalität trotz einer höheren Inzidenz maligner Erkrankungen der Leber und Gallenwege in der Mehrzahl der Untersuchungen zwischen 7-15% [90, 91]. Vergleichbare Ergebnisse mit denen der hier vorliegenden Untersuchung finden sich in einer Studie von Ross et al. [92], welche an 11933 Patienten die innerklinische Mortalität untersuchten.

Die Patienten dieser Studie unterzogen sich ausschließlich einem leberchirurgischen Eingriff. Intraoperativ wurden sie mittels eines definierten Volumenalgorithmus geführt.

Postoperativ erfolgte anhand des festgelegten Studienprotokolls die Untersuchung auf Veränderungen von kognitiven und mnestischen Fähigkeiten im Sinne einer potentiellen postoperativen Delirs. Entsprechende Arbeiten, die nach einem ähnlich klar definierten Studiendesign das Auftreten eines postoperativen Delirs und die Assoziation zum intraoperativen hämodynamischen Verhalten untersuchen, liegen aktuell nicht vor. Damit ist eine unmittelbare Vergleichbarkeit der Ergebnisse nur sehr eingeschränkt möglich.

4.2. Hämodynamik

Zu den bisher als Standard etablierten Methoden des intraoperativen Monitorings gehören als Basismonitoring die nicht-invasive Blutdruckmessung, Elektrokardiographie sowie Pulsoxymetrie. Je nach Dimension des chirurgischen Eingriffes und Morbidität des Patienten wird dieses Monitoring erweitert um dem Anästhesisten eine bessere Beurteilung des Herz-Kreislaufsystems und des Volumenstatus des Patienten zu ermöglichen. Hierzu gehören die invasive Messung des arteriellen Blutdrucks, Messung des zentralvenösen Druckes und die Bestimmung hämodynamischer Parameter, gemessen und errechnet z.B. mit Hilfe eines Pulmonalarterienkatheters oder der Transösophagealen Echocardiographie [93].

Arbeiten vom Monk et al. [45] konnten zeigen, dass eine intraoperative systolische und diastolische Hypotension zu einer erhöhten postoperativen Morbidität und einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität beitragen. Mögliche Ursachen für die Hypotension wie eine Hypovolämie, eine potentiell eingeschränkte cardiale Integrität, eine Überdosierung von Hypnotika oder Opiaten, wurden in der Arbeit von Monk nicht differenziert.

Noblett und Mitarbeiter [33] zeigten eine während der gesamten Operation kontinuierlich bestehende Diskrepanz zwischen Daten, die über einen trans-ösophagealen Doppler ermittelt wurden und den Werten, die aus Herzfrequenz, Blutdruck und Volumenzufuhr ermittelt wurden.

Ein dem beschriebenen Standardmonitoring und Pulmonalarterienkatheter potentiell überlegenes, minimalinvasives Verfahren zur Beurteilung der hämodynamischen Stabilität bietet das ösophageale Dopplermonitoring wie es in der vorliegenden Arbeit

angewandt wurde. Es gibt valide Aufschluss über die linksventrikuläre Füllung, Kontraktilität, Inotropie und den systemischen vaskulären Widerstand [42].

Singer et al. [94] zeigten in einem Vergleich zwischen Pulmonalarterienkatheter mit Thermodilution und einem ösophagealen Doppler-Monitoring eine hohe Korrelation der Ergebnisse beider Methoden. Die Korrelation und die Genauigkeit der Ergebnisse des ösophagealen Doppler-Monitorings steigerten sich zudem mit zunehmender Erfahrung der Untersucher. Er beschreibt eine hohe Sensitivität der Wellenkurve des Doppler-Monitorings im Hinblick auf die Volumenreagibilität zur Vorlastoptimierung des linken Ventrikels [95].

Laupland et al. [96] zeigte 2002 nach Auswertung von 25 Publikationen ebenfalls eine hohe inter- und intra-Rater Validität des ösophagealen Doppler-Monitorings in Gegenüberstellung zur Thermodilutions-Methode mittels Pulmonalarterienkatheter. Auch Dark et al. [97] verglichen in ihrer Metaanalyse die Ergebnisse aus 11 Studien, in denen die ösophageale Doppler-Messung der Thermodilutionsmethode mittels Pulmonalarterienkatheter gegenübergestellt wurde. Auch hier ließ sich eine hohe Validität der Doppler Methode, ein geringer Bias und eine hohe klinische Übereinstimmung bei kontinuierlicher Anwendung des Doppler-Monitorings belegen.

Eine große Konkordanz der Messergebnisse der beiden Verfahren wird auch in den Untersuchungen von DiCorte et al., Bernardin et al. und Freund deutlich [98-100].

Das in dieser Studie verwendete Verfahren zur Beurteilung der intraoperativen hämodynamischen Situation bietet, vor dem Hintergrund der zahlreichen Validierungsstudien und unter Beachtung adäquater Messvoraussetzungen [57, 101] sowie entsprechender Schulung und klinischer Erfahrung des Personals im Umgang mit der Dopplersonde ein gutes Instrument zur Abbildung der intraoperativen hämodynamischen Parameter.

Wie in Kapitel 3 beschrieben, kam es aufgrund interindividueller Operationszeiten, zu Schwankungen in der Menge der zu bestimmten Zeitpunkten erhobenen Messungen. Diese Zeitpunkte (vgl. Abb. 16-19, Zeitmarken 12-14) liegen vornehmlich zum Ende der Operation. Es kommt speziell bei den kumulativen Daten zu intermittierenden Abfällen im Kurvenverlauf, wenn bei einem Zeitpunkt im Vergleich zum Vorherigen, eine geringere Menge an Daten zur Verfügung stand, und die wegfallenden Patienten im vorherigen Intervall einen Wert oberhalb des Medians aufwiesen.

4.3. Delir Screening

Zur Detektion des postoperativen Delirs wurden neben dem DSM-IV als Goldstandard weitere in der klinischen Praxis etablierte Messinstrumente herangezogen. Für jedes dieser Messinstrumente wurde vor Verwendung in der vorliegenden Studie, eine ausgiebige Literaturrecherche hinsichtlich entsprechender Validität und Reliabilität im Vergleich mit dem DSM-IV durchgeführt.

Die ICDSC ist ein für den deutsch- und englischsprachigen Raum validiertes Instrument zur Delirdetektion auf Intensivstationen [58, 59]. Die erste Untersuchung wurde von Bergeron et al. [58] vorgenommen. Die Validierung und Evaluation des Instrumentes für den deutschsprachigen Raum wurde von Radtke et al. [59] durchgeführt. Verglichen mit dem Goldstandard DSM-IV zeigt die ICDSC in der Receiver Operating Curve (ROC) eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 57% [59]. Diese Ergebnisse der deutschen Übersetzung der ICDSC sind mit denen der ersten Validierung von Bergeron et al. [58], mit einer Sensitivität von 99% und einer Spezifität von 64%, vergleichbar.

Bei der CAM-ICU handelt es sich um ein erstmals von Inouye publiziertes Instrument der Diagnose eines Delirs; speziell entwickelt für intensivmedizinische Patienten. Die Untersuchung auf Validität wurde von Ely et al. durchgeführt [61]. An einem Kollektiv von 37 Patienten auf einer Intensivstation zeigte sich eine hohe Inter-Rater-Reliabilität mit $\kappa = 0,84 - 0,95$. Zudem wurde eine Sensitivität zwischen 95% und 100% sowie eine Spezifität im Bereich von 89% bis 93% nachgewiesen. Die Untersucher dieser Validierungsstudie stammten sowohl aus dem ärztlichen, als auch aus dem pflegerischen Bereich.

In der von Gaudreau et al. durchgeführten Studie zur Validierung der NuDesc gegenüber des DSM-IV, zeigte sich an 146 internistisch-onkologisch Patienten eine hohe Validität mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 87% [64]. Im Vergleich mit dem Goldstandard DSM-IV gab es keine signifikante Abweichung im Bereich der Sensitivität und Spezifität.

Ebenso wie die Validierungsstudie für die CAM-ICU, führten Inouye et al. auch eine entsprechende Validierung der CAM durch. Die Prüfung auf Validität erfolgte vergleichend mit dem Goldstandard DSM-III [60]. An zwei Zentren wurden insgesamt 56 Patienten in die Validierungsstudie eingeschlossen. Die Sensitivität lag bei 100%

beziehungsweise 94% und die Spezifität bei 95% beziehungsweise 90%. Die Inter-Rater-Reliabilität zur Detektion eines Delirs lag bei 100% entsprechend $\kappa = 1,0$.

Die Entwicklung und Validierung der DRS erfolgte durch Trzepacz et al. [66]. Die Validierungsstudie umfasste 20 Patienten die nach den Kriterien des DSM-III ein Delir aufwiesen. Als Vergleichsgruppen wurden Patienten mit Symptomen von Demenz und Schizophrenie herangezogen. Der DRS konnte im Patientenkollektiv sicher zwischen Delir und anderen psychiatrischen Erkrankungen differenzieren mit einem Signifikanzniveau von $P < 0,001$ in der ANOVA Berechnung. Es konnte eine Inter-Rater-Reliabilität von $r = 0,97$ gezeigt werden. Eine weitere Studie von Rockwood et al. belegte an 104 geriatrischen und psychiatrisch-geriatrischen Patienten für die DRS eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 82% [102].

Nach Entwicklung und Erstbeschreibung der DDS durch Otter et al. [68] wurde eine 1073 Patienten umfassende Validierungsstudie mit Delirscreening durch ärztliches- und pflegerisches Personal durchgeführt. Bei der Prüfung auf Validität ergaben sich eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 75%. Es zeigte sich eine Inter-Rater-Variabilität im Vergleich von ärztlichem zu ärztlichem Personal von $\kappa = 0,742$, bei ärztlichem Personal verglichen mit Pflegepersonal von $\kappa = 0,758$ und Pflegepersonal verglichen mit Pflegepersonal von $\kappa = 0,642$ [68].

Auch die RASS als Instrument zur Beurteilung der postoperativen Bewusstseinslage beziehungsweise Vigilanz der Patienten auf der Intensivstation wurde hinsichtlich ihrer Validität und Reliabilität mit etablierten Methoden geprüft. Die erste Untersuchung auf Validität und Reliabilität (r) wurde von Sessler et al. vorgenommen [69]. Sessler zeigte an einem Kollektiv von 172 intensivmedizinisch behandelten, beatmeten und nicht-beatmeten Patienten eine hohe Inter-Rater-Reliabilität, mit $r = 0,922 - 0,983$ beziehungsweise $\kappa = 0,65 - 0,80$. Die Untersucher der ersten Phase der Studie stammten sowohl aus dem medizinischen als auch nicht-medizinischen Bereich. In der zweiten Phase zur Prüfung der Validität wurden an 30 Patienten die RASS-Werte durch geschultes Pflegepersonal erhoben. Zudem wurden im gleichen Zeitraum zusätzlich bereits etablierte intensivmedizinische Scores zur Beurteilung der Sedation wie beispielsweise die Ramsay Sedation Scale und die Glasgow Coma Scale erhoben. Es zeigte sich eine Korrelation der Ergebnisse der RASS mit der Ramsay Sedation Scale und der Glasgow Coma Scale [69]. Diese Ergebnisse von Sessler et al. wurden von Ely et al. in einer weiteren Untersuchung bestätigt. Ely zeigte in seinem Studienkollektiv

eine hohe Inter-Rater-Reliabilität und eine starke Korrelation der RASS mit den Ergebnissen etablierter Screenings zur Beurteilung der Bewusstseinslage [103].

Die Inzidenz des postoperativen Delirs unter den Patienten der vorliegenden Untersuchung liegt mit 42,3% leicht über den in der Literatur beschriebenen Zahlen [1, 2, 6, 104-110]. Ursächlich hierfür können einerseits die unterschiedlichen Patientenkollektive sein, zum anderen aber auch die Verwendung anderer Messinstrumente zur Detektion des Delirs. Des Weiteren ist die Inzidenz in dieser Arbeit Resultat der Summe der Ergebnisse der einzelnen Delir-Tests. Auf eine genaue Analyse der Tests hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in Hinblick auf den Goldstandard wurde vor dem Hintergrund der eigentlichen Fragestellung dieser Arbeit verzichtet. Unter den erhobenen Scores wiesen Patienten im NuDesc am häufigsten ein postoperatives Delir auf (n=36). Ursächlich könnte die Struktur des Tests sein, da die Bewertung der Schwere der Symptomatik im NuDesc durch das subjektive Empfinden des Untersuchers beeinflusst sein kann. Im DSM-IV, der ICDSC und dem CAM-ICU fanden sich vergleichbare Inzidenzen. Dies deckt sich mit den Daten aus den unterschiedlichen Validierungsstudien.

Der DRS und der CAM wiesen eine geringere Inzidenz des postoperativen Delirs auf als die anderen zur Anwendung gekommenen Scores. Einerseits kann dies einer größeren Summe an fehlenden Daten in diesen Tests geschuldet sein. Näher liegt es jedoch zu postulieren, dass sich diese Diskrepanz aus der Tatsache ergibt dass die betreffenden Delir-Tests nicht für Patienten validiert wurden die sich in intensivmedizinischer Behandlung befinden. In der Literatur wird für den DDS eine im Vergleich mit anderen Messinstrumenten leicht geringere Sensitivität beschrieben. Möglicherweise ist dies ursächlich für die geringe Detektion des postoperativen Delirs im Studienkollektiv durch diesen Score.

Letztlich wird durch die Erhebung der unterschiedlichen Scores in der vorliegenden Arbeit ermöglicht, die Mehrzahl der postoperativ auftretenden deliranten Bewusstseinslagen zu detektieren. Über dies wird auch eine größere Vergleichbarkeit mit anderen Studien gewährleistet.

4.4. Stärken und Schwächen

Das untersuchte Kollektiv bestand aus Patienten, die sich einem am Campus Virchow-Klinikum der Charité häufig durchgeführten hepatochirurgischen Eingriff unterzogen. Entsprechend wurden alle diese Patienten nach standardisierten Verfahrensprotokollen von Ärzten anästhesiologischer- und chirurgischerseits behandelt. Ein „Performance-Bias“ im Sinne unterschiedlicher Rahmenbedingungen der innerklinischen Behandlung sollte nicht unterstellt werden.

Der Einschluss in die PHYDELIO-Studie im Rahmen derer die Ergebnisse für die vorliegenden statistische Untersuchung gewonnen wurden erfolgte nach klar definierten Einschluss- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 2.2 und 2.3). Die Prüfung wurde von Studienärzten der Klinik für Anästhesiologie am Campus Virchow-Klinikum vorgenommen. Dies hatte bei der doppelblind randomisierten Studie zum Ziel den Selektionsbias zu minimieren und Risiken für morbidere Patienten abzuwenden.

So wurden immunkompromittierte Patienten im Rahmen chronischer Erkrankungen oder medizinischer Behandlungen, psychiatrisch oder anders mental erkrankte Patienten, Patienten mit schweren Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems nicht in die PHYDELIO-Studie aufgenommen. Weiter wurden Patienten mit sprachlicher Barriere oder eingeschränktem Seh- und Hörvermögen ausgeschlossen. Dadurch wurde ein homogenes Patientenkollektiv erzielt.

Da die Studie doppelblind und randomisiert ist, wurde der Selektionsbias ebenfalls minimiert.

Das Studienpersonal, respektive die Studienärzte und Doktoranden, welche die peri- und postoperative Datenerhebung durchführten und für das Delirscreening verantwortlich waren, wurden entsprechend vor ihrem Einsatz geschult. Da im Rahmen des doppelblinden Studiendesigns den Untersuchern die Zuordnung der Patienten zu den Studiengruppen nicht bekannt war, kann man vermuten, dass der „Detection Bias“ ebenfalls minimiert war. Dies obwohl die Diagnose des Delirs potentiell auch dem Einfluss des Untersuchers unterliegt. Da etablierte und validierte Messinstrumente zur Anwendung kamen, sollte dieser Aspekt jedoch auch zu vernachlässigen sein. Zudem wurde entsprechend der Charakteristika des Delirs (vgl. Kapitel 1.1) die Untersuchung binnen der ersten sieben postoperativen Tage mehrmals täglich durchgeführt.

Auch die Verwendung des Algorithmus zur intraoperativen Volumentherapie erlaubt eine größtmögliche Vergleichbarkeit innerhalb der Studienpopulation.

Die Datensätze eines jeden Patienten wurden vor endgültiger Aufnahme in die elektronische Datenbank sowohl von den Studienärzten als auch vom klinischen Monitor der PHYDELIO-Studie auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit kontrolliert.

Patienten die im Verlauf der Studie ihre Teilnahmebereitschaft zurückzogen, oder deren Messparameter für die vorliegende Untersuchung unvollständig waren, wurden in die hier vorliegende Analyse nicht aufgenommen.

Weiterhin unterliegt die Auswertung hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen Delirs einem Bias, da zum Zeitpunkt des Erstellens dieser Arbeit eine Entblindung hinsichtlich des Studienmedikamentes noch nicht erfolgt war – ausgehend von der Hypothese, dass Physostigmin eine wirksame Delir-Prophylaxe darstellt.

5. Zusammenfassung

Das postoperative Delir besitzt eine hohe Inzidenz. Der Literatur nach ist es verbunden mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität sowie mit einer längeren Krankenhausbehandlungsdauer und bedeutet somit Schaden für den Patienten und hat einen negativen volkswirtschaftlichen Effekt.

Es wurden in der Literatur bereits zahlreiche Faktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs wie zum Beispiel der intraanästhesiologische Einsatz bestimmter Medikamente aber auch präoperative Umstände als prädisponierend identifiziert. Auch die Art des chirurgischen Eingriffes hat nach aktueller Studienlage Einfluss auf seine Inzidenz.

Neben dem Alter und einem arteriellen Hypertonus konnte die vorliegende Arbeit keine von den in der Literatur beschriebenen Prädiktoren für das postoperative Delir identifizieren.

In der Literatur finden sich bislang keine Analysen zum intraoperativen hämodynamischen Verlauf unter Verwendung einer zielgerichteten Volumentherapie und dem Auftreten eines postoperativen Delirs.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand eines definierten Patientenkollektives zu untersuchen, ob das intraoperative hämodynamische Verhalten mit dem Auftreten des postoperativen Delirs korreliert.

Die Patienten wurden im Rahmen der PHYDELIO-Studie der Klinik für Anästhesiologie der Charité Campus Virchow-Klinikum rekrutiert. Jeder Patient wurde intraoperativ mittels eines standardisierten Volumenalgorithmus unter Kontrolle des ösophagealen Dopplers geführt. Die Steuerung der Volumentherapie erfolgte unter Betrachtung des Schlagvolumenindex. Jeder Patient erhielt mit Beginn der Operation über die ersten 24 Stunden perioperativ eine Studienmedikation. Es handelte sich um ein Placebo oder Physostigmin. Von letzterem wird eine potentiell protektive Wirkung auf die Entstehung eines postoperativen Delirs vermutet.

Zur Erfassung des postoperativen Delirs wurden die validierten Scores DSM-IV, CAM-ICU, ICDSC, NuDesc, DDS, DRS und CAM genutzt. In die statistische Betrachtung flossen die Daten der ersten 24 Stunden post operationem ein.

In die endgültige Analyse wurden 111 Patienten eingeschlossen. Es zeigten sich zwischen den Patienten mit und ohne ein postoperatives Delir hinsichtlich der Basisvariablen keine statistischen Signifikanzen. Bezogen auf die Basisvariablen erweisen sich die Subgruppen so als unmittelbar vergleichbar. Die in der Literatur beschriebenen Prädiktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs konnten lediglich hinsichtlich des Alters ($p=0,001$) bestätigt werden. Patienten die ein postoperatives Delir aufwiesen, hatten auch signifikant häufiger einen arteriellen Hypertonus als Begleiterkrankung ($p=0,021$).

Vor diesem Hintergrund ist hervorzuheben, dass sich in der aktuellen Untersuchung kein Zusammenhang zwischen dem intraoperativen hämodynamischen Verhalten und dem Auftreten eines postoperativen Delirs nachweisen lässt. Ursächlich hierfür mag das suffiziente Ansprechen des Studienkollektivs auf die intraoperative Volumentherapie, gesteuert nach einem definierten Algorithmus sein, wovon vor Auswertung der Daten nicht per se hätte ausgegangen werden müssen.

Da es sich um ein relativ kleines Patientenkollektiv handelt, wäre eine Wiederholung der Untersuchung unter Einbeziehung eines größeren Datenstammes sinnvoll, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten. Weiter haben die Patienten der vorliegenden Untersuchung im Rahmen der PHYDELIO-Studie eine Studienmedikation erhalten, welche potentiell vor einem Delir schützen soll, womit eine erneute Analyse nach Entblindung der Daten sinnvoll erscheint.

6. Anhang

6.1. Beispiel Skript R Analyse nicht-parametrische Daten

```
Verzeichnis wechseln
library(nparLD)
library(foreign)

VOTs <-
read.sps("C:/Users/Simon/Desktop/Statistik_Olli/Analyse/Phydelio_Intraop_2013_12_16_MASTER_NACH_AGG
REGATION_für_Pmsf.sav",to.data.frame = TRUE)

VOTswide <-reshape(VOTs, timevar="Regressions_Intervalle_first", idvar="Pseudonym_zahl_first",
direction="wide")
summary(VOTswide)

var<-c(
VOTswide[, "ABP_mean_median.0"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.1"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.2"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.3"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.4"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.5"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.6"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.7"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.8"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.9"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.10"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.11"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.12"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.13"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.14"],
VOTswide[, "ABP_mean_median.15"]
)

time<-c(
rep(0,110),rep(1,110),rep(2,110),rep(3,110),rep(4,110), rep(5,110),rep(6,110),rep(7,110),rep(8,110),rep(9,110),
rep(10,110),rep(11,110),rep(12,110),rep(13,110),rep(14,110) ,rep(15,110)

)

group<-rep(VOTswide[, "Delir_AlleScores_first"],16)
subject<-rep(VOTswide[, "Pseudonym_zahl_first"],16)

w.t<-c(1:16)
w.g<-c(1:2)

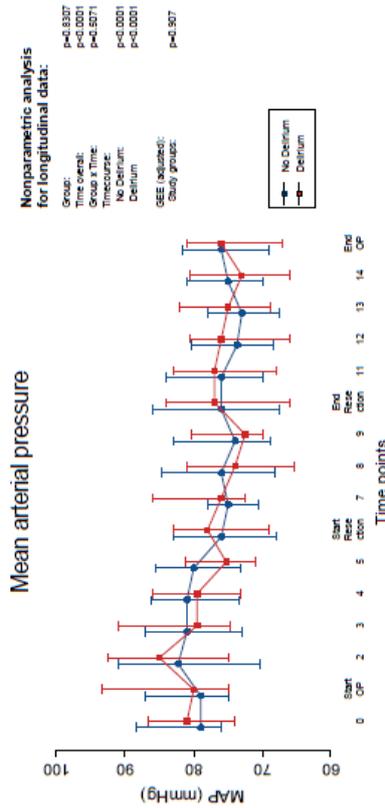
w.pat <- rbind(c(1:16), c(1:16), c(1:16))
ex.f1f1.ABP_mean_median <-f1.ld.f1(var,time,group,subject,w.pat,w.t,w.g,group.order=c("0","1"))

ex.f1f1.ABP_mean_median$ANOVA.test
ex.f1f1.ABP_mean_median$ANOVA.test.time
ex.f1f1.ABP_mean_median$pair.comparison
```

```
Ergebnisse:
> ex.f1f1.ABP_mean_median$ANOVA.test
      Statistic df  p-value
Group  0.04567212 1.00 8.307729e-01
Time   8.73269556 11.54 2.335439e-16
Group:Time 0.93569426 11.54 5.071277e-01
> ex.f1f1.ABP_mean_median$ANOVA.test.time
      Statistic df  p-value
0 4.146261 10.40068 6.506310e-06
1 5.427037 10.30366 2.815172e-08
> ex.f1f1.ABP_mean_median$pair.comparison
      Pairs Test Statistic df  p-value
1 Group0:Group1 Group 0.04567212 1.00 8.307729e-01
2 Group0:Group1 Time 8.73269556 11.54 2.335439e-16
3 Group0:Group1 Group:Time 0.93569426 11.54 5.071277e-01
```

6.2. Beispiel Skript R Darstellung longitudinaler Daten

```
axis(1, at=1:16, c("0", "StartInOP", "2", "3", "4", "5", "StartInReseInction", "7", "8", "9", "EndInReseInction",
"11", "12", "13", "14", "EndInOP"), tick=FALSE, cex.axis=1.0)
par(mar=c(5.0,2.0,0.1)+0.1, xpd=TRUE)
plot.new()
title(c("Nonparametric analysis for longitudinal data: "), cex.main=1.4, adj=0)
text(-0.04, 1.07, c("Group: \nTime overall: \nGroup x Time: \nTimecourse: \n No Delirium: \n Delirium
\nGEE (adjusted): \n Study groups:"), adj=c(0,1), cex=1.1)
text(0.7, 1.07, c("p=0.8307\np<0.0001 \nvp=0.5071 \n vpp<0.0001\nmp=0.907"), adj=c(0,1),
cex=1.1)
legend(-0.04, 0.25, c("No Delirium", "Delirium"), col=c(1,1), text.col="black", cex=1.1,
lty=c(1,1), pt.bg=c("dodgerblue4", "firebrick3"), pch=c(21, 22), merge=TRUE, bg="white")
```



```
Verzeichnis wechsein
library(ggplot2)
VOTS <-
read.spsf("C:/Users/Simon/Desktop/Statistik_Olli/Analyse/Phydelio_Intraop_2013_12_16_MASTER_NACH_AGGRE
GATION_für_Pmsf.sav" to.data.frame = TRUE)

tmp00 <- subset(VOTS, VOTS$deir_AllieScores_first == "0", select = c(ABP_mean_median, Regressions_Intervalle_first))
tmp01 <- (na.omit(tmp00))
tmp02 <- tmp01[!is.na(tmp01$length[tmp01]),]
tmp03 <- split(tmp03$ABP_mean_median, tmp03$Regressions_Intervalle_first)
median0 <- sapply(tmp03, FUN=median)
qu25a_0 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_1 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_2 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_3 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_4 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_5 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_6 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_7 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_8 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_9 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_10 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_11 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_12 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_13 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_14 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_15 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25a_16 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu75a_0 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_1 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_2 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_3 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_4 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_5 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_6 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_7 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_8 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_9 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_10 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_11 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_12 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_13 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_14 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_15 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75a_16 <- quantile(tmp03$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)

tmp11 <- subset(VOTS, VOTS$deir_AllieScores_first == "1", select = c(ABP_mean_median, Regressions_Intervalle_first))
tmp1 <- (na.omit(tmp11))
tmp12 <- tmp1[!is.na(tmp1$length[tmp1]),]
median1 <- sapply(tmp1, FUN=median)
qu25b_0 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_1 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_2 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_3 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_4 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_5 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_6 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_7 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_8 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_9 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_10 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_11 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_12 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_13 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_14 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_15 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu25b_16 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.25, na.rm=FALSE)
qu75b_0 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_1 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_2 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_3 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_4 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_5 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_6 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_7 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_8 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_9 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_10 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_11 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_12 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_13 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_14 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_15 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)
qu75b_16 <- quantile(tmp1$ABP_mean_median, 0.75, na.rm=FALSE)

offset <- 0.2
x0 <- c(1:16)
layout(bind(c(1,2)), heights=c(5,5), widths=c(7,5,3), respect=TRUE)
layout.show(1); layout.show(2)
par(mar=c(5,5,4,0.1)+0.1)

plotCI(
x=(1:16)-offset, y=median0, pch=21, pt.bg="dodgerblue4", cex=1.3, lty=1, lwd=2, type="o",
col="dodgerblue4",
barcol="dodgerblue4", gap=0.8, bty="n", labels=FALSE, ylim=c(60,100), cex.lab=1.7, cex.axis=1.6,
xaxt="n"
)
ylab= expression(paste("MAP (mmHg)", sep=""))
, xlab="Time points", xlim=c(0.7, 16.3))
arrows(x0+offset, qu25a_0, x0+offset, qu75a_0, code=3, angle=90, col = "dodgerblue4", length=0.07,
lwd=2)

plotCI(y=(1:16), y=median1, pch=22, pt.bg="firebrick3", cex=1.3, lty=1, lwd=2, type="o",
col="firebrick3", barcol="firebrick3", gap=0.8, add=TRUE)
arrows(x0, qu25b_0, x0, qu75b_0, code=3, angle=90, col = "firebrick3", length=0.07, lwd=2)

title(expression(paste("Mean arterial pressure", sep="")), cex.main=2.3)
```

7. Literaturverzeichnis

1. Gallinat, J., et al., *Das postoperative Delir.* Der Anästhesist, 1999. **48**(8): p. 507-518.
2. Dyer, C.B., C.M. Ashton, and T.A. Teasdale, *Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies.* Arch Intern Med, 1995. **155**(5): p. 461-5.
3. Berggren, D., et al., *Postoperative confusion after anesthesia in elderly patients with femoral neck fractures.* Anesth Analg, 1987. **66**(6): p. 497-504.
4. Trzepacz, P.T., G.B. Teague, and Z.J. Lipowski, *Delirium and other organic mental disorders in a general hospital.* Gen Hosp Psychiatry, 1985. **7**(2): p. 101-6.
5. Rogers, M.P., et al., *Delirium after elective orthopedic surgery: risk factors and natural history.* Int J Psychiatry Med, 1989. **19**(2): p. 109-21.
6. Deiner, S. and J.H. Silverstein, *Postoperative delirium and cognitive dysfunction.* British Journal of Anaesthesia, 2009. **103**(1): p. 41-46.
7. Marcantonio, E., et al., *Delirium Severity And Psychomotor Types: Outcomes After Hip Fracture.* Journal of the American Geriatrics Society, 2002. **50**: p. 850-857.
8. Waters, C., *Delirium in the intensive care unit: a narrative review of published assessment tools and the relationship between ICU delirium and clinical outcomes.* Journal of Intensive Care Society, 2008. **9**(1): p. 46-50.
9. Lin, S.M., et al., *The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients.* Crit Care Med, 2004. **32**(11): p. 2254-9.
10. Ely, E.W., et al., *The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay.* Intensive Care Med, 2001. **27**(12): p. 1892-900.
11. Ely, E.W., et al., *Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit.* JAMA, 2004. **291**(14): p. 1753-62.
12. Thomason, J.W., et al., *Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients.* Crit Care, 2005. **9**(4): p. R375-81.
13. Moller, J.T., et al., *Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study.* The Lancet, 1998. **351**: p. 857-861.
14. Steinmetz, J., L.S. Rasmussen, and e. al., *Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction.* Anesthesiology, 2009. **110**(3): p. 548-555.
15. Ouimet, S., et al., *Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum.* Intensive Care Med, 2007. **33**(6): p. 1007-13.
16. Yoshimura, Y., et al., *Risk Factors for Postoperative Delirium after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma.* World Journal of Surgery, 2004. **28**(10): p. 982-986.
17. Lütz, A., et al., *Postoperatives Delir und kognitives Defizit - Was wir nicht messen, detektieren wir meist auch nicht.* Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS, 2010. **45**: p. 106-111.
18. Frances, A.P., H. A.; First, M. B.; et al., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th Edition* 1994: American Psychiatric Association - Washington, D. C. 886.
19. Eckenhoff, J.E., D.H. Kneale, and R.D. Dripps, *The incidence and etiology of postanesthetic excitement. A clinical survey.* Anesthesiology, 1961. **22**: p. 667-73.

20. Radtke, F., et al., *Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive delirium*. *Minerva Anesthesiologica*, 2010. **76**(6): p. 394-404.
21. Silverstein, J.H., et al., *Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly*. *Anesthesiology*, 2007. **106**(3): p. 622-8.
22. Dieckelmann, A., et al., [*Acute postoperative psychosyndromes. A prospective study and multivariate analysis of risk factors*]. *Chirurg*, 1989. **60**(7): p. 470-4.
23. Slogoff, S., K.Z. Girgis, and A.S. Keats, *Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass*. *Anesth Analg*, 1982. **61**(11): p. 903-11.
24. Williams, M.A., et al., *Nursing activities and acute confusional states in elderly hip-fractured patients*. *Nurs Res*, 1979. **28**(1): p. 25-35.
25. Sadler, P.D., *Incidence, degree, and duration of postcardiotomy delirium*. *Heart Lung*, 1981. **10**(6): p. 1084-92.
26. Heller, S.S., et al., *Psychiatric complications of open-heart surgery. A re-examination*. *N Engl J Med*, 1970. **283**(19): p. 1015-20.
27. Lipowski, Z.J., *Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly*. *Am J Psychiatry*, 1983. **140**(11): p. 1426-36.
28. Francis, J., D. Martin, and W.N. Kapoor, *A prospective study of delirium in hospitalized elderly*. *JAMA*, 1990. **263**(8): p. 1097-101.
29. Marcantonio, E.R., et al., *A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery*. *JAMA*, 1994. **271**(2): p. 134-9.
30. Smessaert, A., C.A. Schehr, and J.F. Artusio, Jr., *Observations in the immediate postanaesthesia period. II. Mode of recovery*. *Br J Anaesth*, 1960. **32**: p. 181-5.
31. Siepe, M., et al., *Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011. **40**(1): p. 200-7.
32. Walsh, S.R.T., T.; Bass, S.; Gaunt, E., *Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis*. *International Journal of Clinical Practice*, 2007. **62**(3): p. 466-470.
33. Noblett, S.E., et al., *Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection*. *Br J Surg*, 2006. **93**(9): p. 1069-76.
34. Gan, T.J., et al., *Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery*. *Anesthesiology*, 2002. **97**(4): p. 820-6.
35. Sinclair, S., S. James, and M. Singer, *Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial*. *BMJ*, 1997. **315**(7113): p. 909-12.
36. Mythen, M.G. and A.R. Webb, *Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery*. *Arch Surg*, 1995. **130**(4): p. 423-9.
37. Reich, D.L.B.-G., E., *Intraoperative Tachycardia and Hypotension Are Independently Associated with adverse Outcome in Noncardiac Surgery of Long Duration*. *Anesthesia and Analgesia*, 2002(95): p. 273-377.
38. Brandstrup, B.L.-L., K.; Rasmussen, M.S., *Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens*. *Annals of Surgery*, 2003. **238**(5): p. 641-648.
39. Wakeling, H.G., et al., *Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery*. *Br J Anaesth*, 2005. **95**(5): p. 634-42.

40. Conway, D.H., et al., *Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery*. *Anaesthesia*, 2002. **57**(9): p. 845-9.
41. Shoemaker, W.C., P. Appel, and R. Bland, *Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients*. *Am J Surg*, 1983. **146**(1): p. 43-50.
42. Singer, M., et al., *Effects of alterations in left ventricular filling, contractility, and systemic vascular resistance on the ascending aortic blood velocity waveform of normal subjects*. *Crit Care Med*, 1991. **19**(9): p. 1138-45.
43. Price, H.L., et al., *Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man, with particular reference to the splanchnic circulation*. *Circ Res*, 1966. **18**(5): p. 469-74.
44. Shoemaker, W.C., P.L. Appel, and H.B. Kram, *Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients*. *Chest*, 1992. **102**(1): p. 208-15.
45. Monk, T.G.S., V., *Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery*. *Anesthesia and Analgesia*, 2005(100): p. 4-100.
46. Craven, J.L., *Postoperative organic mental syndromes in lung transplant recipients*. *Toronto Lung Transplant Group*. *J Heart Transplant*, 1990. **9**(2): p. 129-32.
47. Bucerius, J., et al., *Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004. **127**(1): p. 57-64.
48. Nevin M, A.S., Colchester A, Pepper JR, *Evidence for involvement of hypocapnia and hypoperfusion in etiology of neurological deficit after cardiopulmonary bypass*. *Lancet*, 1987. **II**: p. 1493–1495.
49. Tracey, K.J., *The inflammatory reflex*. *Nature*, 2002. **420**(19/26): p. 853-859.
50. Bentley, P., J. Driver, and R.J. Dolan, *Cholinesterase inhibition modulates visual and attentional brain responses in Alzheimer's disease and health*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 2): p. 409-24.
51. Hallak, M. and E. Giacobini, *Relation of brain regional physostigmine concentration to cholinesterase activity and acetylcholine and choline levels in rat*. *Neurochem Res*, 1986. **11**(7): p. 1037-48.
52. Nilsson, L., et al., *Physostigmine restores 3H-acetylcholine efflux from Alzheimer brain slices to normal level*. *J Neural Transm*, 1986. **67**(3-4): p. 275-85.
53. Spies, C., A. Jones, and e. al., *Prüfplan Phydelio-Studie*, 2009, Charité Universitätsmedizin Berlin: Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum.
54. Brown, D.V., F. Heller, and R. Barkin, *Anticholinergic syndrome after anesthesia: a case report and review*. *Am J Ther*, 2004. **11**(2): p. 144-53.
55. Schneck, H.J. and J. Ruprecht, *Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care*. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1989. **40**(3): p. 219-28.
56. Reilly, J.G., et al., *QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients*. *Lancet*, 2000. **355**(9209): p. 1048-52.
57. Turner, M.A., *Doppler-based Hemodynamic Monitoring*. *AACN Clinical Issues*, 2003. **14**(2): p. 220-231.
58. Bergeron, N., et al., *Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool*. *Intensive Care Med*, 2001. **27**(5): p. 859-64.
59. Radtke, F.M., et al., *The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC): translation and validation of intensive care delirium screening checklist in*

- accordance with guidelines. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS, 2009. 44(2): p. 80-86.*
60. Inouye, S.K., et al., *Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium.* Ann Intern Med, 1990. **113**(12): p. 941-8.
 61. Ely, E.W., et al., *Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).* Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1370-9.
 62. Ely, E.W. and C. Putensen, *Die „Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU) Übungsleitfaden, 2014.*
 63. Williams, M.A., S.E. Ward, and E.B. Campbell, *Confusion: testing versus observation.* J Gerontol Nurs, 1988. **14**(1): p. 25-30.
 64. Gaudreau, J.-D., et al., *Fast, Systematic and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale.* Journal of Pain and Symptom Management, 2005. **29**(4): p. 368-375.
 65. Lütz, A., et al., *Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC): Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum.* Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS, 2008. **43**(2): p. 98-102.
 66. Trzepacz, P.T., R.W. Baker, and J. Greenhouse, *A symptom rating scale for delirium.* Psychiatry Res, 1988. **23**(1): p. 89-97.
 67. Sullivan, J.T., et al., *Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar).* Br J Addict, 1989. **84**(11): p. 1353-7.
 68. Otter, H., et al., *Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU.* Neurocrit Care, 2005. **2**(2): p. 150-8.
 69. Sessler, C.N., et al., *The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(10): p. 1338-44.
 70. Brunner, E., S. Domhof, and F. Langer, *Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments* 2002: John Wiley & Sons.
 71. Chen, C.C., et al., *Pre-surgical Geriatric Syndromes, Frailty, and Risks for Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery: Prevalence and Red Flags.* J Gastrointest Surg, 2015. **19**(5): p. 927-34.
 72. Gustafson, Y., et al., *Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture.* J Am Geriatr Soc, 1988. **36**(6): p. 525-30.
 73. Inouye, S.K., et al., *A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics.* Ann Intern Med, 1993. **119**(6): p. 474-81.
 74. Fisher, B.W. and G. Flowerdew, *A simple model for predicting postoperative delirium in older patients undergoing elective orthopedic surgery.* J Am Geriatr Soc, 1995. **43**(2): p. 175-8.
 75. Williams-Russo, P., et al., *Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients.* J Am Geriatr Soc, 1992. **40**(8): p. 759-67.
 76. Elie, M., et al., *Delirium risk factors in elderly hospitalized patients.* J Gen Intern Med, 1998. **13**(3): p. 204-12.
 77. Santos, F.S., I.T. Velasco, and R. Fraguas, Jr., *Risk factors for delirium in the elderly after coronary artery bypass graft surgery.* Int Psychogeriatr, 2004. **16**(2): p. 175-93.

78. Seymour, D.G., et al., *Acute confusional states and dementia in the elderly: the role of dehydration/volume depletion, physical illness and age*. Age Ageing, 1980. **9**(3): p. 137-46.
79. O'Keefe, S.T. and A. Ni Chonchubhair, *Postoperative delirium in the elderly*. Br J Anaesth, 1994. **73**(5): p. 673-87.
80. Tune, L.E., *Postoperative delirium*. Int Psychogeriatr, 1991. **3**(2): p. 325-32.
81. Daneman, N., D. Thiruchelvam, and D.A. Redelmeier, *Statin use and the risk of surgical site infections in elderly patients undergoing elective surgery*. Arch Surg, 2009. **144**(10): p. 938-45.
82. Morandi, A., et al., *Statins and delirium during critical illness: a multicenter, prospective cohort study*. Crit Care Med, 2014. **42**(8): p. 1899-909.
83. Katznelson, R., et al., *Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery*. Anesthesiology, 2009. **110**(1): p. 67-73.
84. Mariscalco, G., et al., *Preoperative statin therapy is not associated with a decrease in the incidence of delirium after cardiac operations*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(5): p. 1439-47.
85. Radtke, F., et al., *Remifentanyl Reduces the Incidence of Post-operative Delirium*. The Journal of International Medical Research, 2010. **38**(4): p. 1225-1232.
86. Hudetz, J.A., K.M. Patterson, and P.S. Pagel, *Ketamine Attenuates Delirium After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2009. **23**(5): p. 651-657.
87. Abu-Shahwan, I. and K. Chowdary, *Ketamine is effective in decreasing the incidence of emergence agitation in children undergoing dental repair under sevoflurane general anesthesia*. Pediatric Anesthesia, 2007. **17**(9): p. 846-850.
88. Gosselt, A.N., et al., *Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review*. Crit Care, 2015. **19**(1): p. 346.
89. Roggenbach, J., et al., *Sleep-disordered breathing is a risk factor for delirium after cardiac surgery: a prospective cohort study*. Crit Care, 2014. **18**(5): p. 477.
90. Unno, M., et al., *Major hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(4): p. 463-9.
91. Fan, S.T., et al., *Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis*. Arch Surg, 1995. **130**(2): p. 198-203.
92. Ross, S.W., et al., *Mortality in hepatectomy: Model for End-Stage Liver Disease as a predictor of death using the National Surgical Quality Improvement Program database*. Surgery, 2015.
93. Marx, G. and K. Zacharowski, *S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen*. DGAI, 2014.
94. Singer, M., J. Clarke, and E.D. Bennett, *Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler*. Crit Care Med, 1989. **17**(5): p. 447-52.
95. Singer, M.B., E. D., *Non-invasive optimization of left ventricular filling by esophageal Doppler*. Critical Care Medicine, 1991. **19**(9): p. 1132-7.
96. Laupland, K.B. and C.J. Bands, *Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: a review*. Can J Anaesth, 2002. **49**(4): p. 393-401.
97. Dark, P.M. and M. Singer, *The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults*. Intensive Care Med, 2004. **30**(11): p. 2060-6.
98. DiCorte, C.J.L., P.; Greilich, P., *Pulmonary artery catheter vs. esophageal Doppler monitor: Measurement of cardiac output and left ventricular filling during cardiac surgery [abstract]*. Anesthesia and Analgesia, 1999. **88**: p. SCA37.

99. Bernardin, G., et al., *Continuous noninvasive measurement of aortic blood flow in critically ill patients with a new esophageal echo-Doppler system*. J Crit Care, 1998. **13**(4): p. 177-83.
100. Freund, P.R., *Transesophageal Doppler scanning versus thermodilution during general anesthesia. An initial comparison of cardiac output techniques*. Am J Surg, 1987. **153**(5): p. 490-4.
101. Wittkowski, U.S., C.; Feldheiser, A., *Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase*. Der Anästhesist, 2009. **58**(8): p. 764-786.
102. Rockwood, K., et al., *Cross-validation of the Delirium Rating Scale in older patients*. J Am Geriatr Soc, 1996. **44**(7): p. 839-42.
103. Ely, E.W., et al., *Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)*. JAMA, 2003. **289**(22): p. 2983-91.
104. Chung, F., et al., *General or spinal anesthesia: which is better in the elderly?* Anesthesiology, 1987. **67**(3): p. 422-7.
105. Ely, E.W., M.D. Siegel, and S.K. Inouye, *Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction*. Semin Respir Crit Care Med, 2001. **22**(2): p. 115-26.
106. Inouye, S.K., et al., *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients*. N Engl J Med, 1999. **340**(9): p. 669-76.
107. Pandharipande, P., J. Jackson, and E.W. Ely, *Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(4): p. 360-8.
108. Young, J. and S.K. Inouye, *Delirium in older people*. BMJ, 2007. **334**(7598): p. 842-6.
109. Bekker, A.Y. and E.J. Weeks, *Cognitive function after anaesthesia in the elderly*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2003. **17**(2): p. 259-72.
110. Bitsch, M., et al., *Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review*. Acta Orthop Scand, 2004. **75**(4): p. 378-89.

8. Versicherung an Eides Statt

„Ich, Simon Rambo, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Postoperatives Delir nach ausgedehnten leberchirurgischen Eingriffen unter Verwendung einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

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

10. Danksagung

Zuerst gebührt mein Dank Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies. Zum einen für die Möglichkeit als Doktorand im Rahmen der Phydelio-Studie an der Klinik für Anästhesiologie der Charité Campus Virchow-Klinikum tätig sein zu dürfen. Zum anderen für die Anregung zur Findung des Themas meiner Dissertation sowie für die stetige Hilfsbereitschaft, kritisches Auseinandersetzen mit Problemen und die Möglichkeit der Diskussion verschiedener Fragen, die sich im Rahmen der Erstellung der Arbeit ergaben.

Gleicher Dank gilt Herrn Dr. med. A. L. Ungur für sein Engagement und seinen Einsatz bei der Betreuung der Arbeit und die stets regen und hilfreichen Diskussionen.

Ebenso möchte ich Herrn Oliver Hunsicker sowie Herrn Dr. med. Aarne Feldheiser für Rat und hilfreiche Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertung der Rohdaten danken.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Mutter, Frau Sigrun Rambo, welche mich in der Zeit des Studiums und während der Erstellung dieser Arbeit zu jeder Zeit nach aller Kraft unterstützt hat, immer ein offenes Ohr hatte und immer wieder ermutigende Worte fand.

Besonderer Dank gilt ebenso meinem guten Freund Herrn Dr. Dieter Dopjans, der bei wiederholten Diskussionen Geduld beweisen musste, aber mir dennoch stets mit freundschaftlichem Rat zur Seite stand.

Zudem Danke ich den anderen an der Phydelio-Studie beteiligten Doktoranden für die schöne und gute Zusammenarbeit, sowie nicht zuletzt dem ärztlichen und pflegerischen Personal der chirurgischen und anästhesiologischen Universitätskliniken der Charité Campus Virchow-Klinikum.