

Reduziert ein zielgerichtetes perioperatives hämodynamisches Management während größerer chirurgischer Eingriffe die Inzidenz eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten?

Dr. med. univ. Ariane Servatius

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Lutz Renders

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Kristina Fuest
2. apl. Prof. Dr. Tobias Lahmer

Die Dissertation wurde am 30.11.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 05.06.2024 angenommen.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt insbesondere meiner Betreuerin PD Dr. med. Kristina Fuest sowie auch meinen Mentoren und allen anderen Beteiligten, die mich während meiner Dissertation fachlich und organisatorisch unterstützt haben. Außerdem danke ich meinen Eltern Karin Servatius und Dr. Kurt Servatius, die stets an mich geglaubt und mir Fleiß und Zielstrebigkeit vorgelebt haben. Besonders danken möchte ich meinem Mann Philipp Servatius für die liebevolle Unterstützung und andauernde positive Bestärkung während der Ausarbeitung meiner Arbeit.

Gender Hinweis

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Gender Hinweis	v
1 Einleitung	1
2 Delir	3
2.1 Definition und Inzidenz	3
2.2 Symptome	3
2.3 Pathophysiologie	4
2.4 Risikofaktoren	4
2.5 Diagnostik	6
2.6 Differentialdiagnosen	7
2.7 Prävention	8
2.8 Therapie	9
3 Material und Methoden	11
3.1 Studiendesign	11
3.2 Auswahlkriterien, Randomisierung und Aufklärung	11
3.3 Datenerhebung	12
3.4 Pulsioflex®	13
3.5 Nahinfrarotspektroskopie	13
3.6 Entropie	14
3.7 Perioperative Durchführung	14
3.7.1 Kontrollgruppe	15
3.7.2 Interventionsgruppe	15
3.8 Postoperative Visite und Follow-Up	17
4 Statistik	19
4.1 Primäre und sekundäre Endpunkte	19
4.2 Statistische Analyse	19
4.3 Fallzahlanalyse	19
5 Ergebnisse	21
5.1 Vergleich perioperativer Parameter	23
5.2 Primärer Endpunkt	23
5.3 Sekundäre Endpunkte und Follow-Up	23

6 Diskussion	27
7 Zusammenfassung	31
Abbildungsverzeichnis	33
Tabellenverzeichnis	35
Abkürzungsverzeichnis	37
Literatur	39
Annex	45

Kapitel 1

Einleitung

Delir ist eine vor allem bei älteren Patienten häufig auftretende postoperative Komplikation (Woodward, 2006). Insbesondere bei Intensivpatienten liegt die Inzidenz bei über 50% und die Aufenthaltsdauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus ist verlängert (Muscedere et al., 2017). Damit ist das Delir eine Belastung für das Wohlbefinden des einzelnen Patienten und des Gesundheitssystems im Allgemeinen (Leslie et al., 2011; Sharon K. Inouye et al., 1999). Es sollten daher multimodale und interdisziplinäre Prozesse in den Krankenhausaufenthalt implementiert werden - vor allem im Bereich des peri- und postoperativen Settings (Aldecoa et al., 2017).

Da der Erhalt einer suffizienten zerebralen Perfusion ein wichtiges Konzept in der Anästhesie darstellt, könnte der hämodynamische Status der Patienten ein Ansatzpunkt für die Prävention sein. Eine ausreichende Hirndurchblutung sowie ein adäquates Sauerstoffangebot sind bekanntermaßen die Grundlage, um eine Beeinträchtigung des Gehirns zu vermeiden (Claassen et al., 2021). Vor allem für ein mit Sepsis assoziiertes Delir konnte bereits in Studien eine Korrelation mit der Oxygenierung des Gehirns nachgewiesen werden (Atterton et al., 2020). Außerdem war eine verminderte Sauerstoffversorgung mit einem höheren Risiko eines postoperativen Delirs assoziiert. Auch bei der Dauer und Schwere des Delirs zeigte sich unabhängig von demographischen und medizinischen Einflussfaktoren eine Korrelation (Smith et al., 2016).

Kürzlich wurde ein Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotension und postoperativ auftretendem Delir bei zuvor operierten Patienten nachgewiesen (Maheshwari et al., 2020). Eine individuelle Anpassung des Perfusionsdruckes – im Sinne einer zielgerichteten hämodynamischen Optimierung mit dem Ziel einer Verbesserung der zerebralen Oxygenierung – könnte demnach ein Ansatz sein, die Inzidenz eines postoperativen Delirs vor allem bei älteren Risiko - Patienten zu reduzieren (Burkhart et al., 2011). Mittels einer nicht-kalibrierten Pulskonturanalyse über einen arteriellen Zugang können der Herzindex berechnet, sowie andere hämodynamische Parameter gemessen werden. Dies ermöglicht ein effizientes, kontinuierliches Monitoring und erleichtert die Vasopressor- und Volumengabe während einer Hochrisiko Operation (Saugel et al., 2018; Saugel et al., 2021).

Hypothetisch könnte also eine zielgerichtete hämodynamische Optimierung der kardialen Auswurfleistung, sowohl die zerebrale Perfusion als auch damit einhergehend die Oxygenierung verbessern und die Inzidenz eines Delirs bei Hochrisiko Patienten im Vergleich zur Standardtherapie senken. Diese Hypothese untersuchten wir in der vorliegenden Studie.

Kapitel 2

Delir

2.1 Definition und Inzidenz

Ein postoperatives Delir wird als akute neuropsychiatrische Funktionsstörung mit Fluktuationen in Bewusstsein, Aufmerksamkeit und Denken definiert und kann in drei Subtypen unterteilt werden: hyperaktiv, hypoaktiv oder gemischt. Das hypoaktive Delir hat eine Inzidenz von 20-40%, wird allerdings nur in weniger als 50% der Fälle erkannt und ist damit deutlich unterdiagnostiziert (Janssen et al., 2019). In der S3 Leitlinie von 2020 wird das Delir als „Ausdruck einer Organfunktionsstörung des Gehirns, einer intensivmedizinischen Enzephalopathie (...)“ bezeichnet (Müller et al., 2021). Es tritt am häufigsten an den postoperativen Tagen 2 bis 5 auf (Jin et al., 2020).

Die Inzidenz ist abhängig von mehreren Faktoren wie dem Alter, den vorliegenden Komorbiditäten, einer präoperativ bestehenden kognitiven oder funktionellen Dysfunktion sowie der Art der Operation (Janssen et al., 2019; Ellard et al., 2014; Marcantonio et al., 2001). Vor allem bei Intensivpatienten liegt die Inzidenz bei über 50% und die Aufenthaltsdauer sowohl auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus ist verlängert (Muscedere et al., 2017). Patienten nach Hüft - Totalendoprothese (TEP) entwickeln diese Komplikation in 35-65% der Fälle und haben kurz- und längerfristig eine höhere Mortalität (Cole et al., 1996; Gustafson et al., 1988). Außerdem gilt das Delir als unabhängiger Risikofaktor für ein schlechtes funktionelles Ergebnis nach der Operation (Marcantonio et al., 2000). Über 40% der Überlebenden tragen langfristige kognitive Störungen davon und sind auf Pflege angewiesen (Francis et al., 1992). Erfahrungsgemäß verlängert ein Delir die Krankenhausaufenthaltsdauer um 2-3 Tage und die 30-Tage Mortalität ist um das 7 bis 10-fache erhöht. Es handelt sich also um eine ernste und häufig auftretende Komplikation, die vor allem ältere Patienten betrifft, aber in jeder Altersgruppe vorkommen kann (Jin et al., 2020).

2.2 Symptome

Vorherrschend ist eine Verwirrtheit, die oft im Tagesverlauf wechselt, begleitet von veränderten Denkmustern und Aufmerksamkeitsdefiziten. Die Symptome können von leichten Konzentrationsstörungen bis hin zu schweren Bewusstseinsstörungen und Halluzinationen reichen. Die häufigste Ausprägung ist die hypoaktive Form. Die Patienten zeigen eine gedämpfte Stimmung, verminderte kognitive Funktionen und eine verlangsamte Reaktionszeit. Sie wirken u.a. lethargisch, desinteressiert und zeigen eine Sprachverarmung.

Die Herausforderung besteht darin, das hypoaktive Delir von anderen Zuständen wie Depression, Demenz oder Medikamentenwirkung zu unterscheiden. Im Gegensatz dazu präsentiert sich ein hyperaktives Delir mit Unruhezuständen, Desorientierung sowie Agitation mit teils auftretender Fremd- und Eigengefährdung. Die Mischform zeigt oft einen Wechsel der beiden Formen und stellt die häufigste Variante dar (Stagno et al., 2004).

2.3 Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie des postoperativen Delirs ist bisher nicht ausreichend geklärt und bedarf weiterer Forschung. Die Reaktion des Gehirns auf einen peripher stattfindenden entzündlichen Prozess wird als Schlüsselement in der Pathophysiologie vieler Delir-Formen betrachtet. Ein älteres Gehirn scheint außerdem intensiver auf diesen Stimulus zu reagieren als das eines jüngeren Patienten. Die Effekte von entzündlichen Mediatoren auf das Gehirn beinhalten Veränderungen in Neurotransmission und Apoptose. Vor allem eine dysfunktionale cholinerge Transmission und Störungen der Interaktionen von Dopamin, Serotonin und Acetylcholin scheinen eine wichtige Rolle in der Entstehung eines Delirs zu spielen. Verstärkt werden könnte dieser Effekt mitunter durch die anticholinerge Wirkung einiger Medikamente, die im perioperativen Setting verabreicht werden (Steiner, 2011). Zusammenfassend scheint eine multifaktorielle Genese aus Neuroinflammation, Störungen der Neurotransmitter insbesondere des Acetylcholin – und Dopaminstoffwechsels sowie der zerebralen Perfusion am wahrscheinlichsten (Jin et al., 2020; Maldonado, 2018).

2.4 Risikofaktoren

Als Auslöser eines postoperativen Delirs scheint eine Kombination aus individuellen Merkmalen des Patienten und belastenden perioperativen Faktoren ursächlich zu sein. Gemäß dem Marcantonio Score können Risikofaktoren für ein postoperatives Delir in prädisponierende und auslösende Faktoren unterteilt werden (Tabelle 2.1). Ein hohes Risiko wird Patienten mit einer summierten Punktzahl von größer gleich 6 zugeschrieben. Prädisponierende Faktoren sind hohes Alter, vorbestehende Demenz oder kognitive Einschränkung sowie funktionelle Beeinträchtigung. Weitere Faktoren sind Laborabnormalitäten, Co-Morbiditäten (vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren), Alkohol- oder Sedativaabusus sowie Depression oder Schlaganfall in der Anamnese. Auslösende Faktoren sind beispielsweise chirurgische Hochrisiko-Eingriffe, schwerwiegende Komplikationen perioperativ, eine insuffiziente Analgesie postoperativ sowie ein langer Intensivaufenthalt (Marcantonio et al., 2001; Marcantonio, 2012).

Eine ähnliche Einteilung wird in der S3 Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement auf der Intensivstation“ beschrieben. Hier erfolgt die Unterscheidung in Basisfaktoren und behandlungsassoziierte Faktoren sowie psychische oder soziale Faktoren und Umwelteinflüsse. Zu den Basisfaktoren zählen Komorbiditäten, eine höhere American Society of Anesthesiologists-Klassifikation (ASA), fortgeschrittenes Lebensalter, chronische Schmerzen, ein bereits bestehendes kognitives Defizit, die Schwere der Erkrankung und eine bestehende Immobilität. Bei den behandlungsassoziierten Faktoren finden sich u.a. die Art des operativen Eingriffs sowie des Narkoseverfahrens, der Einsatz von Benzodiazepinen, die Tiefe bzw. Dauer der Sedierung und der maschinellen Beatmung. Nicht eindeutig geklärt ist bis jetzt, ob ein fortgeschrittenes Le-

Risikofaktoren Kategorie	Prädisponierende Faktoren	Auslösende Faktoren	
		Intraoperativ	Postoperativ
Hauptfaktoren (2 Punkte)	<ul style="list-style-type: none"> • Hohes Alter (≥ 80 Jahre) • Demenz (MMSE < 20) oder noch bestehendes Delir 	<ul style="list-style-type: none"> • Hochrisiko-Operation¹ • Notoperation • Größere Komplikationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Geplanter Aufenthalt auf der Intensivstation ≥ 2 Tage • Größere Komplikationen
Nebenfaktoren (1 Punkt)	<ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittenes Alter (70–79 Jahre) • Leichte kognitive Beeinträchtigung • Zustand nach Schlaganfall • Funktionelle Behinderung • Laboranomalien • Hohe medizinische Komorbidität, einschließlich kardiovaskulärer Risikofaktoren • Alkohol-/Sedativa-Missbrauch • Depressive Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> • Operation mit moderatem Risiko² • Nicht-elektive Operation • Allgemeinanästhesie • Regionalanästhesie mit intravenöser Sedierung • Kleinere Komplikationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Geplanter Aufenthalt auf der Intensivstation < 2 Tage • Kleinere Komplikationen • Unzureichende Analgesie, Einsatz von hochdosierten Opiaten/Meperidin • Einsatz von Sedativa

¹Zu den Operationen mit hohem Risiko gehören große Herz-, offene Gefäß- oder Bauchoperation

²Zu den Operationen mit mittlerem Risiko gehören orthopädische, Hals-Nasen-Ohren-, gynäkologische und urologische Operationen

Tabelle 2.1: Risikofaktoren eines postoperativen Delirs nach Marcantonio (2012).

bensalter als alleiniger Faktor das Delirrisiko erhöht – es ist zu vermuten, dass eher die im Alter steigende Gebrechlichkeit und Zunahme von kognitiven Störungen das Auftreten begünstigen (Müller et al., 2021).

Im Update der 2017 publizierten Leitlinie zum postoperativen Delir wurden aus den prädisponierenden Faktoren (entsprechend der individuellen Vulnerabilität des Patienten) vier unabhängige Risikofaktoren festgelegt – höheres Alter, eine mindestens „schwere Allgemeinerkrankung“ entsprechend einer ASA Klassifikation Grad II oder mehr, eine vorbestehende kognitive Einschränkung sowie Komorbiditäten. Die präzipitierenden Faktoren sind auch hier Anästhesie- und Chirurgie assoziiert, wie beispielsweise die Therapie mit Anticholinergika, lange Flüssig-

keitskarenzen oder das Auftreten, bzw. die Dauer einer Burst-Suppression-Narkose (Aldecoa et al., 2023). Als weiterer Risikofaktor wird vor allem in neueren Studien die Gebrechlichkeit benannt und die damit einhergehende eingeschränkte Funktionalität im alltäglichen Leben (Wang et al., 2022).

2.5 Diagnostik

Ein adäquates Delirmonitoring ist essentiell und besonders bei älteren Patienten wird ein Delir häufig unterschätzt bzw. nicht frühzeitig diagnostiziert. Validierte Delir Scores ermöglichen den Verlauf eines Delirs unabhängig vom Untersucher regelmäßig zu reevaluieren. Zielwerte für diese könnten eine strukturierte und transparente Behandlungskultur unterstützen (Panitchote et al., 2015). Der Confusion Assessment Method (CAM) Test ist bis heute der Goldstandard, um ein postoperatives Delir zu identifizieren, und ist auch auf deutsch verfügbar. Er weist eine Sensitivität von 94% und Spezifität von 89% auf (Sharon K. Inouye et al., 2014). Eine spezielle Variante für die Intensivstation (Intensive Care Unit (ICU)) ist der CAM-ICU, der weit verbreitet ist. Weitere Scores sind beispielsweise der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) oder Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC), die aktuell in der Intensivmedizin in Deutschland von untergeordneter Bedeutung sind (Lütz et al., 2008; Chen et al., 2021). Der CAM besteht aus vier Hauptkriterien, die bei der Beurteilung eines Patienten bewertet werden:

1. Akuter Beginn oder Fluktuation des geistigen Zustands: Dieses Kriterium bezieht sich auf eine plötzliche Verschlechterung des Denkvermögens oder der Klarheit des Patienten. Es kann sich durch Desorientierung, Gedächtnisverlust, Sprachproblemen oder Schwierigkeiten bei der Ausführung einfacher Aufgaben manifestieren. Zusätzlich zeigt ein Delir oft Fluktuationen im Tagesverlauf.
2. Aufmerksamkeitsstörung: Hier wird die Fähigkeit des Patienten, sich auf bestimmte Informationen oder Aufgaben zu konzentrieren, beurteilt. Ein Patient mit Delirium kann leicht abgelenkt sein, Schwierigkeiten haben, seine Aufmerksamkeit aufrechtzuerhalten und kann in Gesprächen Probleme haben, relevante Informationen zu verarbeiten.
3. Bewusstseinsstörung: Ein Patient im Delir kann einen veränderten Bewusstseinszustand haben, der von Schläfrigkeit oder Benommenheit bis hin zum kompletten Bewusstseinsverlust reichen kann. Hier ist - insbesondere im intensivmedizinischen Bereich - die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) von übergeordneter Bedeutung. Die Bewertung des Bewusstseinszustandes reicht von „kein Ansprechen auf äußeren Reiz“ (RASS -5), über „aufmerksam und ruhig“ (RASS 0) bis zu „agitiert und gewalttätig“ (RASS +4) (Ely et al., 2003).
4. Desorganisiertes Denken: Dieses Kriterium bewertet den Inhalt und den Zusammenhang bzw. die Sinnhaftigkeit der Gedanken des Patienten. Ein deliranter Patient kann zusammenhanglose Aussagen machen oder auch sein Bewusstsein für Zeit und Raum verlieren (Sharon K. Inouye et al., 1990; Luetz et al., 2010; Krewulak et al., 2020).

Um den Schweregrad eines Delirs zu evaluieren modifizierte Sharon K. Inouye et al. (2014) den CAM in den Confusion Assessment Method-Severity (CAM-S). Durch diesen Test lässt

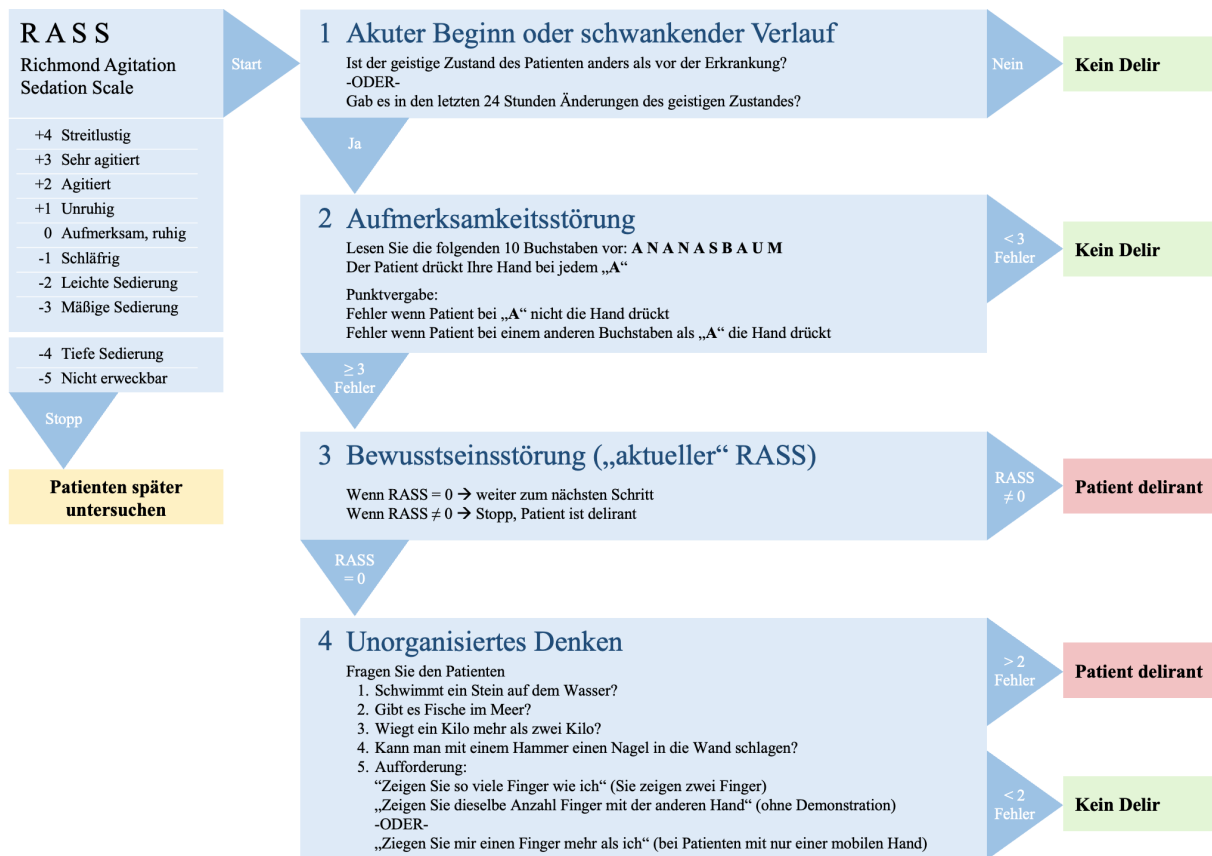


Abbildung 2.1: Confusion Assessment Method auf Intensivstation (CAM-ICU) (Lang, 2016).

sich die Intensität der bettseitig erfassten Symptome eines Delirs quantifizieren. Die Kurzversion basiert auf den vier oben genannten Merkmalen des CAM. Jedes Delirsymptom wird als „fehlend“ (0), „mild“ (1) oder „ausgeprägt“ (2) bewertet. Der erste Punkt im CAM (akuter Beginn oder Fluktuation) wird in „fehlend“ (0) oder „vorhanden“ (1) eingeteilt. Die Summe dieser Bewertungspunkte ergibt eine Punkteskala des CAM-S von 0 bis 7 (7 = schwerste Form). Die lange Version schließt neben den vier oben genannten Punkten noch sechs weitere mit ein: Desorientierung, Gedächtnisstörung, Wahrnehmungsstörung, psychomotorische Erregung, psychomotorische Verlangsamung und eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Jedes Merkmal wird mit 0-2 Punkten bewertet, wieder ausgenommen von „akuter Beginn oder Fluktuation“ – wie oben bereits beschrieben. Hier ergibt die Punktsumme Werte von 0 bis 19 (19 = schwerste Form) (Sharon K. Inouye et al., 2014).

2.6 Differentialdiagnosen

Als wichtigste Differentialdiagnose des postoperativen Delirs ist das Zentrale Anticholinerge Syndrom (ZAS) zu nennen. Das ZAS ist eine seltene Komplikation einer Allgemeinnarkose oder Sedierung und führt durch die Blockade von anticholinergen Rezeptoren zu ähnlichen Symptomen. Auch beim ZAS gibt es sowohl eine agitierte als auch eine hypoaktive Form. Zentrale Symptome sind beispielsweise Erregbarkeit, Halluzination, Somnolenz, Dyskoordination oder

Amnesie sowie eine verzögerte Aufwachreaktion nach Narkosen. Die Diagnosestellung erfolgt durch das Auftreten von mindestens einem dieser zentralen Symptome in Kombination mit mindestens zwei peripheren Symptomen wie Tachykardie, Mydriasis, Gesichtsrötung, Temperaturanstieg oder Urinretention. Behandelt wird das Zentrale Anticholinerges Syndrom (ZAS) mit Physostigmin in titrierter Dosierung (Dawson et al., 2016). Weitere Differentialdiagnosen sind beispielsweise das demenzielle Syndrom oder verschiedene psychiatrische Störungen auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen wird.

2.7 Prävention

Die Früherkennung und das Management von Risikofaktoren sind entscheidend für die Verhinderung sowie die Behandlung eines postoperativen Delirs. Ziel ist es, die Beeinträchtigung des funktionellen Status durch eine Operation möglichst gering zu halten durch Implementierung von risikominimierenden Maßnahmen für alle Patienten sowie ergänzende individualisierte Maßnahmen. Diese Modifizierung der Risikofaktoren wird als Prähabilitation bezeichnet (Aldecoa et al., 2023).

Nach dem ersten Auftreten eines Delirs hat eine Therapie oder Intervention wenig Effekt auf die Schwere, Dauer oder die Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens. Allerdings wird vermutet, dass durch präventive Maßnahmen das primäre Auftreten eines Delirs in 30-40% der Fälle verhindert werden kann. Dies unterstreicht die Wichtigkeit frühzeitig mit der Prävention zu beginnen und diese in den klinischen Alltag zu integrieren (Janssen et al., 2019). Wie in Tabelle 2.2 benennt die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delir Management auf der Intensivstation“ in erster Linie die Vermeidung einer Über-Sedierung sowie den Einsatz von nicht-pharmakologischen Maßnahmen als wichtigste präventive Faktoren. Auf eine nicht-indizierte Sedierung sollte unbedingt verzichtet werden, denn diese ist nicht nur mit einer hohen Mortalität, einer längeren Beatmungs- und Verweildauer auf der Intensivstation verbunden, sondern steigert auch die Inzidenz und Dauer eines Delirs (Müller et al., 2021).

Vor allem nicht-medikamentöse Präventionsmaßnahmen scheinen wie bisher bekannt das Delirrisiko zu reduzieren. Im Vordergrund stehen hier die Frühmobilisierung inklusive Physio- und Atemtherapie, eine regelmäßige zeitliche und räumliche Reorientierung, das Management von Angst und Schmerzen, eine Vermeidung von Oxygenierungsstörungen, Prophylaxe und Therapie von Infektionen insbesondere durch Entfernung nicht indizierter Katheter, abführende Maßnahmen falls indiziert, suffiziente Ernährung und Hydrierung, kognitive Stimulation sowie die Förderung des zirkadianen Rhythmus mit ausreichend Schlaf (Dixon, 2022; Weidner et al., 2023).

Am Tag sollten daher aktivierende und in der Nacht beruhigende, schlaffördernde Maßnahmen angewendet werden. Vor allem Licht zur Hemmung der Melatoninausschüttung, regelmäßige Kommunikation und Kontakt zu Angehörigen, Mobilisierung sowie allgemeine Stressreduktion fördern die Tagaktivität. Während der Nacht sollte für die Patienten mittels Ohrstöpseln und Schlafbrillen, Verdunkelung, einer Reduktion des Geräuschpegels sowie der ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen eine möglichst physiologische Nachtruhe geschaffen werden (Weidner et al., 2023). Auch sollten Medikamente mit anticholinergem Wirkung wie beispielsweise Benzodiazepine vermieden werden (Weidner et al., 2023). Entscheidend scheint das Schaffen einer optimierten Behandlungsumgebung zur Reduktion von Stress zu sein. Insgesamt zeigen

viele Studien eine Überlegenheit einer Kombination von mehreren nicht-pharmakologischen Maßnahmen im Vergleich zur Anwendung von Einzelmaßnahmen - insbesondere in Bezug auf eine verkürzte Beatmungs- und Verweildauer und sogar mit einem positiven Effekt auf die Mortalität (Müller et al., 2021). Weitere Studien konnten außerdem zeigen, dass ein entsprechendes Interventionsprogramm bei älteren Patienten mit einer Reduktion der Delirinzidenz assoziiert ist (Sharon K. Inouye et al., 2014).

Empfehlung	Qualität der Evidenz	Empfehlungsgrad
Eine nicht-pharmakologische Prävention des Delirs soll bei allen intensivmedizinisch behandelten Patienten durchgeführt werden.		A
Tagsüber sollen aktivierende Maßnahmen durchgeführt werden.	++++	A
Nachts sollen schlaffördernde Maßnahmen durchgeführt werden.		A
Eine Übersedierung soll vermieden werden.	+++	A
Eine pharmakologische Delirprävention sollte bei erwachsenen, intensivmedizinisch-behandelten Patienten nicht durchgeführt werden.	+++	B

Tabelle 2.2: Delirprävention: Empfehlungen der S3 Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (Müller et al., 2021).

2.8 Therapie

Eine medikamentöse Delirtherapie wird bisher aufgrund mangelnder Evidenz und Effizienz nicht empfohlen (Müller et al., 2021). Der Einsatz diverser Pharmaka sollte rein symptomatisch bei agitierten oder wahnhaften Patienten erfolgen, die sich beispielsweise durch Manipulation am Tubus oder an einliegenden Kathetern selbst gefährden. Auch hier wird generell nur eine kurzzeitige medikamentöse Therapie bevorzugt. Benzodiazepine werden aufgrund ihrer eigenen delirogenen Wirkung ausschließlich beim Alkoholentzugsdelir als eigene Krankheitsentität, zur Angstbehandlung oder zur Behandlung vorbestehender psychiatrischer Krankheiten und nicht beim postoperativen Delir empfohlen (Weidner et al., 2023).

Als medikamentöse Mittel stehen bei psychotischen insbesondere haluzinogenen oder wahnhaften Symptomen weiterhin Haloperidol oder atypische Antipsychotika wie Risperidon, Quetiapin oder Olanzapin zur Verfügung, sobald alle nicht-pharmakologischen Maßnahmen erschöpft sind. Allerdings besteht hier ein „off-label-use“ und es sollten möglichst geringe Dosen über einen kurzen Zeitraum gewählt werden (Weidner et al., 2023; Sharon K. Inouye et al., 2014; Singler et al., 2014). Laut Studien reduziert Olanzapin die Inzidenz eines Delirs, hat jedoch keine Auswirkungen auf die Dauer und den Schweregrad. Im Gegensatz dazu, konnte Haloperidol die Inzidenz nicht verringern, zeigte aber positive Effekte auf Dauer und Schwere des Delirs (Larsen et al., 2010). Insgesamt ist die Studienlage bisher nicht ausreichend und alle Pharmaka

sollten unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und der Nebenwirkungen - vor allem QT-Verlängerung, Sedierung und Hypotonie – mit Bedacht angewendet werden (Weidner et al., 2023).

Laut der S1 Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2020 wird „beim unkomplizierten hyperaktiven Delir die Gabe von Melperon 25–50 mg 1–3x täglich oder Pipamperon 12–40 mg 1–2x täglich empfohlen. Bei überwiegend nächtlicher Ausprägung sollte Pipamperon wegen der längeren Halbwertszeit bevorzugt werden. Nur bei Alkoholentzug kommt ggf. eine Kombination mit Lorazepam bzw. Clonazepam 3–4x tgl. 1 mg p. o. infrage (...)“ (Maschke, 2020).

Der α 2-Agonist Dexmedetomidin wird nach europäischen Leitlinien sowohl intraoperativ als auch postoperativ nach Abwägung der zu erwarteten Vorteile gegen die wichtigsten Nebenwirkungen wie Bradykardie und Hypotension zur Behandlung sowie Prävention eines Delirs eingeschränkt empfohlen. Ein Einsatz nach dem chirurgischen Eingriff ist aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen jedoch nur auf einer Intensivstation unter Monitorüberwachung gerechtfertigt. Außerdem sollte die Substanz nur zur Sedierung älterer Patienten oder der Therapie vegetativer Symptome zum Einsatz kommen. Diskutiert wird der Einsatz derzeit aufgrund mangelnder Evidenz. Es gibt Hinweise, dass Dexmedetomidin die Delir-Dauer, die Zeit bis zum Auftreten eines Delirs und die Mortalität verringern kann. Allerdings erfüllten die meisten Studien nicht die spezifischen Bewertungskriterien (Aldecoa et al., 2023; Weidner et al., 2023; Aldecoa et al., 2017).

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Zwischen Mai 2013 und Dezember 2019 führten wir am *Klinikum Rechts der Isar* der *Technischen Universität München (TUM)* eine prospektive, randomisierte und monozentrische Studie durch. Eingeschlossen wurden Patienten über 70 Jahre, die ein erhöhtes Risiko für ein postoperatives Delir aufwiesen und sich einem größeren elektiven chirurgischen Eingriff an unserer Klinik unterzogen. Wir randomisierten die Patienten in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe.

Die Studie wurde von der Ethik Kommission der Technischen Universität München zugelassen (Zulassungsnummer: 5687/13 S, Zulassung am 28. Februar 2013 und Amendement am 24. Oktober 2018, Prüfungsnummer: NCT01827501). Eine Anpassung der Methoden erfolgte im Jahr 2018, als ein neues deutsches Gesetz zum Datenschutz in Kraft trat und das Patienteninformationsblatt aktualisiert werden musste. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.2 Auswahlkriterien, Randomisierung und Aufklärung

Während der Prämedikationsvisite wurden geeignete Patienten für die Studie ausgewählt (Annex 1). Einschlusskriterien waren fortgeschrittenes Alter (>70 Jahre), ein größerer chirurgischer Eingriff (definiert durch eine geplante Operationsdauer von mindestens 90 Minuten) und ein hohes Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Delirs (entsprechend einem Marcantonio Score ≥ 6). Zu den Ausschlusskriterien zählten kardio- und neurochirurgische Eingriffe, größere Aorten Chirurgie, Vollnarkosen in den vorangegangenen 30 Tagen sowie Notfalloperationen. Weiters wurden Patienten mit Zustand nach Aorten-Operation sowie mit Klappenfehlern Grad II oder mehr ausgeschlossen, da diese Faktoren bekanntermaßen zu einer verfälschten Pulskontur-Analyse führen (Habicher et al., 2018).

In einem ausführlichen Gespräch mit den Patienten als auch den (falls vorhanden) zuständigen Betreuern evaluierte ein Mitglied des Studienteams in der Prämedikationsvisite das Risiko nach der Operation ein Delir zu entwickeln. Prädisponierende und auslösende Faktoren wurden hierbei identifiziert und mit ein oder zwei Punkten bewertet gemäß 2.1. Das Punktesystem ist eine Modifizierung der Risikoeinstufung von Marcantonio (2012) basierend auf der Arbeit von Sharon K Inouye et al. (1993). Nur Patienten mit einem Ergebnis von mehr als 6 Punkten und damit einem Delirrisiko größer 30% waren Einschlusskandidaten (Cole et al., 1996). Diese Patienten wurden anschließend ausführlich über die Studie aufgeklärt und es wurde eine schrift-

liche Einverständniserklärung eingeholt (Annex 2). Anschließend erfolgte die Randomisierung in einem 1:1 Verhältnis in die Interventions- oder Kontrollgruppe. Die hierbei verwendete Randomisierungsliste wurde durch einen Zufallsgenerator ohne Block (*Microsoft Excel für Mac 14.0*) erstellt. Für jede Randomisierungsnummer bereitete das Team eine Papiermappe mit dem erforderlichen Material inklusive Gruppenzuordnung vor, die der Reihe nach verwendet wurden. Nur die Mappe mit der niedrigsten Nummer war für das Teammitglied zugänglich, welches die Verantwortung für die Zuteilung trug.

3.3 Datenerhebung

Bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv wurde zunächst ein Mini-Mental-State Exam (MMSE) durchgeführt, um kognitive Einschränkungen oder eine vorbestehende Demenz zu erkennen (MMSE ≤ 24 : milde kognitive Einschränkung; MMSE < 24 und > 20 : Demenz - Annex 3 & 4). Außerdem erhoben wir den CAM-Score, um Patienten mit einem bereits bestehenden Delir aus der Studie auszuschließen (Gustafson et al., 1988; Marcantonio et al., 2000).

Des Weiteren befragten wir die Kandidaten zu ihrer Fähigkeit Alltagsaktivitäten durchzuführen, um gemäß dem Clinical Frailty Scale (CFS) ihre Gebrechlichkeit beurteilen zu können (Francis et al., 1992). Wie schon in großen multizentrischen Studien beschrieben, werden Patienten mit einem CFS von 5 bis 8 als gebrechlich bezeichnet (Stagno et al., 2004). Funktionelle Einschränkungen waren vorhanden, wenn die Patienten im Alltag Brillen, Hörgeräte, Gehhilfen, Rollator bzw. Rollstuhl oder künstliche Ernährung benötigten. Auch demographische Daten wie Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, sowie die prädisponierenden und auslösenden Faktoren für ein Delir wurden mittels Befragung der Patienten und Einsicht in die Krankenakten erhoben. Hierzu sichteteten wir die Anamnese inklusive der pflegerischen Patientenkurve sowie vorhandene Arztbriefe. Zur Datenerhebung gehörten außerdem die ASA-Klassifikation und andere klinische Parameter wie zum Beispiel ein vorbestehender Alkohol- oder Sedativaabusus sowie aktuelle Laborwerte.

Auslösende Faktoren, die bei unserer Studie während der Prämedikationsvisite für den elektiven Eingriff bereits definiert wurden, sind Hochrisikoeingriffe (z.B. große Bauchchirurgie), postoperativ geplanter Aufenthalt auf der Intensivstation sowie die Wahl des Narkoseverfahrens mit einem erhöhten Risiko bei Vollnarkose. Das Operationsrisiko wurde gemäß der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie festgelegt (Steiner, 2011).

Weitere Faktoren wie beispielsweise intra- oder postoperative Komplikationen waren beim Auswahlgespräch noch nicht bekannt, so dass nur eine präoperative Einschätzung durch den Score vorgenommen wurde. Operationsdaten und anästhesiologische Daten einschließlich gegebener Medikamente, Flüssigkeitsmanagement, Daten des erweiterten hämodynamischen Managements sowie NIRS und Entropiewerte werden perioperativ dokumentiert beziehungsweise aus den jeweiligen Protokollen entnommen. Parameter der postoperativen Visite, Medikamentendaten aus der Patientenkurve sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, im Krankenhaus und das Follow-Up bzgl. Mortalität, Krankenhausaufenthalt und Allgemeinbefinden nach einem Jahr wurden zusätzlich erfasst.

3.4 Pulsioflex®

Die Funktionsweise basiert auf einer kontinuierlichen Analyse der Pulswellenkontur der arteriellen Druckkurve. Mittels eines integrierten Algorithmus, der patientenspezifische Daten (Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe) involviert, wird das Herzzeitvolumen ermittelt, und eine Abschätzung des Volumenstatus eines Patienten ermöglicht. Das Schlagvolumen wird aus dem Integral des systolischen Anteils der arteriellen Pulskurve bestimmt. Das Produkt Schlagvolumen SV und Herzfrequenz HF ergeben das Herzminutenvolumen HMV . Der Herzindex HI entspricht dem Herzminutenvolumen in $[l/min]$ bezogen auf die Körperoberfläche $KÖ$ in $[m^2]$.

$$HI \left[\frac{l}{min}/m^2 \right] = \frac{HMV}{KÖ} = \frac{SV \times HF}{KÖ}$$

Nach einem Nullabgleich wird die Pulskurve analysiert und die Pulsdruckvariation errechnet. Die Normwerte des Herzindex liegen bei 3-5l/min/m², des Schlagvolumenindex (SVI) bei 40-60ml/m² (Pulsioflex®) und der Schlagvolumenvariation (SVV) bzw. Pulsdruckvariation (PPV) bei <10-15%. Unter maschineller Beatmung ändert sich der arterielle Pulsdruck und mittels dieser sogenannten Pulsdruckvariation kann der individuelle Flüssigkeitsbedarf des Patienten erfasst, sowie die hämodynamische Therapie adjustiert werden. Die Änderungen unter Beatmung basieren auf Veränderungen des linksventrikulären Schlagvolumens durch eine verringerte Vorlast während der Expirationsphase und eine reduzierte Füllung bei der Inspiration (Marik, 2009). Eine undulierende arterielle Druckkurve entsprechend einer erhöhten PPV wird als Zeichen einer Hypovolämie gewertet. Anwendungsbeschränkungen der Pulskonturanalyse ergeben sich bei der Verwendung von PPV als dynamischer Vorlastparameter und damit zur Einschätzung des Volumenstatus des Patienten. Die Verwendung ist nur validiert bei einem kontrolliert beatmeten Patienten im Sinusrhythmus und die Qualität der Bewertung steigt mit Zunahme des Tidalvolumens (mindestens 8ml/kg Körpergewicht). Eine Spontanatmung des Patienten lässt nur eine sehr reduzierte Verwendung der errechneten Werte zu, außerdem sollte die arterielle Druckkurve frei von Artefakten sein (Schmid et al., 2016).

In unserer Studie erfolgte die Messung der Pulswellenkontur minimal-invasiv über einen arteriellen Radialskatheter und ohne vorausgehende Kalibrierung. Hier basiert die Berechnung des HI auf einem integrierten Algorithmus, welcher patientenspezifische Variablen auswertet. Die arterielle Druckkurve wird in Bezugnahme der Kalibrationskonstante K (abhängig von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht des Patienten) analysiert. Laut der S3 Leitlinie zur Volumentherapie können nichtkalibrierte Verfahren eine „hinreichende Genauigkeit im Vergleich zur Thermodilutionsmethode sowie dem via Echokardiographie bestimmten Herzzeitvolumen (HZV) aufweisen“ (Marx et al., 2014; Salzwedel et al., 2013).

3.5 Nahinfrarotspektroskopie

Um die Sauerstoffkonzentration im zerebralen Gewebe zu messen, nutzten wir mit der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) die am weitesten verbreitete Methode im klinischen Setting. Diese transkutane Messung ist non-invasiv und die applizierten Lichtintensitäten sind auch bei längerer Anwendung nicht schädlich für das Gewebe. Das Licht durchdringt die Schädelkalotte und ermöglicht eine Echtzeitmessung der frontalen Kortexoxygenierung (rSO₂) mittels Klebeelek-

troden an der Stirn des Patienten. So lassen sich dynamische Informationen über eine adäquate zerebrale Sauerstoffversorgung sowie eventuell auftretende Hypoxiezeiten erfassen. Diverse Studien nennen eine geringere kognitive Einschränkung sowie kürzeren Krankenhausaufenthalt durch ein Aufrechterhalten der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (rSO_2) auf Werte von mindestens 75% der Baseline (Scheeren et al., 2012). Um unsere Theorie zu belegen, dass eine zielgerichtete hämodynamische Therapie durch eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr das Gehirn beeinflusst, war es also notwendig die Sauerstoffkonzentration im zerebralen Gewebe zu messen.

3.6 Entropie

Eine große Anzahl von Allgemeinanästhesien erfolgen ohne erweitertes Monitoring und die Narkosetiefe wird ausschließlich auf Basis von klinisch-vegetativen Zeichen wie beispielsweise eine Änderung der Herzfrequenz oder anhand der minimalen alveolären Konzentration des Narkosegases bei balancierten Anästhesien gesteuert.

Erweiterte Techniken, um die Narkosetiefe zu messen, basieren vorwiegend auf einer Interpretation von Elektroenzephalogramm (EEG)-Signalen. Für eine bessere Interpretation dieser Signale in der klinischen Praxis transformiert die zugrundeliegende Technik diese in Zahlenwerte zwischen 0 und 100. Bei der Entropiemessung werden zwei Methoden integriert: das EEG und die Elektromyographie (EMG) der Gesichtsmuskeln. Entropie ist ein mathematisches Konzept, das auf der Berechnung von zwei Signalen (State Entropy (SE), EEG-Daten über dem Frequenzbereich 0,8-32 Hz und Response Entropy (RE), EEG und EMG-Daten über dem Frequenzbereich 0,8–47 Hz) basiert und diese in Zahlenwerte umwandelt (Dinu et al., 2020).

Wie bereits beschrieben ist das Auftreten eines postoperativen Delirs auch abhängig von der Narkosetiefe und es scheint daher naheliegend, dass ein enges Monitoring der Sedierungstiefe das Risiko eines Delirs verringern kann. Zielwerte der Entropie wurden in dieser Studie zwischen 40 und 60 festgelegt.

3.7 Perioperative Durchführung

Den Studienpatienten beider Gruppen wurde vor der Allgemeinanästhesie im Einleitungsraum neben einem peripheren venösen Katheter auch ein arterieller Zugang unter lokaler Betäubung in die Radialisarterie (3 French) via direkte Punktion oder mittels Seldinger Technik gelegt. Gemäß dem Risikoprofil der eingeschlossenen Patienten entsprach diese Maßnahme dem aktuellen klinikinternen Standard. Der Pulsioflex®Monitor sowie das zugehörige System wurde an den arteriellen Katheter angeschlossen und zur Atmosphäre genullt. Außerdem applizierten wir NIRS-Elektroden und starteten den entsprechenden Monitor. Bereits vor der Narkoseeinleitung wurden von beiden Messungen die Ausgangswerte dokumentiert, um später eine mögliche Abweichung zu präoperativen Werten evaluieren zu können.

Die Narkosetiefe überwachten wir mittels Entropiemessung und steuerten diese auf Werte zwischen 40 und 60. Nach der Narkoseeinleitung mit den Opiaten Sufentanil oder Remifentanil, dem Injektionsnarkotikum Propofol sowie dem Muskelrelaxans Rocuronium wurde der Patient intubiert und kontrolliert maschinell beatmet. Eine Narkoseaufrechterhaltung erfolgte balanciert mit Sevofluran oder intravenös über eine Propofol-Dauerinfusion kombiniert mit den

oben genannten Opiaten. Weitere Zugänge wie Blasenkatheter, Magensonde oder ein zentraler Venenkatheter wurden gelegt, falls diese entsprechend dem vorgesehenen chirurgischen Eingriff indiziert waren. In beiden Gruppen verwendeten wir Ringeracetat zur Flüssigkeitsgabe bzw. Volumentherapie und transfundierten Erythrozytenkonzentrate bei einem Hämoglobinwert unter 8mg/dl und/oder Transfusionsstriggern wie beispielsweise ST-Senkungen als kardiozirkulatorische Defizite. Gerinnungsfaktoren und Plasma Präparate wurden entsprechend dem Gerinnungsstatus substituiert, ermittelt durch die Rotationsthromboelastometrie (ROTEM). Alle Daten wurden auf einem Protokoll dokumentiert (Annex 5 & 6).

3.7.1 Kontrollgruppe

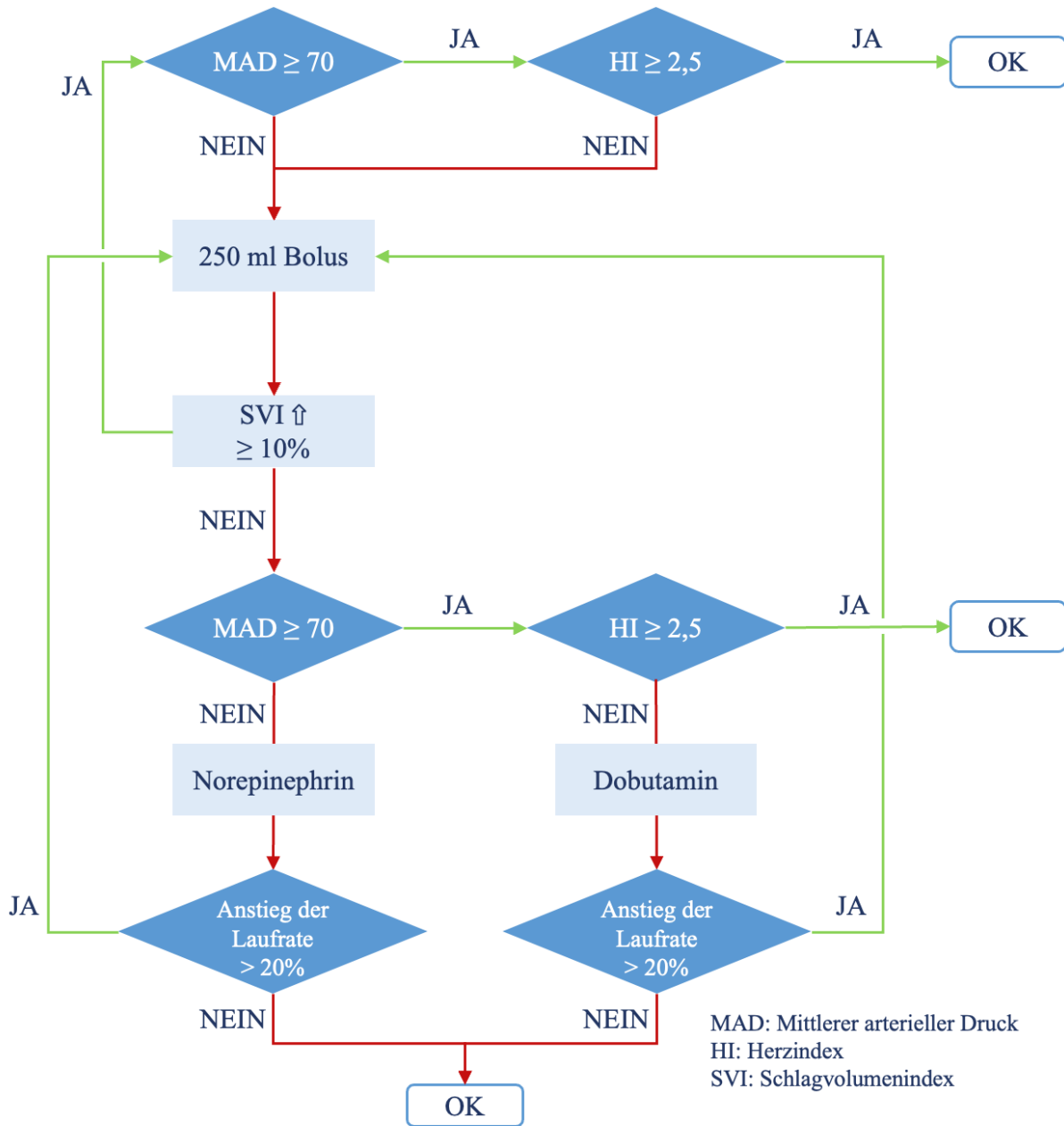
In der Kontrollgruppe (Gruppe C) steuerten wir das hämodynamische Management abhängig von Herzfrequenz und Blutdruck ohne erweitertes Monitoring. Der verantwortliche Anästhesist war hierbei verblindet und der Studienmonitor verdeckt durch das Studienteam.

3.7.2 Interventionsgruppe

In der Interventionsgruppe führten wir das hämodynamische Management gemäß einem Algorithmus basierend auf Hämodynamik- und Kreislaufdaten aus der Pulskonturanalyse durch, der in Abbildung 3.1 dargestellt ist. Die Evaluierung des Algorithmus begann bereits vor Narkoseeinleitung und wurde kontinuierlich alle 30 Minuten (oder zum Zeitpunkt einer hämodynamischen Instabilität) bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum beziehungsweise von der Intensivstation weitergeführt. Der Algorithmus war modifiziert aus dem validierten Algorithmus von Pearse für postoperatives zielgerichtetes Volumenmanagement mit dem PulsioFlex®Gerät (PULSION Medical Systems SE; Feldkirchen, Deutschland) (Pearse et al., 2005). Die angestrebten Grenzwerte waren ein mittlerer arterieller Druck von ≥ 70 mmHg und ein Herzindex $> 2,5$ l/kg/m².

Die Volumentherapie erfolgte mit Ringeracetat und jeder Patient erhielt eine Basalrate von 1-2ml pro kg Körpergewicht pro Stunde entsprechend unserem klinischen Standard. Falls der Algorithmus entsprechend dem Mitteldruck und dem Herzindex einen Flüssigkeitsbolus anzeigte, infundierten wir 250ml Ringeracetat in 5-10 Minuten, gefolgt von einer erneuten Bewertung des Algorithmus. Als Vasopressor verwendeten wir Norepinephrin via Perfusor und Dobutamin nutzten wir als Inotropikum. Andere Medikamente wie Antibiotika, Antikoagulanzen oder Schmerzmittel verabreichten wir nach dem klinikinternen gültigen intraoperativem Standard Operating Procedure (SOP).

Das hämodynamische Management der Patienten wurde auch im Aufwachraum oder auf der Intensivstation gemäß dem Algorithmus in Abbildung 3.1 weitergeführt (Annex 7 & 8). Es wurde beendet, sobald der Patient die Kriterien für eine Entlassung auf die Normalstation erfüllte. Dies bedeutete ein Schmerzlevel ≤ 3 in der Numeric Rating Scale (NRS), eine stabile kardio-pulmonale Situation ohne Notwendigkeit von Katecholaminen zur Kreislaufunterstützung sowie eine normale Vigilanz und gute Compliance. Ein weiteres Kriterium für die Beendigung des Algorithmus war die Entwicklung einer nicht-neurologischen Komplikation und die weitere Therapie wurde hierzu dem zuständigen Intensivarzt überlassen.



Norepinephrin/Dobutamin so früh als möglich reduzieren!

Abbildung 3.1: Modifizierter Algorithmus für das hämodynamische Management in der Interventionsgruppe.

3.8 Postoperative Visite und Follow-Up

Die postoperative Visite fand einmal täglich ab dem ersten bis einschließlich siebten Tag nach dem chirurgischen Eingriff statt. Ein eingewiesenes Mitglied des Studienteams besuchte die Patienten auf der Normalstation und führte den CAM-Test durch. Um den Schweregrad eines diagnostizierten Delirs zu evaluieren nutzten wir bei positivem CAM-Test die modifizierte Version, den CAM-S (Sharon K. Inouye et al., 2014).

Da ein postoperatives Delir oft nachts auftritt, wurde diesbezüglich sowohl das Pflegepersonal befragt als auch die Patientenkurve gesichtet, um beispielsweise eine medikamentöse Therapie des Delirs mit Haloperidol während der Nacht zu erfassen. Außerdem wurde der NRS-Score täglich erhoben, da ein Delir bekanntermaßen auch durch Schmerzen getriggert werden kann. Falls die Patienten postoperativ auf der Intensivstation überwacht wurden, erhoben wir auch hier - sofern möglich - den CAM-Test. Da bei sedierten und beatmeten Patienten keine Erhebung des CAM möglich ist, führten wir eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durch und wiesen diese Patienten der Delirgruppe zu (worst-case imputation). Außerdem erhoben wir den MMSE an Tag sieben beziehungsweise am Tag vor der Entlassung, falls dieser Patient bereits vor dem siebten postoperativen Tag entlassen werden sollte.

Ein Jahr nach der Operation erfolgte ein Follow-Up durch Mitglieder des Studienteams, um die Mortalität zu dokumentieren. Falls die Studienteilnehmer nicht telefonisch erreicht werden konnten, prüften wir die Krankenhausdaten für Informationen bezüglich des 1-Jahres-Überlebens und erlangten Sterbedaten durch Abfrage des Sterberegisters der Landesämter.

Kapitel 4

Statistik

4.1 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz eines Delirs bis einschließlich sieben Tage postoperativ. Als sekundäre Endpunkte wurden der Zeitpunkt untersucht, an dem das Delir erstmals diagnostiziert wurde sowie die Dauer des Delirs. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Krankenhausaufenthaltsdauer, die Sterblichkeit in der Klinik als auch die Mortalität nach einem Jahr (Tabelle 4.1).

Primärer Endpunkt	Sekundäre Endpunkte
<ul style="list-style-type: none">• Inzidenz eines Delirs bis einschließlich sieben Tage postoperativ	<ul style="list-style-type: none">• Zeitpunkt an dem das Delir erstmals diagnostiziert wurde• Dauer des Delirs• Krankenhausaufenthaltsdauer• Sterblichkeit in der Klinik• Mortalität nach einem Jahr

Tabelle 4.1: Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie.

4.2 Statistische Analyse

Die Datenanalyse wurde mit der *R Version 4.1.0* durchgeführt. Alle kontinuierlichen Variablen wurden als Median [Interquartilsabstand (IQR)] und die kategorialen Variablen mit absoluten Zahlen und Häufigkeiten präsentiert. Die Effektgrößen wurden berechnet, indem die Unterschiede im Median für kontinuierliche Variablen und die Risikodifferenz (RD) für binäre Variablen verwendet wurden. Neben den Effektgrößen wurden für kontinuierliche Variablen Nullhypothese-tests mit dem Mann-Whitney-U-Test und für binäre Variablen mit dem χ^2 Test durchgeführt. Die Ergebnisse wurden durch eine Sensitivitätsanalyse mit Worst-Case-Imputation validiert. Ein zweiseitiger P-Wert von $<0,048$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

4.3 Fallzahlanalyse

In der Studie war es vorgesehen, Patienten mit einer erwarteten Delirinzidenz von über 30% mittels eines Screening Instruments einzuschließen. Da es in den meisten interventionellen Stu-

dien gelang, das Delirrisiko um ein Drittel zu senken, hätte dies als Basis für die Fallzahlanalyse genutzt werden können (Janssen et al., 2019; Leslie et al., 2011). Allerdings entsprachen sechs Punkte oder mehr im Screening Score einer Delirinzidenz von 30 – 50%, entsprechend einer breiten Varianz. Da die tatsächliche Inzidenz einen signifikanten Einfluss auf die erforderliche Anzahl an Patienten pro Gruppe hat, wurde à priori eine Interimsanalyse nach 100 eingeschlossenen Patienten durchgeführt, um die neue Stichprobengröße entsprechend einer Modifikation der O’Brian-Fleming Technik abzuschätzen (O’Brien et al., 1979). In der Interimsanalyse lag die Delirinzidenz bei 6% (3 von 47 Patienten) in der Interventionsgruppe sowie bei 21% (11 von 52 Patienten) in der Kontrollgruppe ($P=0,04$; Fisher’s Test; ein Patient wurde ausgeschlossen, da die geplante OP-Dauer nicht eingehalten wurde). Da sich beide Gruppen bezüglich der Inzidenz eines Delirs, dem primären Endpunkt, mit einem vordefinierten $\alpha < 0,002$ nicht signifikant unterschieden, wurde die benötigte Stichprobengröße pro Gruppe angepasst. Basierend auf einem zweiseitigen χ^2 -Test, mit einem geschätzten $\alpha = 0,048$ und einer Teststärke (Power) von 80% ergab die Analyse 86 Patienten pro Gruppe. Die Berechnung wurde via DataTab (URL¹) durchgeführt. Als Ergebnis der Interimsanalyse wurde die angestrebte Stichprobengröße auf 172 festgelegt.

¹<https://datatab.net>

Kapitel 5

Ergebnisse

Zwischen Mai 2013 und Dezember 2019 wurden 172 Patienten in die Studie eingeschlossen und das Follow-up war im Februar 2021 beendet. Abbildung 5.1 zeigt ein entsprechendes Flussdiagramm der Studie. Die operativen Eingriffe fanden in allen chirurgischen Abteilungen statt, der größte Anteil an Patienten wurde jedoch in der Abdominalchirurgie operiert. 85 Patienten randomisierten wir in die Interventionsgruppe und 87 Patienten in die Kontrollgruppe, die mit einer Standardtherapie entsprechend der klinikinternen Standards behandelt wurde. Die Basischarakteristika zwischen den beiden Gruppen waren hinsichtlich der Screeningergebnisse, der Gebrechlichkeit und der vorbestehenden Komorbiditäten vergleichbar (Tabelle 5.1).

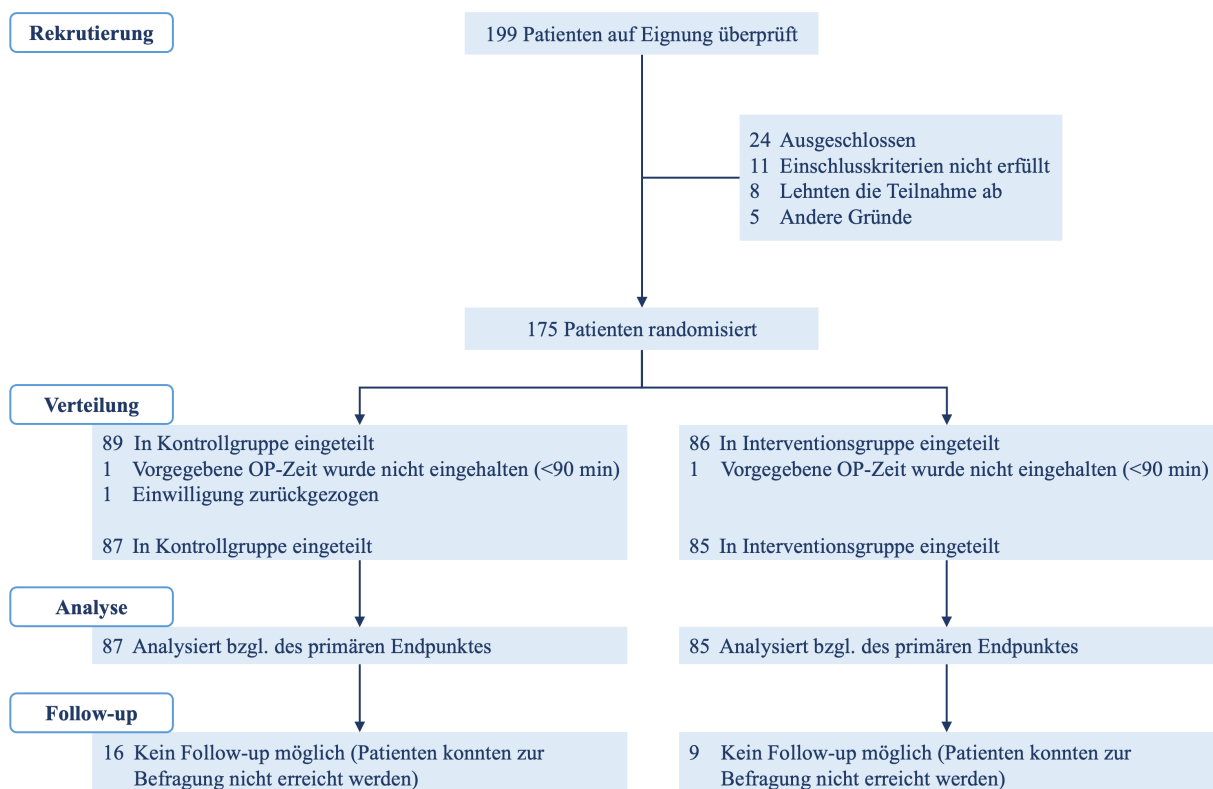


Abbildung 5.1: Flussdiagramm der Studie.

	Kontrolle, N = 87		Intervention, N = 85	
Alter (Jahre), Median [IQR]	79	[74–82]	77	[74–82]
Weiblich, n/N gesamt (%)	37	(43)	36	(42)
BMI, Median [IQR]	24,6	[23,0–28,7]	24,7	[22,5–27,4]
Delirium-Risikoscore, Median [IQR]	7	[6–8]	7	[7–8]
Komponenten des Delirium-Risikoscores, n/N gesamt (%)				
6	28	(32)	19	(23)
7	28	(32)	35	(41)
8	20	(23)	22	(26)
9	7	(8)	7	(8)
10	4	(5)	2	(2)
ASA, Median [IQR]	3	[2–3]	3	[2–3]
ASA III, n/N gesamt (%)	57	(66)	63	(74)
Klinische Gebrechlichkeitsskala, Median [IQR]	4	[3–4]	4	[3–5]
Komponenten der Klinischen Gebrechlichkeitsskala, n/N gesamt (%)				
1-4	67	(77)	61	(72)
5-9	20	(23)	24	(28)
Präoperative MMSE, Median [IQR]	27	[25–29]	28	[26–29]
Komponenten der Präoperativen MMSE, n/N gesamt (%)				
Demenz	1	(1)	3	(3)
Kognitive Beeinträchtigung	21	(24)	15	(18)
Unauffällig	65	(75)	67	(79)
Chirurgische Abteilung, n/N gesamt (%)				
Abdominalchirurgie	66	(76)	54	(64)
Gefäßchirurgie	5	(6)	14	(16)
Orthopädie	12	(14)	13	(15)
Unfallchirurgie	4	(4)	4	(5)
Art der Operation, n/N gesamt (%)				
Operation mit hohem Risiko	7	(8)	6	(7)
Operation mit mittlerem Risiko	74	(85)	75	(88)
Zeit in der Narkose (min), Median [IQR]	274	[203–364]	278	[281–407]
Zeit der Operation (min), Median [IQR]	190	[115–260]	180	[130–300]
Begleiterkrankungen, n/N gesamt (%)				
Diabetes mellitus	24	(28)	21	(25)
Arterielle Hypertonie	70	(81)	66	(78)
Kardiale Risikofaktoren, n/N gesamt (%)				
Koronare Herzkrankheit	39	(45)	38	(45)
Herzversagen	20	(23)	21	(25)
Arrhythmie	13	(15)	32	(38)
Schlaganfall in der Anamnese, n/N gesamt (%)	7	(8)	10	(12)
Delir in der Anamnese, n/N gesamt (%)	2	(2)	2	(2)

BMI: Body-Mass-Index; ASA: Amerikanische Gesellschaft der Anästhesisten; MMSE: Mini-Mental-Status-Test; IQR: Interquartilabstand

Tabelle 5.1: Charakteristika nach Randomisierung in beiden Gruppen

5.1 Vergleich perioperativer Parameter

Die verabreichte Menge an kristalloiden und kolloidalen Lösungen, Blutprodukten sowie Vasopressoren, war zwischen den Gruppen annähernd vergleichbar. Hinsichtlich der Hämodynamik wiesen Patienten in der Interventionsgruppe einen höheren Herzindex auf, während der mittlere arterielle Druck in der Kontrollgruppe höher lag [Median MAP: Kontrolle 86 (IQR 78 bis 96) vs. Intervention 81 (75 bis 88); Median-Unterschied 5,2; 95% Konfidenzintervall (KI) -2 bis 10,1; $P = 0,02$]. Die NIRS-Überwachung zeigte eine ähnliche zerebrale Sauerstoffversorgung in beiden Gruppen während der Operation und im Aufwachraum [Median NIRS total: Kontrolle 68 (IQR 63 bis 72) vs. Intervention 65 (59 bis 70); Median-Unterschied 2,9; 95% KI -0,9 bis 6,0; $P = 0,09$] (Tabelle 5.2).

5.2 Primärer Endpunkt

In der Studie wurde beobachtet, dass ein Delir bei 13 Patienten in der Interventionsgruppe auftrat (15%) und bei 18 Patienten in der Kontrollgruppe (21%). Dies ergibt eine Risikodifferenz von minus 5 Prozentpunkten. Das 95%-Konfidenzintervall für diese Risikodifferenz liegt zwischen minus 16,8% und plus 6,1%. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Inzidenz eines Delirs (RD, -5%; 95% KI, -16,8 bis 6,1%; $P = 0,47$) (Tabelle 5.3). Die Art der Delirdiagnostik (CAM-Test oder Patientenkurvendurchsicht) hatte dabei keinen Einfluss auf die Ergebnisse (Tabelle 5.3). In einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse, bei der postoperativ sedierte Patienten auf der Intensivstation in die Gruppe mit Delir einbezogen wurden (Worst-Case-Imputation), fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen (18% in der Kontrolle vs. 23% in der Intervention) (RD, -5%; 95% KI, -17 bis 7%; $P = 0,50$). Die Dauer (in Tagen) sowie die Schwere des Delirs waren nicht signifikant unterschiedlich. Der Median in der Kontrollgruppe beträgt 2 Tage, mit einem IQR von 1 bis 3 Tagen. In der Interventionsgruppe beträgt der Median 1 Tag, mit einem IQR von 1 bis 2 Tagen. Die Effektstärke, dargestellt als Median-Unterschied, beträgt 1 Tag, mit einem 95% Konfidenzintervall von minus 1 bis plus 2 Tagen. Der P-Wert liegt bei 0,27, der beobachtete Unterschied ist damit statistisch nicht signifikant [2 (1 bis 3) vs. 1 (1 bis 2), Median-Unterschied, 1; 95% KI 1 bis 2; $P = 0,27$].

5.3 Sekundäre Endpunkte und Follow-Up

Es fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus oder die Sterblichkeitsrate während des Krankenhausaufenthalts (siehe Tabelle 5.3). Jedoch fand sich ein signifikanter Unterschied in der Ein-Jahres-Sterblichkeitsrate, welche in der Interventionsgruppe geringer war als in der Kontrollgruppe (12% im Vergleich zu 24%). Dies entspricht einer Risikodifferenz von 14%. Das 95%-Konfidenzintervall dieser Risikodifferenz reicht von -25,4% bis -1,5%, und der P-Wert von 0,03 zeigte, dass dieser Unterschied statistisch nachweisbar ist (RD, -14%; 95% KI, -25,4 bis -1,5%; $P = 0,03$).

	Kontrolle, N = 87	Intervention, N = 85	Effektgröße [95% KI]	P-Wert
Flüssigkeiten und Katecholamine während der Operation				
Ringeracetat (ml), Median [IQR]	2400 [1850–3400]	3100 [1900–4500]	-700 [-1050–300]	0,08
Verabreichtes Gelatine, n/N gesamt (%)	4 (4,6)	3 (3,5)	-1,1 [-7–4,8]	1,00
Verabreichtes Albumin, n/N gesamt (%)	13 (14,9)	18 (21,2)	6,2 [-5,2–17,7]	0,39
Verabreichte Blutprodukte, n/N gesamt (%)	5 (5,7)	12 (14,1)	8,4 [-0,5–17,2]	0,11
Ø Infusionsrate Inotropika (µg/kg/min), Median [IQR]	0 [0–0]	0 [0–1,8]	0 [0–0]	<0,001
Ø Infusionsrate Vasopressoren (µg/kg/min), Median [IQR]	0,04 [0,03–0,06]	0,04 [0,02–0,07]	0 [-0,02–0]	0,67
Flüssigkeiten in PACU				
Ringeracetat (ml), Median [IQR]	1500 [0–2700]	1850 [0–3200]	2,1 [-2,8–5,7]	0,15
Verabreichtes Gelatine, n/N gesamt (%)	2 (2,4)	1 (1,2)	-1,1 [-5–2,8]	1,00
Verabreichtes Albumin, n/N gesamt (%)	10 (11,8)	19 (22,6)	10,9 [-0,2–22]	0,10
Verabreichte Blutprodukte, n/N gesamt (%)	11 (12,9)	6 (7,1)	-5,6 [-14,4–3,3]	0,32
Hämodynamik während der Operation				
MAP (mmHg), Median [IQR]	86 [78–96]	81 [75–88]	5,2 [-2–10,1]	0,02
Herzfrequenz (bpm), Median [IQR]	60 [54–68]	60 [56–70]	0,3 [-4,5–3,5]	0,34
Herzindex (l/min/m ²), Median [IQR]	2,5 [2,2–3,0]	2,7 [2,6–3,1]	-0,2 [-0,4–0,1]	0,001
Hämodynamik in PACU				
MAP (mmHg), Median [IQR]	85 [77–94]	83 [79–95]	2,8 [-3,2–6,5]	0,86
Herzfrequenz (bpm), Median [IQR]	72 [65–79]	69 [62–80]	2,7 [-2,2–7]	0,61
Herzindex (l/min/m ²), Median [IQR]	3,1 [2,6–3,5]	3,3 [2,7–3,8]	-0,2 [-0,5–0,2]	0,15
NIRS und Entropie während der Operation				
NIRS gesamt, Median [IQR]	68 [63–72]	65 [59–70]	2,93 [-0,88–6,03]	0,09
NIRS links (%), Median [IQR]	70 [63–74]	66 [60–71]	4,4 [-0,5–7,1]	0,05
NIRS rechts (%), Median [IQR]	67 [62–72]	65 [60–70]	1,8 [-0,8–5,7]	0,16
Delta NIRS links ¹ (%), Median [IQR]	-4 [-7–0]	-4 [-8–1]	-0,1 [-4,1–3,1]	0,84
Delta NIRS rechts ¹ (%), Median [IQR]	-3 [-8–2]	-4 [-7–0]	-1,6 [-5,4–2,8]	0,50
SE während der Operation, Median [IQR]	40 [34–47]	42 [33–49]	-2 [-5,1–3,7]	0,68
NIRS in PACU				
NIRS links (%), Median [IQR]	64 [59–70]	63 [60–69]	1 [-2,8–4,2]	0,68
NIRS rechts (%), Median [IQR]	64 [58–69]	62 [58–68]	2,1 [-2,8–5,7]	0,40

¹Vor Narkoseeinleitung und der Durchschnittswert während der Operation.

Blutprodukte beinhalten rote Blutkörperchen, Thrombozyten und frisch gefrorenes Plasma. Alle Blutprodukte, sowie Gelatine und Albumin, werden als Anzahl der Patienten dargestellt, die eine Therapie erhalten haben: n/N gesamt (%).
PACU: Aufwachraum

Tabelle 5.2: Vergleich perioperativer Parameter.

	Kontrolle, N = 87	Intervention, N = 85	Effektgröße [95% KI]	P-Wert
Primärer Endpunkt				
Auftreten von Delir, n/N gesamt (%)	18 (21)	13 (15)	-5,4 [-16,8-6,1]	0,470
Auftreten von Delir (CAM), n/N gesamt (%)	16 (18)	11 (13)	-5 [-16-5]	0,440
Auftreten von Delir (Aktendurchsicht), n/N gesamt (%)	6 (7)	5 (6)	-1 [-8-6]	1,000
Auftreten von Delir (Worst-Case-Schätzung), n/N gesamt (%)	20 (23)	15 (18)	-5 [-17-7]	0,496
Dauer des Delirs (Tage), Median [IQR]	2 [1-3]	1 [1-2]	1 [-1-2]	0,265
Schweregrad des Delirs (CAM-S), Median [IQR]	0 [0-2]	0 [0-1]	0 [0;0]	0,120
Sekundäre Endpunkte				
NRS, Median [IQR]	2,3 [1,1-3,3]	2,0 [0,9-3,0]	0,29 [-0,25-0,85]	0,173
Δ MMSE, Median [IQR]	0 [-1-1]	0 [-1-1]	0 [-1-1]	0,948
Anzahl der Patienten, die auf die Intensivstation aufgenommen wurden, n/N gesamt (%)	48 (55)	51 (61)	4,8 [-9,9-19,6]	0,501
Aufenthaltsdauer ICU (Tage), Median [IQR]	1 [0-1]	1 [0-1]	0 [-1,0]	0,396
Aufenthaltsdauer Krankenhaus (Tage), Median [IQR]	11 [8-17]	10 [7-16]	1 [-2-4]	0,414
Krankenhaussterblichkeit, n/N gesamt (%)	6 (7)	3 (4)	-3,3 [-10,0-3,2]	0,529
Follow-up				
Kein Follow-up möglich, n/N gesamt (%)	16 (18)	9 (11)	-7,8 [-18,2-2,6]	0,028
Ein-Jahres-Sterblichkeit, n/N gesamt (%)	24 (34)	12 (16)	-13,5 [-25,4-1,5]	

Tabelle 5.3 : Primäre und sekundäre Endpunkte in beiden Gruppen.

Kapitel 6

Diskussion

Unsere zielgerichtete hämodynamische Optimierung entlang des Algorithmus zur Volumengabe und Katecholamintherapie hat zu keiner signifikanten Verbesserung der Hämodynamik oder der zerebralen Oxygenierung geführt. Das Auftreten eines postoperativen Delirs bei älteren Hochrisiko Patienten wurde nicht statistisch bedeutsam reduziert. Auch die Aufenthaltsdauer in der Klinik, Krankenhaussterblichkeit und die Mortalität nach einem Jahr als sekundäre Endpunkte wurden nicht verringert. Die vorliegende monozentrische Studie unterstützt daher den Gebrauch dieses modifizierten Algorithmus zur Prävention eines postoperativen Delirs nicht. Die Inzidenz eines Delirs lag mit 21% in der Kontrollgruppe und 15% in der Interventionsgruppe ($P=0,47$) verhältnismäßig niedrig. Initial erwartet hatten wir ein Auftreten des Delirs bei mindestens 30% der Patienten in unserer Hochrisikogruppe (Marcantonio et al., 2001). Eine deutliche Differenz bei der Inzidenz in der Interventionsgruppe zeigte sich beim Vergleich der Zwischenauswertung (6%) und der finalen Analyse (15%). Dementsprechend wurde das angestrebte Niveau der Power nicht erreicht. Über die Gründe dafür kann nur spekuliert werden, da keine Änderungen im Studienprotokoll oder des Studienteams nach der Zwischenanalyse vorgenommen wurden.

Der fehlende Effekt der Intervention entspricht jedoch den Ergebnissen anderer Autoren zu diesem Thema. In einem systematischen Review und einer Metaanalyse konnten nur multimodale Strategien die Inzidenz eines Delirs bei älteren Patienten mit elektiven nicht-herzchirurgischen Eingriffen reduzieren. Ausschließlich perioperative Strategien, wie die Optimierung des Schmerzmanagements oder der Anästhesie konnten nur in Einzelfällen die Delirrate verringern (Janssen et al., 2019). Lediglich bei Patienten in Bauchlage konnte ein zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement die Hämodynamik und die zerebrale Oxygenierung verbessern, sowie die Inzidenz einer postoperativen kognitiven Dysfunktion verringern (D. D. Wang et al., 2021; Zhang et al., 2018).

In unserer Studie zeigte sich die Analgesie suffizient in beiden Gruppen und war daher kein Einflussfaktor auf das Auftreten eines Delirs. Bis dato stellt sich das Messen und Steuern der Anästhesietiefe als die erfolversprechendste Komponente zur Delirreduktion dar – vor allem um lange Phasen der Burst-Suppression zu vermeiden (Chan et al., 2013; Radtke et al., 2013). Die Studienlage zu diesem Thema ist allerdings bisher sehr dünn. In der zitierten Metaanalyse wurde von einer Reduktion der Delirinzenz um bis zu 30% berichtet, die ENGAGES Studie von 2019 zeigte jedoch andere Ergebnisse (Wildes et al., 2019). Hier konnte eine Bispektralindex (BIS) gesteuerte Narkose die Dosis der verwendeten volatilen Anästhetika und in der Folge auch die kumulative Zeit mit einer EEG-Suppression reduzieren, hatte jedoch keinen Einfluss auf die Inzidenz eines Delirs in den ersten fünf Tagen nach großen chirurgischen Eingriffen. Als Ur-

sache dieser Differenzen zur Metaanalyse bezeichneten die Autoren der Studie den Einschluss vergleichbar älterer Patienten, die sich größeren operativen Eingriffen unterzogen.

Während die Studien aus der Metaanalyse BIS Parameter nutzten, waren die in unserer Studie genutzten Entropiewerte vergleichbar zwischen den beiden Gruppen und im unteren Zielbereich um 40, entsprechend einer adäquaten Tiefe der durchgeführten Narkose. Obwohl das Flüssigkeitsmanagement und die Kreislauftherapie der Interventionsgruppe entsprechend dem Algorithmus engmaschig kontrolliert wurden, erhielten beide Gruppen eine äquivalente Dosis an Volumen und Vasopressoren. Dies resultierte in vergleichbaren intraoperativen Parametern, wie dem mittleren arteriellen Druck. Der Herzindex wurde allerdings nur in der Interventionsgruppe während der Studiendurchführung sichtbar gemessen, was zu höheren Dosen an Inotropika führte und folgend zu einem erhöhten Herzindex bei den Patienten dieser Gruppe. Der MAP war minimal erhöht in der Kontrollgruppe, jedoch ohne klinische Relevanz. Da es keine Unterschiede bei den hämodynamischen Parametern zwischen den Gruppen gab, waren erwartungsgemäß auch die NIRS-Werte als Kennwert für die zerebrale Perfusion und Sauerstoffversorgung vergleichbar. Daher konnte auch kein Unterschied im Auftreten eines postoperativen Delirs erwartet werden.

Obwohl wir keine statistisch bedeutsamen Ergebnisse bezüglich unseres primären Endpunktes erheben konnten, zeigte eine zweite Analyse eine signifikante Differenz in der Ein-Jahres-Überlebensrate zwischen den Gruppen ($P = 0,03$). Da jedoch kein Einfluss auf die Hämodynamik oder die zerebrale Oxygenierung festgestellt wurde, betrachten wir dies als Epiphänomen und nicht als Ursache unserer Intervention. Um Patienten mit einem erhöhten Delirrisiko zu detektieren, nutzten wir eine modifizierte Version des Screening Instrument von Marcantonio, das uns ermöglichte, eine große Vielfalt an Patienten einzuschließen (Marcantonio, 2012).

Es gibt noch verschiedene andere Scores, um Patienten bezüglich ihres individuellen Delirrisikos zu gliedern. Beispielsweise identifizierte Inouye fünf unabhängige Risikofaktoren während eines Krankenhausaufenthaltes. Diese waren jedoch nicht spezifisch für chirurgische Patienten, sondern bezogen sich vorwiegend auf die Patienten auf internistischen Normalstationen (Sharon K. Inouye, 1996). Im Gegensatz dazu integriert das System von Marcantonio (2012) sowohl perioperative als auch postoperative auslösende Faktoren wie beispielsweise die Wahl der Anästhesieform und die Art des chirurgischen Eingriffs. In unserer Studie ermöglichten die täglichen postoperativen Visiten als auch die Einsicht in die Patientenkurve auf der Normalstation eine fast komplette postoperative Überwachung, um alle Formen eines Delirs zu detektieren.

Es bestehen allerdings auch Limitationen bei unserer Studie. Bei einer monozentrischen Pilotstudie ist nur das Versorgungsniveau unserer Klinik bewertbar. Dies wird deutlich bei dem bereits sehr guten Standard unseres hämodynamischen Managements in der Kontrollgruppe, das durch den Algorithmus nicht weiter optimiert werden konnte. Diesen fehlenden Effekt in der Kontrollgruppe konnten wir auch in früheren Studien zeigen (Schmid et al., 2016). Eine Erklärung könnte darin liegen, dass unser modifizierter Algorithmus Absolutwerte des mittleren arteriellen Drucks (MAP) und des Herzindex nutzt. Im Gegensatz dazu empfehlen neuere Studien den Einsatz von individualisierten hämodynamischen Zielparametern basierend auf präoperativen Messwerten (Saugel et al., 2017).

Hier könnte sich also eine Limitation unserer Studie zeigen. Zusätzlich können folgende Limitationen als zugrundeliegende Ursache für den fehlenden Effekt der Intervention in Betracht gezogen werden:

-
- Die Möglichkeit einer Verzerrung durch unterschiedliche Behandlung (Performance Bias)
 - Ein zu geringes Risiko für die Entwicklung eines Delirs in der Patientengruppe, um mit der Intervention einen Unterschied zu erreichen.
 - Die hämodynamische Variabilität. Möglicherweise waren die Blutdruckschwankungen bei Patienten der Kontrollgruppe erhöht, mit Phasen der Hypo- und Hypertension. Die Zeitspanne mit hypotensiven Blutdruckwerten intraoperativ wurde jedoch nicht gemessen. Die Intervention war außerdem begrenzt auf die perioperative Phase, ohne Vorgaben für präoperative Optimierung oder genaue postoperative Therapievorgaben.
 - Fehlende Informationen zu postoperativen Infektionen, da keine regelmäßigen Blutabnahmen erfolgten.
 - Die Intervention hat sich ausschließlich auf die hämodynamische Verbesserung konzentriert. Es erfolgte insbesondere keine gezielte zusätzliche Intervention bei insuffizienten NIRS-Werten, da unsere Hypothese darauf basiert, dass ein optimierter Herzindex die zerebrale Perfusion und damit einhergehend die Oxygenierung des Hirngewebes verbessert.

Weitere Studien sollten demnach auch das Management pathologischer NIRS-Werte in den Algorithmus mit einbeziehen, obwohl es bisher nur schwache Assoziationen von niedrigen NIRS-Werten und einem schlechteren neurologischen Outcome gibt und diese auch vorwiegend in der Kardiochirurgie vorzufinden sind (Schmid et al., 2016; Saugel et al., 2017). Eine individualisierte, multimodale Interventionsstrategie wäre vermutlich effizienter, um das Auftreten eines Delirs zu reduzieren und sollte demnach in weiterführenden Studien untersucht werden (Jia et al., 2014; Janssen et al., 2019).

Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass die das Outcome beurteilende Person in dieser Studie nicht verblindet war. Auch wurden die Patienten nur einmal täglich visitiert und bezüglich eines vorliegenden Delirs getestet, was zu Verzerrungen führen kann. Dieser Effekt könnte etwas abgemildert worden sein, indem mit dem Stationsteam kommuniziert und eine eventuelle Gabe von Delirmedikation überprüft wurde. Dennoch ist die Kombination der Bewertung durch ein Teammitglied und die Kurvendurchsicht zu einem zusammengesetzten Endpunkt auch nicht ideal, da sie unterschiedliche Delir-Screening-Methoden vermengt. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse valide, da die Inzidenzen für beide Methoden separat mit dem gemeinsamen Endpunkt vergleichbar sind. Es ist außerdem möglich, dass eine signifikante Zahl an Patienten mit einem hypoaktiven Delir übersehen wurde und dass die CAM-positiven Patienten in der Studie ein im Vergleich sehr schwereres Delir hatten. Idealerweise sollte in einer Folgestudie eine noch sensitivere Bewertungsmethode für ein postoperatives Delir verwendet und diese mehrmals täglich angewendet werden. Zusammenfassend hat ein zielgerichtetes hämodynamisches Optimierungsprotokoll die hämodynamischen Interventionen in unserer Studie nicht verändert, die Hämodynamik der Patienten nicht verbessert und die zerebrale Sauerstoffversorgung bei betagten Hochrisikopatienten nicht erhöht. Der angewendete Algorithmus hatte schlussendlich keinen Effekt auf die Inzidenz eines postoperativem Delirs.

Kapitel 7

Zusammenfassung

Ein postoperatives Delir tritt häufig bei älteren Patienten auf und ist mit einer erhöhten Morbidität sowie Mortalität assoziiert. In unserer Pilotstudie evaluierten wir, ob eine zielgerichtete hämodynamische Therapie gemäß einem Algorithmus mittels Pulskonturanalyse die zerebrale Oxygenierung verbessert und die Inzidenz eines Delirs bei älteren Patienten nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen reduziert. Eingeschlossen wurden Patienten über 70 Jahre mit hohem Risiko für ein postoperatives Delir. Diese wurden in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe randomisiert. In der Interventionsgruppe (n=85) erhielten die Patienten perioperativ Volumensubstitution und Katecholamintherapie gemäß einem Algorithmus basierend auf Kreislaufdaten aus einer unkalibrierten Pulskonturanalyse. Patienten der Kontrollgruppe (n=87) wurden gemäß dem klinikinternen Standard behandelt. Die zerebrale Oxygenierung wurde mittels Nahinfrarotspektroskopie gemessen. Die Inzidenz eines Delirs bis zum siebten postoperativen Tag wurde mittels CAM-Test und anhand Sichtung der Patientenkurve erhoben. Ein postoperatives Delir trat bei 13 von 85 (15%) Patienten in der Interventionsgruppe und 18 von 87 (21%) in der Kontrollgruppe ohne signifikanten Unterschied ($P=0,47$) auf. Die Intervention beeinflusste weder die Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten noch ihre Mortalität während des Aufenthaltes. Die 1-Jahres Mortalität war in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert (12 vs. 24%; $P=0,03$). Die Reduktion der 1-Jahres Mortalität ist am ehesten als Epiphänomen zu interpretieren. Die infundierte Flüssigkeits- und Vasopressormenge, der mittlere arterielle Druck, der Herzindex und die Werte der Nahinfrarotspektroskopie der beiden Gruppen waren annähernd vergleichbar.

Der angewandte hämodynamische Algorithmus hat dementsprechend weder die Hämodynamik noch die zerebrale Oxygenierung der Patienten verbessert und eine Reduktion der Inzidenz eines postoperativen Delirs bei älteren chirurgischen Risikopatienten konnte nicht beobachtet werden.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Confusion Assessment Method auf Intensivstation (CAM-ICU).	7
3.1	Modifizierter Algorithmus für das hämodynamische Management in der Interventionsgruppe.	16
5.1	Flussdiagramm der Studie.	21

Tabellenverzeichnis

2.1	Risikofaktoren eines postoperativen Delirs nach Marcantonio.	5
2.2	Delirprävention: Empfehlungen der S3 Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin.	9
4.1	Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie.	19
5.1	Charakteristika nach Randomisierung in beiden Gruppen	22
5.2	Vergleich perioperativer Parameter.	24
5.3	Primäre und sekundäre Endpunkte in beiden Gruppen.	25

Abkürzungsverzeichnis

BIS	Bispektralindex 27
CAM	Confusion Assessment Method 6, 7, 12, 17, 31
CAM-S	Confusion Assessment Method-Severity 6, 7, 17
CFS	Clinical Frailty Scale 12
EEG	Elektroenzephalogramm 14
EMG	Elektromyographie 14
HZV	Herzzeitvolumen 13
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist 6
ICU	Intensive Care Unit 6
IQR	Interquartilsabstand 19, 23
KI	Konfidenzintervall 23
MMSE	Mini-Mental-State Exam 12, 17
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie 13
NRS	Numeric Rating Scale 15, 17
NU-DESC	Nursing Delirium Screening Scale 6

PPV	Pulsdruckvariation 13
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale 6
RD	Risikodifferenz 19, 23
RE	Response Entropy 14
ROTEM	Rotationsthromboelastometrie 15
SE	State Entropy 14
SOP	Standard Operating Procedure 15
SVI	Schlagvolumenindex 13
SVV	Schlagvolumenvariation 13
ZAS	Zentrales Anticholinerges Syndrom 7, 8

Literatur

- Aldecoa, César et al. (2017). European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. In: *European Journal of Anaesthesiology* 34 (4), S. 192–214. ISSN: 13652346. 10.1097/EJA.0000000000000594.
- Aldecoa, César et al. (2023). Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. In: *European Journal of Anaesthesiology* | EJA, S. 10–1097. 10.1097/EJA.0000000000001876.
- Atterton, Ben et al. (2020). Sepsis associated delirium. In: *Medicina (Lithuania)* 56 (5). ISSN: 16489144. 10.3390/medicina56050240.
- Burkhart, C. S. et al. (2011). Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. In: *British Journal of Anaesthesia* 107 (5), S. 742–748. ISSN: 14716771. 10.1093/bja/aer252.
- Chan, Matthew TV et al. (2013). BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. In: *Journal of neurosurgical anesthesiology* 25.1, S. 33–42. 10.1097/ANA.0b013e3182712fba.
- Chen, Ting Jhen et al. (2021). Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: A bivariate meta-analysis. 10.1016/j.ijnurstu.2020.103782.
- Claassen, Jurgen et al. (2021). Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. In: *Physiological reviews* 101 (4), S. 1487–1559. 10.1152/physrev.00022.2020.
- Cole, Martin G. et al. (1996). Effectiveness of interventions to prevent delirium in hospitalized patients: A systematic review. In: *CMAJ. Canadian Medical Association Journal* 155 (9), S. 1263–1268. ISSN: 14882329.

- Dawson, Andrew H. et al. (2016). Pharmacological management of anticholinergic delirium-theory, evidence and practice. In: *British journal of clinical pharmacology* 81.3, S. 516–524. 10.1111/bcp.12839.
- Dinu, Anca Raluca et al. (2020). Impact of general anesthesia guided by state entropy (SE) and response entropy (RE) on perioperative stability in elective laparoscopic cholecystectomy patients - A prospective observational randomized monocentric study. In: *Entropy* 22 (3). ISSN: 10994300. 10.3390/e22030356.
- Dixon, Martha (2022). Assessment and management of older patients with delirium in acute settings. In: *Nursing Older People* 34.5. 10.7748/nop.2018.e969.
- Ellard, Louise et al. (2014). Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery. In: *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 28 (3), S. 458–461. ISSN: 15328422. 10.1053/j.jvca.2013.12.003.
- Ely, E. Wesley et al. (2003). Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). In: *Jama* 289.22, S. 2983–2991. 10.1001/jama.289.22.2983.
- Francis, Joseph et al. (1992). Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 40.6, S. 601–606. 10.1111/j.1532-5415.1992.tb02111.x.
- Gustafson, Y. et al. (1988). Acute Confusional States in Elderly Patients Treated for Femoral Neck Fracture. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 36 (6), S. 525–530. ISSN: 15325415. 10.1111/j.1532-5415.1988.tb04023.x.
- Habicher, Marit et al. (2018). S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten: Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf–ein Update. In: *Anaesthesist* 67.5, S. 375–9. 10.1007/s00398-018-0242-x.
- Inouye, Sharon K et al. (1993). A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. In: *Annals of internal medicine* 119.6, S. 474–481. 10.7326/0003-4819-119-6-199309150-00005.
- Inouye, Sharon K. (1996). Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons. In: *JAMA* 275 (11), S. 852. ISSN: 0098-7484. 10.1001/jama.1996.03530350034031.

- Inouye, Sharon K. et al. (1990). Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. In: *Annals of Internal Medicine* 113 (12), S. 941–948. ISSN: 00034819. 10.7326/0003-4819-113-12-941.
- Inouye, Sharon K. et al. (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. In: *New England journal of medicine* 340.9, S. 669–676. 10.1056/NEJM199903043400901.
- Inouye, Sharon K. et al. (2014). Delirium in elderly people. In: *The lancet* 383.9920, S. 911–922. 10.1016/S0140-6736(13)60688-1.
- Janssen, T. L. et al. (2019). Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: Systematic review and meta-analysis. In: *Clinical Interventions in Aging* 14, S. 1095–1117. ISSN: 11781998. 10.2147/CIA.S201323.
- Jia, Yitao et al. (2014). Fast-track surgery decreases the incidence of postoperative delirium and other complications in elderly patients with colorectal carcinoma. In: *Langenbeck's Archives of Surgery* 399 (1), S. 77–84. ISSN: 14352443. 10.1007/s00423-013-1151-9.
- Jin, Zhaosheng et al. (2020). Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. In: *British journal of anaesthesia* 125.4, S. 492–504. 10.1016/j.bja.2020.06.063.
- Krewulak, Karla D. et al. (2020). The CAM-ICU-7 and ICDSC as measures of delirium severity in critically ill adult patients. In: *PLoS ONE* 15 (11 November). ISSN: 19326203. 10.1371/journal.pone.0242378.
- Lang, Hartmut (2016). *Analgesedierung und Delir*. In: *Beatmung für Einsteiger: Theorie und Praxis für die Gesundheits- und Krankenpflege*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 217–227. ISBN: 978-3-662-45989-8. 10.1007/978-3-662-45989-8_28.
- Larsen, Kenneth A. et al. (2010). Administration of Olanzapine to Prevent Postoperative Delirium in Elderly Joint-Replacement Patients: A Randomized, Controlled Trial. In: *Psychosomatics* 51 (5), S. 409–418. ISSN: 0033-3182. 10.1176/appi.psy.51.5.409.
- Leslie, Douglas L. et al. (2011). The importance of delirium: Economic and societal costs. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 59 (SUPPL. 2). ISSN: 00028614. 10.1111/j.1532-5415.2011.03671.x.

- Luetz, Alawi et al. (2010). Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use? In: *Critical Care Medicine* 38 (2), S. 409–418. ISSN: 15300293. 10.1097/CCM.0b013e3181cabb42.
- Lütz, Alawi et al. (2008). Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) – Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum. In: *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie* 43.02, S. 98–102. 10.1055/s-2008-1060551.
- Maheshwari, Kamal et al. (2020). Association between perioperative hypotension and delirium in postoperative critically ill patients: A retrospective cohort analysis. In: *Anesthesia and Analgesia*, S. 636–643. ISSN: 15267598. 10.1213/ANE.0000000000004517.
- Maldonado, José R. (2018). Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. In: *International journal of geriatric psychiatry* 33.11, S. 1428–1457. 10.1002/gps.4823.
- Marcantonio, Edward (2012). Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. In: *JAMA* 308 (1), S. 73–81. ISSN: 1538-3598 (Electronic). 10.1001/jama.2012.6857.
- Marcantonio, Edward et al. (2000). Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 48 (6), S. 618–624. ISSN: 00028614. 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04718.x.
- Marcantonio, Edward et al. (2001). Reducing Delirium After Hip Fracture: A Randomized Trial.
- Marik, Paul E. (2009). Techniques for assessment of intravascular Volume in critically ill patients. 10.1177/0885066609340640.
- Marx, G et al. (2014). Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen – S3-Leitlinie. Zugriff am: 10.10.2023.
- Maschke, M. (2020). Delir und Verwirrtheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir – S1-Leitlinie. Zugriff am: 06.08.2023.
- Müller, Anika et al. (2021). Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin – S3 Leitlinie (DAS-Leitlinie). Zugriff am: 14.10.2023.
- Muscudere, John et al. (2017). The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. In: *Intensive Care Medicine* 43 (8), S. 1105–1122. ISSN: 14321238. 10.1007/s00134-017-4867-0.

- O'Brien, Peter C. et al. (1979). A Multiple Testing Procedure for Clinical Trials. In: 35 (3), S. 549–556. 10.2307/2530245.
- Panitchote, Anupon et al. (2015). Under-recognition of delirium in older adults by nurses in the intensive care unit setting. In: Aging Clinical and Experimental Research 27 (5), S. 735–740. ISSN: 17208319. 10.1007/s40520-015-0323-6.
- Pearse, Rupert et al. (2005). Open Access Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. In: 10.1186/cc3887.
- Radtke, F. M. et al. (2013). Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. In: British Journal of Anaesthesia 110 (SUPPL.1). ISSN: 14716771. 10.1093/bja/aet055.
- Salzwedel, Cornelia et al. (2013). Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: A multi-center, prospective, randomized study. In: Critical Care. ISSN: 13648535. 10.1186/cc12885.
- Saugel, Bernd et al. (2017). Personalized hemodynamic management. In: Current Opinion in Critical Care 23 (4), S. 334–341. ISSN: 15317072. 10.1097/MCC.0000000000000422.
- Saugel, Bernd et al. (2018). Perioperative goal-directed therapy using invasive uncalibrated pulse contour analysis. In: Frontiers in Medicine 5. ISSN: 2296858X. 10.3389/fmed.2018.00012.
- Saugel, Bernd et al. (2021). Cardiac output estimation using pulse wave analysis—physiology, algorithms, and technologies: a narrative review. In: British Journal of Anaesthesia 126 (1), S. 67–76. ISSN: 14716771. 10.1016/j.bja.2020.09.049.
- Scheeren, T. W. L. et al. (2012). Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. In: Journal of clinical monitoring and computing 26, S. 279–287. 10.1007/s10877-012-9348-y.
- Schmid, Sebastian et al. (2016). Algorithm-guided goal-directed haemodynamic therapy does not improve renal function after major abdominal surgery compared to good standard clinical care: A prospective randomised trial. In: Critical Care 20 (1). ISSN: 1466609X. 10.1186/s13054-016-1237-1.

- Singler, K. et al. (2014). Delir. In: *Internist* 55 (7), S. 775–781. ISSN: 14321289. 10.1007/s00108-014-3464-3.
- Smith, Patrick J. et al. (2016). Reduced cerebral perfusion pressure during lung transplant surgery is associated with risk, duration, and severity of postoperative delirium. In: *Annals of the American Thoracic Society* 13 (2), S. 180–187. ISSN: 23256621. 10.1513/AnnalsATS.201507-454OC.
- Stagno, Daniele et al. (2004). The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. In: *Palliative & supportive care* 2.2, S. 171–179. 10.1017/S1478951504040234.
- Steiner, Luzius A. (2011). Postoperative delirium. Part 1: Pathophysiology and risk factors. In: *European Journal of Anaesthesiology* 28 (9), S. 628–636. ISSN: 02650215. 10.1097/EJA.0b013e328349b7f5.
- Wang, Duo Duo et al. (2021). Comparison of restrictive fluid therapy with goal-directed fluid therapy for postoperative delirium in patients undergoing spine surgery: a randomized controlled trial. In: *Perioperative Medicine* 10 (1). 10.1186/s13741-021-00220-5.
- Wang et al. (2022). Melatonin and melatonergic agents for the prevention of postoperative delirium: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. In: *Asian Journal of Surgery* 45.1, S. 27–32. 10.1016/j.asjsur.2021.04.041.
- Weidner, Elisa et al. (2023). Nicht pharmakologisches Management des postoperativen Delirs. In: *AINS-Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 58.09, S. 494–512. 10.1055/a-2065-3764.
- Wildes, Troy S. et al. (2019). Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial. In: *Jama* 321.5, S. 473–483. 10.1001/jama.2018.22005.
- Woodward, Michael (2006). Principles of geriatric medicine and gerontology (5th edition). In: *Australasian Journal on Ageing* 25 (3), S. 169–169. 10.1111/j.1741-6612.2006.00177.x.
- Zhang, Na et al. (2018). Effect of goal-directed fluid therapy on early cognitive function in elderly patients with spinal stenosis: A Case-Control Study. In: *International Journal of Surgery* 54, S. 201–205. ISSN: 17439159. 10.1016/j.ijssu.2018.04.007.

Annex

Annex 1: Patienten Checkliste

Can perioperative goal-directed hemodynamic management reduce the incidence of delirium in older patients after major non-cardiac surgery?

Inclusion and Exclusion Criteria

Age: >70 years

Duration of surgery: >1,5 hours

Marcantino-Score: ___ ≥6

Risk Factor Category	Predisposing Factors (Preoperative)	Precipitating Factors	
		Intraoperative	Postoperative
Major (2 points)	Advanced age (≥80 y) Dementia or recent delirium, not resolved	High-risk surgical procedure (eg, major cardiac, open vascular, abdominal surgery) Emergency surgery Major complication	Intensive care unit stay ≥2 d Major complication
Minor (1 point)	Older age (70-79 y) Mild cognitive impairment History of stroke Functional disability Laboratory abnormalities High medical comorbidity, including cardiovascular risk factors Alcohol/sedative abuse Depressive symptoms	Moderate-risk surgical procedure (eg, most abdominal, orthopedic, ear, nose, and throat, gynecologic, urologic surgery) Unscheduled surgery General anesthesia Regional anesthesia with intravenous sedation Minor complication	Intensive care unit stay <2 d Minor complication Poorly controlled pain, exposure to high-dose opiates/mepipride Exposure to sedatives

⁸The risk scores have not been validated but are based on the author's evaluation of the literature. Overall risk strata based on risk scores are as follows (approximate rates of delirium are given in parentheses): low risk (<10%): 0-2 points^{7,12}; moderate risk (10%-30%): 3-5 points^{7,11,19}; high risk (30%-50%): 6-8 points^{6,10,14-18}; and very high risk (>50%): ≥9 points.^{6,10,16,18}

Dementia: MMSE<20; Cognitive Impairment; MMSE ≤24

Functional disability: MET < 4, Paresen, Hörgerät, Brille

Laboratory abnormalities: wenn ≥ 1 Laborwert des letzten Labors pathologisch (nicht iatrogen, z.B. Marcumar)

Checklist for exclusion criteria:

Emergency surgery	
Repeated Surgery (within 30 days)	
Neurosurgery	
Major aortic surgery	
Valvular disorder grade II or higher (chest auscultation: murmurs?)	
History of major aortic surgery	

Pre-operative Testing:

		Score:
Dementia	Mini-Mental-State Test	
Delirium	CAM-Score	

Other:

		Score:
General	ASA-Score	

Annex 2: Einverständniserklärung für Patienten

Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Schneider

*Kann die gezielte Flüssigkeitsgabe Verwirrheitszustände nach einer großen
Operation verbessern?*

Einverständniserklärung für Patienten

Patient	
Geburtsdatum	
Patientennummer	
Aufklärender Arzt	

Ich bin über Inhalt, Zielsetzung und Ablauf sowie über eventuelle Vor- und Nachteile der oben genannten wissenschaftlichen Untersuchung ausführlich aufgeklärt worden. Die schriftliche Information habe ich erhalten und verstanden. Alle mich interessierenden Fragen über mögliche Vor- und Nachteile sowie spezielle Risiken wurden erschöpfend beantwortet. Ich bin mit den erläuterten Maßnahmen und meiner Teilnahme an der Untersuchung einverstanden. Die Zeit diese Entscheidung zu fällen war ausreichend. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung an der wissenschaftlichen Untersuchung jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Ich weiß, dass die im Rahmen der geplanten Untersuchung erhobenen Daten in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet werden. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind dabei gewährleistet. Mir ist bewusst, dass den Überwachungsbehörden bzw. speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in die Krankenakte zu Kontrollzwecken gestattet wird. Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimme ich auch dieser Offenlegung zu. Ich bin damit einverstanden, dass die für die Studie notwendigen Daten pseudonymisiert am Klinikum rechts der Isar, der Technischen Universität München sowie dem Leibniz Rechenzentrum gespeichert und ausgewertet werden. Mir ist bewusst, dass eine temporäre Verwendung und Speicherung der Kontaktdaten in analoger Form, mittels verschlüsselter End-zu-End Kommunikation oder auf Endgeräten von Studienmitarbeitern erfolgen kann. Ich bin damit einverstanden, dass meine pseudonymisierten Daten für weitere wissenschaftliche Auswertungen von den Prüfarzten verwendet werden dürfen. Ich bevollmächtige mit meiner Unterschrift die Studienärzte zu Abfragen beim Personenstandsregister zu meiner Person.

München, ____ . ____ . 20 ____

(Unterschrift des Patienten)

(Unterschrift des aufklärenden Arztes)

Annex 3: MMSE Teil 1

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

(modifiziert nach Folstein, Folstein & McHugh)

Zeitliche Orientierung

(Frage: „Welchen Tag haben wir heute?“)

- Tag.....
- Monat.....
- Jahr.....
- Wochentag.....
- Jahreszeit.....

Örtliche Orientierung

(Frage: „Wo sind wir jetzt?“)

- Stadt.....
- Stadtteil.....
- Bundesland.....
- Klinik/Pflegeheim/Praxis.....
- Station/Stockwerk.....

Merkfähigkeit

(Folgende 3 Gegenstände nennen, dann zur Wiederholung auffordern)

- Apfel.....
- Schlüssel.....
- Ball.....

Aufmerksamkeit und Rechnen

(Jeweils 7 von 100 abziehen oder „STUHL“ rückwärts buchstabieren)

- 93 oder „L“.....
- 86 oder „H“.....
- 79 oder „U“.....
- 72 oder „T“.....
- 65 oder „S“.....

Erinnern

(Frage: „Was waren die Dinge, die Sie sich vorhin gemerkt haben?“)

- Apfel.....
- Schlüssel.....
- Ball.....

Benennen

(Die Testperson soll die folgenden zwei Gegenstände benennen)

- Armbanduhr.....
- Bleistift/Kugelschreiber.....

Wiederholen

(Die Testperson soll den folgenden Satz nachsprechen; nur ein Versuch ist erlaubt; die Redewendung „Kein wenn und aber“ ist nicht erlaubt.)

- „Kein wenn und oder aber“.....

Dreiteiliger Befehl

(„Nehmen Sie das Blatt Papier, falten es in der Mitte und lassen es auf den Boden fallen“)

- „Nehmen Sie das Blatt Papier,“.....
- „falten es in der Mitte“.....
- „und lassen es auf den Boden fallen“.....

Reagieren

(Die Testperson soll den Satz: „Schließen Sie die Augen“ lesen und befolgen)

- Testperson schließt die Augen.....

Annex 4: MMSE Teil 2

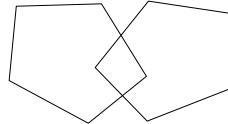
Schreiben

(Die Testperson soll einen beliebigen vollständigen Satz aufzuschreiben)

- Sinnhafter Satz mit Subjekt und Verb.....

Abzeichnen

(Testperson soll die folgende Zeichnung abzeichnen)



- Zwei sich an einer Ecke überschneidende 5-Ecke.....

Gesamtpunktzahl..... (max. 30)

Interpretation des Testergebnisses

Punkte	Beurteilung
30-27	Keine Demenz
26-20	Leichte Demenz
19-10	Mittelschwere Demenz
≤9	Schwere Demenz

Annex 5: Intraoperatives Protokoll 1

Can goal directed hemodynamic management improve renal outcome after renal transplant surgery?

INTRAOPERATIVE PROTOCOLL

Patient ID:	
Patient:	
Date of birth:	

General Information	
Date of Surgery	
Type of Surger	
Anesthetist 1	
Anesthetist 2	
Surgeon 1	
Surgeon 2	

pre Induction	
Vitals:	HR
	BP sys
	BP dia
	MAP
	Sat.
	CI
	SVI
Pre-Surgerv:	Bodyweight
	Height
Catheter:	Arterial line

Induction	
Date:	Time:
IV-Medication:	Sufentanil
	Propofol
	Rocuronium
	Vasopressors

post Induction	
Vitals:	HR
	BP sys
	BP dia
	MAP
	Sat.
	CI
	SVI

Annex 6: Intraoperatives Protokoll 2

Patient ID:

Intra- and postoperative Events	
Cut	
Special Events: clamping/declamping of major vessels, capnoperitoneum	
End of surgery	
Extubation	
Anesthetic recovery room	
Discharge from recovery room	
Admission to ICU (if appropriate)	

Intraoperative Medication		
Time	Dosage	Medication

Time:		
Medication:	Sevoflurane	
	Sufentanil (total)	
	Ringer's solution (total)	
	Vasopressors	
Vitals:	HR	
	BP sys	
	BP dia	
	MAP	
	Sat.	
	CI	
	SVI	
Conclusion:		

Annex 7: Postoperatives Protokoll 1

Can perioperative goal-directed hemodynamic management reduce the incidence of delirium in older patients after major non-cardiac surgery?

POSTOPERATIVE PROTOCOLL

Patient ID:	
Patient:	
Date of birth:	

Postoperative Events	
Anesthetic recovery room	
Extubation (if in recovery room/ICU)	
Discharge from recovery room/ICU	
Pain on discharge (VAS)	

Medication in recovery room:		
Time	Dosage	Medication

Admission			
Medication:	Piritramid (total)		
	Ringer's solution (total)		
	Vasopressors		
	Inotropes		
Vitals:	HR		
	BP sys		
	BP dia		
	MAP		
	Sat.		
	etCO2		
	CI		
	SVI		
	SVRI		
NIRS	dPmax		
	Cerebral Sat. left		
	Cerebral Sat. right		
Therapy	Vol	NA	Dob
			OK

Annex 8: Postoperatives Protokoll 2

Patient ID:

Time:	
Medication:	Piritramid (total)
	Ringer's solution (total)
	Vasopressors
	Inotropes
Vitals:	HR
	BP sys
	BP dia
	MAP
	Sat.
	etCO2
	CI
	SVI
	SVRI
	dPmax
NIRS	Cerebral Sat. left
	Cerebral Sat. right
Therapy	Vol NA Dob OK

Time:	
Medication:	Piritramid (total)
	Ringer's solution (total)
	Vasopressors
	Inotropes
Vitals:	HR
	BP sys
	BP dia
	MAP
	Sat.
	etCO2
	CI
	SVI
	SVRI
	dPmax
NIRS	Cerebral Sat. left
	Cerebral Sat. right
Therapy	Vol NA Dob OK