Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Herz- Thorax und Gefäßchirurgie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Liebold

Intraoperative Einflussfaktoren der Herz-Lungen-Maschine für die Inzidenz von postoperativem Delir bei kardiochirurgischen Operationen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Johannes Krefting

Neuburg a. d. Donau

2023

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Liebold

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karl Träger

Tag der Promotion: 25.01.2024

Erklärung unter Bezugnahme auf die Creative Commons Attribution License:

Teile dieser Dissertation wurden bereits veröffentlicht in:

Johannes Krefting, Hagen Gorki, Markus Hoenicka, Günter Albrecht, Robert Kraft, Andreas Liebold, Target flow deviations on the cardiopulmonary bypass cause postoperative delirium in cardiothoracic surgery—a retrospective study evaluating temporal fluctuations of perfusion data, Interdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery, Volume 38, Issue 2, February 2024, ivae016, https://doi.org/10.1093/icvts/ivae016, CC BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

und sind durch die Creative Commons Attribution Lizenz (CC BY 4.0) geschützt. Die betroffenen Abbildungen oder Teile von Abbildungen (Abbildungen 4, 5 und 33) sind mit dem folgenden Begriff gekennzeichnet: CC BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **III**

1. Einleitung **1**

1.1 Postoperatives Delir nach herzchirurgischen Eingriffen 1

1.2 Die Herz-Lungen-Maschine 3

1.2.1 Postperfusionssyndrom 4

1.2.2 Parameter der Herz-Lungen-Maschine 5

1.3 Studienziel 7

2. Material und Methoden **8**

2.1 Studiendesign 8

2.2 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien 8

2.3 Operations- und Perfusionstechniken 8

2.3.1 Herz-Lungen-Maschine 8

2.3.1.1 Konventionelle Herz-Lungen-Maschine 9

2.3.1.2 Minimierte Extrakorporale Zirkulation 10

2.3.1.3 Herz-Lungen-Maschine bei Minimalinvasiver Chirurgie (MIC) 11

2.3.2 Kardioplegie 12

2.4 Operationsart 12

2.5 Datenermittlung 13

2.6 Datenbankerstellung 14

2.6.1 Verlegungsberichte der Intensiv Care Unit 15

2.6.2 Parameter der extrakorporalen Zirkulation 17

2.6.3 Verknüpfung der Patienten und EKZ-Daten 22

2.7 Statistische Analyse 23

2.7.1 Software 23

2.7.2 Datenbereinigung 23

2.7.3 Übersicht Auswertestrategie 23

2.7.4 Faktoren 24

2.7.5 Univariate Analysen 24

2.7.6 Multiple Imputation 25

2.7.7 Generalisierte lineare Modelle 25

3. Ergebnisse **26**

3.1 Datenbankerstellung 26

3.2 Präoperative Daten 28

3.2.1 Demographische Daten 28
3.2.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren 32
3.3 Perioperative Daten 34
3.3.1 Art der Operation 34
3.3.2 Die Herz-Lungen-Maschine 35
3.3.2.1 Zusammensetzung der HLM 35
3.3.2.1.1 HLM-Systeme 35
3.3.2.1.2 Einzelkomponenten der HLM 37
3.3.2.1.3 Kardioplegie 39
3.3.2.2 Parameter der HLM 40
3.3.2.2.1 Blutfluss und EKZ-Zeiten 40
3.3.2.2.2 Blut- und HLM-System-Druckwerte 49
3.3.2.2.3 Blut pH 56
3.3.2.2.4 Kohlenstoffdioxid- und Sauerstoffpartialdrücke 58
3.3.2.2.5 Temperatur 64
3.4 Generalisiertes lineares Modell 68
4. Diskussion 72
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 72
4.2 Präoperative Einflussfaktoren 73
4.2.1 Demographische Daten 73
4.2.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren 75
4.2.3 Zeitlicher Verlauf der Delirprävalenz 78
4.3 Perioperative Einflussfaktoren 80
4.3.1 Art der Operation 80
4.3.2 Kardioplegie 81
4.3.3 Die Herz-Lungen-Maschine 82
4.3.3.1 Parameter der HLM 82
4.3.3.1.1 HLM-Blutvolumenstrom und EKZ-Zeiten 82
4.3.3.1.2 Blutdrücke 88
4.3.3.1.3 Sauerstoff-, Kohlenstoffdioxidpartialdrücke und der pH-Wert 90
4.3.3.1.4 Temperatur 93
4.4 Bewertung und Einschränkungen der Studie 94
4.5 Ausblick 95
5. Zusammenfassung 96
Anhang 107

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BSA	Körperoberfläche (body surface area)
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
HI	Herzindex
HTK-Lösung	Histidin, Tryptophan und Kaliumhydrogen-2-ketoglutarat – Lösung nach Brettschneider
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren (cardiovascular risk factor)
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
GLM	Generalisierte lineare Modelle
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICD-10	10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ICU	Intensivstation (intensive care unit)
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)
MiECC	Minimierte Extrakorporale Zirkulation
NaN-Marker	Nicht-numerischer Marker (not a number marker)
OPCAB	Koronarchirurgie ohne Herz-Lungen-Maschine (off-pump coronary artery bypass)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POD	Postoperatives Delir
RAP	Retrogrades autologes Priming
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
SIRS	Systemisches inflammatorisches Antwortsyndrom (systemic inflammatory response-syndrom)

1. Einleitung

1.1 Postoperatives Delir nach herzchirurgischen Eingriffen

Das Delir ist eine vorübergehende neurokognitive Störung, wodurch Bewusstsein, Aufmerksamkeit und die kognitive Leistung des Patienten akut eingeschränkt sind. Das Postoperative Delir (POD) ist eine bei älteren Patienten häufige Folge großer operativer Eingriffe. Da sowohl der Altersdurchschnitt der herzchirurgischen Patienten, als auch die Komplexität der Eingriffe, welche diese benötigen, in den letzten Jahren stetig angestiegen ist, gewinnt das POD insbesondere in der Herzchirurgie zunehmend an Relevanz [9]. Als Komplikation herzchirurgischer Eingriffe variiert die Inzidenz zwischen 10% und 60%, abhängig von der jeweiligen Studie und den Kriterien, anhand welcher das Delir definiert wird [6, 43, 52, 52]. Die unmittelbaren Folgen eines PODs sind verlängerte Aufenthalte der Betroffenen auf den Intensivstationen, sowie die Notwendigkeit von zusätzlicher Pflege und Rehabilitation nach der Krankenhausentlassung, durch die verlangsamte kognitive Erholung [53]. Das POD führt neben der kurzzeitigen kognitiven Störung zusätzlich zu Langzeitfolgen, weshalb der früher verwendete Begriff Durchgangssyndrom nicht mehr zeitgemäß ist. Zu den Langzeitfolgen des Delirs zählen vor allem der kognitive Abbau, der Verlust der Selbständigkeit und die erhöhte Mortalität [2, 42]. Zusätzlich besitzen Patienten, welche während ihrer Hospitalisierung an Delir erkrankten, ein erhöhtes Risiko einen Apoplex zu erleiden [64] sowie für eine dementielle Entwicklung innerhalb der nächsten drei Jahre (5.6% vs. 18.1%) [6, 34].

Die Symptome des Delirs erweisen sich als sehr variabel. Primär ist hier zwischen hyper- und hypoaktivem Delir zu unterscheiden. Doch auch Mischformen können auftreten, in welchen sich hyper- und hypoaktive Phasen abwechseln [74]. Eine rein klinische Beurteilung eines Delirs ist jedoch manchmal insuffizient und es kommt zur einer Verkennung dessen [113]. Während das hyperaktive Delir auf Grund von Agitation oder aggressivem Verhalten oft leicht zu identifizieren ist, wird das hypoaktive Delir wegen der Passivität des Patienten oft verkannt und ist mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert [42, 101]. Für die bessere Erkennung eines Delirs bedient man sich verschiedener Scores, in welchen durch gezielte Fragen oder Aufforderungen an den Patienten, die Bewusstseins- und Orientierungsstörung des Betroffenen identifiziert und objektiviert werden kann. Weitverbreitet ist hier die *Confusion Assessment Method for Intensive Care*

Unit (CAM-ICU). Hierbei handelt es sich um ein validiertes Screeningverfahren, welches vor allem bei Intensivpatienten mit einer Sensitivität von 0,79 und einer Spezifität von 0,97 zu einer zuverlässigen Diagnose von Delir führt [61]. Das Delir-Screening hat in den letzten Jahren vor allem auf deutschen Intensivstationen deutlich zugenommen. Auf peripheren Stationen findet es jedoch nur vereinzelt bis gar nicht statt [113].

Beim postoperativen Delir handelt es sich um ein Geschehen, dessen Pathophysiologie noch nicht vollends verstanden ist. Ein Inflammatorisches Geschehen und oxidativer Stress während großer operativer Eingriffe gilt als potenzieller Auslöser von Delir. Dies führe zu Neuroinflammation und konsekutiv zu einem Ungleichgewicht von Neurotransmittern wie Acetylcholin, Serotonin, γ-Aminobuttersäure und Dopamin [24]. Aufgrund der gestörten Neuronen-Funktion ist es dem Patienten nicht mehr möglich, Informationen zu verarbeiten und adäquat auf seine Umgebung zu reagieren [96]. Insbesondere ältere Menschen sind für diesen Pathomechanismus anfällig, da die Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) mit dem Alter abnimmt und somit deren protektive Funktion gegenüber peripheren Einflüssen, wie systemischer Inflammation, sinkt [112]. Als weiteren Einflussfaktor für die Entstehung von Delir gilt das Auftreten von zerebraler Hypoxie. Bei dem Gehirn handelt es sich um ein metabolisch sehr aktives Organ, für welches eine konstante Versorgung von Sauerstoff und Glukose essenziell ist. Kann dies nicht mehr gewährleistet werden, kommt es zu einer zerebralen Hypoxie und folglich zu einem neuronalen Zelluntergang. Die zerebrale Hypoxie kann als Folge verschiedener operationsbedingter Ereignisse, wie zerebrale Mikroembolien, systemische Hypotonie, Blutverlust oder verminderte zerebrale Blutperfusion, auftreten [77]. Zerebrale Mikroembolien entstehen bei kardiochirurgischen Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine im Rahmen von arteriellen Luft- oder Gewebsembolien [16]. Eintrittsmöglichkeiten von Luft, gasförmiger, atheromatöser oder kalziumhaltiger Emboli, ergeben sich durch die Manipulation an der Aorta im Rahmen der Kanülierung, der Abklemmung oder der Anlage von aortalen Anastomosen koronarer Bypässe. Auch die Eröffnung von Herzhöhlen im Rahmen von Herzklappenoperationen ist eine häufige Ursache für Embolisationen. Darüber hinaus kann es unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation (Hypothermie – Normothermie) auch zu einer Entmischung physikalisch gelöster Gase im Blut kommen, was die Entstehung gasförmiger Mikroembolien begünstigt. Durch die verschiedenen Arten von Embolisationen kommt es zu einer Verlegung kleiner arterieller Gefäße im ZNS und folglich zu einer Organ-

Minderperfusion des zu versorgenden Gebietes.

Die Einflussfaktoren auf das Delir lassen sich zum besseren Verständnis in zwei Untergruppen unterteilen: die prädisponierenden und die auslösenden Faktoren [4]. Hierbei beschreiben die prädisponierenden Faktoren die Vulnerabilität bezüglich der Entwicklung von Delir. Hierzu werden Alter, psychiatrische Grunderkrankungen, zerebrovaskuläre Krankheiten sowie bereits vorbestehende kognitive Beeinträchtigung gezählt [42]. Die auslösenden Faktoren rufen schließlich das Delir hervor. Diese können in intra- und postoperative Einflussfaktoren aufgeteilt werden. Gosselt et al. nennen hier vor allem die Art der Operation, das Verabreichen von Bluttransfusionen, die Gabe des antipsychotischen Medikamentes Risperidon, die postoperative Sauerstoffsättigung, das Auftreten von Niereninsuffizienz und die Intubationszeit [42].

In der vorliegenden Arbeit liegt das Augenmerk auf den intraoperativen Faktoren, insbesondere auf der Verwendung der Herz-Lungen-Maschine als potenziell auslösenden Faktor für das POD.

1.2 Die Herz-Lungen-Maschine

Die erste klinische Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) erfolgte im Jahre 1953, als John Heysham Gibbon die operative Korrektur eines Vorhof-Septum-Defekts bei einer 17-jährigen Patientin durchführte [28]. Die erfolgreiche routinemäßige Anwendung der HLM begann jedoch erst 1955 mit John Kirklin in der Mayo-Klinik und C. Walton Lillehei an der Universität von Minnesota. Mit unterschiedlichen Arten der extrakorporalen Zirkulation gelang es diesen beiden Gruppen erstmals, eine Serie offener Herzoperationen erfolgreich durchzuführen [45]. Während sich Kirklin eines modifizierten Modells der Gibbonschen HLM mit einem mechanischen Pumpenoxygenator bediente, verwendete Lillehei die Eltern der zu operierenden Kinder als eine biologische Form der HLM, die sogenannte *controlled cross-circulation*, bei der ein Spenderorganismus als biologische HLM fungierte. Durch die Modifikation und weitere Verbreitung der HLM war es den Chirurgen nun möglich, Operationen am offenen Herzen mit kalkulierbarem Risiko durchzuführen [45].

Bis heute besteht die Herz-Lungen-Maschine aus zwei zentralen Komponenten: Einer Pumpe für den Bluttransport und einem Oxygenator für dessen Gasaustausch. Bei den Blutpumpen unterscheidet man zwischen Rollerpumpen und Zentrifugalpumpen. Der

medizinische Einsatz erster Rollerpumpen geht zurück in das Jahr 1855, als sich Porter und Bradly die Verwendung dieser für den Transport von Blut durch Schlauchmaterial hatten patentieren lassen [79]. Durch die Entwicklung von Zentrifugalpumpen erhoffte man sich Mikroembolien sowie den zellulären Stress des Blutes zu verringern, indem man die Kompression des Blutes im Schlauchsystem umgeht [88]. Saczkowski et al. konnten jedoch in einer Metanalyse, welche verschiedene randomisierte kontrollierte Studien betrachtet, keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das neurologische Ergebnis, Mortalität oder Hämolyseparameter zwischen den beiden Pumpentypen zeigen [88].

Heute werden fast ausschließlich Membranoxygenatoren verwendet. Im Gegensatz zum initial verwendeten Blasen- und Scheiben-Oxygenatoren findet im Membranoxygenator kein direkter Blut-Gas-Kontrakt mehr statt. Der Gasaustausch erfolgt durch eine gaspermeable Membran. Durch den Membranoxygenator konnte so der mechanische Stress auf das zirkulierende Blut im Vergleich zu den früher verwendeten Oxygenatoren stark reduziert werden [50]. Der Nachteil dieses Systems ist jedoch der verminderte Gasaustausch durch eine Membran, im Vergleich zum direkten Blut-Gas-Kontakt des Blasen-Oxygenators. Auf Grund der hierfür notwendigen größeren Oberfläche, war eine größere Menge an Priming-Volumen notwendig. Unter dem Priming-Volumen versteht man die Flüssigkeit, mit welcher die HLM vor Anschluss an den Patienten gefüllt werden muss. Eine weitere Folge der vergrößerten Fremdoberfläche war die vermehrte Thrombozyten-Aktivierung sowie Koagulopathie [11] im Blut des Patienten. Somit waren die Hauptziele bei der Weiterentwicklung der Membranoxygenatoren die Verbesserung des Gasaustausches, die Minimierung des Priming-Volumens und die Verbesserung der Biokompatibilität, und damit verbunden eine möglichst geringe inflammatorische sowie gerinnungsaktivierende Wirkung [106].

1.2.1 Postperfusionssyndrom

Obwohl sich die HLM in den letzten 60 Jahren beachtlich weiterentwickelt hat, gilt sie weiterhin als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen [79]. Eine häufig genannte Ursache, ist die Exposition des Patientenblutes gegenüber der nicht-endothelialen Oberflächen der HLM. Dies löst eine systemische Entzündungsreaktion aus und führt zu einer Verschiebung der interstitiellen Flüssigkeit im Patienten [28]. Hierbei kommt es zu einer Aktivierung von Monozyten, Neutrophilen, Thrombozyten,

Endothelzellen und Plasmaproteinen, welche die Freisetzung von vasoaktiven und zytotoxischen Substanzen, wie Interleukine und TNF-α, bewirken [29]. Dies kann in einem systemisch inflammatorischen Antwortsyndrom, SIRS (S*ystemic Inflammatory Response Syndrome*), resultieren. Die Folgen des SIRS reichen von einer Multiorgandysfunktion bis hin zu einem Multiorganversagen [15]. Tritt das SIRS nach operativen Eingriffen auf, in welchen eine HLM verwendet wurde, bezeichnet man dies als Postperfusions-Syndrom [8]. Neben Nieren, Lunge und Herz entstehen häufig neurologische Komplikationen im Rahmen einer Neuroinflammation. Die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, wie z. B. IL-1 und TNF-α, führt zu Wesensveränderungen, welche sich in Form eines PODs zeigen können [20]. Bei Wiedererlangung der immunologischen Homöostase kommt es in der Regel wieder zu einer Normalisierung des Verhaltens. Aus diesem Grund wurde auch ursprünglich der Begriff „Durchgangssyndrom“ für das Delir verwendet. Jedoch kann es bei prolongierter und überschießender Immunreaktion zu einer ernsthaften strukturellen Schädigung des ZNS mit neuronalem Zellverlust führen [20].

Vor allem in der Bypass-Chirurgie wird bei der sogenannten *off-pump coronary artery bypass* (OPCAB) Technik auf die HLM verzichtet. Vorteile kardiochirurgische Operationen in OPCAB-Technik konnten, gegenüber der Verwendung der konventionellen HLM, bis jetzt jedoch nicht eindeutig gezeigt werden [78]. Während O’Neal et al. einen protektiven Einfluss für die Entstehung von POD zeigen konnten [75], zeigte sich bei Shroyer et al. kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen [98].

1.2.2 Parameter der Herz-Lungen-Maschine

Während den Anfängen der HLM wurde diese von Chirurgen und Laboranten bedient. Erst in 1968 wurde die „American Society vom Extracorporeal Technology” gegründet, was als Ursprung der heutigen Kardiotechnik gewertet wird [45]. Die wichtigste Aufgabe der Kardiotechnik ist die Einstellung, Überprüfung und Regulation der Parameter der HLM. Zu diesen Parametern gehört vor allem die Geschwindigkeit des Blutflusses durch die HLM, welche in Litern pro Minute angegeben wird. Für jeden Patienten lässt sich hierfür anhand der Körperoberfläche mit dem Herzindex (HI) ein optimaler Blutfluss, der sogenannte Sollfluss berechnen [94]:

Formel 1

$$Sollfluss = Körperoberfläche\ x\ Herzindex$$

Der HI beträgt 2,4 l/min und soll eine adäquate Perfusion des Körpers während der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) gewährleisten [93]. Eine zu große Abweichung des Blutvolumenstroms von dem errechneten Sollfluss könnte, auf Grund einer resultierenden inadäquaten Hirnperfusion, in einem POD resultieren. Diese Hypothese wird in der vorliegenden Arbeit überprüft. Hierbei soll ebenfalls der Blutdruck dem Blutfluss gegenübergestellt werden. Zudem wird der Faktor Zeit aufgeschlüsselt und beurteilt.

Die Kerntemperatur des Patienten ist ein weiterer Parameter, welcher durch die HLM variiert werden kann. Während den Anfängen der offenen Herzchirurgie wurde die Körpertemperatur des Patienten für die offenen Herzoperation auf ein hypothermes Niveau (25 °C bis 32 °C) gesenkt. Die Theorie, dass Hypothermie während der EKZ auf Grund von vermindertem zerebralen Sauerstoffverbrauch und reduziertem Risiko für zerebrale Embolien neuroprotektiv wirke, konnte in systematischen Metaanalysen nicht bestätigt werden [22], sodass die aortokoronaren Bypass-Operationen heute großteils an normothermen Patienten oder allenfalls bei milder permissiver Hypothermie durchgeführt werden. Im Gegensatz zur Bypassoperation an der HLM dem *On-Pump Coronary Artery Bypass* ist es bei der Bypassoperation ohne HLM dem OPCAB schwieriger den perioperativen Temperaturverlust auszugleichen, da die Wärmeregulation durch die HLM entfällt. Hier finden vorgewärmte Infusionen und externe Wärmezufuhr Verwendung, um übermäßiges Auskühlen zu verhindern.

Der Säure-Basen Haushalt wird ebenfalls über die HLM reguliert. Hier gibt es zwei verschiedene Strategien der Regulation: Den „Alpha-Stat“ und den „pH-Stat“. Dies ist vor allem bei einer Variation der Körpertemperatur relevant. Bei einem Abfall der Körpertemperatur kommt es zu einer erhöhten Löslichkeit von CO_2 und O_2, sodass der Partialdruck des entsprechenden Gases im Blut abfällt. Bei sinkender Körpertemperatur fällt demnach der pCO_2 ab und der pH-Wert steigt. Bei dem „pH-Stat“ wird der pH-Wert unabhängig zur Körpertemperatur konstant bei 7,40 gehalten. Hierfür muss der CO_2-Gehalt des Blutes, durch Beimengung von CO_2 durch den Oxygenator der HLM, ansteigen. Im Gegensatz dazu wird bei dem „Alpha-Stat“ die Gesamt-CO_2-Konzentration des Blutes konstant gehalten, wodurch im hypothermen Blut der pCO_2 abfällt, der pH-Wert ansteigt und es somit zu einer Alkalose kommt. Während der Alpha-Stat die physiologischere Variante bei moderater Hypothermie darstellt, wird angenommen, dass durch den pH-Stat bei tiefer Hypothermie die Hirnprotektion verbessert wird [10]. Die Datenlage zeigt sich

jedoch bezüglich der Hirnprotektion widersprüchlich [83]. Die Temperatur und der pH-Wert beeinflussen den zellulären Stoffwechsel, sodass eine zu große Variation dieser Stellgrößen ebenfalls zu einer Organdysfunktion führen kann. Die Abweichung dieser Werte soll in der folgenden Arbeit ebenfalls als potenzieller Einflussfaktor für ein POD diskutiert werden.

1.3 Studienziel

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss dokumentierter Parameter und Bestandteile der HLM für die Entstehung eines POD detailliert untersucht. Es wurden eigens Algorithmen-basierte Datenextraktionswerkzeuge entwickelt, um Muster der Betriebszustände der HLM und deren zeitlichen Variation zu beschreiben. Dadurch konnte erstmalig ein detaillierter Satz neuartiger HLM-Daten generiert werden. Dessen Einfluss auf das Auftreten von POD bei herzchirurgischen Patienten wurde zusammen mit den bekannten prä- und perioperativen Risikofaktoren in einem multiplen linearen Regressionsmodell bewertet. Neben den funktionellen Parametern der HLM wurden ebenfalls die einzelnen Bestandteile und Systeme betrachtet und auf ihren Einfluss auf das POD untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie. Hierbei werden Patienten mit dokumentiertem Delir retrospektiv hinsichtlich intraoperativer Faktoren untersucht. Als Kontrollgruppe dienen Patienten, bei welchen kein Delir dokumentiert worden war.

Die retrospektive Analyse der erhobenen Daten wurde durch die Ethikkommission Universität Ulm mit der Ethikantrags-Nummer 236/20 registriert und mit einem positiven Votum beschieden.

2.2 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden alle kardiochirurgischen Patienten in die Studie aufgenommen, die in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Ulm vom 01.01.2014 bis einschließlich 31.12.2019 mithilfe der Herz-Lungen-Maschine operiert und im Anschluss auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine kardiochirurgische Operation erhielten, bei denen kein Fluss über die HLM dokumentiert wurde oder Operationen, welche lediglich in HLM-Bereitschaft durchgeführt wurden. Das Fehlen von ausreichenden Flussparametern in den HLM-Protokollen führte ebenfalls zu einem Ausschluss des Patienten. Bei Patienten, welche auf Grund einer klinischen Verschlechterung im gleichen Klinikaufenthalt von der herzchirurgischen Normalstation auf die chirurgische Intensivstation zurückverlegt werden mussten, führten aufgrund eines erneut angelegten Intensivberichts in der Erstellung der Datenbank zu Duplikaten. Hier wurde der doppelte Datensatz aus der Datenbank entfernt. Duplikate, welche sich auf Grund von chirurgischen Revisionen ergaben, wurden ebenfalls entfernt.

2.3 Operations- und Perfusionstechniken

2.3.1 Herz-Lungen-Maschine

Bei den HLM-Systemen unserer Studienpopulation wurde zwischen der konventionellen Herz-Lungen-Maschine: Stöckert S3 und Stöckert S5 (bis 2015: Sorin [Mailand, Italien], ab 2015 LivaNova [London, Großbritannien]) und der MiECC unterschieden. Bei Stöckert S5

handelt es sich um den Nachfolger der Stöckert S3. Wesentliche Unterschiede bestehen hier vor allem in der Bedienung der beiden Systeme. Bei der S5 Generation wurden neue Steuerungsmodule eingeführt, um eine intuitivere Bedienung zu ermöglichen.

2.3.1.1 Konventionelle Herz-Lungen-Maschine

Die Bestandteile der konventionellen HLM sind Blutpumpe und Oxygenator sowie Filter, Reservoir, Maschinensauger und Wärmeaustauscher (Abbildung1).

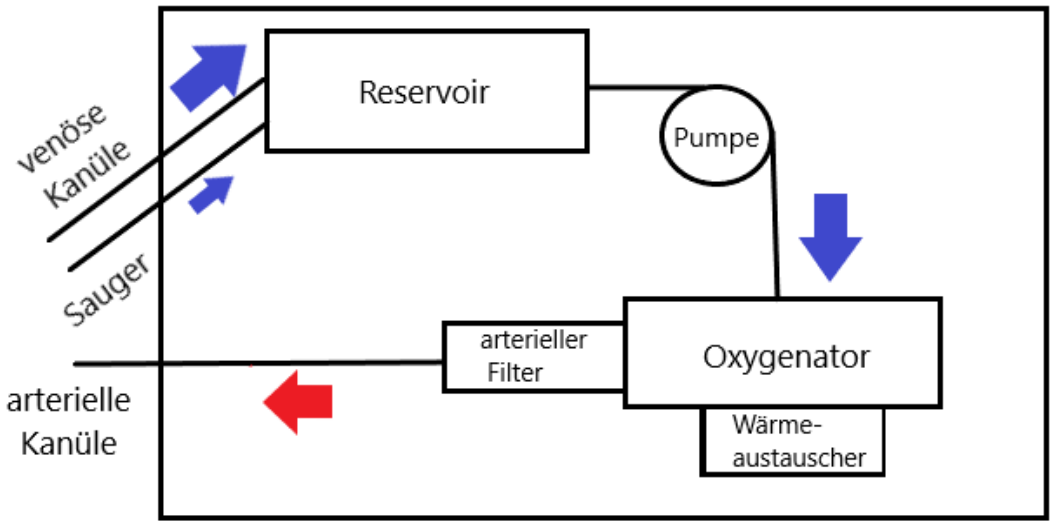

Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine; Pfeile = Blutflussrichtung, Blau = venöses Blut, Rot = oxygeniertes Blut.

Das venöse Blut des Patienten wird bei einfacher Kanülierung aus dem rechten Vorhof und der unteren Hohlvene durch die venöse Kanüle der HLM zugeführt. Ist ein Eingriff im rechten Vorhof geplant, beispielsweise auf Grund der Notwendigkeit des Verschlusses eines persistierenden Foramen ovale oder einer Trikuspidalklappen-Operation, erfolgte eine doppelte Kanülierung der Vena cava superior und inferior. Das venöse Blut gelangt zunächst in das venöse Reservoir über den venösen Filter. Neben der Blutzufuhr durch die venöse Kanüle gelangt das im OP-Situs mit dem Maschinensauger abgesaugte Blut ebenfalls in das venöse Reservoir. Angetrieben durch eine Rollerpumpe wird das Blut nun zu dem Oxygenator transportiert, wo es mit Sauerstoff aufgesättigt und ihm Kohlenstoffdioxid entzogen wird. Anschließend wird es durch den arteriellen Filter (Porengröße 40µm) dem Patienten zurückgeführt. Dies geschieht über eine meist in die Aorta ascendens eingelegte Kanüle. Ist der operative Ersatz des Aortenbogens auf Grund eines Aortenbogenaneurysmas oder einer bis in den Aortenbogen reichenden Aortendissektion notwendig, findet für den Zeitabschnitt des Eingriffes am Aortenbogen

eine selektive Kanülierung und Perfusion der supraaortalen Äste statt. Die Temperierung des Blutes erfolgt über den Wärmeaustauscher. Hier kann der Patient nach hypothermen Operationen wieder erwärmt werden. Dies spielt vor allem bei den gerade erwähnten Operationen mit Aortenbogenersatz eine große Rolle, da es dabei oft zu einer ausgeprägten Organminderperfusion kommt. Für das Priming, welches dem Auffüllvolumen der HLM und des Schlauchsystems entspricht, wurde bei der konventionellen HLM 1250 ml Vollelektrolytlösung (Jonosteril, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland) verwendet.

2.3.1.2 Minimierte Extrakorporale Zirkulation

Bei der MiECC handelt es sich um ein geschlossenes System. Es wird auf das venöse Reservoir und somit auch auf den Maschinensauger verzichtet. Ersatzweise findet hier der Cell-Saver (Life Systems Medizintechnik-Service GmbH, Mönchengladbach, Deutschland) Verwendung. Hierbei handelt es sich um ein autologes Erythrozyten-Rückgewinnungssystem, welches unter Eliminierung von Gewebsbestandteilen aus dem im OP-Situs abgesaugten Blut ab einer Mindestmenge von 500 ml Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung stellt. Anstelle des venösen Reservoirs mit venösem Filter wurde bei unseren herzchirurgischen Operationen an der MiECC der Pumpe eine venöse Blasenfalle vorgeschaltet, um potenzielle Luftembolien zu verhindern. Bei der Blut-Pumpe handelte es sich um eine nicht okklusive Zentrifugalpumpe im Gegensatz zur bei der konventionellen HLM verwendeten okklusiven Rollerpumpe. Als Schlauchsystem findet ab 08/2017 das LivaNova Perfusions-Schlauchsystem Verwendung (LivaNova, London, Großbritannien). Davor wurde das mit Reoparin beschichtete Medos Perfusions-Schlauchsystem (Medos, Heilbronn, Deutschland) verwendet. Das geschlossene System sowie die Beschichtung der Schlauchsysteme soll den Kontakt des Patientenblutes zu Fremdoberflächen verringern und somit die Aktivierung von Blutbestandteilen, wie Thrombozyten oder Immunzellen, reduzieren. Im Gegensatz zur konventionellen HLM reicht bei der MiECC für das Priming 600 ml aus. Dieses kann, bei hämodynamisch stabilen Patienten, durch retrograde Austauschfüllung des Systems mit Patientenblut weiter reduziert werden. Hierdurch wird eine weitere Hämodilution des Patientenblutes vermieden. Dieser Vorgang wird als retrogrades autologes Priming, kurz RAP, bezeichnet.

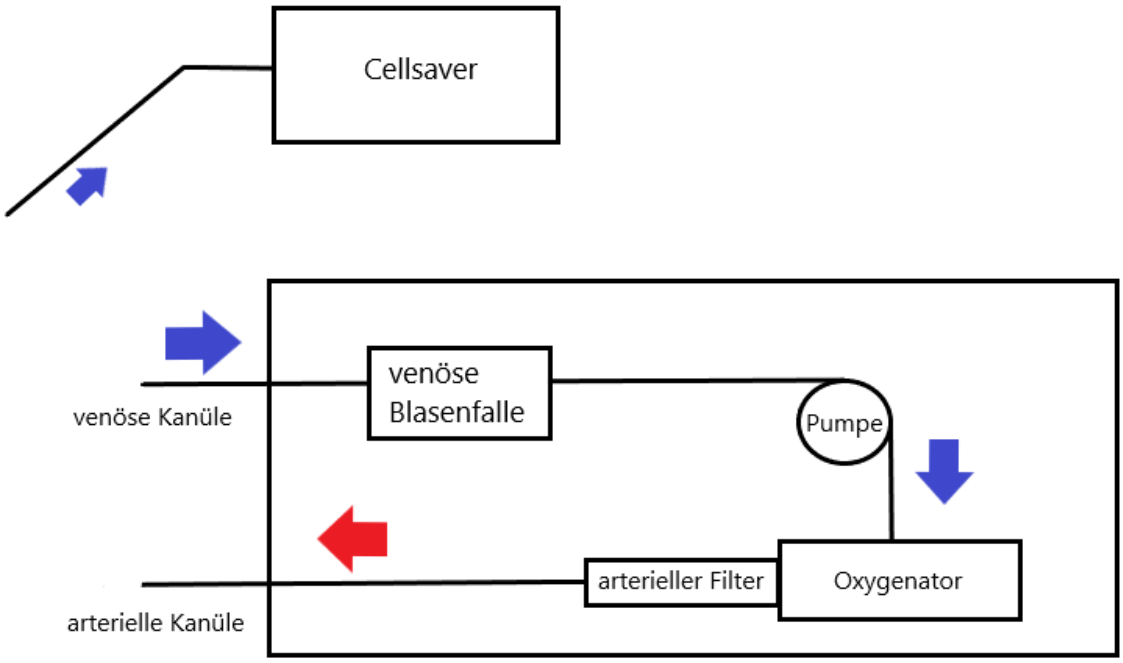

Abbildung 2: Vereinfachte schematische Darstellung einer minimierten extrakorporalen Zirkulation; Pfeile = Blutflussrichtung, Blau = venöses Blut, Rot = oxygeniertes Blut.

2.3.1.3 Herz-Lungen-Maschine bei Minimalinvasiver Chirurgie (MIC)

Eine Sonderform der Herzchirurgie ist der Einsatz minimalinvasiver Chirurgie (MIC). Nicht nur in Hinblick auf den chirurgischen Eingriff, sondern auch hinsichtlich der HLM kommt es hier zu Besonderheiten. Anders als beim Zugang über eine Sternotomie, findet bei MIC-Eingriffen die Kanülierung nicht direkt an den herznahen Gefäßen statt, sondern wird über die Arteria und Vena femoralis in der Leistenregion vorgenommen. Hierbei wird fast ausschließlich die konventionelle HLM verwendet. Die MIC eignet sich vor allem für Operationen im Bereich der Vorhöfe und Atrioventrikularklappen.

2.3.2 Kardioplegie

Zur Herbeiführung des Herzstillstandes wurde als Kardioplegie entweder die HTK-Lösung nach Bretschneider [17] (Custodiol, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Deutschland) oder die Blutkardioplegie nach Calafiore [19] verwendet. HTK steht hier für die Hauptbestandteile der Bretschneider Kardioplegie Histidin, Tryptophan und Kaliumhydrogen-2-ketoglutarat. Die detaillierte Zusammensetzung der HTK-Lösung nach Bretschneider ist Tabelle 1 zu entnehmen. Bei einer Kardioplegie via Bretschneiderlösung wird dem Patienten proximal der okkludierten Aorta über eine Vent-Kanüle oder bei eröffneter Aorta selektiv in die Koronarien zwischen 1000 und 3000 ml Kardioplegie appliziert. Bei der Blutkardioplegie nach Calafiore wird dem oxygenierten Patientenblut über einen Perfusor zweimolare Kaliumkationen und Magnesium bis zum Herzstillstand zugeführt.

Tabelle 1: Zusammensetzung eine 1000ml HTK-Lösung nach Brettschneider: Fachinformation Custodiol® Kardioplege Lösung / Organkonservierungslösung, 1000 ml von Dr. Franz Köhler Chemie GmbH.

Komponenten	Konzentration
Natriumchlorid	876,6 mg/l
Kaliumchlorid	671 mg/l
Magnesiumchlorid-Hexahydrat	813,2 mg/l
Calciumchlorid-Dihydrat	2,2 mg/l
Histidin	27,929 g/l
Histidinhydrochlorid-Monohydrat	3,773 g/l
Tryptophan	408,5 mg/l
Mannitol	5,465 g/l
Kaliumhydrogen-2-oxopentandioat	184,2 mg/l

2.4 Operationsart

Die Einteilung der Operationen erfolgte in „Aortokoronare Bypässe“, zu welchen jegliche Art der über Sternotomie durchgeführten Bypassoperation mit HLM, gezählt wurden. Zu „Minimalinvasive Chirurgie“ wurden die Eingriffe an der Mitral- oder Trikuspidalklappe, Myxomentfernungen sowie Behebung von atrialen Septumsdefekten gerechnet. Hierbei handelt es sich um Eingriffe, bei denen der chirurgische Zugang über einen ca. 4 cm großen Schnitt kaudal der rechten Mamille durchgeführt wird. Singuläre Operationen an der Aorta

im Rahmen von Aneurysmata oder Dissektionen, sowie über Sternotomie durchgeführte Klappenoperationen wurden auf Grund der notwendigen Aortotomie bzw. Herzeröffnung in die Gruppe „Isolierte singuläre Herzklappen- oder Aortenchirurgie“ gerechnet. Als „Kombinationseingriffe“ wurden Operationen gezählt, welche mindestens zwei Eingriffe aus Klappen-, Aorten- oder Bypass-Chirurgie beinhalteten. Hierzu wurden auch Herzklappenoperationen gezählt, in welchen mehr als eine Herzklappe rekonstruiert oder ersetzt wurde. Unter der Rubrik „Sonstige“ wurden sämtliche nicht den bereits genannten Kategorien entsprechenden Operationen an der HLM zusammengefasst.

2.5 Datenermittlung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Analyse von Verlegungsberichten der kardiochirurgischen Intensivstation (ICU), von Operationsprotokollen der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) und den Diagnose-Dokumentationen des Qualitätsmanagements des Universitätsklinikums Ulm.

Die Verlegungsberichte der kardiochirurgischen ICU werden durch die behandelnden Kardioanästhesisten der Universität Ulm erstellt und in Form von Excel-Dateien auf dem Server des Universitätsklinikums gespeichert. In diesen werden neben der Aufenthaltszeit, Medikation und klinischen Ereignissen auch Verlegungskriterien in einem Verlegungsbogen dokumentiert. Aus diesen ist abzulesen, in welchem Zustand sich der Patient bei Verlegung befindet. Die Definitionen der einzelnen Vorerkrankungen und Risikofaktoren entsprechen dabei der Einschätzung der behandelnden Intensivmediziner und den medizinischen Vorberichten der Patienten. In den Verlegungskriterien war neben weiteren verlegungsrelevanten Informationen die neurologische Orientiertheit der Patienten während des Intensivaufenthalts zu entnehmen. Pro Patienten existiert für jeden Aufenthalt auf der ICU ein Verlegungsbericht. Falls auf Grund von abermaliger Intensivpflichtigkeit die Notwendigkeit einer Rückverlegung auf die ICU bestand, finden sich für den entsprechenden Patienten demnach zwei oder mehrere Verlegungsberichte. In diesem Fall wurde der erneute Intensivaufenthalt als Duplikat gewertet und entfernt.

Die EKZ-Daten der Operationsprotokolle werden maschinell durch die Herz-Lungen-Maschine erhoben und festgehalten. Unter einer durch die HLM generierte, fortlaufende EKZ-Nummer werden im 20 Sekunden-Takt die aktuellen Patienten- und HLM-Werte dokumentiert und im Datenformat einer Excel-Tabelle gespeichert. Hierbei wird die

Flussgeschwindigkeit des Blutes, mit welcher der Patient über die HLM perfundiert wird, gemessen und in l/min gespeichert. Zudem dokumentiert die HLM die Kreislaufdrücke im Patienten und der HLM, den Blut-pH Wert, Werte für pO2 und pCO2 des arteriellen Blutes sowie die Bluttemperatur. Diese Werte werden ebenfalls im 20 Sekunden-Takt gespeichert. Zusätzlich sind für jede EKZ die verwendeten HLM-Bestandteile hinterlegt. Hieraus lassen sich Rückschlüsse auf das verwendete HLM-System ziehen. Bei einer MiECC findet sich kein venöses Reservoir und als Blutpumpe wird eine Zentrifugalpumpe verwendet.

Bei der Diagnosen-Dokumentation des Qualitätsmanagements handelt es sich um eine ICD-10 (10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) kodierte Liste der Diagnosen aller behandelten Patienten am Universitätsklinikum Ulm. Diese wird von den entsprechenden Klinken des Universitätsklinikums geführt und von dem Bereich Integration und Entwicklung der Abteilung für IT-Anwendung verwaltet.

2.6 Datenbankerstellung

Zunächst ist festzuhalten, dass es sich sowohl bei den ICU-Verlegungsberichten als auch bei der EKZ-Dokumentation um eine große Menge unsortierter Rohdaten handelt, welche in dieser Form nicht ohne Datensäuberung und -sortierung für eine statistische Analyse verwendet werden können. Um eine Informationsextraktion zu ermöglichen, müssen die entsprechenden Parameter aus den verschiedenen Dokumenten extrahiert und in eine tabellarische Form gebracht werden. Zudem müssen die Daten gezielt einer Patienten-ID zugeordnet und verknüpfungsbedingte Duplikate entfernt werden. Auf Grund der enormen Datenmenge wurden für die gezielte Datenextraktion aus beiden Datensätze zwei Algorithmen entwickelt (Anhang Tabelle 1). Damit konnten mögliche Fehler der manuellen Übertragung verhindert und eine große Menge an Daten in kurzer Zeit strukturiert werden.

Für die statistische Auswertung der extrahierten Daten war es notwendig, die Informationen der verschiedenen Datenbanken zu verknüpfen und unter einer singulären Patienten-ID zu vereinen. Somit konnten die Informationen aus den ICU-Berichten, den EKZ-Daten und des Qualitätsmanagements miteinander in Verbindung gebracht und analysiert werden.

2.6.1 Verlegungsberichte der Intensiv Care Unit

Die Informationen der einzelnen ICU-Verlegungsberichte, welche zum großen Teil als Fließtext dargestellt sind, mussten in Tabellen geordnet und in eine singuläre Excel-Datei unter einem eindeutigen Primärschlüssel zusammengeführt werden. Dabei wurden die im Verlegungsbrief dokumentierten Informationen gezielt ausgelesen und in tabellarischer Form gliedert. Auf Grund der großen Patientenfülle wäre ein manuelles Auslesen der Daten mit enormem zeitlichem Aufwand und möglicherweise einigen Übertragungsfehlern verbunden gewesen. Aus diesem Grund wurde für diesen Vorgang ein Computer-Programm in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Johann Hawe MSc mit dem Programm R Version 3.6.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich; https://www.r-project.org/)) erstellt. Mit Hilfe dieses Algorithmus‘ wurden die Patientendaten extrahiert und in generierte Excel-Tabellen eingefügt. Aus jeder uns zur Verfügung stehenden Excel-Datei wurden die Informationen aus insgesamt drei Blättern: Stammdaten, Euroscore II und Verlegungskriterien ausgelesen. Für die jeweiligen Einträge wurden zwei unterschiedliche Schlüssel erstellt:

„key_visit“: Eine eindeutige Kennung für jeden Eintrag: Name-Nachname-Geburtstag-Aufnahmetag

„key_patient“: Eine eindeutige Kennung für jeden Patienten: Name-Nachname-Geburtstag

Die Kennung „key_visit“ ist für alle Einträge in der Ergebnis Tabelle eindeutig, während die Kennung „key_patient“ nur für Patienten eindeutig ist, jedoch nicht für die verschiedenen Klinikaufenthalte (d.h. ein Patient, der mehr als einmal operiert wird, hat die gleiche „key_patient“, aber einen anderen „key_visit“ für jeden Aufenthalt). Aus dem „key_visit“ wurde schließlich eine anonymisierte singuläre Patienten-ID erstellt, sodass die Patientenspezifischen „key_patient“ und „key_visit“ nach Verknüpfung der Datenbanken verworfen werden konnten. In den nächsten Abschnitten folgt eine kurze Beschreibung der allgemeinen Strategien zum Extrahieren und Zusammenführen der Daten in eine einzige Tabelle.

Stammdaten:

Hier wurden die Daten aus dem ICU-Brief unverändert in unsere Zieltabelle übertragen. Dabei werden die in den einzelnen Feldern angegebenen Werte (Alter, Größe, Gewicht etc.) direkt für die Einträge in unserer Datenmatrix verwendet. Ziel dieser Methode war es,

alle Informationen des jeweiligen Patienten in eine individuelle Zeile zu schreiben und mit für alle Zeilen einheitliche Überschriften zu versehen. Bei den Punkten: „Diagnose_Behandlung“, „Anamnese“ und „Medikation“ handelte es sich um längere Fließtexte, sodass es nicht möglich war, einzelne Werte für den entsprechenden Zeilenabschnitt zu extrahieren. Aus diesem Grund wurden hier alle Einträge unter den jeweiligen Beschriftungen übertragen. Jeder Eintrag wurde anschließend zu einer einzigen Zeichenfolge verkettet und alle Einträge wurden am Ende zu einem einzigen Wert für den jeweiligen Patienten zusammengeführt. Somit konnten auch die komplexeren Informationen der ICU-Briefe ohne Informationsverlust in unsere ICU-Datenbank übertragen werden. Über eine Suchfunktion können somit auch für zukünftige Projekte diverse klinische Ereignisse gezielt abgerufen und der anonymisierten Patienten-ID zugeordnet werden.

Verlegungskriterien:

In den Verlegungskriterien der ICU-Briefe wurde der Zustand des Patienten vor Verlegung auf die Normalstation beschrieben. Diese umfassen außerdem den Zustand der Patienten sowie die Notwendigkeit bestimmter Maßnahmen während des Intensivaufenthaltes. Diese wiederum wurden in mehreren Kategorien (siehe Anhang-Tabelle 5) mittels „Ja“, „Teilweise“ und „Nein“ definiert. In der finalen Tabelle wurden die Werte schließlich numerisch codiert mit 1 für „Ja“, 2 für „Teilweise“ und 3 für „Nein“.

Für die Entwicklung des Ausleseprogramms wurden mehrere Patienten-Verlegungsberichte hinsichtlich Namen und Geburtsdatum anonymisiert. Anhand dieser konnte ein Algorithmus für das Erkennen der oben genannten Parameter erstellt werden. Die Auslesung der nicht anonymisierten Patientendaten fand im Kliniknetzwerk durch den Autor statt. Der Algorithmus kann als Code-Form dem Anhang entnommen werden (Anhang-Tabelle 1)

In dieser Form war es nun möglich, das gesamte Patientenkollektiv von 2014 bis 2019 gezielt nach einzelnen klinischen Ereignissen zu durchsuchen und in entsprechende Kohorten einzuteilen. Das Extraktionsprogramm wurde so konzipiert, dass es auch für die ICU-Verlegungsbriefe der kommenden Jahre anwendbar ist. In der vorliegenden Arbeit wurde das oben genannte Kollektiv gezielt nach dem Auftreten von postoperativem Delir

durchsucht und in „Delir“ und „kein Delir“ aufgeteilt. Einem Patienten wurde das Ereignis „Delir“ zugeordnet, wenn einer der folgenden drei Ereignisse zutraf:

- Der Parameter „Neurodesorientiertheit“ wurde im Verlegungsbericht markiert
- Im ICU-Verlegungsbericht wurde Delir als klinisches Ereignis genannt
- Delir wurde im Qualitätsmanagement ICD-10 kodiert

Auf Grund von Mehrfachaufenthalten auf der ICU nach klinischer Verschlechterung auf der herzchirurgischen Normalstation kam es zum Auftreten von Duplikaten, bei welchen der zweite Datensatz entfernt wurde. Ebenfalls wurden fachfremde Patienten, welche zwar auf der kardiochirurgischen Intensivstation gelegen hatten, jedoch keinen kardiochirurgischen Eingriff erhalten hatten, aus der Datenbank entfernt.

2.6.2 Parameter der extrakorporalen Zirkulation

Die EKZ-Tabellen benötigten ebenfalls eine ausführliche Datenaufarbeitung, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen. Alle Parameter des Patienten werden während der EKZ alle 20 Sekunden durch die HLM dokumentiert, sodass sich pro Patient bei einer Operationsdauer zwischen 3 und 10 Stunden eine enorme Datenfülle ergibt. Um diese statistisch sinnvoll auswerten zu können, wurden die zeitlich fortlaufend gespeicherten Parameter in vordefinierte Wertbereiche eingeteilt (Abbildung 3). Hierbei wurden jeweils 6 Werteintervalle mit gleichgroßen Abständen der Intervallgrenzen definiert. Ausnahmen bildete die Blutflussrate der HLM sowie der pO_2, um eine vergleichbar große Menge an Werten innerhalb der jeweiligen Intervalle zu gewährleisten. Dies liefert eine genaue Angabe der Dauer in Sekunden, wie lange sich ein Patient in einem bestimmten Werteintervall während der Operation aufgehalten hatte. Um dies bei der großen Datenfülle zu ermöglichen, wurde ein Algorithmus in Zusammenarbeit mit Herrn Mario Sagawa BaSc entwickelt und in der Programmiersprache Python (Van Rossum G, Drake FL. Python 2.7 Reference Manual. Scotts Valley, CA: CreateSpace; 2009) implementiert. Hiermit kann die Einteilung der EKZ-Parameter in Wertintervalle vorgenommen und in einer singuläre Tabelle festgehalten werden.

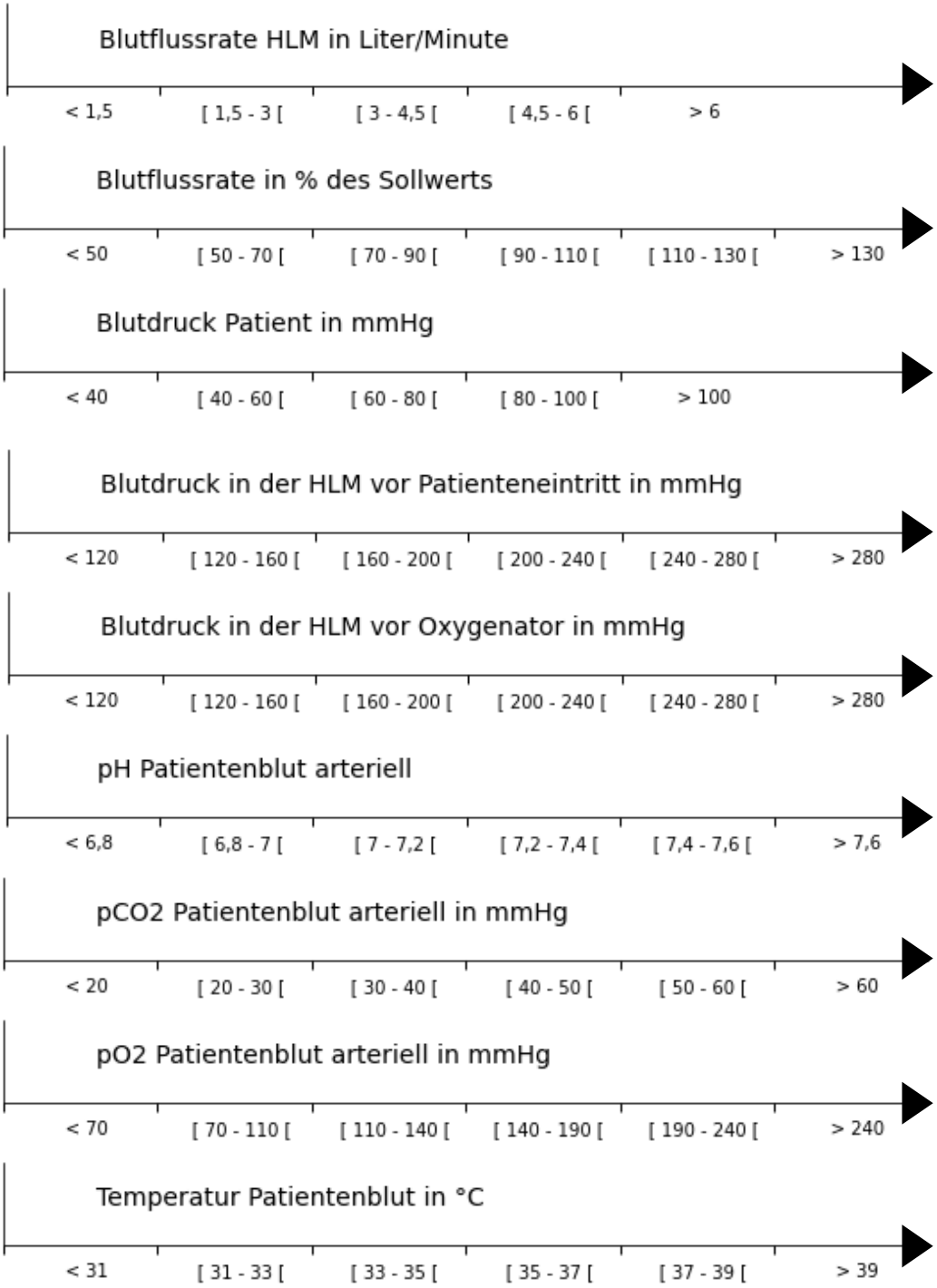

Abbildung 3: Einteilung der EKZ-Parameter in Wertintervalle (Universitätsklinikum Ulm 2014 – 2019). HLM = Herz-Lungen-Maschine, EKZ = Extrakorporale Zirkulation.

Der Algorithmus arbeitet die folgenden Schritte ab: Zunächst wurden die Excel-Tabellen der EKZ-Parameter, sowie die Excel-Tabelle der Sollflüsse eingelesen und in einer temporären programminternen Liste gespeichert. Bei den EKZ-Parametern handelt es sich um den Blut-Volumenstrom, den Blutdruck in der HLM vor dem Patienten und vor dem Oxygenator, den mittleren arteriellen Blutdruck im Patienten (MAP), den Blut-pH, den arteriellen pO_2 und pCO_2, sowie die Bluttemperatur. Bis auf den MAP des Patientenkreislaufes wurden all diese Parameter direkt von dem HLM-System gemessen und dokumentiert. Der MAP des Patienten wurde über den durch die Anästhesie erhobenen, arteriellen Blutdruck eingelesen. Durch eine Verbindung zwischen Patientenmonitoring und HLM konnte dieser durch die letztere dokumentiert werden.

Zu Beginn erfolgte eine Datenreinigung. Hierfür wurden alle Werte herausgefiltert, welche nicht dem realen Patientenfluss, während der EKZ entsprachen. So mussten alle Nullflüsse, welche die HLM vor Beginn und nach dem Ende der EKZ von der HLM, aus der Zählung eliminiert werden. Dabei wurden bei den Datensätzen diejenigen Werte am Anfang und Ende entfernt, welche folgende Bedingungen nicht erfüllten:

1. ARTFLOW muss für mindestens 3 Minuten größer-gleich 1l/min sein
2. 2. PO2_ART muss eine Zahl sein

Dies bedeutet, dass ein Volumenstrom durch die HLM gemessen werden muss, welcher mindestens 1 Liter pro Minute entspricht, während gleichzeitig ein Sauerstoffparitaldruck gemessen werden kann. Diese Datenreinigung fand nur am Anfang und Ende der Datensätze statt. Flussabfälle innerhalb der EKZ-Zeit wurden nicht entfernt, um etwaige Minderperfusionsintervalle nicht aus den Datensätzen zu streichen. Dies konnte dadurch erreicht werden, dass die oben genannten Bedingungen für den Start der Zählung für mindestens 3 Minuten erreicht werden mussten. Das Ende der EKZ wurde dadurch definiert, dass die oben genannten Bedingungen nicht mehr erfüllt sind und auch in den Folgewerten nicht mehr erfüllt werden. Aus der programminternen Liste wurde nun eine exportierfähige Tabelle erstellt und entsprechend nachfolgendem Schema ergänzt und überarbeitet:

Die gewonnenen Werte wurden allesamt auf ihren numerischen Charakter überprüft. Jedes gefundene Feld, welches keine gültige Zahl enthielt, wurde mit einem „NaN-Marker“ (*Not a Number*-Marker) versehen. Die Summe aller „NaN-Marker“ wurde im Anschluss an

die Export-Tabelle angehängt, um einen Überblick über die Vollständigkeit des Datensatzes zu gewinnen. Im Anschluss wurden die Werte auf ihre Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test und D'Agostino K2-Test überprüft. Für den Nachweis einer Normalverteilung wurde der entsprechenden Wertereihe pro Test bei Vorliegen einer Normalverteilung die 1 zugeteilt. Lag diese nicht vor, wurde die Wertereihe mit einer 0 versehen. Damit konnte pro Wertereihe ein Wert zwischen 0 und 2 erreicht werden. Bei Werten größer oder gleich 1 wurde eine Normalverteilung angenommen. Des Weiteren wurden alle Datenreihen auf ihren kleinsten und größten Absolutwert durchsucht und unter „min_abs" bzw. „max_abs" der Exporttabelle angehängt. Um bei den minimalen und maximalen Werten nicht nur Momentaufnahmen zu erfassen, die an der HLM nur für wenige Sekunden herrschten, wurde auch die niedrigste und höchste Flussrate bestimmt, welche für mindestens 7 Messwerte geflossen ist. Bei den von der HLM festgelegten Messabständen von 20 Sekunden entspricht dies 140 Sekunden. Diese Werte wurden als „min_windowed" und „max_windowed" festgehalten. Die genannten Werteklassen sind in Abbildung 4 zusammengefasst. Die 140 Sekunden wurden durch den Autor festgelegt, um die Relevanz des zerebralen Sauerstoff-, Glucose- und ATP-Reserven zu betrachten. Nach 20 Sekunden totaler Unterbrechung des zerebralen Blutstroms und somit der Sauerstoffzufuhr, sind die zerebralen Sauerstoffreserven gänzlich aufgebraucht und nach knapp 5 Minuten gilt selbiges für die Glukose- und ATP-Reserven [63]. Bei einer Hypoperfusion durch die HLM herrscht jedoch noch eine gewisse zerebrale Restperfusion, sodass Sauerstoff und Nährstoffreserven über den beschriebenen 20 Sekunden liegen. Anschließend erfolgte die Berechnung des Medians und des Mittelwerts. Zuletzt wurde das Zeitintervall berechnet, welches die Zeit in Sekunden angab, in welcher sich die Patientenperfusion in den in Abbildung 3 beschriebenen Wertebereichen während der EKZ befand.

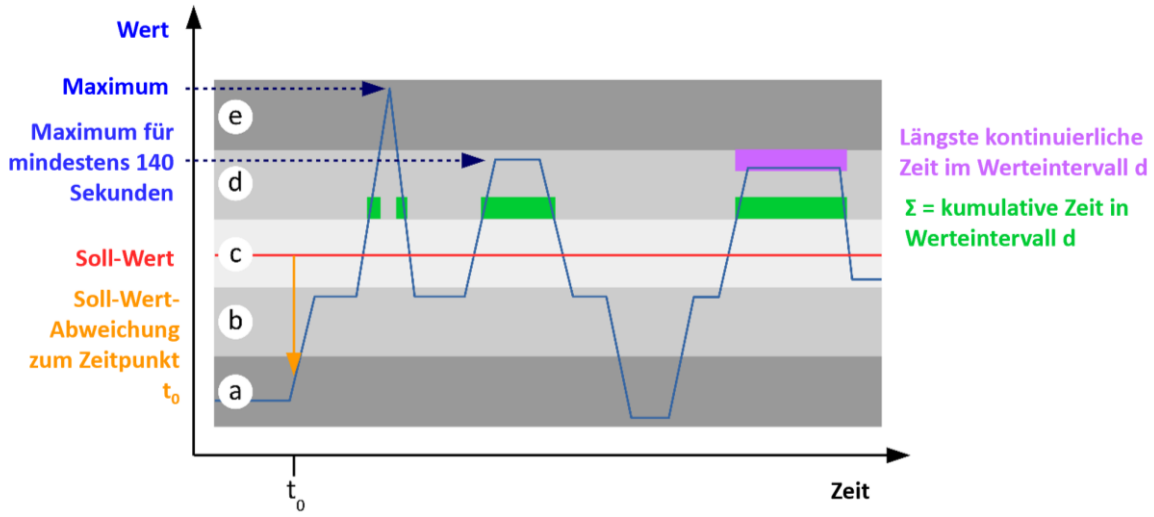

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Extraktion extrakorporaler Zirkulationsdaten. Herz-Lungen-Maschinen-Rohdaten enthielten Parameterwerte für jeden Zeitpunkt. Das Schema erläutert die Extraktion eines Gesamtmaximums, eines Fenstermaximums (140 Sekunden), der Abweichung vom Sollfluss (nur Durchflussdaten), des längsten zusammenhängenden Intervalls, das innerhalb eines Bereichs verbracht wurde, und der kumulativen Zeit, die innerhalb eines Bereichs verbracht wurde. Die Kleinbuchstaben a bis e zeigen vordefinierte Wertebereiche an. t_0 bezeichnet den Start der extrakorporalen Zirkulation. Abgeändert übernommen von Krefting et al. (Krefting et al. 2024), open access article: CC BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Hierbei wurden für jedes Werteintervall der Patientenperfusion zwei Zeitangaben ermittelt. Als erste Zeitangabe wurde die Dauer in Sekunden angegeben, in welcher sich ein Patient insgesamt während der gesamten Operation in einem bestimmten Flussbereich aufgehalten hatte. Zur Errechnung der Zeiten in Sekunden wurde für jeden dokumentierten Wert das festgesetzte Zeitfenster von 20 Sekunden addiert, sodass für jeden Wertebereich „[x] incl to [y] excl total“ eine genaue Sekundenzahl angegeben werden konnte. Ein zweiter Zeitwert gab die längste Dauer an, für welche sich der Patient kontinuierlich, innerhalb des bestimmten Werteintervalls aufgehalten hatte. Dieser wird im Folgenden als kontinuierlicher Werteintervall bezeichnet. Durch die Bestimmung dieser beiden Werteintervalle soll ein möglicher Unterschied zwischen der Summe einzelner Zeitspannen und der Länge eines kontinuierlichen Aufenthalts in einem Wertebereich gegenübergestellt werden.

Um den Blutfluss der HLM individuell für den jeweiligen Patienten zu betrachten, wurde der gemessene Volumenstrom in Relation zu dem für den Patienten nach dem HI errechneten Sollfluss gestellt. Die Abweichung wurde in Prozent angegeben. Auch hier wurde zwischen dem Gesamtzeitwert und dem am längsten kontinuierlichen Zeitwert unterschieden.

Der Algorithmus wurde so konzipiert, dass es möglich ist, die bestehende Datenbank um jedes neue Jahr zu erweitern und die Daten für zukünftige Forschungsprojekte zu verwenden. Der Algorithmus ist im Anhang (Anhang-Tabelle 1) zu entnehmen.

2.6.3 Verknüpfung der Patienten und EKZ-Daten

In einem letzten Schritt wurden nun die beiden Datenbanken aus den ICU-Verlegungsberichten und den EKZ-Daten verknüpft. Dies erfolgte mit Hilfe des Programms „Access Database“ (Microsoft Access, 2018. Microsoft Corporation, Redmond, Vereinigte Staaten; https://office.microsoft.com/access). Die Patienten wurden aus den beiden Datensätzen mit Hilfe eines zusammengesetzten Schlüssels (Composite-Key) aus Vor- und Nachnamen sowie Geburts- und Operationsdatum verknüpft. So konnte für jeden Patienten eine eindeutige Hospitalisierungs-ID festgelegt werden. Die Informationen beider Datenbanken wurden unter einer spezifischen Hospitalisierungs-ID in einer gemeinsamen Datenbank gespeichert, sodass über die gemeinsame ID alle für die statistische Analyse notwendigen Daten abgerufen werden konnten. Besaß ein Patient zwei oder mehrere EKZ-Nummern, da er mehrfach an der Herz-Lungen-Maschine operiert oder unter HLM-Bereitschaft revidiert wurde, bildeten sich bei dem Verknüpfungs-Vorgang Duplikate. Diese wurden nicht in die statistische Analyse aufgenommen. Es wurden ebenfalls Duplikate gebildet, wenn eine EKZ-Nummer mehrerer ICU-Aufenthalte zugeordnet wurde. Dies war der Fall bei Wiederaufnahme des Patienten auf die ICU in Folge einer klinischen Verschlechterung. Nach Überprüfung der Daten, wurden bei den echten Duplikaten die zweiten Datensätze entfernt. Wurde ein Patient in einem erneuten Krankenhausaufenthalt nochmals am Herzen unter Verwendung der HLM operiert, wurde dies nicht als Duplikat gewertet. Hier bekam dieser Patient eine neue Hospitalisierungs-ID. Für die hieraus entstandene Patientendatenbank wurden nun über das Qualitätsmanagement die Werte für die ICD-10 Diagnosen (Anhang-Tabelle 2) abgefragt und eingefügt. Vor Anonymisierung wurden aus der erstellten Datenbank Stichproben genommen und mit Klinikakten abgeglichen, um sie auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Als abschließender Schritt wurde der Composite-Key gelöscht und ein eindeutiger neuer Primärschlüssel zur Anonymisierung erstellt. Diese ID wurde nach Entfernung von Vor- und Nachnamen im Anschluss an den eben beschriebenen Verknüpfungs-Vorgang als Anonymisierungs-ID verwendet, sodass mit ihr kein Rückschluss auf einen einzelnen Patienten mehr möglich ist. In der finalen Datenbank wurde diese „StudyID“ genannt.

2.7 Statistische Analyse

2.7.1 Software

Für die statistische Analyse wurde das Programm R Version 3.6.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich; https://www.r-project.org/) mit den unten genannten Zusatzpaketen (https://cran.r-project.org/) verwendet.

2.7.2 Datenbereinigung

Um die Datenbank von potenziellen Messfehlern der HLM zu reinigen, wurden für alle Fluss- und Druckdaten, pH-, pO_2- und pCO_2-Werte sowie Temperaturn Grenzwerte bestimmt (Anhang-Tabelle 3). Alle Werte außerhalb des Bereichs wurden als nicht vorhanden gewertet und mit „NA“ betitelt. In der Datenbereinigung, welche im Kapitel 2.5.2 EKZ-Parameter beschrieben wurde, wurden zeitlich die Bereiche der EKZ-Dokumentation entfernt, in welcher noch kein oder kein Blutfluss mehr durch den Patienten stattgefunden hatte. In der hier genannten Datenbereinigung wurden diejenigen Daten entfernt, die auf Grund ihrer Werte als klinisch nicht erklärbare Parameter und damit am ehesten als Messfehler oder nicht patientenbezogen gewertet wurden.

2.7.3 Übersicht Auswertestrategie

Der folgende Abschnitt soll für das Verständnis einen Überblick über die Auswertstrategie geben. Das postoperative Delir wurde als Zielgröße binärer Natur bestimmt: Neurodesorientiert ja/nein. Diese Zielgröße wurde mit einem generalisierten linearen Modell (GLM) als Funktion von relevanten Faktoren betrachtet. Hierbei wurden die relevanten Faktoren, nach den Ergebnissen der univariaten Analysen sowie mit Blick auf die klinische Erfahrung, mit dem Ziel, alle Faktoren mit einem erkennbaren Einfluss auf die Zielgröße einzuschließen, ausgewählt. Da bei den GLM die Patienten bereits bei dem Fehlen von Messwerten eines einzigen Faktors von der Analyse ausgeschlossen werden, wurde eine multiple Imputation durchgeführt. Bei diesem Verfahren werden die fehlenden Daten, welche für den einzelnen Faktor nur von geringer Zahl waren, jedoch in Summe zum Verlust von vielen Patientendaten geführt hätte, mit einem zufallsbehafteten Rechenverfahren, welche sich *bootstrapping* nennt, gemäß der vorgefundenen Datenverteilung ergänzt. Bei diesem Verfahren wurde keine theoretische Datenverteilung wie beispielsweise eine Normalverteilung vorausgesetzt. Zum Ausgleich zufälliger

Abweichungen wurden mehrere imputierte Datensätze erzeugt. Diese konnten im Anschluss separat mittels GLM auswertet werden. Im finalen Imputations-Durchlauf wurden mit den ausgewählten Faktoren, aus den imputierten Datensätzen, Schätzwerte für die Parameter und deren Standardabweichungen generiert, die anschließend nach Rubins Regel [86] zu einem Ergebnis zusammengefasst wurden.

2.7.4 Faktoren

Die in der Statistik untersuchten Faktoren wurden in binäre Werte (z.B. ja/nein, männlich/weiblich), kategorische Werte (mehrere gleichwertige Merkmalsausprägungen), ordinale (mehrere Merkmalsausprägungen mit einer natürlichen Reihenfolge) und numerische (Ganzzahlen und Dezimalzahlen) Werte eingeteilt. Die numerischen Daten wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk Test auf eine Normalverteilung untersucht. Hierbei zeigte sich bei keinem der Parameter eine Normalverteilung, sodass durchwegs nicht-parametrische Testverfahren angewendet wurden.

2.7.5 Univariate Analysen

Für die Darstellung des Zusammenhangs von binären und kategorischen Faktoren mit der Zielgröße wurden diese in Kontingenztabellen eingetragen, welche deren absolute und relative Häufigkeit zeigte. Im Anschluss wurde mittels Chi-Quadrat-Test die Abhängigkeit der Neurodesorientiertheit dieser Faktoren ermittelt. Außerdem wurde die Abhängigkeit der Neurodesorientiertheit von den beschriebenen Faktoren durch eine Berechnung des Kendall'schen Rangkorrelationskoeffizienten Tau getestet.

Die numerischen Faktoren wurden auf mehreren Wegen in Bezug auf deren Abhängigkeit zur Zielgröße getestet. Für einige Verfahren werden die beiden Merkmalsausprägungen der Zielgröße Neurodesorientiertheit analog einer Gruppe aufgefasst:

So wurde eine Aggregation der Einzelwerte zu einem Gruppenwert durchgeführt. Daraus errechneten sich, bei fehlender Normalverteilung, die Mediane und 1./3. Quartil aus beiden Gruppen. Außerdem wurde die Punkt-Biseriale Korrelation, sowie die Cliff's Delta als nicht-parametrisches Maß für die Effektgröße zwischen den beiden Gruppen berechnet. Für die Summe der statistisch Relevanten Parameter wurden im Anschluss generalisierte lineare Modelle erstellt.

2.7.6 Multiple Imputation

Bei der Analyse von Datenbanken mit teilweise lückenhaften Datensätzen empfiehlt sich die Durchführung einer multiplen Imputation. Durch dieses statistische Verfahren kann die Wahrscheinlichkeit ungültigen Ergebnissen bei der Auswertung lückenhafter Datensätze reduziert werden. Hierbei zeigte sich vor allem Amelia II gegenüber anderen Imputationsprogrammen wie NORM, MICE oder SPSS MI überlegen [14]. Für den vorliegenden Datensatz wurde demnach die Software Amelia II (R-Paket Amelia) verwendet. Bei der Imputation wurden im weiteren Sinne demografische Daten sowie Daten, die nur bei einem geringen Teil der Patienten vorhanden waren, von der Imputation ausgeschlossen. Insgesamt wurden 10 separate imputierte Datensätze generiert, die für die Berechnung der GLM verwendet werden konnten.

2.7.7 Generalisierte lineare Modelle

Die GLM stellen die Zielgröße als die Summe der Werte jedes Faktors, der multipliziert mit seinem Koeffizienten, seine Gewichtung gegenüber den übrigen Faktoren abbildet [23]. Zunächst wurde ein initiales Model formuliert, um die Abhängigkeit der Zielgröße von den in der univariaten Analyse als relevant erachteten Faktoren darzustellen. Aufgrund der binären Natur der Zielgröße wurde hier ein binominales Fehlermodell zugrunde gelegt. Es erfolgte die schrittweise Elimination einzelner Faktoren, bis ein Minimum von Akaikes Informationskriterium erreicht war. Dies entspricht dem Modell, das mit der geringsten Zahl an Faktoren die Zielgröße am besten beschreibt. Die Analyse lieferte entsprechend dem Logarithmus des Chancenverhältnisses Schätzwerte für jeden Koeffizienten, sowie p-Werte, die eine Bewertung der Wichtigkeit der Koeffizienten erlaubten. Als signifikanten Einfluss wurden diejenigen Faktoren gewertet, für die ein Unterschied mit einem p-Wert von $< 0{,}05$ errechnet wurde. Das Chancenverhältnis wurde aus den Koeffizienten durch Potenzieren berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Datenbankerstellung

Die Datenbank der kardiochirurgischen Intensivbriefe zwischen 01.01.2014 und 31.12.2019 umfasst, nach Entfernung von Duplikaten und fachfremden Patienten, insgesamt eine Anzahl von 5320 Verlegungsdokumenten.

Die Datenbank der EKZ-Werte enthält von 01.01.2014 bis 31.12.2019 4866 Patienten. Nach Entfernung von Duplikaten, sowie Ausschluss der Patienten mit Eingriffen ohne HLM bzw. ohne ausreichende HLM-Parameter, verblieben noch 3584 Patienten.

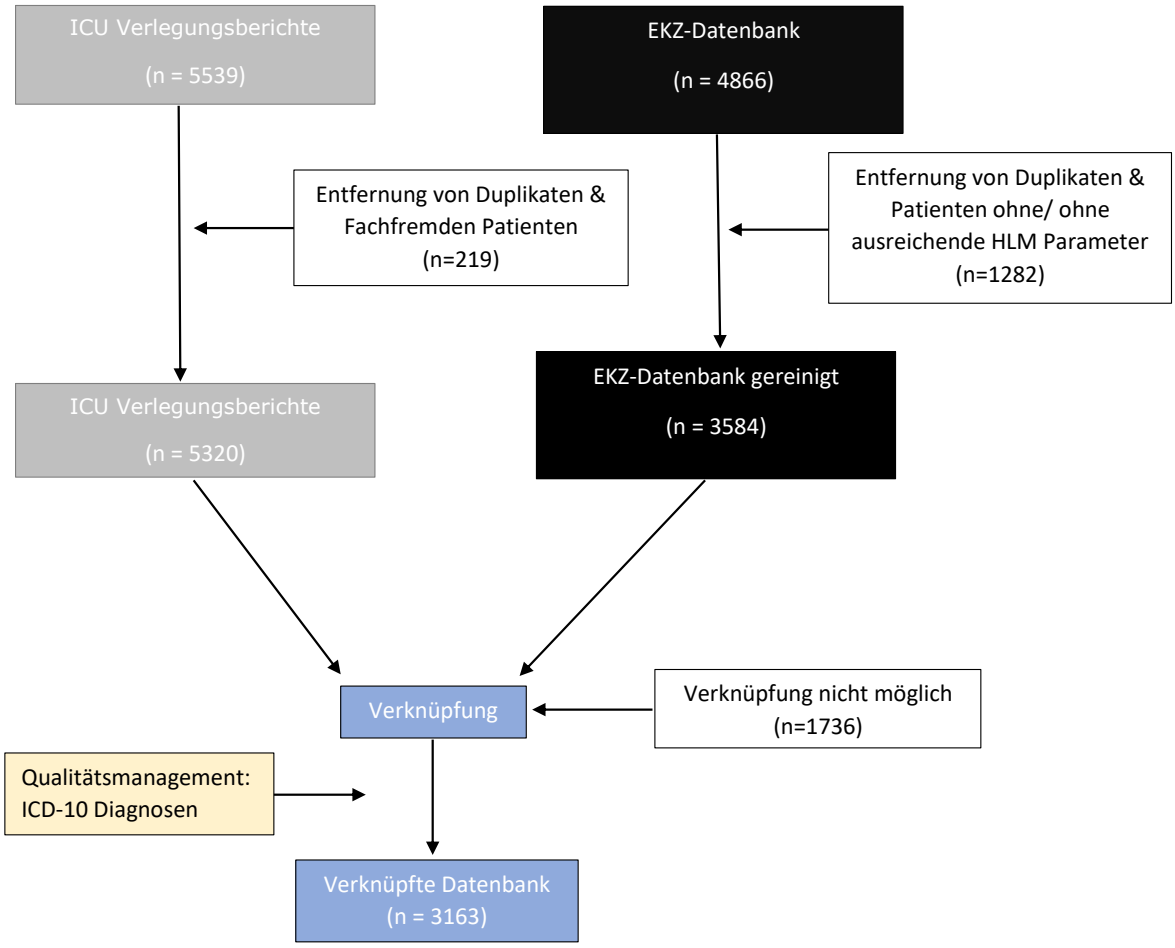

Abbildung 5 Erstellung der Verknüpften Datenbank. Grau: ICU-Verlegungsberichte, Schwarz: EKZ-Parameter, Blau: Verknüpfte Datenbank, n = Anzahl, EKZ = Extrakorporale Zirkulation, ICU = intensive care unit, ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision, HLM = Herz-Lungen-Maschine. Abgeändert übernommen von Krefting et al. (Krefting et al. 2024), open access article: CC BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Zwischen den beiden Datenbanken wurden 3163 Patienten erfolgreich verknüpft (Abbildung 5). Von diesen wurde bei 456 Patienten ein postoperatives Delir dokumentiert, was einer Inzidenz von 14,4% entspricht. Dabei war eine deutliche Zunahme der dokumentierten Delir-Patienten ab dem Jahr 2018 zu beobachten (Abbildung 6). In diesem Jahr wurde am Universitätsklinikum Ulm die PAWEL-Studie, eine multizentrische Interventionsstudie zur Verhinderung von POD, begonnen, in welchem Rahmen ein ausführliches Delir-Screening durchgeführt wurde [25]. Der Zusammenhang zwischen dem Jahr der Operation und der Delirinzidenz erweist sich in der univariaten Analyse als signifikant, mit einer Punktbiserialen Korrelation von 0,07 zeigt sich diese Korrelation jedoch als gering. In den GLM erwies sich das Jahr der Operation nicht als unabhängiger Risikofaktor. Numerische Werte werden im Rahmen der deskriptiven Statistik als Median mit dem Interquartilsabstand als Streuungsmaß im Format Median (1. Quartil bis 3. Quartil) angegeben. Konfidenzintervalle von Hypothesentests werden mit einem Konfidenzniveau von 95% als Punktschätzer (CI: 2,5% bis 97,5%) angegeben. Begriffe in Anführungszeichen stellen Wertebereiche aus der Analyse der HLM-Daten dar. Die Gesamtheit der Studienpatienten mit einem dokumentierten postoperativen Delir wird als „Delir-Gruppe“ zusammengefasst und der Kontrollgruppe gegenübergestellt mit den Patienten ohne Delir „Kein-Delir-Gruppe“.

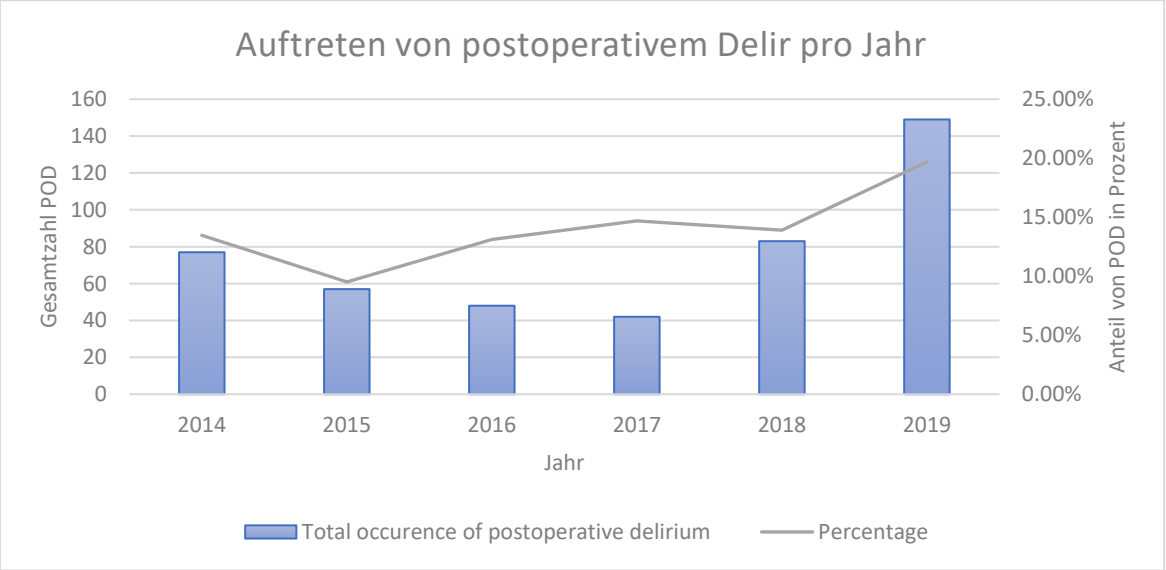

Abbildung 6: Delir-Inzidenz nach kardiochirurgischen Operationen /Jahr (Universitätsklinikum 2014-2019). Jeweils Angabe von Gesamtzahl an postoperativem Delir und Angabe in Prozent zu Gesamtpopulation des jeweiligen Jahres, POD = Postoperatives Delir.

3.2 Präoperative Daten

3.2.1 Demographische Daten

Die Patientenpopulation der kombinierten Datenbank war im Median 67 Jahre alt. Die Patienten mit Delir waren mit einem Alter von 73 (65 bis 77) Jahren im Median 6 Jahre älter als die Gesamtpopulation. Die Patienten, bei denen kein Delir dokumentiert war, waren mit einem Median von 66 Jahren (58 bis 74) ein Jahr jünger als die Gesamtpopulation. Mit einen p-Wert von $p < 0{,}0001$ in der univariaten Analyse (Punktbiseriale Korrelation: 0,175) und in der multiplen Regression (Punktschätzer: 1,061 (CI: 1,048 bis 1,073) zeigt sich zwischen der Entstehung von POD und dem Patientenalter ein signifikanter Zusammenhang (Abbildung 7).

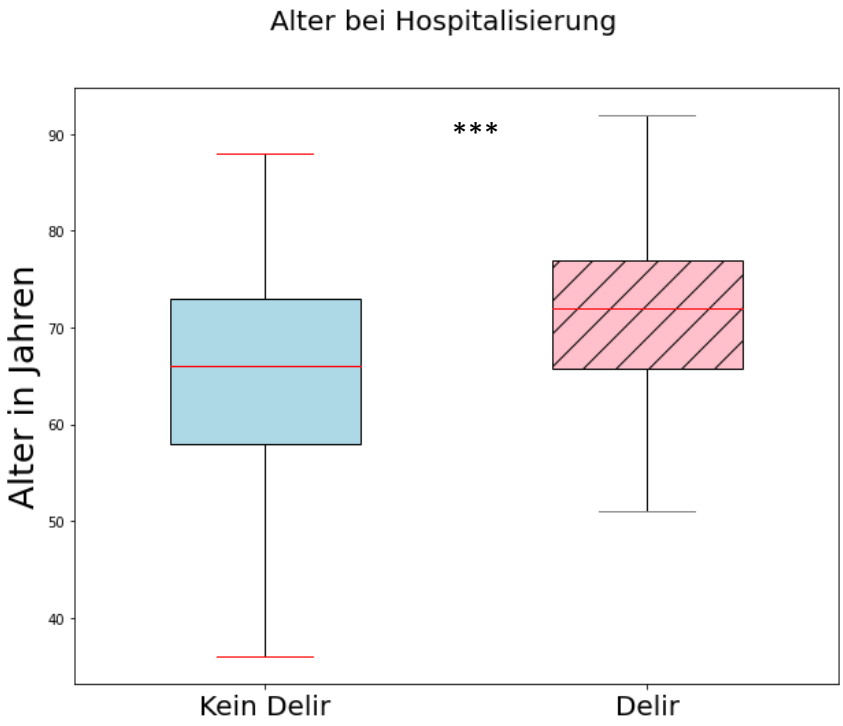

Abbildung 7: Patientenalter bei Hospitalisierung: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir nach kardiochirurgischen Operationen (Universitätsklinikum 2014-2019). p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Einen Anstieg des Patientenalters konnten wir in unserer Patientenpopulation nicht beobachten (Abbildung 7).

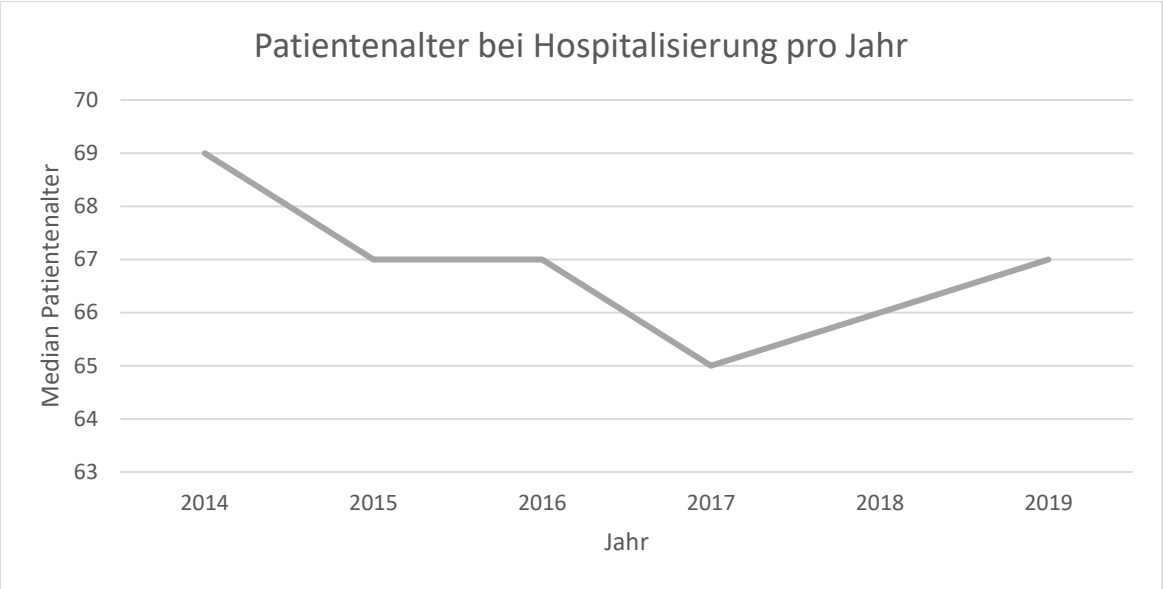

Abbildung 8: Alter kardiochirurgischer Patienten bei Hospitalisierung pro Jahr (Universitätsklinikum 2014-2019). Jeweils Angabe von Median des Patientenalters bei Hospitalisierung des jeweiligen Jahres.

Von den in der Datenbank erfassten Patienten wurden 2370 Männer (74,93%) und 793 Frauen (25,07%) zwischen 2014 und 2019 unter Verwendung der HLM operiert. Von den 2370 Männern entwickelten 359 ein POD (Abbildung 8). Dies entspricht 15,1% der operierten männlichen Patienten. Von den operierten weiblichen Patienten entwickelten 97 ein POD, was 12,2% der operierten weiblichen Patientinnen entspricht. Mit einem p-Wert von $p = 0{,}04$ in der univariaten Analyse findet sich eine signifikante Korrelation zwischen dem männlichen Geschlecht und der Entstehung eines PODs. Dies kann auch in der Multiplen Regression nach Multipler Imputation bestätigt werden, wo sich das männliche Geschlecht mit einem Punktschätzer von 1,808 (CI: 1,4 bis 2,4) statistisch signifikant als unabhängiger Risikofaktor darstellt.

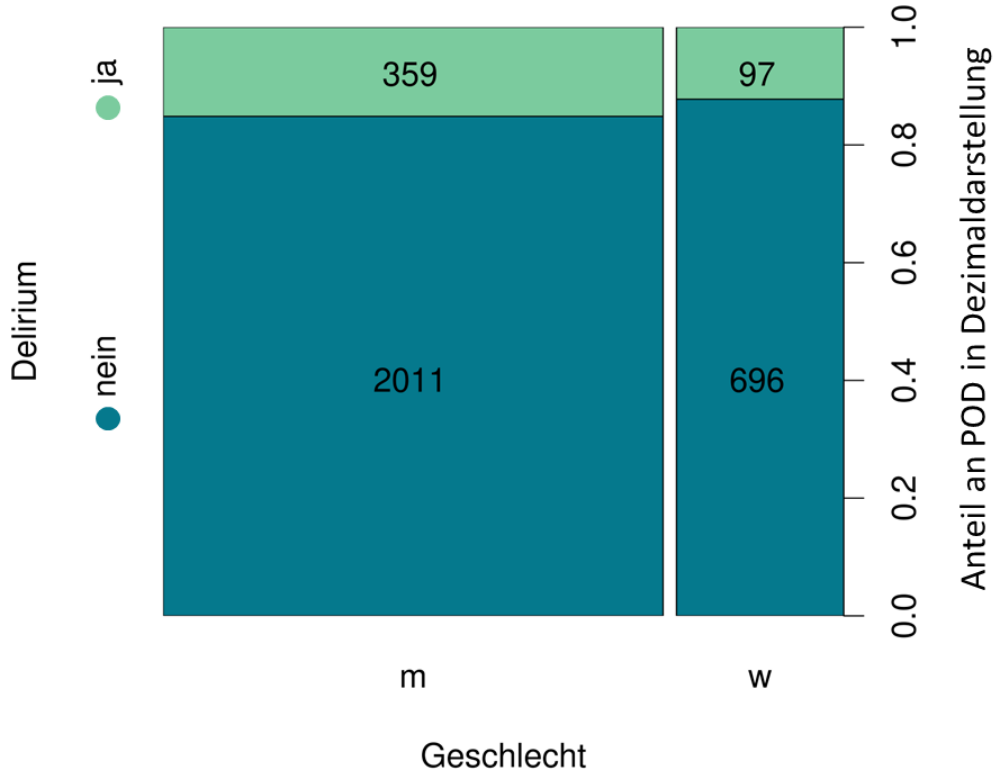

Abbildung 9: Geschlechterverteilung der kardiochirurgischen Patientenpopulation im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). m = männlich, w = weiblich, POD = postoperatives Delir.

Die männlichen Patienten waren mit einem medianen Alter von 66 Jahren 4 Jahre jünger als die weiblichen Patienten mit einem Alter von 70 Jahren. Dies zeigte sich mit einem p-Wert von $p < 0{,}0001$ als statistisch signifikant. Auch hinsichtlich der Risikofaktoren unterschieden sich die beiden Geschlechter. Die statistisch signifikanten Unterschiede wurden in Tabelle 2 dargestellt. Ein Überblick über die gesamte Geschlechterverteilung findet sich im Anhang (Anhang-Tabelle 4).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Komorbiditäten in der kardiochirurgischen Patientenpopulation: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019).

Komorbiditäten: Geschlechterverteilung	Frauen (n=793)	Männer (n=2370)	p-Wert
Hyperlipoproteinämie	395 (50%)	1360 (57%)	**0,0002**
Nikotinanamnese	76 (10%)	396 (17%)	**< 0,0001**
Pulmonale Hypertonie	55 (7%)	95 (4%)	**0,001**
Vorhofflimmern	273 (34%)	704 (30%)	**0,0144**
Z.n. Appoplex	14 (2%)	20 (1%)	**0,0478**

Patienten mit Delir waren mit einem Median von 80 kg (70 bis 90 kg) um 2 kg leichter als die Patienten ohne POD mit einem medianen Gewicht von 82 kg (73 bis 93 kg). In der univariaten Analyse erwies sich dieser Unterschied mit einem p-Wert von p = 0,028 als signifikant. Auch bei den körpergrößenbezogenen Merkmalen wie Body-Mass-Index (BMI) und der Körperoberfläche (BSA) lag die „Delir-Gruppe“ signifikant unter den Werten der „Kein-Delir-Gruppe“ (Tabelle 3). Hinsichtlich der Körpergröße ergab sich mit einem Median von 172 cm in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Kein Delir: 166 bis 178; Delir: 166 bis 177). In den GLM wurden die gewichtsabhängigen Parameter nicht als relevante Faktoren für die Entstehung von POD gewertet.

Tabelle 3: Demographische Daten kardiochirurgischer Patienten: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Geschlecht männlich und weiblich in Anzahl, Alter in Jahren, Größe in cm, Gewicht in kg, BMI = Body-Mass-Index: (kg/m^2), BSA = Body-Surface-Area (m^2), Angabe jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil).

Demographische Patientendaten	Kein Delir (n=2707)	Delir (n=456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
Alter	66 (58; 74)	73 (65; 77)	0,175	**< 0,0001**
Größe	172 (166; 178)	172 (166; 177)	-0,019	0,2961
Gewicht	82 (73; 93)	80 (70; 90)	-0,037	**0,0283**
BMI	27,57 (24,83; 30,85)	27,24 (24,61; 30,12)	-0,032	**0,0486**
BSA	1,96 (1,82; 2,1)	1,94 (1,8; 2,07)	-0,039	**0,0273**

3.2.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Die aus den Diagnoselisten der ICU-Verlegungsberichte sowie Qualitätsmanagement kombinierten Komorbiditäten der Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. In der univariaten Analyse wiesen einige Komorbiditäten eine signifikante Korrelation für die Entstehung von POD auf: Akutes Nierenversagen, Chronische Niereninsuffizinez, aVK der Hirnzuführenden Gefäße, Diabetes Mellitus, Linksherzinsuffizinez, Rechtsherzinsuffizinez, Vorhofflimmern, und Z.n. Reanimation. Keine statistische Signifikanz ergab sich für die Erkrankung an einer pAVK, pulmonalen Hypertonie oder ein bereits stattgefundener Apoplex. Protektiv gegen die Entstehung von Delir erwiesen sich kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und eine Nikotinanamnese. Im generalisierten linearen Model fand sich ausschließlich für das akute Nierenversagen (Punktschätzer: 1,99 (1,45 bis 2,743)), die Rechtsherzinsuffizienz (Punktschätzer: 1,396 (0,80 bis 2,43)) sowie die Erkrankung an Diabetes mellitus (Punktschätzer: 1,61 (1,27 bis 2,04)) ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Entstehung von POD. Jedoch erbrachte die Multiple Regression keine statistische Signifikanz für die Rechtsherzinsuffizienz.

Tabelle 4: Univariate Analyse der Komorbiditäten und Risikofaktoren kardiochirurgischer Patienten: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Jeweils Angabe der Anzahl, Anteil in Prozent und der Prävalenz, Odds-Ratio mit Konfidenzintervall: 95% (2,5%; 97,5%) von Delir und kein Delir der jeweiligen Kategorie; Adipositas bei BMI > 30, Diabetes mellitus: Diabetes mellitus I & II, Nikotinanamnese: Aktueller und Ex- Nikotinabusus, Familienanamnese: Positive Familienanamnese hinsichtlich des Auftretens von Myokardinfarkten, HLP: Hyperlipoproteinämie, cAVK: cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (beinhaltet Carotisstenosen/-sklerosen), COPD = Chronic obstructive pulmonary disease, Linksherzinsuffizienz: Reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion (leicht bis hochgradig reduziert), Rechtsherzinsuffizienz: Reduzierte rechtsventrikuläre Pumpfunktion (leicht bis hochgradig reduziert), pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, Z.n. nach Apoplex: Dokumentierter Apoplex in der Krankengeschichte, Z.n. Reanimation: Reanimation in der Krankengeschichte.

Komorbiditäten und Risikofaktoren	Gesamt-zahl (n=3163)	kein Delir (n=2707)	Delir (n=456)	Odds-Ratio mit CI: 95%	p-Wert
Adipositas	685	604 (88,2%)	81 (11,8%)	0,75 (0,58; 0,97)	**0,0270**
Akutes Nierenversagen	269	178 (66,2%)	91 (33,8%)	3,54 (2,68; 4,66)	**< 0,0001**
Chronische Niereninsuffizienz	273	216 (79,1%)	57 (20,9%)	1,65 (1,20; 2,24)	**0,0024**
Arterielle Hypertonie	1540	1351 (87,7%)	189 (12,3%)	0,71 (0,58; 0,87)	**0,0008**
cAVK	240	191 (79,6%)	49 (20,4%)	1,59 (1,13; 2,20)	**0,0083**
COPD	221	187 (84,6%)	34 (15,4%)	1,09 (0,73; 1,57)	0,6607
Diabetes mellitus	697	566 (81,2%)	131 (18,8%)	1,53 (1,22; 1,90)	**0,0002**
Familiäre Belastung	577	515 (89,9%)	58 (10,1%)	0,62 (0,46; 0,82)	**0,0005**
Hyperlipoproteinämie	1755	1538 (87,6%)	217 (12,4%)	0,69 (0,57; 0,84)	**0,0002**
Linksherzinsuffizienz	1558	1317 (84,5%)	241 (15,5%)	1,18 (0,97; 1,44)	**0,0974**
Rechtsherz-insuffizienz	73	48 (65,8%)	25 (34,2%)	3,22 (1,93; 5,24)	**< 0,0001**
Nikotinanamnese	472	418 (88,6%)	54 (11,4%)	0,74 (0,54; 0,99)	**0,0423**
pAVK	198	162 (81,8%)	36 (18,2%)	1,35 (0,91; 1,94)	0,1276
Pulmonale Hypertonie	150	128 (85,3%)	22 (14,6%)	1,03 (0,63; 1,60)	0,9095
Vorhofflimmern	977	783 (80,1%)	194 (19,9%)	1,82 (1,48; 2,23)	**< 0,0001**
Z.n. Apoplex	34	29 (85,3%)	5 (14,7%)	1,05 (0,35; 2,52)	0,9203
Z.n. Reanimation	44	29 (65,9%)	15 (34,1%)	3,16 (1,63; 5,86)	**0,0010**

3.3 Perioperative Daten

3.3.1 Art der Operation

Als Ausgangswert für die statistische Auswertung der Operationsarten wurde die Bypassoperation (ACB) verwendet und mit den übrigen Eingriffsarten hinsichtlich der Entstehung von POD verglichen (Tabelle 5).

Bei der statistischen Auswertung der Eingriffsarten fand sich eine signifikante Korrelation zwischen Kombinationseingriffen und der Entstehung eines PODs. Insgesamt wurde an 905 Patienten der Datenbank ein Kombinationseingriff durchgeführt. Hiervon erkrankten 173 Patienten (19,1%) postoperativ an einem Delir. In der univariaten Analyse ergab sich für die Entstehung eines PODs eine Odds-Ratio: 1,524 (CI: 1,322 bis 2,093). Zudem kann der Trend einer zunehmenden Zahl an Kombinationseingriffen beobachtet werden (Abbildung 10). Für die verbleibenden Operationen konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entstehung von POD ausgemacht werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Isolierter Klappenoperation, Aortenchirurgie und Bypassoperation konnte nicht gezeigt werden. Auch Minimalinvasive Eingriffe erbrachten kein niedrigeres Risiko für die Entstehung von POD. In den GLM wurde keine der Operationsarten als unabhängiger Risikofaktor definiert.

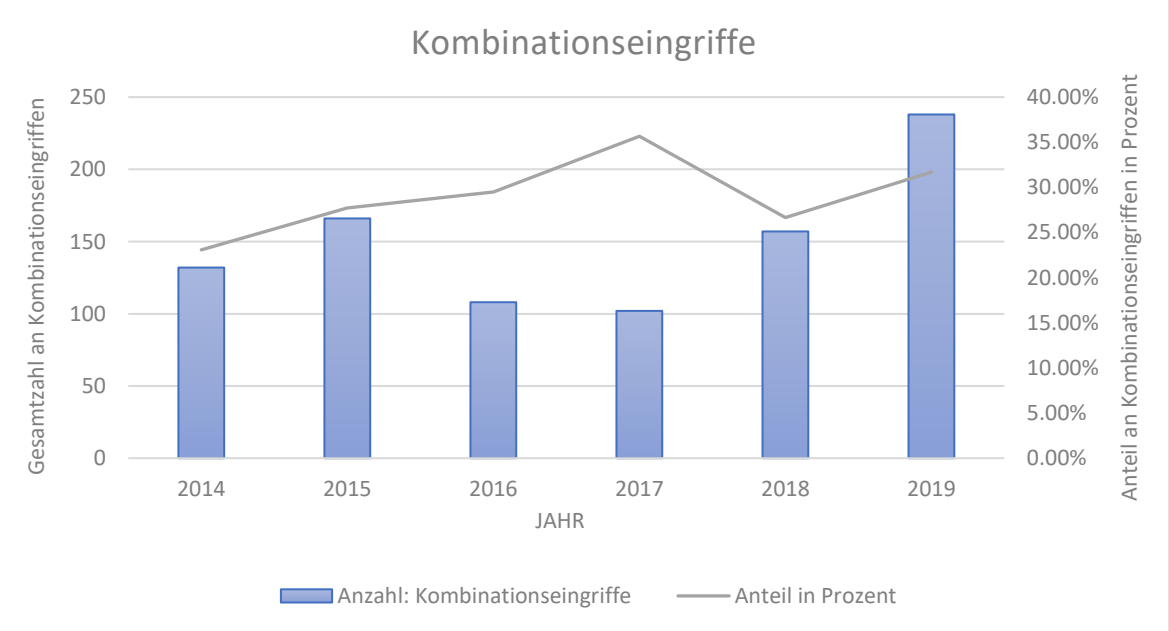

Abbildung 10: Kardiochirurgische Kombinationseingriffe/Jahr (Universitätsklinikum 2014-2019). Jeweils Angabe von Gesamtzahl an Kombinationseingriffen und Angabe in Prozent zu Gesamtpopulation des jeweiligen Jahres.

Tabelle 5: Art des kardiochirurgischen Eingriffs: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Jeweils Angabe der Anzahl und Anteil in Prozent von Delir und kein Delir der jeweiligen Kategorie, Odds-Ratio mit ACB als Vergleichsgruppe mit Konfidenzintervall: 95% (2,5%; 97,5%); ACB = Aortokoronarer Bypass, MiECC = Minimalinvasive Chirurgie, Kombinationseingriff: Herzchirurgischer Eingriff bestehend aus mindestens 2 Eingriffen aus Klappen-, Aorten- und Bypasschirurgie, CI = Konfidenzintervall, NA = nicht verfügbar.

Eingriff	Gesamtzahl (n=3163)	kein Delir (n=2707)	Delir (n=456)	Odds-Ratio mit CI: 95%	p-Wert
ACB	1399	1225 (87,6%)	174 (12,4%)	1	NA
Isolierte Herzklappen-/Aorten-chirurgie	529	449 (84,9%)	80 (15,1%)	1,26 (0,94; 1,67)	0,5540
Kombinations-eingriff	905	732 (80,9%)	173 (19,1%)	1,66 (1,32; 2,09)	**0,01**
MiECC	269	244 (90,7%)	25 (9,3%)	0,73 (0,46; 1,11)	0,5195
Sonstige	61	57 (93,4%)	4 (6,6%)	0,51 (0,15; 1,27)	0,5981

Sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multiplen Regression erwies sich jedoch der Faktor Notfalloperation als wichtiger Einfluss auf die Entstehung von POD. Mit einem Punktschätzer von 1,153 (CI: 1,002 bis 1,327) in der Multiplen Regression bestand eine signifikante Korrelation zwischen einer notfallmäßigen Operation und der Entstehung von postoperativem Delir.

3.3.2 Die Herz-Lungen-Maschine

Die Datenauswertung der HLM-Parameter und deren Analyse hinsichtlich des Einflusses auf die Delir-Entstehung bildet den Kern dieser Arbeit. Hierbei wurden sowohl die verwendeten HLM-Systeme mit ihren Bestandteilen als auch die an der HLM eingestellten Parameter untersucht. Die Ergebnisse dieser Auswertung werden nun im Folgenden dargestellt.

3.3.2.1 Zusammensetzung der HLM

3.3.2.1.1 HLM-Systeme

Der Vergleichspunkt für die statistische Analyse der HLM-Systeme bot die MiECC (Tabelle 6). Von der untersuchten Patientenpopulation wurden 70 Patienten am MiECC-System operiert. Hier zeigten 4 (5,7%) Patienten ein postoperatives Delir, während 66 Patienten keine neurologische Desorientierung aufwiesen. Dieser Zusammenhang zeigt sich im

direkten Vergleich zum HLM-System Stöckert S5 signifikant (p = 0,018). Am Stöckert S5-System entwickelten 414 von insgesamt 2710 (10,3%) Patienten ein POD, was sich mit einer Odds-ratio von 2,867 (CI: 1,176 bis 9,651) als signifikante Korrelation hinsichtlich der Entstehung von POD erwies. Am Stöckert S 3 System entwickelten 37 (5,8%) von insgesamt 377 der Patienten ein POD. Im Vergleich zur MiECC wies dies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. In den GLM erwiesen sich die unterschiedlichen HLM-Systeme nicht als statistisch signifikante, unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung von POD. Zur Verwendung der HLM-Systeme ist anzumerken, dass das S3-System vor allem in den Jahren 2014, 2015 und 2016 verwendet wurde. Die Stöckert S5 fand vermehrt in den Folgejahren 2017, 2018 und 2019 Verwendung und löste das S3-System als dessen Nachfolger ab (Abbildung 11). Simultan steigt die Anzahl der dokumentierten PODs (Abbildung 5).

Tabelle 6 Verwendetes Herz-Lungen-Maschinen System während kardiochirurgischer Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Jeweils Angabe der Anzahl und Anteil in Prozent von Delir und kein Delir der jeweiligen Kategorie, Odds-Ratio mit MiECC als Vergleichsgruppe mit Konfidenzintervall: 95% (2,5%; 97,5%); HLM= Herz-Lungen-Maschine, MiECC = Minimierte Extrakorporale Zirkulation, CI = Konfidenzintervall, NA = nicht verfügbar.

HLM-System	Gesamtzahl (n=3163)	kein Delir (n=2858)	Delir (n=305)	Odds-Ratio mit CI: 95%	p-Wert
MiECC	70	66 (94,3%)	4 (5,7%)	1	NA
Stöckert S3	377	340 (90,2%)	37 (9,8%)	1,736 (0,664; 6,084)	0,283
Stöckert S5	2710	2296 (84,7%)	414 (15,3%)	2,867 (1,176; 9,651)	**0,018**
NA	6	5 (83,3)	1 (16,7)	NA	NA

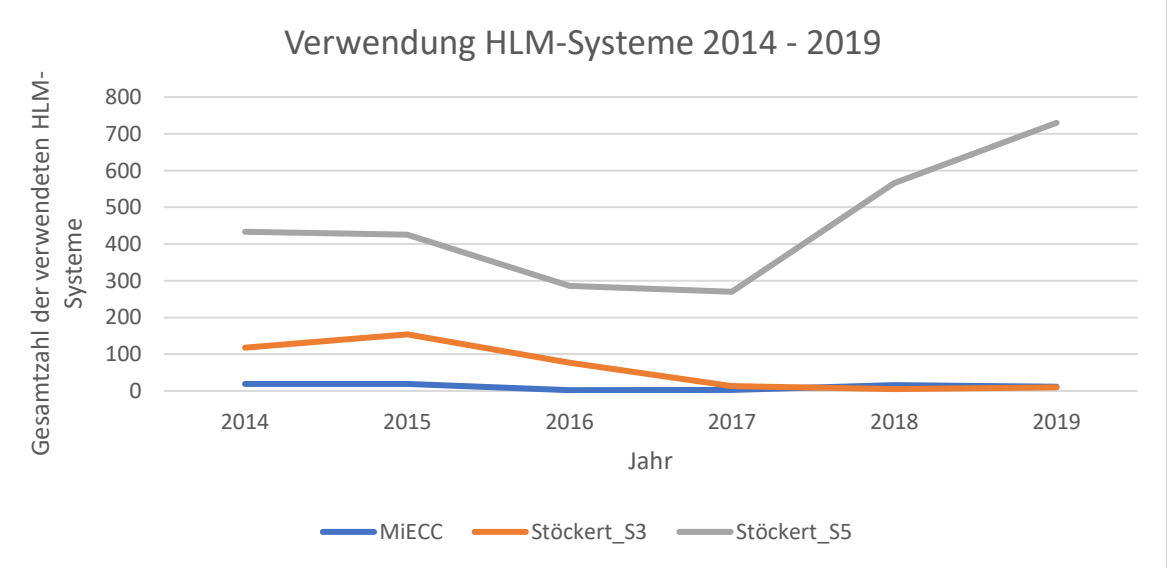

Abbildung 11: Verwendung HLM-Systeme 2014 – 2019 (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). HLM = Herz-Lungen-Maschine, MiECC = Minimierte Extrakorporale Zirkulation.

3.3.2.1.2 Einzelkomponenten der HLM

Nachdem die HLM-Systeme als Ganzes betrachtet wurden, werden diese im folgenden Abschnitt in Bezug auf deren Einzelbestandteile analysiert. Diese werden in Oxygenatoren, venöse Reservoire und Schlauchsysteme unterteilt und können Tabelle 7 - 9 entnommen werden. Hinsichtlich der Oxygenatoren und den Schlauchsystemen wurde kein statistisch relevanter Zusammenhang für deren Verwendung und der Entstehung von POD ermittelt.

Tabelle 7: Verwendete Oxygenatoren während kardiochirurgischer Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe jeweils der Anzahl und Anteil in Prozent von Delir und kein Delir der jeweiligen Kategorie, Odds-Ratio mit Euroset Skipper als Vergleichsgruppe mit Konfidenzintervall: 95% (2,5%; 97,5%); NA = nicht verfügbar.

Oxygenator	Gesamt (n=3163)	kein Delir (n=2858)	Delir (n=305)	Odds-ratio mit CI: 95%	p-Wert
Euroset Skipper	26	23 (88,5%)	3 (11,5%)	1	NA
Hilite 7000	163	139 (85,3%)	24 (14,7%)	1,04 (0,36; 3,88)	0,944
Maquet Quadrox	1033	878 (85,0%)	155 (15,0%)	1,03 (0,39; 3,63)	0,955
Medtronic Fusion	249	197 (79,1%)	52 (20,9%)	1,56 (0,57; 5,62)	0,416
Paragon	4	4 (100%)	0 (0%)	1,28 (0,04; 12,26)	0,852
Sorin Inspire	1423	1233 (86,6%)	190 (13,4%)	0,90 (0,34; 3,16)	0,850
Sorin Synthesis	29	26 (89,7%)	3 (10,3%)	0,89 (0,18; 4,35)	0,883
Terumo Capiox	234	205 (87,6%)	29 (12,4%)	0,85 (0,30; 3,13)	0,784
NA	2	2 (100%)	0 (0%)	NA	NA

Tabelle 8: Verwendete Schlauchsysteme während kardiochirurgischer Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe jeweils der Anzahl und Anteil in Prozent von Delir und kein Delir der jeweiligen Kategorie, Odds-Ratio mit Dideco als Vergleichsgruppe mit Konfidenzintervall: 95% (2,5%; 97,5%); NA = nicht verfügbar.

Schlauchsystem	Gesamt (n=3163)	Kein Delir (n = 2707)	Delir (n = 456)	Odds-Ratio mit CI: 95%	p-Wert
Dideco	671	584 (87,0%)	87 (13,0%)	1	NA
Eurosets	538	449 (83,5%)	89 (16,5%)	1,33 (0,97; 1,83)	0,081
HMT	778	652 (83,8%)	126 (16,2%)	1,30 (0,97; 1,75)	0,084
LivaNova	87	69 (79,3%)	18 (20,7%)	1,76 (0,97; 3,05)	0,061
Maquet	728	646 (88,7%)	82 (11,3%)	0,85 (0,62; 1,18)	0,331
Medos	158	134 (84,8%)	24 (15,2%)	1,21 (0,73; 1,94)	0,459
Medtronic	40	33 (82,5%)	7 (17,5%)	1,45 (0,57; 3,21)	0,413
Sorin	77	67 (87,0%)	10 (13,0%)	1,01 (0,47; 1,97)	0,969

Eine signifikante Korrelation zeigte sich jedoch bezüglich des venösen Reservoirs „Maquet VHK 7100“ (p = 0,0322) und dem „Sorin D744“ (p = 0,0038). Dieser Zusammenhang wurde in der univariaten Analyse gezeigt, spiegelte sich jedoch nicht in den GLM wider. Die Verwendung der jeweiligen HLM-Komponenten ist von den verwendeten HLM-Sets und deren Kompatibilität zueinander abhängig. Demnach können die verschiedenen Komponenten nicht beliebig miteinander kombiniert werden. In Abbildung 11 findet sich der zeitliche Verlauf der Verwendung der venösen Reservoire zwischen 2014 und 2019. Vor allem „Euroset Admiral“ und „Sorin D744“ nehmen in ihrer Verwendung zu. „Sorin Synthesis R“ und „Maquet VHK 7110“ hingegen verzeichnen einen Rückgang in ihrer Verwendung.

Tabelle 9: Verwendetes venöses Reservoir während kardiochirurgischer Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe jeweils der Anzahl und des Anteils in Prozent von Delir und kein Delir der jeweiligen Kategorie, Odds-Ratio mit Euroset Admicard 3200 als Vergleichsgruppe mit Konfidenzintervall: 95% (2,5%; 97,5%); NA = nicht verfügbar.

Venöses Reservoir	Gesamt (n=3163)	Kein Delir (n = 2707)	Delir (n = 456)	Odds-Ratio mit CI: 95%	p-Wert
Euroset Admicard 3200	87	68 (78,2%)	19 (21,8%)	1,0	NA
Euroset Admiral	478	407 (85,1%)	71 (14,9%)	0,62 (0,36; 1,12)	0,113
Euroset Horizon	17	15 (88,2%)	2 (11,8%)	0,51 (0,07; 2,05)	0,374
LivaNova Inspire	16	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0,54 (0,07; 2,22)	0,429
Maquet VHK 7100	473	413 (87,3%)	60 (12,7%)	0,52 (0,29; 0,94)	**0,032**
Medos Reservoir	144	125 (86,8%)	19 (13,2%)	0,55 (0,27; 1,11)	0,094
Sorin Synthesis R	650	583 (89,7%)	67 (10,3%)	0,41 (0,43; 1,27)	**0,004**
Sorin D744	1089	905 (83,1%)	184 (16,9%)	0,72 (0,24; 0,74)	0,248
NA	209	177 (84,7%)	32 (15,3%)	NA	NA

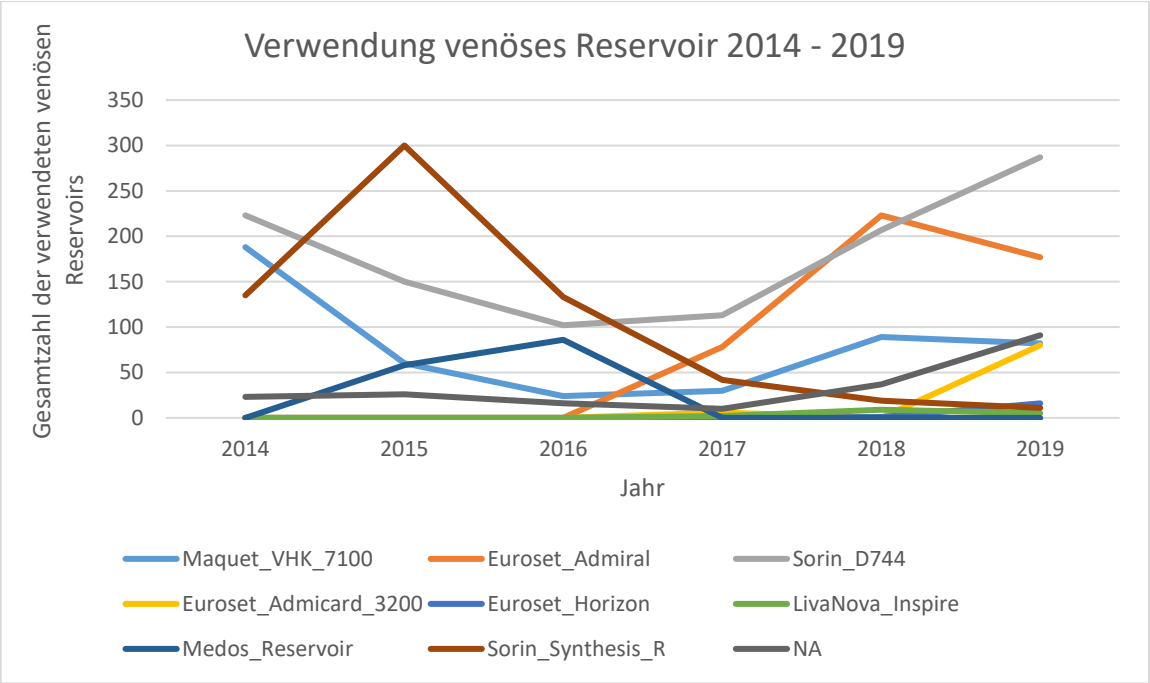

Abbildung 12: Zeitliche Aufschlüsselung der verwendeten Oxygenatoren in kardiochirurgischen Operationen (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019).

3.3.2.1.3 Kardioplegie

Als Kardioplegien wurden die kardioplege Lösung nach Calafiore und die HTK-Lösung nach Bretschneiderlösung verwendet. Von den 1591 Patienten, welche die Bretschneiderlösung erhielten, entwickelten 255 Patienten (16,0%) ein POD. Von den 1516 Patienten der Calafiore-Gruppe entwickelten 191 Patienten 12,6% ein POD. Als Vergleichspunkt für die univariate Analyse wurde die Bretschneiderlösung verwendet. Hier zeigt sich mit einer Odds-Ratio von 0,755 (CI: 0,616 bis 0,924) ein protektiver Faktor der Calafiore-Kardioplegie im Vergleich zur Bretschneider-Lösung hinsichtlich der Entstehung für POD ($p = 0,006$) (Tabelle 10). Betrachtet man die zeitliche Aufschlüsselung der Verwendung beider Kardioplegien, erweisen sich diese weitgehend deckungsgleich hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufs (Abbildung 13). In den GLM errechnete sich die Kardioplegie nicht als unabhängiger Einflussfaktor auf das POD.

Tabelle 10: Verwendete Kardioplegie in kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe jeweils der Anzahl und Anteil in Prozent von Delir und kein Delir der jeweiligen Kategorie, Odds-Ratio mit Calafiore als Vergleichsgruppe mit Konfidenzintervall: 95% (2,5%; 97,5%); NA = nicht verfügbar.

Kardioplegie	Gesamt (n=3163)	Kein Delir (n= 2707)	Delir (n= 456)	Odds-Ratio mit CI: 95%	p-Wert
Bretschneider	1591	1336 (84,0%)	255 (16,0%)	1	NA
Calafiore	1516	1325 (87,4%)	191 (12,6%)	0,755	**0,006**
NA	56	53 (94,6%)	3 (5,4%)	NA	NA

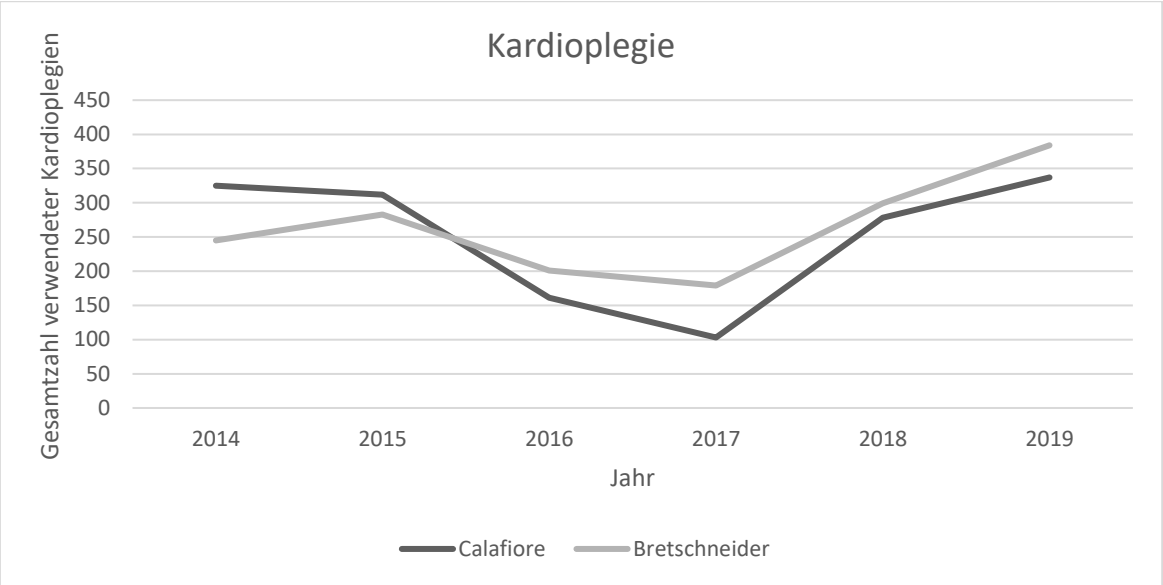

Abbildung 13: Zeitliche Aufschlüsselung der verwendeten Kardioplegien in kardiochirurgischen Operationen (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019).

3.3.2.2 Parameter der HLM

3.3.2.2.1 Blutfluss und EKZ-Zeiten

In der Gesamtpopulation lag die Gesamtdauer der EKZ im Median bei 116 min. Bei den Patienten mit POD zeigte die EKZ-Gesamtzeit (Median: 133,9 min (104,6 bis 170,3 min)) statistisch signifikant über der EKZ-Gesamtzeit der Patienten ohne Delir (Median: 113,7 min (92,2 bis 143,0 min)). Folglich fanden sich ebenfalls längere Ischämie- und Reperfusionszeiten, welche ebenfalls eine signifikante Korrelation aufwiesen (Tabelle 11). Auch die Summe des, während der EKZ geflossenen Gesamtblutvolumens, erwies sich bei den Delir-Patienten mit 601,6 l (473,1 bis 786,6 l) im Vergleich zu den Patienten ohne POD

mit 521,2 l (414,8 bis 655,7 l) signifikant höher (p < 0,0001) und wies mit einer Punktbiserialen Korrelation von 0,146 ein Risikofaktor für die Entstehung von POD auf. In den GLM errechnete sich aus den eben genannten Werten lediglich die Ischämiezeit als unabhängiger Risikofaktor. Mit einem Punktschätzer von 1,661 (CI: 1,384 bis 1,994) steigt die Chance an einem POD zu erkranken pro Stunde Ischämiezeit um den Faktor 1,661.

Tabelle 11: Blutfluss und Zeiten der EKZ während kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Blutfluss gesamt in Litern, EKZ-Zeit in Minuten, Ischämiezeit in Minuten, Reperfusionszeit in Minuten, Angabe der Messwerte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil), Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation; EKZ = Extrakorporale Zirkulation.

Blutfluss und Zeiten der EKZ	Kein Delir (n=2707)	Delir (n= 456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
EKZ-Blutfluss gesamt (l)	521,2 (414,8; 655,7)	601,6 (473,1; 786,6)	0,146	**< 0,0001**
EKZ-Zeit (min)	113,7 (92,2; 143,0)	133,9 (104,6; 170,3)	0,127	**< 0,0001**
Ischämiezeit (min)	66,5 (51,9; 86,7)	77,9 (58,5; 104,4)	0,128	**< 0,0001**
Reperfusionszeit (min)	32,5 (24,9; 41,9)	38,0 (28,9; 48,4)	0,106	**< 0,0001**

Im Weiteren wurden die HLM-Parameter in Wertintervalle zusammengefasst, zeitlich aufgeschlüsselt und analysiert. Zunächst wurde der Volumenstrom des Blutes durch die HLM unabhängig vom Sollfluss des jeweiligen Patienten analysiert. Dieser wird in l/min angegeben. Bei den Delir-Patienten ergab der errechnete Median eine durchschnittliche Flussmenge von 4,63 l/min (4,28 bis 5,03 l/min) (Median des errechneten Sollfluss‘ der „Delir-Gruppe“: 4,67 l/min), während die Patienten ohne Delir mit 4,66 l/min (4,27 bis 5,03 l/min) nicht signifikant (p = 0,897) darüber lagen (Median des errechneten Sollfluss‘ der „Kein-Delir-Gruppe“: 4,70 l/min).

Bei den Extremwerten des Blutvolumenstroms zeigte sich, dass die Patienten mit POD signifikant niedrigere Minimalwerte besaßen. Dies galt sowohl bei den Absolutwerten als auch bei den kontinuierlichen Werten, bei welchen der Flussbereich für mindestens 140 Sekunden gehalten werden musste (Tabelle 12). Die kontinuierlichen Minimalwerte erbrachten mit einer Punktbiserialen Korrelation von -0,118 ein höheres Risiko, im

Vergleich zu den absoluten Minimalwerten (Punktbiseriale Korrelation: -0,074) für die Entstehung von Delir. Für das Verständnis der Vorzeichen der Punktbiserialen Korrelation ist hier auf die doppelte Verneinung Rücksicht zu nehmen. Für jeden Liter, um welchen die niedrigste Flussrate erhöht wird, sinkt das Risiko für die Entstehung von Delir um den angegebenen Faktor. Somit ergibt sich eine Risikokonstellation für niedrige HLM-Volumenströme und der Entstehung von postoperativem Delir.

Bei den maximalen Flusswerten zeigte sich für die kontinuierlichen Werte von 140 Sekunden, nicht jedoch für die höchste absolute Flussrate eine signifikante Korrelation hinsichtlich der Entstehung von POD.

In den GLM können die minimalen Flusswerte absolut (Punktschätzer: 0,942 (CI: 0,813 bis 1,091)) und kontinuierlich (Punktschätzer: 0,830 (CI: 0,739 bis 0,932)) als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von POD gedeutet werden. Diese erweist sich als statistisch signifikanter Einflussfaktor.

Tabelle 12: Blutflussraten der Herz-Lungen-Maschinen während kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Blutflussrate: Flussrate in Litern/Minute, Angabe der Messwerte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil), Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation; HLM = Herz-Lungen-Maschine.

HLM-Blutflussrate	Kein Delir (n=2707)	Delir (n= 456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
Mediane Flussrate (l/min)	4,66 (4,27; 5,03)	4,63 (4,28; 5,03)	-0,002	0,897
Niedrigste absolute Flussrate (l/min)	1,03 (0,22; 1,59)	0,72 (0,13; 1,38)	-0,074	**< 0,0001**
Niedrigste Flussrate für mindestens 140 Sekunden (l/min)	2,97 (2,08; 3,54)	2,56 (1,60; 3,27)	-0,118	**< 0,0001**
Höchste absolute Flussrate (l/min)	5,52 (5,12; 5,96)	5,57 (5,12; 6,00)	0,025	0,167
Höchste Flussrate für mindestens 140 s (l/min)	5,43 (5,06; 5,81)	5,47 (5,03; 5,90)	0,035	**0,048**

Betrachtet man die Zeitspanne der EKZ, in welcher sich die Patienten in den definierten Flussbereichen aufhielten (Abbildung 13), lässt sich prima Vista erkennen, dass die Patienten mit Delir in allen Werte-Intervallen eine längere Verweildauer aufwiesen als die

Patienten ohne POD. Dies spiegelt sich auch in den insgesamt längeren EKZ-Zeiten der Delir-Patienten wider. Einen statistisch signifikant längeren Aufenthalt und somit eine Korrelation zu POD, zeigt sich in der univariaten Analyse für die Volumenströme: „< 1,5 L/min“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,07), „1,5 – 3 L/min“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,06), „4,5 – 6 L/min“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,07), „> 6 L/min“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,07). In der multiplen Regression entfällt diese Signifikanz jedoch wieder. Zur besseren Übersicht wurde die Zeit in Sekunden logarithmisch aufgetragen (Abbildung 14).

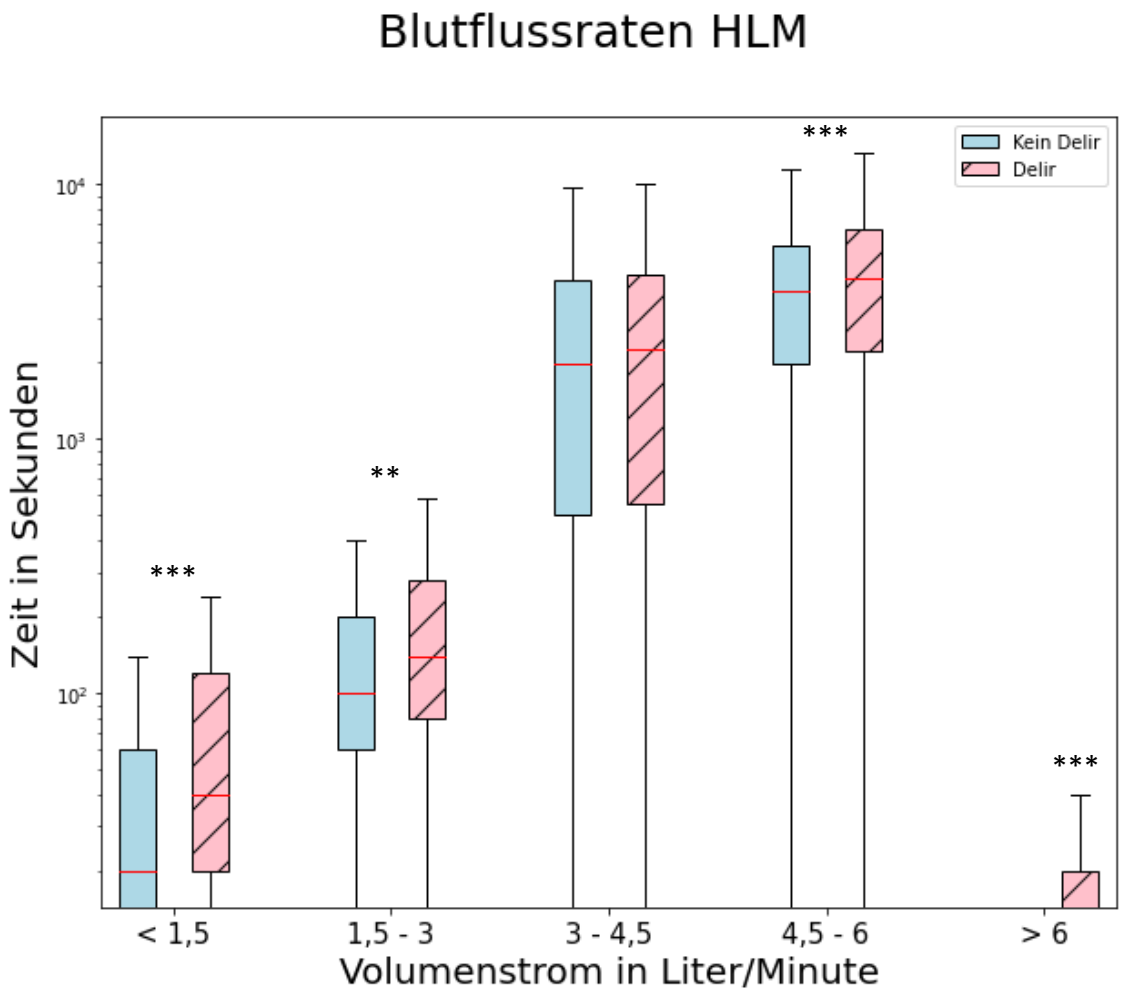

Abbildung 14: Absolute Blutflussrate der Herz-Lungen-Maschine während kardiochirurgischen Operationen; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). Angabe der Zeit in Sekunden (logarithmisch aufgetragen); HLM = Herz-Lungen-Maschine; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Die Ergebnisse der univariaten Analyse der längsten kontinuierlichen Werte entsprechen hinsichtlich des Vorhandenseins einer statistischen Korrelation denen der absoluten Werte.

Eine hohe Signifikanz weisen die Volumenstromwerte in den Extrembereichen „< 1,5 L/min“ und „> 6 L/min“ auf. Im Flussbereich „< 1,5 L/min“ erweist sich der p-Wert der absoluten und kontinuierlichen Werte signifikant (< 0,001). Für die absoluten Werte beträgt der Median bei den Patienten ohne Delir 20 Sekunden (0 bis 60), während er bei den Patienten mit POD für die absoluten Werte 40 Sekunden (20 bis 120) beträgt (Punktbiseriale Korrelation: 0,073) (Abbildung 15). In dem kontinuierlichen Werteintervall ergab sich für die delirfreien Patienten 20 Sekunden (0 bis 20) und die Delir-Patienten 20 Sekunden (20 bis 60) (Punktbiseriale Korrelation: 0,077) ein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 15).

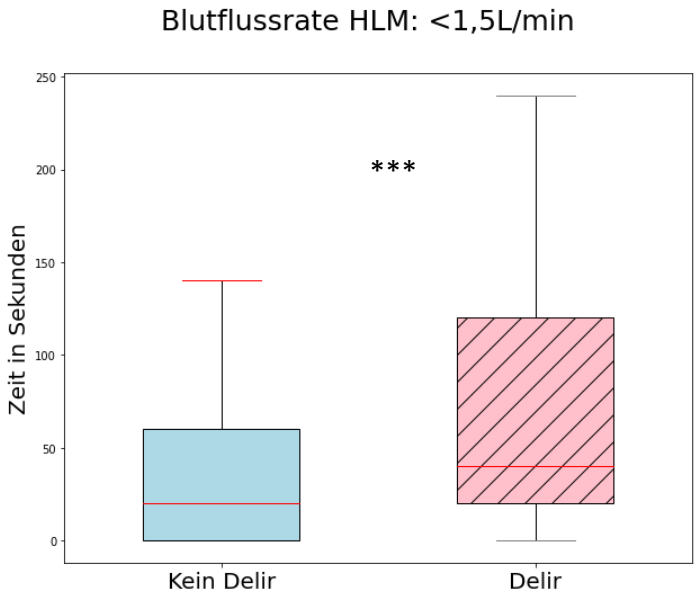

Abbildung 15: Absolute Blutflussrate der Herz-Lungen-Maschine (< 1,5 Liter pro Minute) während kardiochirurgischen Operationen; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). HLM = Herz-Lungen-Maschine; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

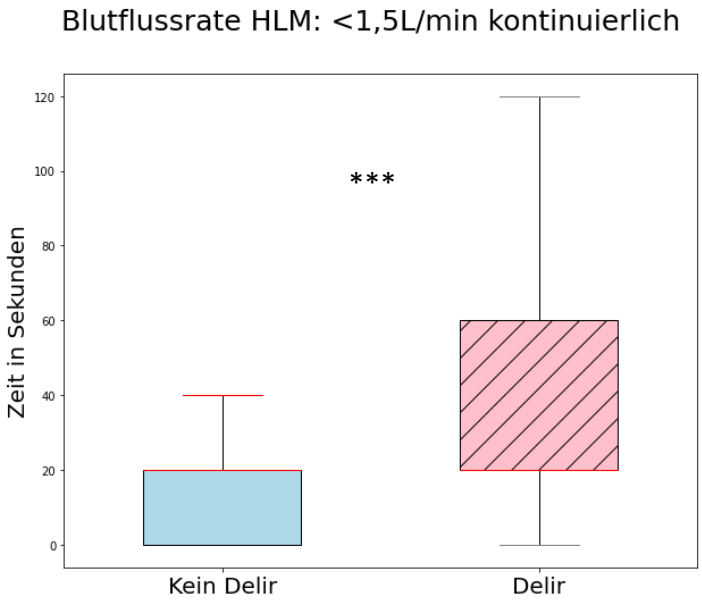

Abbildung 16: Längste kontinuierlicher Blutflussrate der Herz-Lungen-Maschine (< 1,5 Liter pro Minute) während kardiochirurgischen Operationen; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). HLM = Herz-Lungen-Maschine; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Als Versuch den Faktor EKZ-Dauer als möglichen Confounder zu eliminieren, wurden die absoluten Zeitwerte der Flussbereiche durch die Gesamtdauer der EKZ dividiert, sodass der Anteil des Werteintervalls in Bezug auf die EKZ-Gesamtdauer wiedergegeben wird. Hierbei zeigte sich, dass sich die Delir-Patienten relativ in Hinblick auf die Gesamt EKZ-Zeit signifikant länger in den Flussbereichen „< 1,5 L/min“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,075; p < 0,001) und „> 6 L/min“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,041; p=0,02) aufhielten (Abbildung 17). Die Patienten ohne Delir hielten sich anteilsmäßig länger in den Bereichen „3 – 4,5 L/min“ und „4,5 – 6 L/min“ auf, jedoch ohne statistische Signifikanz. Zusätzlich zeigt sich hier für die Werte nahe der Sollflüsse „3 – 4,5 L/min“ und „4,5 – 6 L/min“ eine Umkehrung des Vorzeichens der Punktbiseriale Korrelation, ohne sich jedoch statistisch signifikant zu erweisen. Für den zeitlichen Anteil der Gesamt-EKZ wurde ebenfalls aus Gründen der Übersicht die Y-Achse logarithmisch dargestellt. Betrachtet man also die HLM-Blutflussraten unter Berücksichtigung der EKZ-Gesamtzeit, fällt auf, dass sich die „Delir-Gruppe“ im Verhältnis länger in den Extremwerten aufhielten. Besonders für die niedrigen Blutflussraten „< 1,5 L/min“ ergibt sich eine hohe Signifikanz mit p < 0,0001. Diese fand sich jedoch nicht in den GLM wieder.

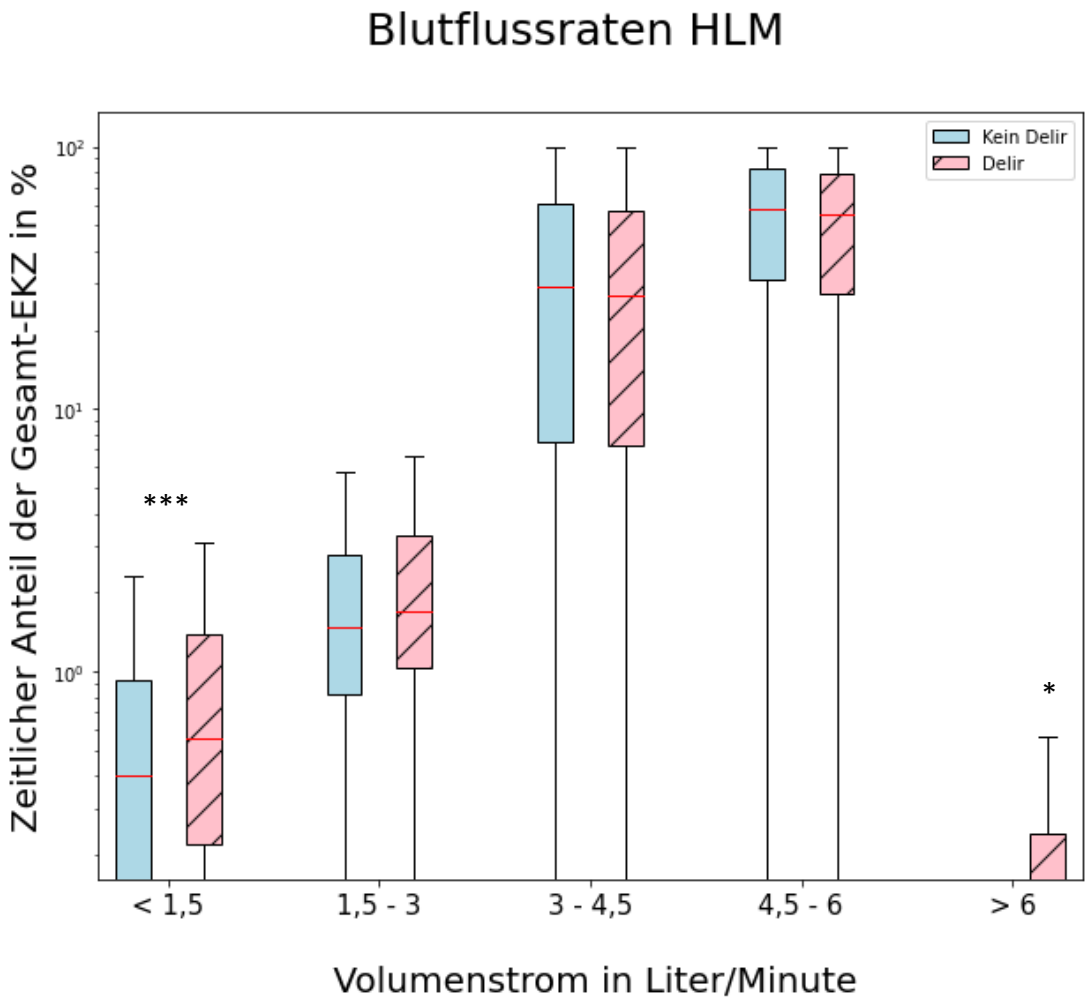

Abbildung 17: Absolute Blutflussrate der Herz-Lungen-Maschine während kardiochirurgischen Operationen; Anteil der Wertintervalle an Gesamt-EKZ in Prozent im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir; (Universitätsklinikum 2014-2019). Angabe des zeitlichen Anteils der Gesamt-EKZ in % (logarithmisch aufgetragen); HLM = Herz-Lungen-Maschine, EKZ = Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Um die Flussraten der HLM auch Patientenadaptiert zu untersuchen, wurde der gemessene Blutfluss ins Verhältnis zum jeweiligen Sollfluss der Patienten gesetzt. Dabei unterschieden sich die Mediane der beiden Patientengruppen nicht signifikant voneinander. Wie auch schon bei den Sollfluss-unabhängigen Blutflusswerten, zeigten die Extremwerte eine signifikante Korrelation hinsichtlich der Entstehung von Delir (Tabelle 13). Es fand sich eine Zunahme der Signifikanz und Punktbiserialen Korrelation von den absoluten Werten zu den Werten mit Mindestdauer, welche für mindestens 140 Sekunden bestehen mussten. Zudem fällt auf, dass die Sollflussabweichungen höhere Beträge für die Abweichungen nach unten zeigten. Dies bestätigt die Beobachtung aus der statistischen Analyse der Sollfluss-unabhängigen Werte, dass sich Patienten der „Delir-Gruppe“ für einen längeren Teil der EKZ in den Extremwertbereichen aufhielten.

Tabelle 13: Abweichung der Blutflussrate der Herz-Lungen-Maschinen während kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe der Abweichung des Volumenstroms der HLM vom Patientenspezifischen Sollfluss: Abweichung des Volumenstroms in %, Angabe der Werte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil), Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation; HLM = Herz-Lungen-Maschine.

HLM-Blutflussrate: Divergenz zum Patientenspezifischen Sollfluss	Kein Delir (n=2707)	Delir (n= 456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
Mediane Flussratenabweichung (%)	-0,41 (-8,13; 4,54)	0 (-6,59; 6,10)	0,022	0,225
Niedrigste absolute Flussratenabweichung (%)	-78,28 (-95,26; -6,22)	-84,36 (-97,49; -70,15)	-0,066	**0,0002**
Niedrigste Flussrate für mindestens 140 s Flussratenabweichung (%)	-35,44 (-53,97; -4,25)	-43,88 (-65,27; -27,97)	-0,103	**< 0,0001**
Höchste absolute Flussrate Flussratenabweichung (%)	16,408 (9,07; 26,07)	18,76 (10,53; 29,37)	0,040	**0,025**
Höchste Flussrate für mindestens 140 s Flussratenabweichung (%)	14,04 (6,69; 22,92)	16,12 (8,80; 26,02)	0,048	**0,007**

Für den absoluten Flussbereich „< 50% des Sollflusses“ wies die „Delir-Gruppe“ eine mediane Dauer von 120 Sekunden auf. Für die Patienten ohne Delir zeigte sich hier eine mediane Dauer von 80 Sekunden (Punktbiseriale Korrelation: 0,074; $p < 0,001$) (Abbildung 18). Bei einem medianen Sollfluss der Delir-Patienten von 4,62 l/min, würde „< 50% des Sollflusses“ einen Blutvolumenstrom von 2,31 l/min ergeben. Bei Patienten ohne POD entspräche dies 2,33 l/min mit einem medianen Sollfluss von 4,66 l/min. Bei der Betrachtung der längsten kontinuierlichen Blutflussrate für das Werteintervall: „< 50% des Sollflusses“ fand sich ebenfalls eine signifikante Korrelation. Der Median ergab für beide Gruppen 40 Sekunden, jedoch erwies sich die Quartilenspanne der Delir Gruppe größer („Kein-Delir-Gruppe“: 40 (20; 100); „Delir-Gruppe“: 40 (20; 165)) (Abbildung 19).

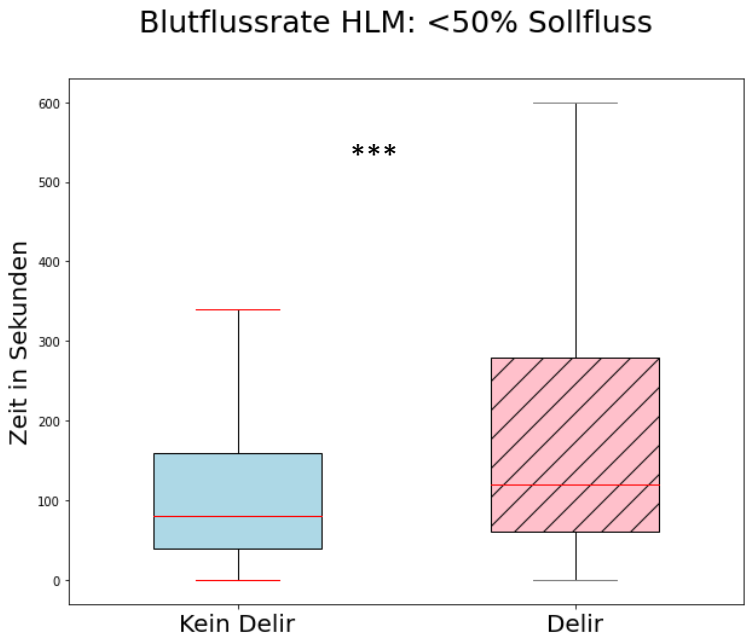

Abbildung 18: Abweichung der absoluten Blutflussrate der HLM (< 50% des errechneten Sollfluss) während kardiochirurgischen Operationen; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). HLM = Herz-Lungen-Maschine; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

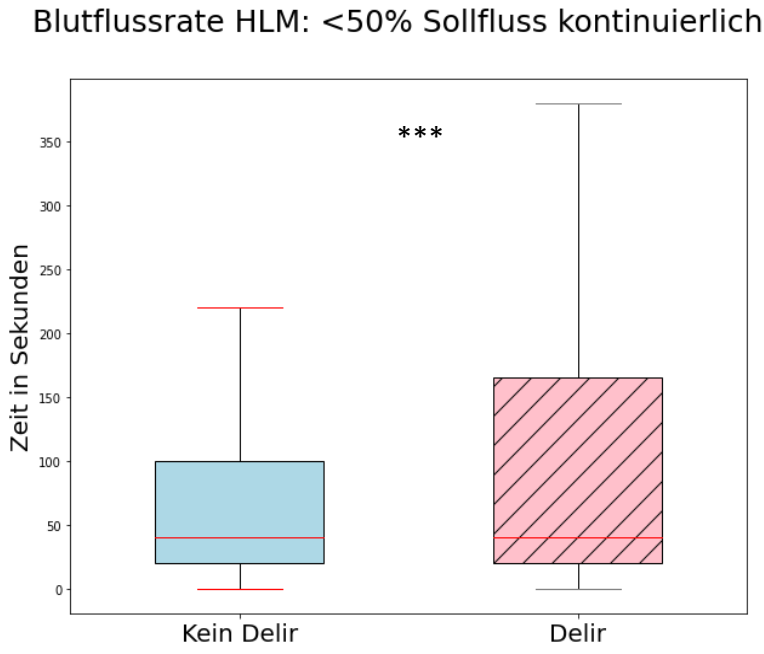

Abbildung 19: Längste kontinuierliche Abweichung der Blutflussrate der HLM (< 50% des errechneten Sollfluss) während kardiochirurgischen Operationen; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). HLM = Herz-Lungen-Maschine; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Die GLM ergaben für die Flussbereiche der Extremwerte: „< 50% des Sollflusses kontinuierlich“ (Punktschätzer: 0,869 (CI: 0,493 bis 1,530)) und „> 30% des Sollflusses kontinuierlich“ (Punktschätzer: 2,508 (CI: 1,375 bis 4,574)) einen statistischen Zusammen für die Entstehung von POD. Während das Werteintervall „< 50% des Sollflusses“ in der univariaten Analyse das Risiko für die Entstehung eines PODs erhöht, ist für die GLM zu erwähnen, dass hier mit einem Punktschätzer von 0,493 bis 1,530 ein sehr breites Konfidenzintervall vorliegt. Aus diesem Grund kann in den GLM nicht eindeutig zwischen protektiven Faktor und Risikofaktor unterschieden werden. Zudem entfiel für diesen Wertebereich die statistische Signifikanz in den GLM.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass in Bezug auf den Volumenstrom bei Delir-Patienten eine größere Werteamplitude vorlag. Vor allem für diejenigen Extremwerte, welche weit vom errechneten Sollfluss entfernt lagen, ergibt sich eine Risiko-Korrelation für die Entstehung von postoperativem Delir. Dabei erwiesen sich sowohl die Abweichungen vom Sollfluss nach oben als auch nach unten als Risikofaktor für die Entstehung von POD.

3.3.2.2.2 Blut- und HLM-System-Druckwerte

Die Messung des Blutdrucks wurde an drei Positionen vorgenommen. Innerhalb der HLM wurde der Blutdruck im Schlauchsystem vor und nach dem Oxygenator gemessen. Zusätzlich wurde der MAP im Patientenkreislauf über eine arterielle Blutdruckmessung, meist Arteria radialis links, bestimmt. Zunächst werden hier die Drücke im Körperkreislauf des Patienten betrachtet. Der mediane arterielle MAP betrug im Patientenkreislauf mit und ohne Delir 52 mmHg („Kein-Delir-Gruppe“: 48,00 bis 58,00 mmHg; „Delir-Gruppe“: 48,00 bis 57,25 mmHg). Die Extremwerte der Blutdrücke im Patientenkreislauf wiesen, mit Ausnahme des absoluten Minimums, in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation für die Entstehung von POD auf (Tabelle 14). Dies war jedoch lediglich in der univariaten Analyse zu beobachten und spiegelte sich nicht in den GLM wider.

Tabelle 14: Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) während kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe der Blutdrücke als MAP in mmHg; Angabe der Messwerte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil). Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation.

Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) Patientenkreislauf	Kein Delir (n= 2707)	Delir (n= 456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
Medianer Blutdruck in mmHg	52,00 (48,00; 58,00)	52,00 (48,00; 57,25)	-0,027	0,13
Niedrigster Blutdruck absolut in mmHg	27,00 (22,00; 32,00)	26,00 (21,00; 32,00)	-0,034	0,069
Niedrigster Blutdruck in mmHg für mindestens 140 s	36,43 (32,29; 39,86)	35,86 (31,43; 39,15)	-0,042	**0,02**
Höchster Blutdruck absolut in mmHg	82,00 (75,00; 92,00)	83,00 (75,25; 94,00)	0,062	**< 0,001**
Höchster Blutdruck in mmHg für mindestens 140 s	74,00 (67,29; 83,00)	76,14 (68,57; 84,29)	0,070	**< 0,001**

Betrachtet man die Perfusionsdauer innerhalb bestimmter Druckbereiche, zeigte sich eine statistische Signifikanz für die Absolutwerte in den Blutdruckintervallen „< 40 mmHg“, „40 – 60 mmHg“ und „60 – 80 mmHg“ (Abbildung 21). In der „Delir-Gruppe“ wurde in den niedrigen Druckbereichen von „< 40 mmHg“ ein Median von 480 s (180 bis 1080 s) gegenüber den Patienten ohne Delir mit 360 s (140 bis 840 s) gemessen (Punktbiseriale Korrelation: 0,063; $p < 0,001$). Ebenso gilt dies für das Intervall „40 – 60 mmHg“ mit 4900 s (3475 bis 6645 s) bei „Delir“ gegenüber 4300 s (2960 bis 5720 s) bei „Kein-Delir-Gruppe“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,11; $p < 0,001$). Die kontinuierlichen Werte erbrachten für die Wertintervalle „< 40 mmHg“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,060; $p < 0,001$) und „40 – 60 mmHg“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,054; $p < 0,001$) ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Für den Wertebereich „60 – 80 mmHg“ entfiel dieser. In den GLM konnten weder Extremwerte noch Werteintervalle des Patienten-Blutdrucks als unabhängiger Risikofaktor errechnet werden.

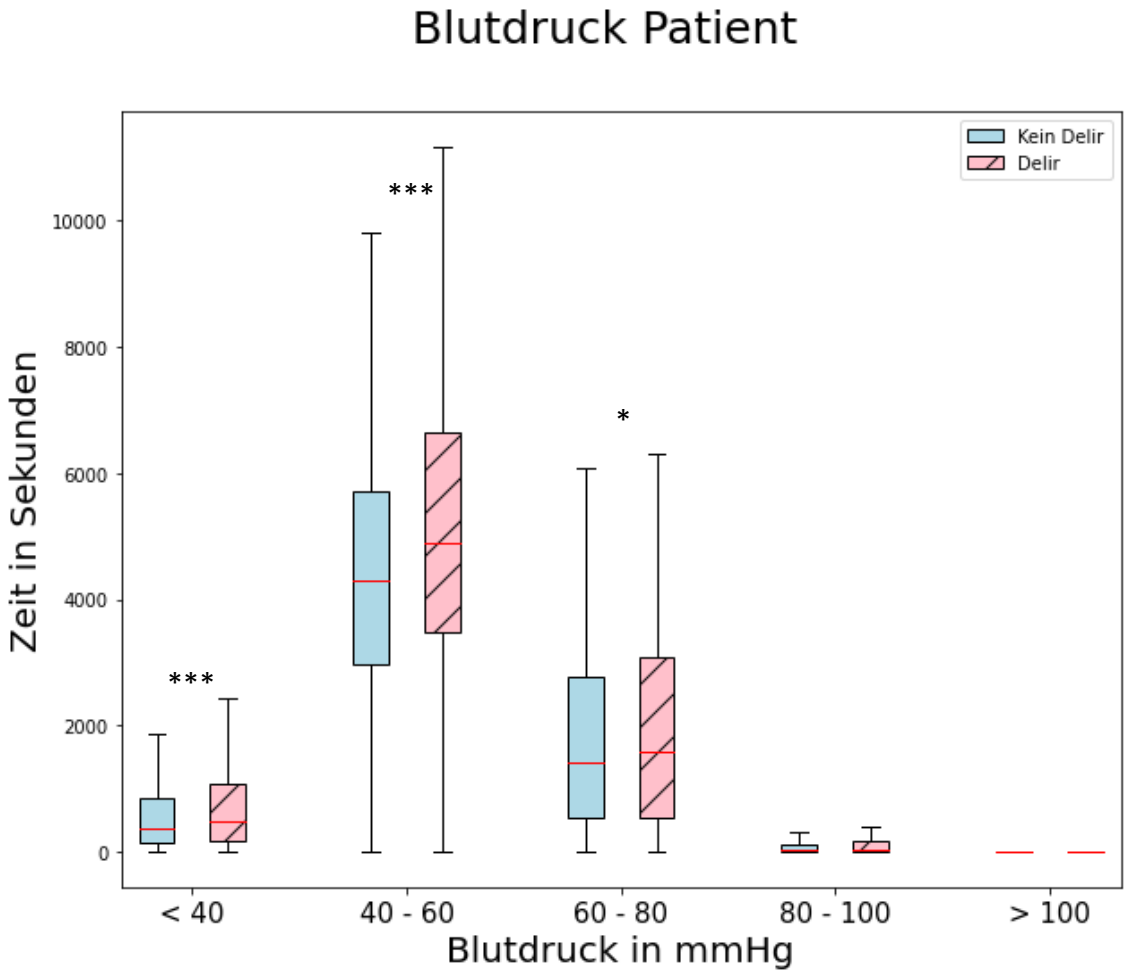

Abbildung 20: Intraoperativer Blutdruck kardiochirurgischer Patienten (mittlerer arterieller Blutdruck) in mmHg; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001)

Nachdem die Dauer der einzelnen Druckintervalle in Korrelation zur Gesamt-EKZ-Dauer gesetzt wurde, zeigte sich, dass sich die Patienten mit POD prozentual länger im Werteintervall „< 40 mmHg“ („Kein-Delir-Gruppe“: 5,5%; „Delir-Gruppe“: 6,1%; p=0,044) aufhielten, während sich Patienten ohne POD länger in dem Blutdruckintervall „40 – 60 mmHg“ („Kein-Delir-Gruppe“: 65,4%; „Delir-Gruppe“: 65,1%; p=0,55) aufhielten (Abbildung 22). Letzteres jedoch ohne statistische Signifikanz.

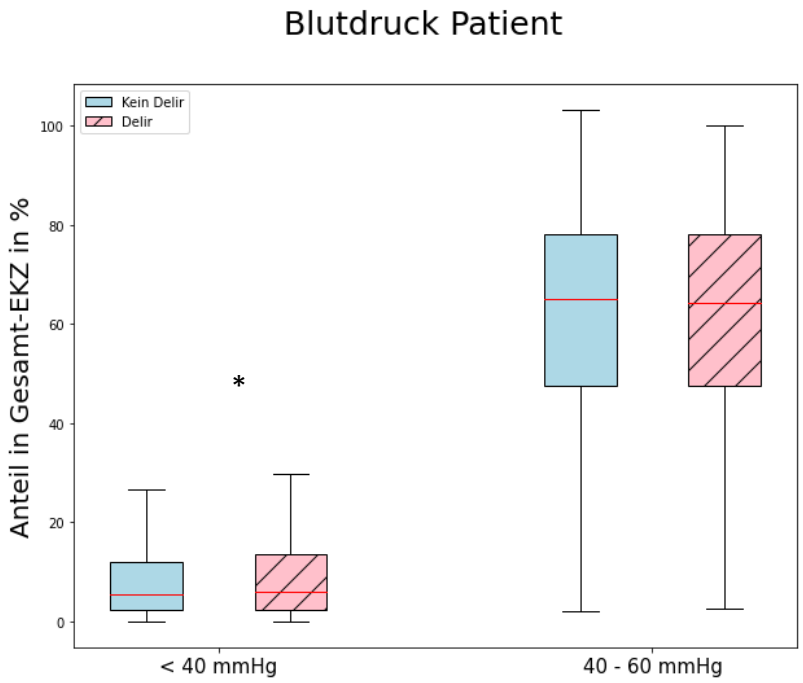

Abbildung 21: Intraoperativer Blutdruck kardiochirurgischer Patienten (mittlerer arterieller Blutdruck) < 40 mmHg und 40 – 60 mmHg; Zeitlicher Anteil der Gesamt-EKZ in Prozent im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). EKZ= Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Der intramaschinelle Blutdruck vor Patienteneintritt ergab bei Patienten ohne Delir im Median ein Druck von 191 mmHg (171 bis 214 mmHg). Im Vergleich zur „Delir-Gruppe“, welche im Median bei 192 mmHg (171 bis 214 mmHg) lagen, ergab sich hier kein signifikanter Unterschied. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch für die Extremwerte der Blutdrücke. Hier erwiesen sich die minimalen Drücke der „Delir-Gruppe“ im Median niedriger bei den absoluten Werten („Delir-Gruppe“: 78 mmHg (57 bis 100 mmHg); „Kein-Delir-Gruppe“: 85 mmHg (63 bis 107 mmHg); Punktbiseriale Korrelation: -0,064; $p < 0,001$) sowie bei den Minimalwerten mit einer Mindestdauer von 140 Sekunden („Delir-Gruppe“: 129 mmHg; „Kein-Delir-Gruppe“: 139 mmHg; Punktbiseriale Korrelation: -0,079; $p < 0,001$). Ebenso erwiesen sich die maximalen Drücke im Median bei der „Delir-Gruppe“ höher als die der Patienten ohne POD. Dies betraf abermals sowohl die absoluten Werte („Delir-Gruppe“: 248 mmHg (219 bis 295 mmHg); „Kein-Delir-Gruppe“: 239 mmHg (213 bis 283 mmHg); Punktbiseriale Korrelation: 0,066; $p < 0,001$), als auch die Maximalwerte mit einer Mindestdauer von 140 Sekunden („Delir-Gruppe“: 234 mmHg (208 bis 269 mmHg); „Kein-Delir-Gruppe“: 228 mmHg (203 bis 263 mmHg); Punktbiseriale Korrelation: 0,038; $p = 0,03$) (Tabelle 15). Die Werte der minimalen und maximalen Blutdrücke ergaben in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation für die

Entstehung von POD. Hierbei fällt auf, dass der Patienten- und intramaschinelle Blutdruck vor Patienteneintritt, wie bereits der Volumenstrom der HLM, eine größere Werte-Amplitude in der „Delir-Gruppe“ aufweist. In den GLM konnten die Blutdruckwerte jedoch nicht als unabhängige Risikofaktoren gewertet werden.

Tabelle 15: Intramaschineller Blutdruck während kardiochirurgischen Operationen vor Eintritt in den Patientenkreislauf: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe des Blutdrucks in mmHg. Jeweils Median, 1. und 3. Quartil. Angabe der Messwerte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil), Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation.

Intramaschineller Blutdruck vor Eintritt in Patientenkreislauf	Kein Delir (n= 2707)	Delir (n= 456)	Punkt-biseriale Korrelation	p-Wert
Medianer Blutdruck in mmHg	191 (171; 214)	192 (171; 214)	0,021	0,24
Niedrigster Blutdruck absolut in mmHg	85 (63; 107)	78 (57; 100)	-0,064	**< 0,001**
Niedrigster Blutdruck in mmHg für mindestens 140 s	139 (119; 157)	129 (108; 148)	-0,078	**< 0,001**
Höchster Blutdruck absolut in mmHg	239 (213; 283)	248 (219; 295)	0,066	**< 0,001**
Höchster Blutdruck in mmHg für mindestens 140 s	228 (203; 263)	234 (208; 269)	0,038	**0,033**

Bei isolierter Betrachtung der einzelnen Werteintervalle des intramaschinellen Blutdrucks vor Patienteneintritt fand sich bei den Delir-Patienten in der univariaten Analyse für die absoluten Druckwerte signifikant längere Zeiten für die Werteintervalle „< 120 mmHg“, „120 bis 160 mmHg“, „160 bis 200 mmHg“, „200 bis 240 mmHg“ und „240 bis 280 mmHg“ (Abbildung 23). Bei den kontinuierlichen Werten wiesen lediglich die Werteintervalle „120 bis 160 mmHg“ und „200 bis 240 mmHg“ eine signifikant längere Verweildauer bei „Delir-Gruppe“ auf.

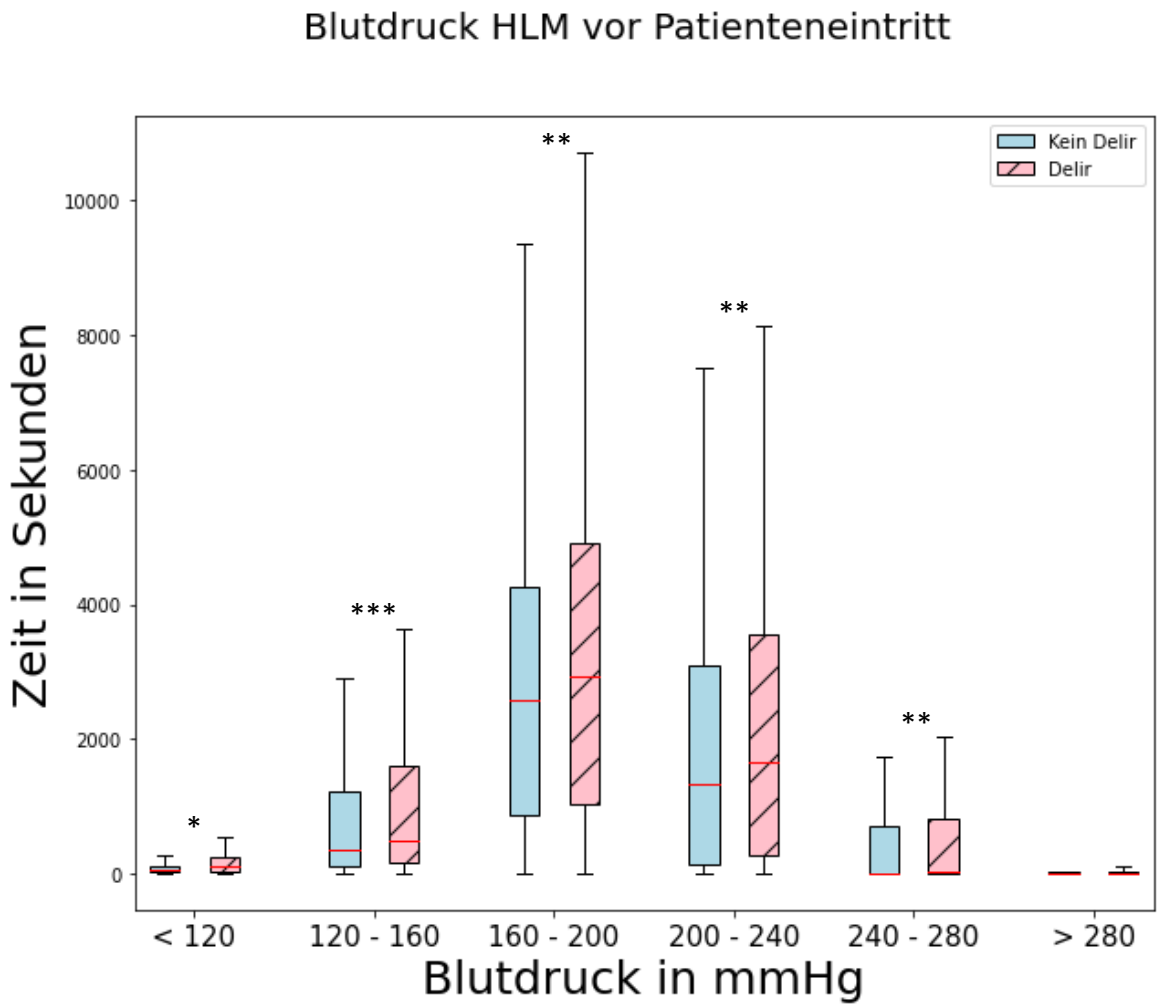

Abbildung 22: Intramaschineller Blutdruck während kardiochirurgischen Operationen vor Eintreten in den Patientenkreislauf; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). HLM = Herz-Lungen-Maschine; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Auch hier wurde die Verweildauer in Sekunden in Relation zur Gesamt-EKZ-Zeit berechnet (Abbildung 24). Dabei zeigte sich, dass die „Delir-Gruppe“ verhältnismäßig einen größeren Anteil der Gesamt-EKZ-Dauer in den niederen Druckintervallen „< 120 mmHg“ und „120 bis 160 mmHg“ aufwiesen, während sich die „Kein-Delir-Gruppe“ prozentual länger im gemäßigten Intervall „160 bis 200 mmHg“ aufhielten. In den höheren Druckintervallen „200 bis 240 mmHg“, „240 bis 280 mmHg“ sowie „> 280 mmHg“ besaßen wiederum die „Delir-Gruppe“ höhere Anteile. Diese Zusammenhänge erwies sich jedoch nicht als statistisch relevant.

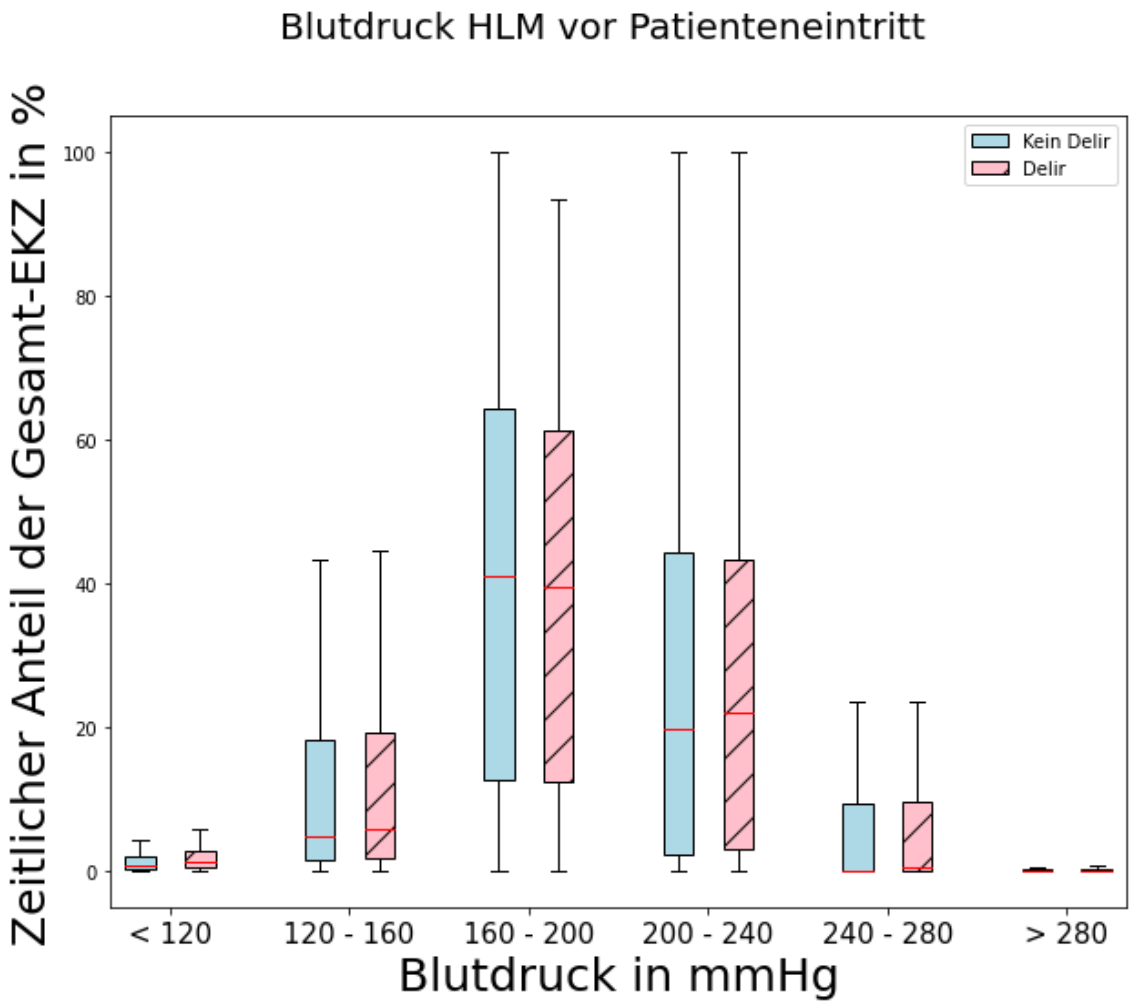

Abbildung 23: Intramaschineller Blutdruck während kardiochirurgischen Operationen vor Eintreten in den Patientenkreislauf; Zeitlicher Anteil der Gesamt-EKZ in Prozent im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). HLM = Herz-Lungen-Maschine, EKZ = Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Die intramaschinell gemessenen Blutdruckwerte vor Eintritt in den Patientenkreislauf hängen sowohl von dem verwendeten Schlauchsystem als auch von der Gefäßbeschaffenheit des Patienten ab. Die Druckwerte vor dem Oxygenator hingegen hängen ausschließlich vom Schlauchsystem und dem verwendeten Oxygenator ab. Da diese Drücke weder durch den Patienten beeinflusst noch auf diesen Einfluss nehmen, wird hier von einer ausführlichen Erläuterung im Ergebnisteil abgesehen. Die Ergebnisse sind jedoch mit statistischer Auswertung dem Anhang zu entnehmen (Anhang-Tabelle 4).

3.3.2.2.3 Blut pH

Hinsichtlich des Blut-pHs ergab sich in beiden Patientenpopulationen ein medianer pH von 7,39 („Keine-Delir-Gruppe“: 7,36 bis 7,41; „Delir-Gruppe“: 7,36 bis 7,42). Die Extremwerte ergaben für die „Delir-Gruppe“ einen minimalen pH (absolut) von 7,22 (7,04 bis 7,32), was sich um 0,1 höher erwies als in der „Kein-Delir-Gruppe“ mit einem minimalen pH (absolut) von 7,21 (6,98 bis 7,32) (Punktbiseriale Korrelation: 0,044; p = 0,046) (Tabelle 16). Dies suggeriert einen protektiven Effekt niedrigerer pH-Werte für die Entstehung von POD. Mit einer Punktbiserialen Korrelation von 0,044 fällt dieser Effekt zwar eher Gering aus, dennoch ist er in den GLM wiederzufinden. Hier zeigt sich ein niedriger pH-Wert mit einem Punktschätzer von 1,777 (CI: 1,096 bis 2,880) als signifikant protektiver Einfluss auf die Entstehung von POD. Für die restlichen Extremwerte konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Tabelle 86: Arterieller Blut-pH-Wert während kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe der Messwerte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil), Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation.

Arterieller Blut-pH-Wert	Kein Delir (n= 2707)	Delir (n= 456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
Medianer pH	7,39 (7,36; 7,41)	7,39 (7,36; 7,42)	0,013	0,473
Minimaler pH absolut	7,21 (6,98; 7,32)	7,22 (7,04; 7,32)	0,044	**0,0463**
Minimaler pH für mindestens 140 s	7,24 (7,05; 7,32)	7,24 (7,05; 7,314)	-0,011	0,558
Maximaler pH	7,51 (7,46; 7,59)	7,52 (7,47; 7,61)	0,0384	0,099
Maximaler pH für mindestens 140 s	7,49 (7,44; 7,56)	7,49 (7,45; 7,56)	0,0163	0,478

Die zeitliche Aufschlüsselung in Werteintervall-Fenster zeigte, dass sich die Delir-Patienten mit statistischer Signifikanz länger in dem Wertebereich „7,2 bis 7,4“ (Delir: 4320 s (1555 bis 6500 s); Kein Delir: 3640 s (1550 bis 5760 s); Punktbiseriale Korrelation: 0,073; p < 0,001) (Abbildung 25), dem Wertebereich „7,4 bis 7,6“ („Delir-Gruppe“: 2360 s (720 bis 4390 s); „Kein-Delir-Gruppe“: 2820 s (805 bis 5180 s); Punktbiseriale Korrelation: 0,073; p< 0,001) (Abbildung 26) und dem Intervall „pH: > 7,6“ (Delir: 300 s vs. kein Delir: 60 s; Punktbiseriale Korrelation: 0,050; p = 0,005) aufhielten (Abbildung 27). Bei den kontinuierlichen Intervallfenstern deckte sich diese Beobachtung mit den absoluten

Werten für diese drei Wertintervalle. Die Analyse der relativen Anteile der Wertintervalle zur Gesamt-EKZ erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

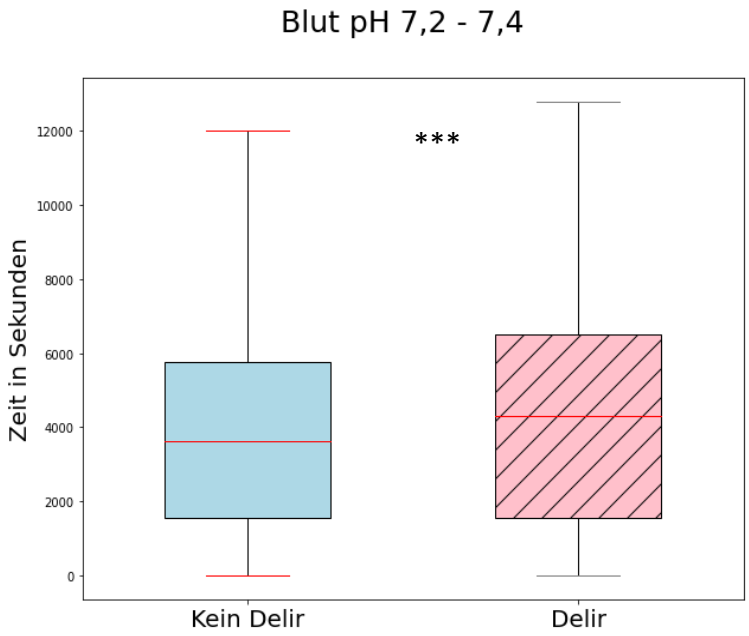

Abbildung 24: Arterieller Blut-pH-Wert während kardiochirurgischen Operationen (pH = 7,2 – 7,4); Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

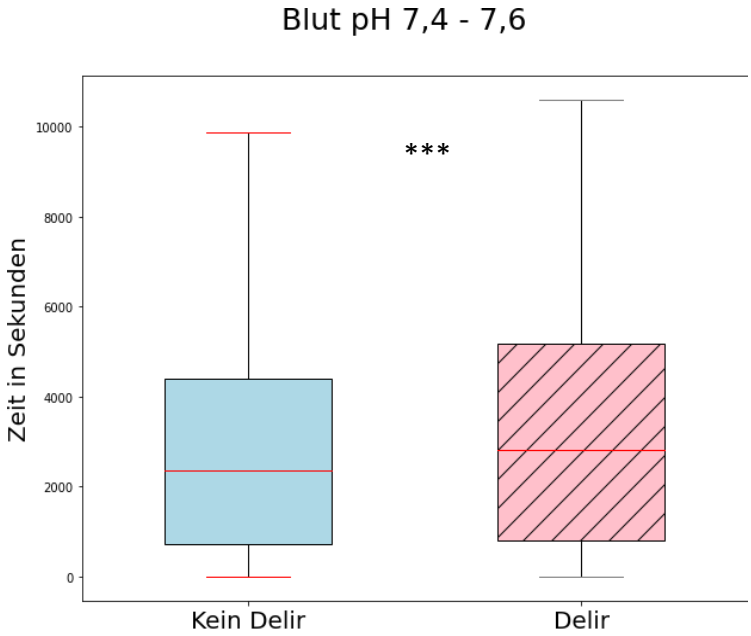

Abbildung 25: Arterieller Blut-pH-Wert während kardiochirurgischen Operationen (pH = 7,4 – 7,6); Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

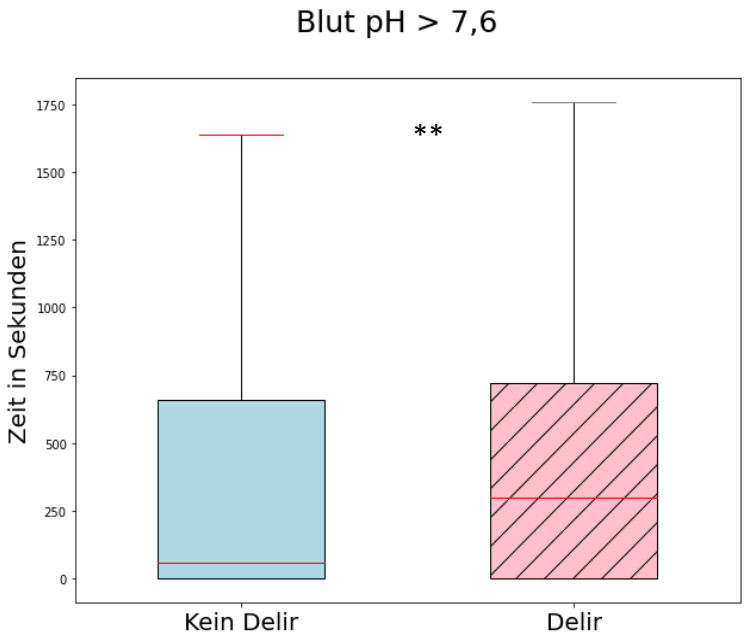

Abbildung 26: Arterieller Blut-pH-Wert während kardiochirurgischen Operationen (pH = pH > 7,6); Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Auftreten von postoperativem Delir gegenüber keinem postoperativen Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

3.3.2.2.4 Kohlenstoffdioxid- und Sauerstoffpartialdrücke

In Hinblick auf die CO_2-Partialdrücke, ergab sich mit einem Median von 38 mmHg für beide Gruppen kein relevanter Unterschied. Bei den Extremwerten wies lediglich der Minimalwert (für mindestens 140 Sekunden bestehend) einen signifikant niedrigeren Wert bei der „Delir-Gruppe“ auf („Kein-Delir-Gruppe“: 22 mmHg (0 bis 29 mmHg); „Delir-Gruppe“: 15 mmHg (0 bis 28 mmHg); Punktbiseriale Korrelation: -0,073; p-Wert: < 0,001) (Tabelle 17). Bei den Extremwerten fanden sich auch bei den maximalen pCO_2-Werten (für mindestens 140 Sekunden) niedrigere Werte in der „Delir-Gruppe“. Dieser Unterschied sowie die übrigen Werte erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant.

Tabelle 17: pCO_2 des arteriellen Patientenblutes während kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe der Partialdrücke in mmHg, Angabe der Messwerte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil), Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation.

pCO_2	Kein Delir (n= 2707)	Delir (n= 456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
Medianer pCO_2 in mmHg	38 (36; 40)	38 (35; 39)	-0,006	0,723
Minimaler pCO_2 in mmHg absolut	0 (0; 11)	0 (0; 9)	-0,023	0,191
Minimaler pCO_2 in mmHg für mindestens 140 s	22 (0; 29)	15 (0; 28)	-0,073	**< 0,001**
Maximaler pCO_2 in mmHg absolut	54 (44; 72)	54 (45; 72)	0,0017	0,926
Maximaler pCO_2 in mmHg für mindestens 140 s	38 (35; 41)	37 (34; 40)	-0,013	0,469

Der Vergleich der Intervalldauer der CO_2-Partialdrücke, ergab für die Gruppen „< 20 mmHg“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,064; p = 0,0003), „20 bis 30 mmHg“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,059; p = 0,0008), und „30 bis 40 mmHg“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,111; p < 0,0001) sowohl hinsichtlich der absoluten Zeitwerte als auch der längsten kontinuierlichen Zeit einen statistisch relevanten Unterschied (Abbildung 28). Hierbei konnte beobachtet werden, dass sich die Patienten der „Delir-Gruppe“ signifikant länger in diesen Werteintervallen aufhielten als die der „Kein-Delir-Gruppe“.

Ein Blick auf den relativen EKZ-Anteil der pCO_2 Druckintervalle ließ erkennen, dass auch hier die oben genannten Intervalle der „Delir-Gruppe“: „< 20 mmHg“, „20 bis 30 mmHg“ und „30 bis 40 mmHg“ einen höheren Anteil der Gesamt-EKZ einnehmen als die Vergleichswerte der „Kein-Delir-Gruppe“. Jedoch fand sich dabei kein statistisch relevanter Unterschied.

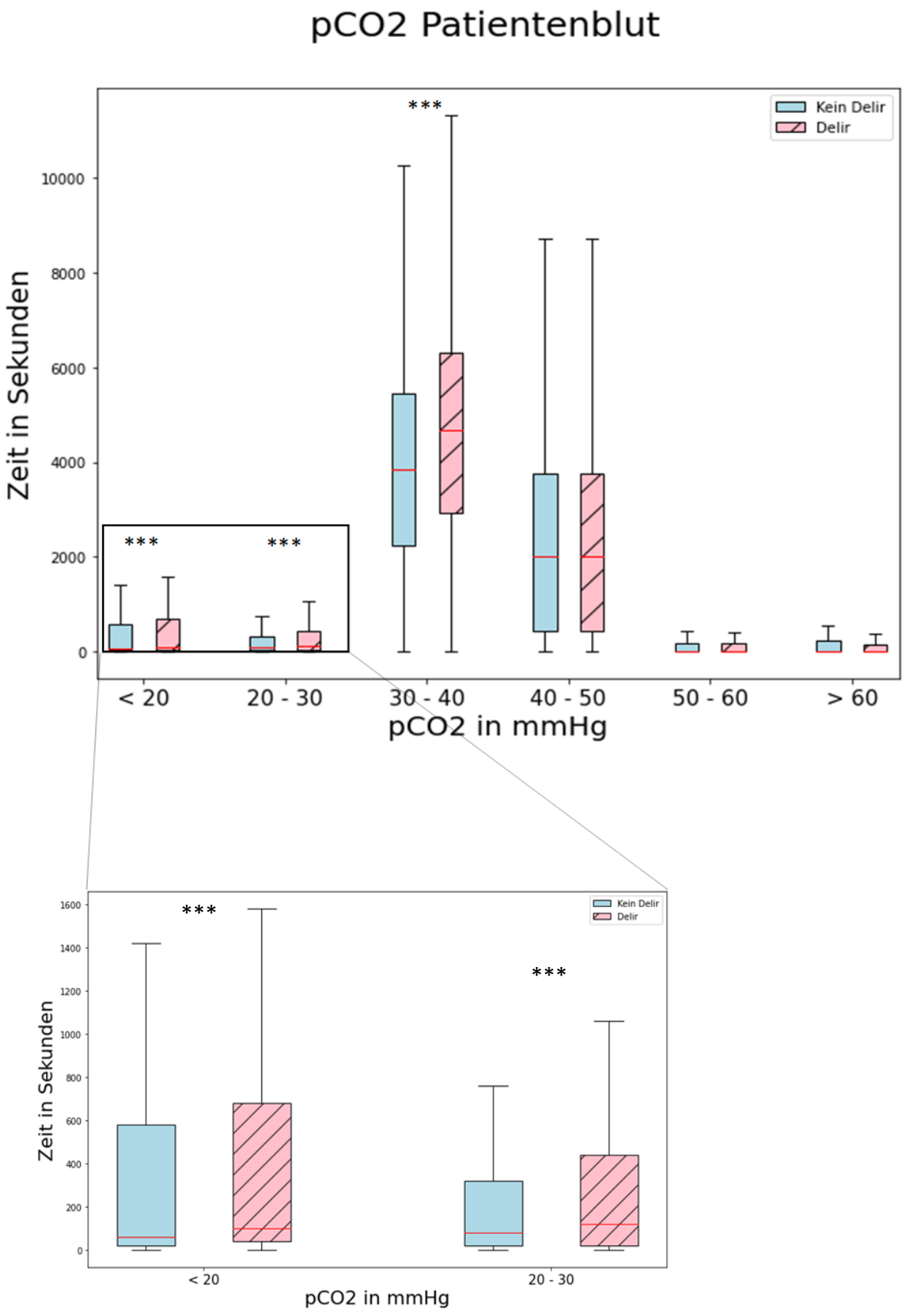

Abbildung 27: pCO2 des arteriellen Patientenblutes während kardiochirurgischen Operationen; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019) Angabe der Partialdrücke in mmHg; EKZ = Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Der Median des O_2-Partialdrucks lag mit 247 mmHg (227,0 bis 267,0 mmHg) für die „Delir-Gruppe“ 7,5 mmHg über dem der „Kein-Delir-Gruppe“ mit 239,5 mmHg (221,0 bis 260,0 mmHg). Mit einem p-Wert von 0,054 und einer Punktbiserialen Korrelation von 0,034 zeigte sich eine Tendenz, jedoch keine statistische Signifikanz. Bei Betrachtung der Extremwerte der Sauerstoff-Partialdrücke, waren lediglich die Maximalwerte mit einer Mindestdauer von 140 Sekunden signifikant höherer für die Patienten mit POD (Tabelle 18).

Tabelle 918: pO_2 des arteriellen Patientenblutes während kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe der Partialdrücke in mmHg, Angabe der Messwerte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil), Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation.

pO_2	Kein Delir (n= 2707)	Delir (n= 456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
Medianer pO_2	239,5 (221,0; 260,0)	247,0 (227,0; 267,0)	0,034	0,054
Minimaler pO_2 in mmHg absolut	143,0 (119,0; 169,0)	147,0 (121,0; 174,0)	0,018	0,400
Minimaler pO_2 in mmHg für mindestens 140 s	173,9 (151,3; 195,4)	175,4 (151,6; 196,1)	-0,008	0,715
Maximaler pO_2 in mmHg absolut	414,0 (382,0; 444,0)	414,0 (380,0; 444,0)	-0,003	0,862
Maximaler pO_2 in mmHg für mindestens 140 s	373,9 (338,5; 411,4)	383,14 (346,9; 422,2)	0,0589	**0,001**

In der zeitlichen Analyse der Werteintervalle ergaben sich für die Bereiche „< 70 mmHg“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,052; $p = 0,004$) und „> 240 mmHg“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,135; $p < 0,0001$) signifikante Unterschiede für die absoluten Zeitwerte (Abbildung 28). In beiden Werteintervallen hielt sich die „Delir-Gruppe“ signifikant länger auf. Diese Beobachtung galt ebenfalls für die kontinuierlichen Werte, wo sich zusätzlich für das Werteintervall „110 bis 140 mmHg“ (Punktbiseriale Korrelation: -0,037; $p = 0,04$) ein statistisch relevanter Unterschied ergab. Hierbei bestand eine Korrelation der Bereiche „< 70 mmHg“ und „> 240 mmHg“ mit dem Auftreten von postoperativem Delir, während eine Perfusion im Bereich „110 bis 140 mmHg“ für die kontinuierlichen Werte einen protektiven

Zusammenhang für die Entstehung von Delir aufzeigt. Dieser Zusammenhang ließ sich auch in den GLM replizieren, wieß dabei jedoch keine statistische Signifikanz auf.

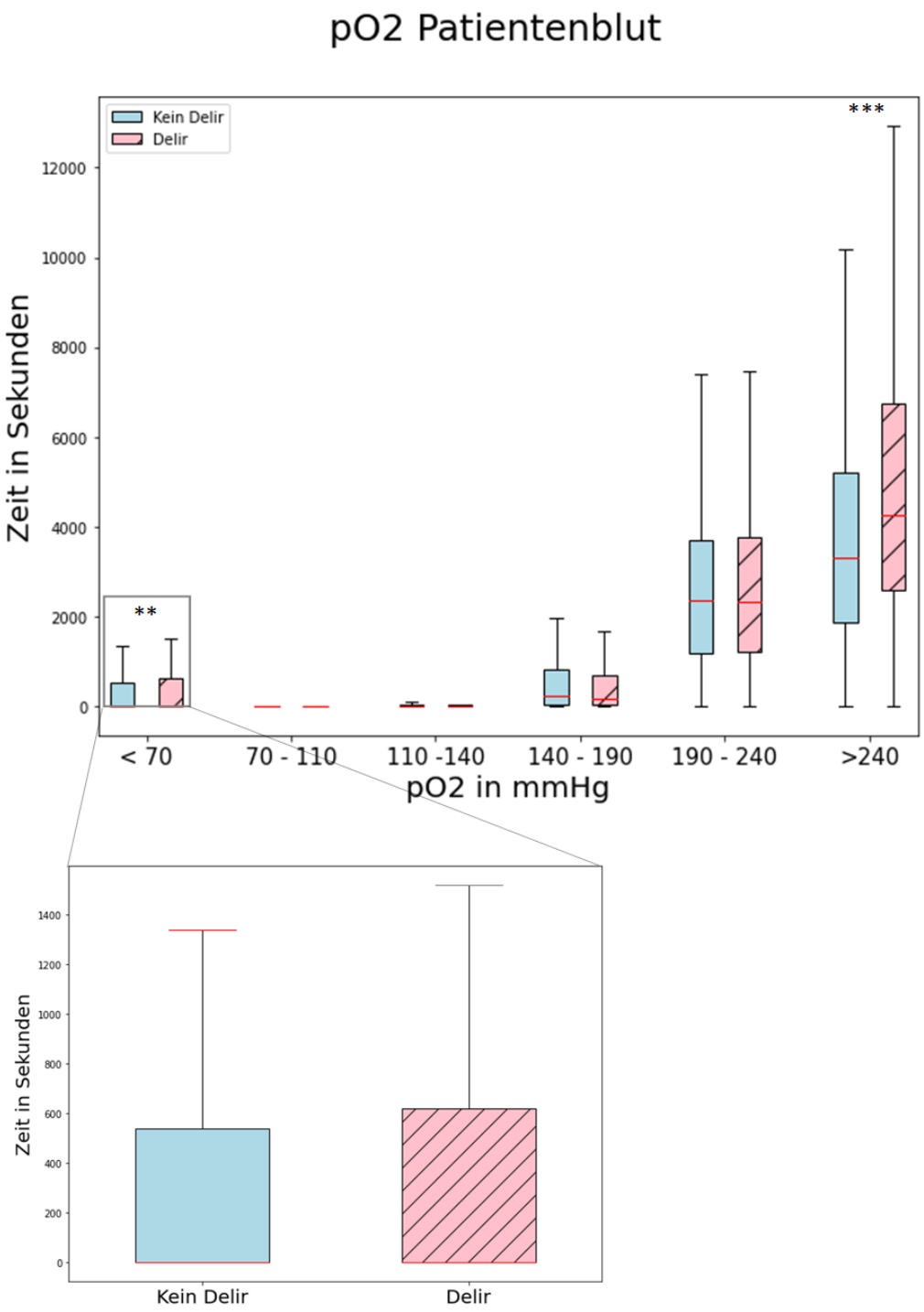

Abbildung 28: pO_2 des arteriellen Patientenblutes während kardiochirurgischen Operationen; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). Angabe der Partialdrücke in mmHg; EKZ = Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

Der relative Anteil der einzelnen Werteintervalle an der Gesamt-EKZ zeigte eine statistische Relevanz für die Bereiche „110 bis 140 mmHg“, „140 bis 190 mmHg“, „190 bis 240 mmHg“ und „> 240 mmHg“ (Abbildung 29). Hierbei hatten die Patienten ohne Delir für die Wertebereiche „110 bis 140 mmHg“, „140 bis 190 mmHg“ und „190 bis 240 mmHg“ einen größeren Anteil an der Gesamt-EKZ. Für diese Intervalle ergab sich mit einer punktbiserialen Korrelation von -0,052, -0,065 und -0,052 ein protektiver Zusammenhang für die Entstehung von POD. Im Werteintervall „> 240 mmHg“ besaßen die Patienten der „Delir-Gruppe“ einen größeren Anteil an der Gesamt-EKZ, für welchen sich mit einer punktbiserialen Korrelation von 0,061 ein Zusammenhang für die Entstehung von POD ergab.

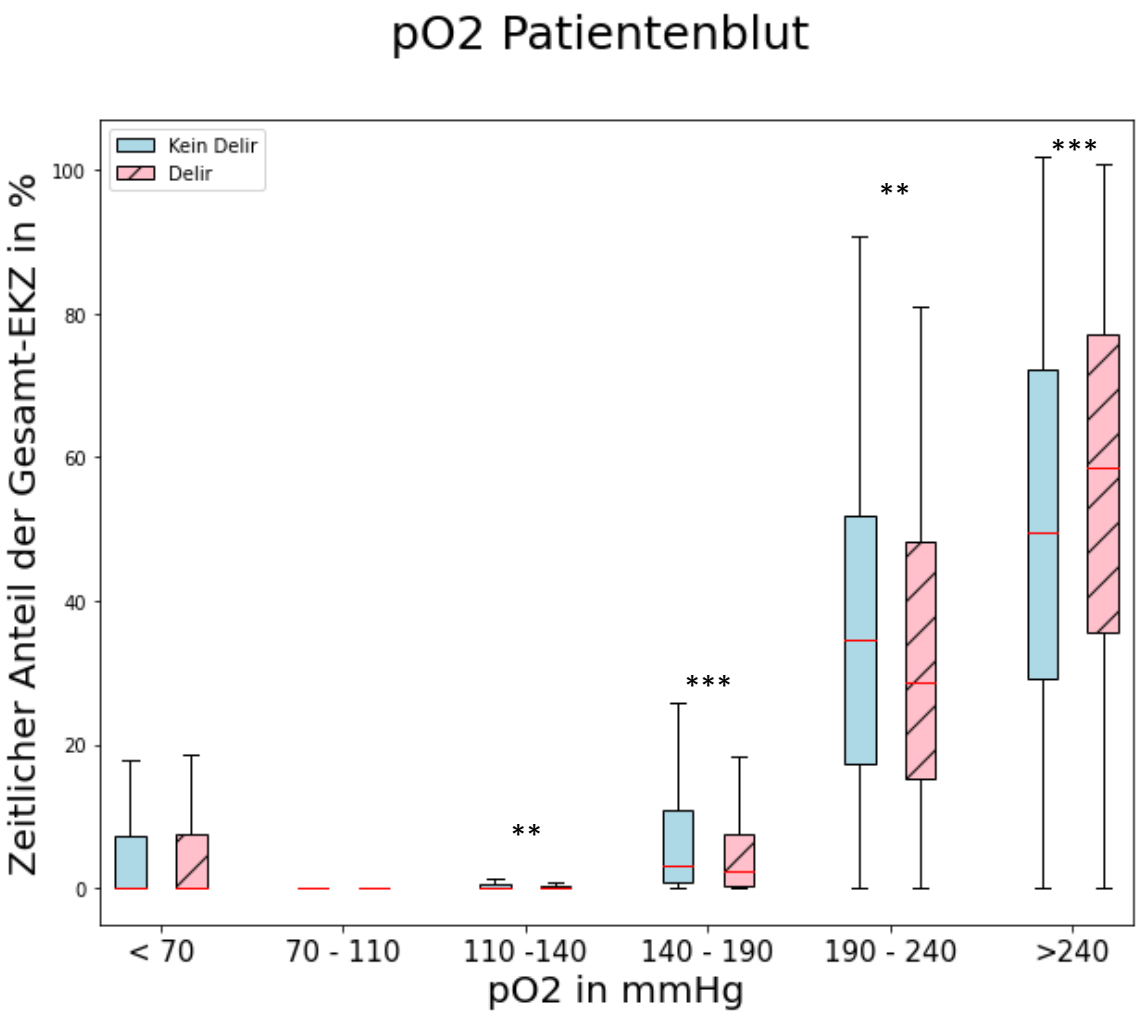

Abbildung 29: pO2 des arteriellen Patientenblutes während kardiochirurgischen Operationen; Anteil der Wertintervalle an Gesamt-EKZ in Prozent im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). Angabe der Partialdrücke in mmHg; EKZ = Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

3.3.2.2.5 Temperatur

Die Patiententemperatur wird perioperativ sowohl über eine Messsonde im Blasenkatheter als auch über die Bluttemperatur in der HLM zwischen Oxygenator und Patienten gemessen. Im Folgenden wird die durch die HLM gemessene Bluttemperatur betrachtet. Bei den Extremwerten erwies sich die „Delir-Gruppe“ sowohl bei den absolut minimalen Temperaturen als auch bei der minimalen Temperatur mit Mindestdauer um 0,7°C kälter (Absolut: „Kein-Delir-Gruppe“: 33,4 °C (30,5 bis 34,8 °C); „Delir-Gruppe“: 32,7 °C (28,2 bis 34,8 °C); p< 0,001) (Mindestdauer 140 Sekunden: „Kein-Delir-Gruppe“: 34,5 °C (32,5 bis 35,26); „Delir-Gruppe“: 33,8 °C (30,03 bis 35,2 °C)). Hierbei zeigte sich bei einer Punktbiserialen Korrelation von -0,077 und -0,102 ein Zusammenhang zwischen niedrigen minimalen Temperaturen und der Entstehung von POD (Tabelle 19). Bei der maximalen Temperatur ergab sich nur für die Werte mit Mindestdauer ein statistisch signifikanter Unterschied („Kein-Delir-Gruppe“: 36,5 °C (35,9 bis 37,0 °C); „Delir-Gruppe“: 36,4 °C (35,8 bis 37,0 °C); p=0,040). Hohe maximale Temperaturn ergaben hier ebenfalls einen Zusammenhang für die Entstehung von POD (Punktbiseriale Korrelation: -0,038; p = 0,04).

Tabelle 19: Patientenblut-Temperatur in °C während kardiochirurgischen Operationen: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe der Bluttemperatur der Patienten in °C, Angabe der Messwerte jeweils Median (1. Quartil; 3. Quartil), Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation.

Bluttemperatur	Kein Delir (n= 2707)	Delir (n= 456)	Punktbiseriale Korrelation	p-Wert
Mediane Bluttemperatur in °C	35,7 (34,7; 36,1)	35,6 (34,0; 36,1)	-0,009	0,613
Minimale Bluttemperatur in °C absolut	33,4 (30,5; 34,8)	32,7 (28,2; 34,8)	-0,077	**< 0,001**
Minimale Bluttemperatur in °C Zeitfenster 140 s	34,5 (32,5; 35,26)	33,8 (30,03; 35,2)	-0,102	**< 0,001**
Maximale Bluttemperatur in °C absolut	36,5 (35,9; 37,0)	36,5 (35,8; 37,1)	-0,035	0,056
Maximale Bluttemperatur in °C Zeitfenster 140 s	36,5 (35,9; 37,0)	36,4 (35,8; 37,0)	-0,038	**0,040**

Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Bluttemperatur zeigte sich für die EKZ innerhalb der niedrigen Temperaturintervalle: „< 31 °C“ und „31 °C bis 33 °C“ ein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 30). Für beide Wertintervalle fand sich ein längerer Zeitaufenthalt für die Patienten der „Delir-Gruppe“. Mit einer Punktbiserialen Korrelation von 0,09 und 0,06 ergab sich ein Zusammenhang für die Entstehung von POD. Im Bereich „35 °C bis 37 °C“ zeigte die „Kein-Delir-Gruppe“ einen längeren Aufenthalt, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Hinsichtlich der auf die Gesamt-EKZ gesehenen, relativen Anteile der Temperaturn zeigten sich für die Bereiche „< 31 °C“ und „31 °C bis 33 °C“ ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede. Auch hier zeichnete sich ein längerer Aufenthalt der „Delir-Gruppe“ in diesen Werteintervallen ab (Abbildung 32). Mit einer Punktbiserialen Korrelation von 0,07 und 0,04 fand man einen signifikanten Zusammenhang für die Entstehung von POD für diese Temperaturintervalle. Für das Werteintervall „35 °C bis 37 °C“ ergab sich auch in den relativen Anteilen der EKZ ein längerer Aufenthalt der delirfreien Patienten (Kein Delir: 88,3% vs. Delir: 75,8%; $p < 0,001$) (Abbildung 33). Mit einer Punktbiserialen Korrelation von -0,07 erwies sich für dieses Werte-Intervall ein protektiver Zusammenhang.

In der Multiplen Regression konnte die Temperatur des Patientenblutes nicht als unabhängiger Risikofaktor gezeigt werden.

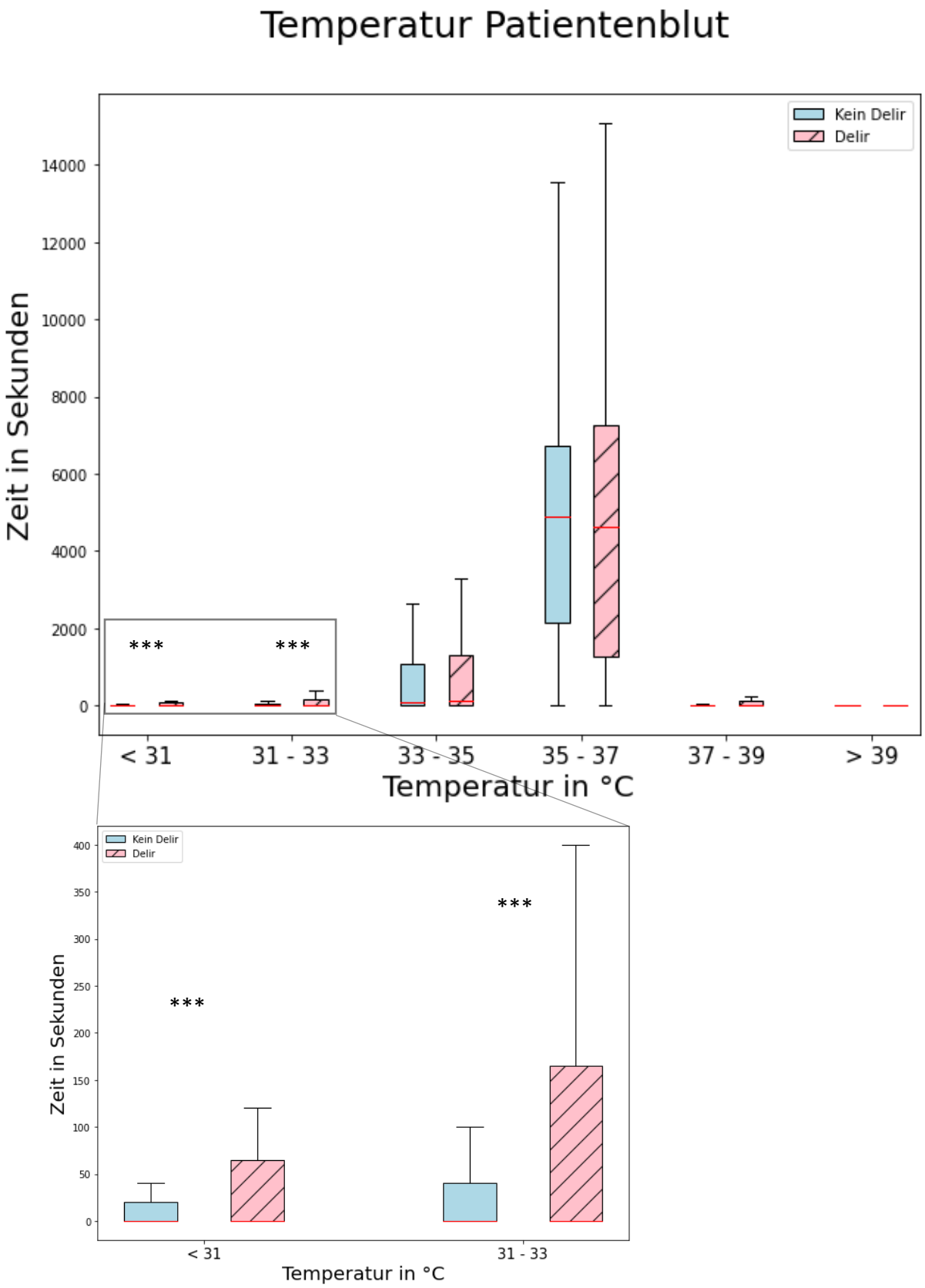

Abbildung 30: Patientenblut-Temperatur in °C während kardiochirurgischen Operationen; Gesamtzeit in Sekunden im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). EKZ = Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

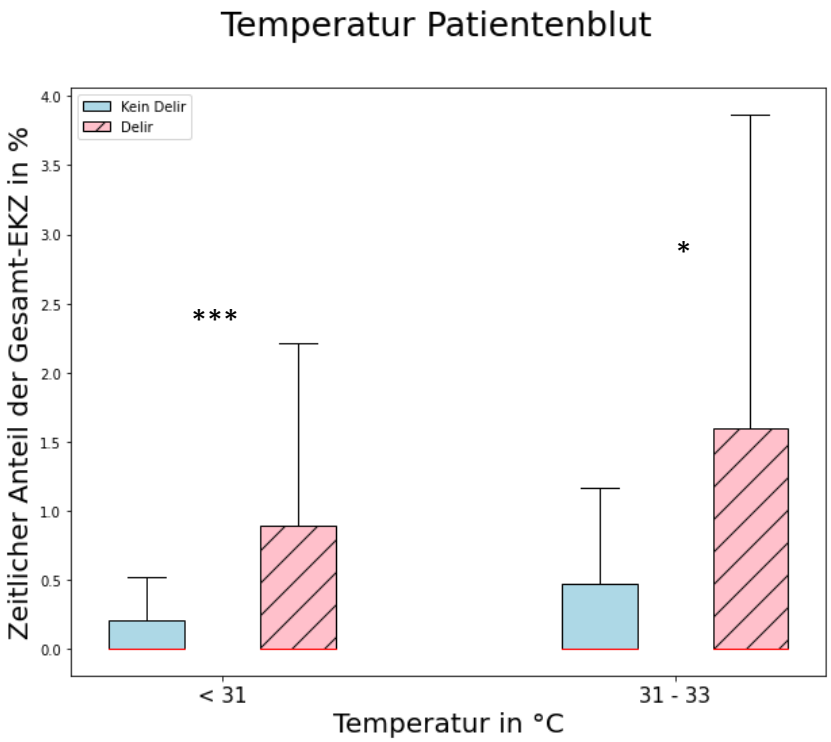

Abbildung 31: Patientenblut-Temperatur in °C während kardiochirurgischen Operationen; Anteil der Wertintervalle an Gesamt-EKZ in Prozent im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). EKZ = Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

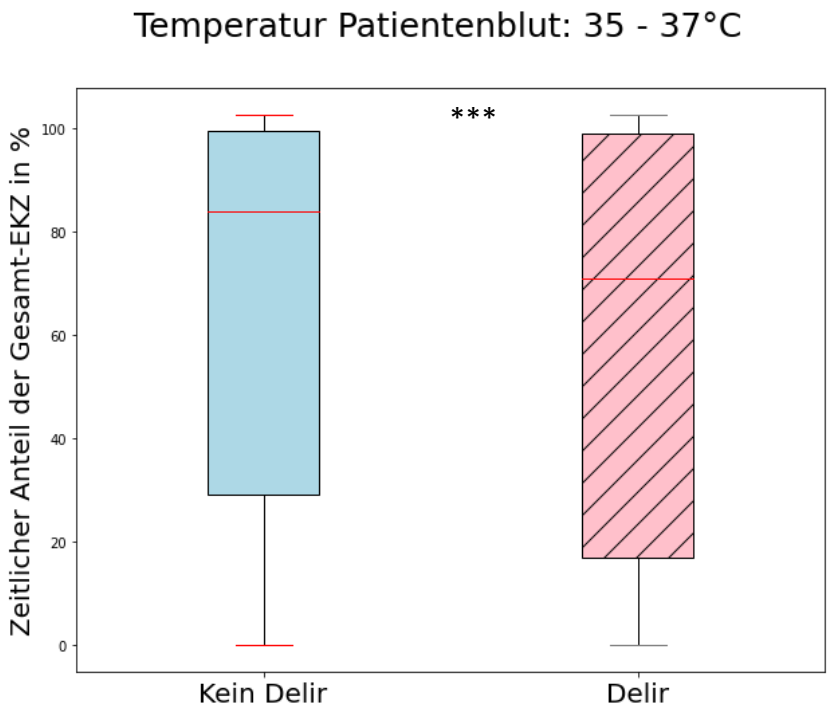

Abbildung 32: Patientenblut-Temperatur in °C während kardiochirurgischen Operationen; Anteil der Wertintervalle an Gesamt-EKZ in Prozent im Vergleich: Patienten mit postoperativem Delir vs. Patienten ohne postoperatives Delir (Universitätsklinikum 2014-2019). EKZ = Extrakorporale Zirkulation; p-Wert (*< 0,05; **< 0,01; ***< 0,001).

3.4 Generalisiertes lineares Modell

Betrachtet man die statistische Auswertung der Datenbank mit generalisierten linearen Modellen, zeigte sich für die nachfolgenden Parameter ein unabhängiger Einfluss bezüglich des Auftretens von Delirs. Für die einzelnen Werte wurden wiederum statistische Signifikanzen errechnet. Ein Überblick ist Tabelle 20 zu entnehmen.

Mit einem Punktschätzer von 1,061 (CI: 1,048 bis 1,073) wurde das Alter als Risikofaktor für die Entstehung von Delir gewertet. Demnach steigt in unserer Studienpopulation die Wahrscheinlichkeit an einem POD zu erkranken pro Jahr um den Faktor 1,06. Hinsichtlich Patienten-Geschlecht zeigte sich in unserer Studienpopulation ein Zusammenhang zwischen männlich und dem Auftreten von Delir mit einem Punktschätzer von 1,808 (CI: 1,392 bis 2,349). Diese beiden Zusammenhänge erwiesen sich in den GLM als statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Komorbiditäten zeigten eine reduzierte rechtskardiale Ejektionsfraktion mit einem Punktschätzer von 1,396 (CI: 0,800 bis 2,434), Diabetes mellitus mit 1,609 (CI: 1,269 bis 2,040), sowie das Vorhandensein eines akuten Nierenversagens mit 1,994 (CI: 1,450 bis 2,743) einen Zusammenhang für die Entstehung von POD. Handelte es sich bei der durchgeführten Operation um eine Notfalloperation zeichnete sich in der durchgeführten GLM ein delir-fördernder Zusammenhang mit einem Punktschätzer von 1,153 (CI: 1,002 bis 1,327) ab. Hierbei erwiesen sich jedoch lediglich der Diabetes mellitus und das Auftreten von akutem Nierenversagen als statistisch signifikant.

Bei den intraoperativen Faktoren zeigten niedrige minimale Volumenströme der HLM einen unabhängigen Einfluss für die Entstehung von postoperativem Delir. Der kleinste absolute Blutfluss durch die HLM wies einen Punktschätzer von 0,942 (CI: 0,813 bis 1,091) auf. Dies bedeutet, dass für jeden Liter, um den sich der minimale Blutfluss erhöht, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Delir um den Faktor 0,942 sinkt. Demnach zeigte sich ein signifikanter Einfluss von niedrigen Minimalwerten des Blutflusses der HLM auf die Entstehung von POD. Dasselbe gilt für den kleinsten Blutfluss der HLM, welcher für mindestens 140 Sekunden besteht. Hier gaben die GLM einen Punktschätzer von 0,830 (CI: 0,739 bis 0,932) an. Beide Zusammenhänge erwiesen sich als statistisch signifikant.

Der relative Volumenstrom der HLM erwies sich für das Werteintervall „HLM-Blutfluss > 30% des Sollflusses“ mit einem Punktschätzer von 2,57 (CI: 1,34 bis 4,91) als unabhängiger

Risikofaktor für die Entstehung von POD. Demnach steigt die Wahrscheinlichkeit an Delir zu erkranken pro 60 Minuten, in welcher sich der Patient im Werteintervall „Blutfluss > 30% vom Sollfluss kontinuierlich“ aufhält um den Faktor 2,57. Ebenso konnte der Werteintervall „HLM-Blutfluss < 50% des Sollflusses kontinuierlich“ mit einem Punktschätzer von 0,869 (CI: 0,493 bis 1,530) ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Delir identifiziert werden. Eine statistisch relevante Korrelation ergab sich jedoch nur für den Wertebereich „Blutfluss > 30% vom Sollfluss“.

Die Analyse der Blutgase erbrachte in den GLM einen statistisch signifikanten Einfluss für die Entstehung von Delir für die minimal gemessenen pH-Werte. Mit einem Punktschätzer von 1,777 (CI: 1,096 bis 2,880) ergab sich ein protektiver Zusammenhang für niedrige minimale pH-Werte. Ein günstiger Effekt zeigte sich für das Intervall des Sauerstoffparitaldruckes „110 – 140 mmHg“. Hier ergibt sich ein Punktschätzer von 0,0001 (CI: 0,0005 bis 2,724). Letzteres bleibt jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bei den EKZ-Zeiten ergaben die GLM eine unabhängige Risikokorrelation für die Ischämie-Zeit mit einem Punktschätzer von 1,661 (CI: 1,384 bis 1,994). Dieser Zusammenhang erweist sich als statistisch signifikant.

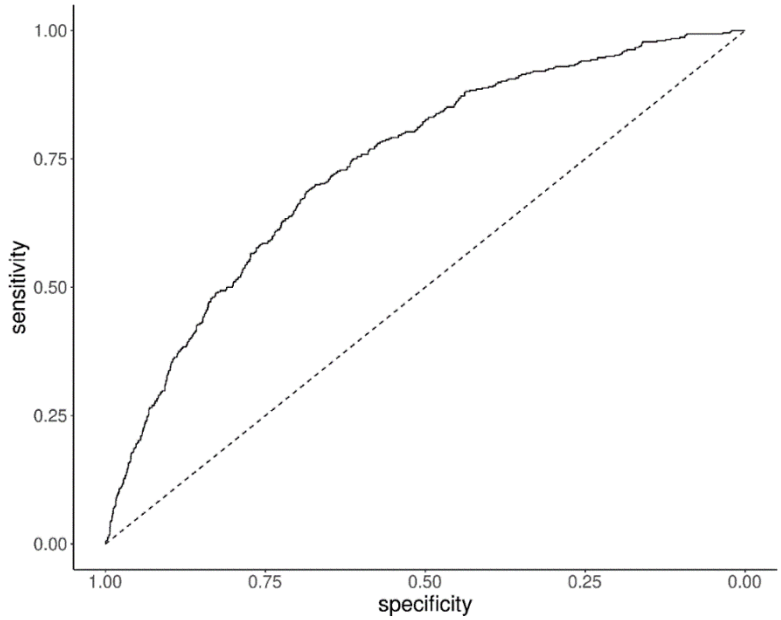

Abbildung 33: Receiver-Operating-Characteristic-Analyse des Risikos, ein postoperatives Delirium zu entwickeln, unter Verwendung des endgültigen Regressionsmodells und der gepoolten Vorhersagen von 10 Imputationen (n=3163). Die gestrichelte Linie zeigt die Linie ohne Diskriminierung. Übernommen von Krefting et al. (Krefting et al. 2024), open access article: CC BY 4.0, https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Tabelle 20: Zusammenfassung der in den generalisiert linearen Modellen berechneten signifikanten und unabhängigen Einflussfaktoren für die Entstehung von POD: Angabe des Einflusses der Parameter Punktschätzer mit Konfidenzintervall 95% (2,5% bis 97,5%); Universitätsklinikum Ulm (2014 – 2019). POD = postoperatives Delir, HLM = Herz-Lungen-Maschine.

Faktor	**Punktschätzer**
Geschlecht (männlich)	**1,808 (1,392 bis 2,349)**
Akutes Nierenversagen	**1,994 (1,450 bis 2,743)**
Diabetes mellitus	**1,609 (1,269 bis 2,040)**
Rechtsherzinsuffizienz	1,396 (0,800 bis 2,434)
Notfalloperation	**1,153 (1,002 bis 1,327)**
Alter bei Hospitalisierung	**1,061 (1,048 bis 1,073)**
Niedrigster HLM-Blutfluss absolut (in L/min)	0,942 (0,813 bis 1,091)
Niedrigster HLM-Blutfluss für mindestens 140 Sekunden (in L/min)	**0,830 (0,739 bis 0,932)**
HLM-Blutfluss < 50% des Sollflusses längster kontinuierlicher Aufenthalt (in Minuten)	0,869 (0,493 bis 1,530)
HLM-Blutfluss > 30% des Sollflusses längster kontinuierlicher Aufenthalt (in Minuten)	**2,508 (1,375 bis 4,574)**
Niedrigster pH-Wert absolut	**1,777 (1,096 bis 2,880)**
pO2 zwischen 110 und 140 mmHg (Aufenthalt in Wertebereich in Minuten)	0,0001 (4,291E-9 bis 2,724)
Ischämiezeit (in Minuten)	**1,661 (1,384 bis 1,994)**

Um die Leistung der Generalisierten Linearen Modelle (GLM) zur Vorhersage von Delir-Risiken zu evaluieren, wurde die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC) verwendet (Abbildung 33). Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) ist ein weit verbreitetes Instrument zur Bewertung der Leistung von binären Klassifikationsmodellen [71]. Die Kurve stellt die Rate der wahr-positiven Vorhersagen gegen die Rate der falsch-

positiven Vorhersagen. Unter Verwendung des endgültigen Regressionsmodells und der gepoolten Vorhersagen von 10 Imputationen zeigte sich ein deutlicher Anstieg, was bedeutet, dass das Modell in der Lage ist Delir-Ereignisse mit einer hohen Genauigkeit vorherzusagen, während die Rate der falsch-positiven Vorhersagen niedrig bleibt.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das POD erwies sich mit einer Inzidenz von 14,4% auch in unserer Patientenpopulation als häufige postoperative Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen. Die Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse bestätigte zunächst den multifaktoriellen Charakter der Delir-Entstehung. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, wurden die präoperativen Daten als mögliche prädisponierende und die perioperativen Daten der EKZ als mögliche auslösende Faktoren betrachtet.

Eine große Rolle bei der Entstehung von Delir spielt die Prädisposition des Patienten vor sowie die Umstände während der Hospitalisierung. Unsere Ergebnisse zeigten das Alter und Geschlecht des Patienten als relevante prädisponierende Faktoren. Die uni- und multivariate Analyse ergaben für beide Parameter ein deutliches Risiko für die Entstehung von POD. Die bestehenden Komorbiditäten erwiesen sich ebenfalls als wichtige Prädispositionen für das POD. Großen Einfluss zeigte dabei das Vorliegen von Diabetes mellitus. In der univariaten Analyse wurde ein erhöhtes Gewicht, sowie das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinanamnese, Hyperlipoproteinämie und arterieller Hypertonus als ein protektiver Faktor bei der Delirentstehung suggeriert. Zu den Umständen der Hospitalisierung zählte die Elektivität des Eingriffes. Notfallmäßige Operationen erhöhten dabei das Risiko für ein POD.

Bei Betrachtung der perioperativen Faktoren erwies sich in der univariaten Analyse ein Großteil der von der Gesamt-EKZ-Zeit abhängigen Parameter als Risikofaktor für das POD. In den GLM errechnete sich jedoch lediglich die Ischämiezeit als unabhängiger Risikofaktor. Es fiel zudem auf, dass die Patienten der „Delir-Gruppe“ sich vermehrt in Werteintervallen abseits der Sollwerte aufhielten. Dies galt vor allem für den Blutvolumenstrom, was sich in der multivarianten Analyse anhand der längsten kontinuierlichen Werte widerspiegelte. Nicht nur eine Hypoperfusion, sondern auch eine Hyperperfusion erhöhte dabei das Risiko für das POD. Die Blutdrücke konnten in den GLM nicht als unabhängige Risikofaktoren ermittelt werden. In der univariaten Analyse fand sich jedoch in der „Delir-Gruppe“ ein längerer relativer Anteil der EKZ in den hypotonen Blutdruckwerten.

Für die pO_2 Werte ergab die univariate Analyse einen Einfluss für das niedrigste und das höchste pO_2 Intervall und somit ebenfalls eine Risikokonstellation für die Entstehung von

POD. Eine Ausnahme der schädlichen Normwertabweichung findet sich bei den pCO_2-Werten. Es stellte sich heraus, dass nicht nur die hypokapnischen, sondern auch die normokapnischen Werte ein Risikofaktor für das POD sind. Äquivalent findet sich vor allem für alkalische pH-Werte ein erhöhtes Risiko für das POD. Niedrige pH Minimalwerte zeigten einen protektiven Einfluss auf die Delir-Entstehung.

Als weiterer perioperativer Faktor, der mit dem Auftreten von POD assoziiert ist, gilt das gleichzeitige Auftreten von akutem Nierenversagen. Dies spiegelt sich auch in den GLM wider. Bei den Kardioplegien konnte in der univariaten Analyse ein protektiver Einfluss für die Verwendung der Kardioplegie nach Calafiore gezeigt werden.

Betrachtet man abschließend HLM-Systeme und ihre Bestandteile zeigt sich lediglich für die Verwendung von MiECC-Systemen ein protektiver Einfluss für die Delir-Entstehung in der univariaten Analyse.

4.2 Präoperative Einflussfaktoren

4.2.1 Demographische Daten

Sowohl in der univariaten Analyse, als auch bei der multiplen Regression in den GLM, konnte bestätigt werden, was bereits in vielen Studien gezeigt wurde [45,4,6]: Es besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter zum Zeitpunkt des Eingriffs und der Entstehung von POD. In einer häufig diskutierten Annahme, dass Delir die Folge eines neuroinflammatorischen Vorgangs ist, ergibt sich ein Erklärungsansatz durch die verstärkte zerebrale Vulnerabilität im fortgeschrittenen Alter, durch eine gestörte Balance von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren des Gehirns. Neben einem Anstieg von inflammatorischen Zytokinen im Gehirn, nimmt mit dem Alter ebenfalls die Reaktion der Mikroglia auf Stimuli des peripheren Immunsystems zu [39]. Somit kommt es bei älteren Patienten zu einer verstärkten proinflammatorischen neuronalen Reaktion auf den perioperativen Stress. Zusätzlich nimmt die Dichtigkeit der BHS im Alter ab, was die Übertragung einer peripheren Immunreaktion auf eine Neuroinflammation begünstigt [64].

Patienten mit POD wiesen in unserer Auswertung höhere Werte bei Körpergewicht und den gewichtsabhängigen Parametern BMI und BSA auf. In der univariaten Analyse fand sich hier ein protektiver Zusammenhang für das Auftreten von Delir. Ein moderat erhöhter BMI

zeigte in verschiedenen Studien einen günstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf kritisch kranker Patienten [67, 82, 102]. Die vermehrten Nährstoffreserven bei leicht übergewichtigen Patienten können leichter den Bedarf der stark katabolen Stoffwechsellage in einem solchen Zustand kompensieren und bieten demnach einen gewissen Schutz für die entsprechenden Patienten [102]. Zusätzlich bietet das vermehrte Vorhandensein von Fettzellen ein verändertes neuroendokrines Profil. Dies ergibt sich durch die vermehrte Ausbildung von löslichen TNF-α Rezeptoren, Leptin und Interleukin-10 in den Adipozyten [76]. Dadurch kommt es zu einem immunmodulierenden Effekt und somit zu einem verminderten inflammatorischen Geschehen. Demnach könnte ein moderates Übergewicht als protektiven Faktor gegen die Entstehung eines durch Neuroinflammation bedingtem POD fungieren. Da dieser Zusammenhang jedoch lediglich in der univariaten Analyse zu beobachten ist, kann das Patientengewicht nicht als unabhängiger Einflussfaktor für die Entstehung von POD gewertet werden. Außerdem ist zu beachten, dass das Verhältnis von BMI zu Morbidität und Mortalität bei kritisch kranken Patienten einen J-förmiger Zusammenhang ergibt. Bei mäßigem Übergewicht ist zunächst ein protektiver Effekt zu beobachten, während übermäßige Adipositas als starker Risikofaktor für Komplikationen und folglich adversem Krankheitsverlauf gilt [95]. Die Bedeutung von Adipositas als Kardiovaskulärer Risikofaktor wird in Kapitel 4.1.2. besprochen.

Sowohl in unserer univariaten Analyse als auch in der multiplen Regression fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht des Patienten und der Entstehung von POD. Demnach erwies sich das Geschlecht „Männlich“ als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Delir. Der Einfluss des Geschlechts zeigt sich in der Literatur uneindeutig. Rudolph et al. beispielsweise nannten das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten eines PODs [87]. Die Mehrheit der Studien ergab jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und der Entstehung von Delir und zählen dies somit zu den präoperativen Risikofaktoren [38, 41]. Oh et al. nannten eine meist erhöhte Schwere der Erkrankung bei Männern im Vergleich zu Frauen zum Zeitpunkt der Hospitalisierung als mögliche Erklärung für das vermehrte Auftreten von POD [73, 78]. Verwendet man „Notfalloperation“ oder „Kombinationseingriff“ als Indikator für die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung bei Hospitalisierung, kann im geschlechterspezifischen Vergleich kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Im

Vergleich der Komorbiditäten und Risikofaktoren zeigen sich für die Männer ein erhöhtes Vorliegen von den Risikofaktoren „Hyperlipoproteinämie“ und „Nikotinanamnese“. Beide Faktoren hatten jedoch in der univariaten Analyse einen protektiven Effekt auf die Delir-Entstehung ergeben. Hinsichtlich der Komorbiditäten gab es einen signifikant höheren Anteil an „Z.n. Apoplex“, „Vorhofflimmern“ und „pulmonale Hypertonie“. Davon hatte sich jedoch lediglich das Vorhofflimmern als Risikofaktor für die Entstehung von POD in der univariaten Analyse ergeben. Die männlichen Patienten unserer Patientenpopulation waren also nicht merklich kränker als die weiblichen Patienten. Auch das Alter der beiden Geschlechter-Gruppen kann nicht als Erklärung für die erhöhte Delir-Inzidenz bei Männern herangezogen werden. Hier erwies sich der weibliche Patientenanteil mit einem Median von 70 Jahren signifikant älter als die männlichen Patienten mit einem Median von 66 Jahren.

Betrachtet man erneut den möglichen Einflussfaktor der Studie von Orepoulos et al., welche die Menge der löslichen TNF-α Rezeptoren in den Adipozyten als protektiven Faktor für die Entstehung von POD werten [76], könnte sich hieraus der nachfolgende Erklärungsansatz ergeben. Normalgewichtete Frauen besitzen einen höheren Körperfettanteil als gleichaltrige normalgewichtige Männer [33]. Demnach könnte sich der höhere Körperfettanteil der weiblichen Patienten äquivalent zu Patienten mit leichtem Übergewicht protektiv auf ihren postoperativen Verlauf auswirken.

4.2.2 Komorbiditäten und Risikofaktoren

Mit Ausnahme von Diabetes mellitus, zeigte sich ein protektiver Zusammenhang für die Entstehung von POD bei den gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF): Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Adipositas in der univariaten Analyse. Das Vorliegen dieser Risikofaktoren bedingt, dass diese Patienten im früheren Alter an atherosklerotischen Krankheiten erkranken [4] und sich dementsprechend im jüngeren Alter kardiochirurgischen Operationen unterziehen müssen. Eine Überprüfung dieser These wurde an dem Beispiel „Nikotinanamnese“ durchgeführt. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied des Alters zwischen „Nikotinanamnese“ (Medianer es Alter: 63) und „keine Nikotinanamnese“ (Medianer es Alter 68) $p = 0{,}001$. Demnach scheint der Grund für die verminderte Delir-Inzidenz in der Nikotingruppe eher das niedrigere Alter zu sein, mit welchem sich Patienten mit

ausgeprägter Risikoanamnese einer kardiochirurgischen Operation unterziehen müssen. Für den Risikofaktor Nikotinanamnese kann zusätzlich die klinische Beobachtung herangezogen werden, dass Patienten mit Nikotinabusus dazu tendieren, ihre postoperative Mobilisation früher zu beginnen, um ihrer Nikotin-Sucht nachzugehen. Eine frühe Mobilisation des Patienten ist mit einer verminderten Inzidenz von POD assoziiert [97, 100]. Für die CVRF: Hyperlipoproteinämie und arterielle Hypertonie ist anzuführen, dass diese Risikofaktoren meist durch den behandelnden Allgemeinmediziner gestellt werden. Ist dies der Fall, findet in der Regel auch eine adäquate Therapie mittels Lipidsenkern oder antihypertensiver Medikation statt. Demnach sind diese Patienten optimalerweise gut hinsichtlich ihrer CVRF eingestellt. Bei Patienten welche nicht, bzw. nicht regelmäßig zu ihrem Hausarzt gehen erfolgt die Diagnosestellung der jeweiligen CVRF nicht, bzw. zu spät, sodass eine adäquate Therapie nicht besteht. Demnach ist es möglich, dass Patienten, bei denen die CVRF nicht dokumentiert sind, dennoch eine CVRF haben, welche jedoch nicht behandelt wird und somit größeren Einfluss auf die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen hat.

Hinsichtlich der Komorbiditäten ergab die univariate Analyse einen Einfluss für Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Arteriosklerose der hirnzuführenden Gefäße, Vorhofflimmern, Linksherzinsuffizienz und Rechtsherzinsuffizienz auf die Entstehung von postoperativem Delir. Diabetes mellitus, Rechtsherzinsuffizienz und akutes Nierenversagen konnten in der Multiplen Regression als unabhängiger Risikofaktor für POD bestätigt werden. Eine statistische Signifikanz wies in den GLM jedoch nur der Diabetes mellitus und das akutes Nierenversagen auf.

Die univariate Analyse der Komorbiditäten ergab für die Mehrzahl der Erkrankungen eine Risikozunahme für die Entstehung von Delir (Tabelle 4). Dieses Risikoverhältnis kann teilweise durch die Zunahme von Komorbiditäten im Alter erklärt werden. Somit würde das höhere Alter und nicht die einzelnen Komorbiditäten das Risikoprofil für die Entstehung von POD erklären. Jedoch konnte für das Vorliegen einzelner Erkrankungen, insbesondere Herz- und Gefäßerkrankungen, gezeigt werden, dass sie individuell die Vulnerabilität für Delir erhöhen. Bei einer reduzierten linksventrikuläre Pumpfunktion konnten Ampadu et al. darlegen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz ein erhöhtes Zytokinlevel im Blut aufweisen [5]. Für die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF-α konnte nachgewiesen werden, dass sie durch das Herabsetzten der Plastizität der Synapsen und Neurogenese zu kognitiven Abbau

und Gedächtnisstörungen führen können [65]. Somit besteht durch die Linksherzinsuffizienz bereits vermehrt ein systemisches inflammatorisches Geschehen, was zu einer erhöhten neuronalen Vulnerabilität führt und die Genese von POD begünstigt. Bei der Linksherzinsuffizienz sehen Engelhardt et al. zusätzlich durch die verminderte Pumpleistung der linken Herzkammer eine konstante leichte zerebrale Minderperfusion [31]. Dies führe zu einem Verlust von tight junctions im Bereich der BHS und Schwächung dieser. Infolge dessen kommt es zu einem Einstrom von Wasser und Immunzellen, was zu einer Neuroinflammation führt [49]. Demnach verstärkt eine Linksherzinsuffizienz zusätzlich die im Alter bereits bestehende Instabilität der BHS. Hierdurch steigt die Vulnerabilität für das POD durch die HLM getriggerte Aktivierung der Immunzellen sowie zerebrale Minderperfusion.

Eine Rechtsherzinsuffizienz, akut oder chronisch, wird als unabhängiger Prädikator für einen Anstieg von Mortalität gewertet [7]. Auch wenn beide Herzkammern funktionell im hohen Maße miteinander verknüpft sind und sie sich in ihrer Antwort auf Überlastung, beispielsweise durch übermäßige Volumen und Druckbelastung ähneln, bestehen auf molekularer Ebene deutliche Unterschiede hinsichtlich der Genexpression und dem Remodeling [35]. Wie schon bei der Linksherzinsuffizienz beschrieben, konnte auch für die Rechtsherzinsuffizienz eine Zytokinaktivierung, oxidativer Stress und folglich eine Inflammation gezeigt werden [103]. Das Myokard der rechten Herzkammer zeigt sich auf Grund ihrer dünneren Wandstärke im Vergleich zur linken Herzkammer jedoch anfälliger für systemische Hypoperfusion [103]. Demnach könnte die Rechtsherzinsuffizienz nicht nur ein Faktor für die Delir-Entstehung sein, sondern auch ein Zeichen systemischer Hypoperfusion. In den GLM wurde die Rechtsherzinsuffizienz zwar als unabhängiger Faktor für die Entstehung von POD errechnet, jedoch erwies sich dieser Faktor nicht als statistisch signifikant.

Diabetes mellitus wurde bereits in vielen Arbeiten als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von POD gewertet [3, 21]. Auch in den GLM unserer Patientenpopulation erwies sich Diabetes mellitus als statistisch signifikanter unabhängiger Risikofaktor für das POD. Als Ursache hierfür wird oft das Vorliegen von systemische Atherosklerose der Diabetespatienten gewertet. Diese erhöht nicht nur das Risiko von zerebralen Embolien, sondern kann auch die zerebrale Autoregulation der Gefäße stark einschränken [18]. Glucose-Dysregulation in Diabetespatienten wurde hingegen nicht als Ursache für Delir auf

Intensivstationen gewertet. Van Keulen et al. (2018) konnte lediglich für Nicht-Diabetespatienten eine Risiko für POD auf Grund von Glukoseschwankungen zeigen [104].

Sowohl akutes Nierenversagen als auch chronische Niereninsuffizienz erwiesen sich in der univariaten Analyse als Risikofaktor für die Entstehung von POD. Neurologische Schäden auf Grund von Urämie sind lange bekannt. Es wurde jedoch nicht nur für terminal nierengeschädigten Patienten eine neurokognitive Dysfunktion gezeigt. Bereits frühere Stadien der Niereninsuffizienz werden mit Depression, Demenz und kognitiver Dysfunktion in Verbindung gebracht [54]. Auch eine erhöhte Vulnerabilität für die Delir-Entstehung wurde beschrieben: Als ein Grund für die vermehrte Delir-Entwicklung bei hospitalisierten niereninsuffizienten Patienten nennen McQuillan et al. eine verminderte Medikamenten Clearance vor allem von Morphin, Antibiotika und antiviralen Medikamenten [66]. Außerdem sehen sie vor allem gemeinsame vaskuläre Erkrankungen von Hirn- und Nierengefäßen als gemeinsame Ursache für die entsprechende Organdysfunktion.

Neben den Neuronen des Gehirns, zeigt sich auch das Nierenparenchym als ein für eine Hypoperfusion sehr sensibles Gewebe. Betrachtet man nun die Hypoperfusion und folglich Sauerstoffmangel als auslösenden Faktor für POD, kann dies ein Grund für das gemeinsame Auftreten von POD und akutem Nierenversagen sein. Jedoch konnte zusätzlich in zahlreichen Studien eine Verbindung zwischen Gehirn und Niere bei Nierenschäden gezeigt werden. Lu et al. nannten hier einen simultan auftretenden Zytokin induzierten Schaden und oxidativen Stress an beiden Parenchymen sowie eine Entgleisung von Natrium [60]. Weiterhin konnten Liu et al. zeigen, dass es in Mäusen mit Ischämie-induziertem akuten Nierenversagen nicht nur zu einer neuronalen Zytokinerhöhung v.a. in der Hypocampus-Region kommt, sondern auch die Barrierefunktion der BHS abnimmt [58]. Somit ist anzunehmen, dass eine akute Nierenschädigung die Hemmschwelle für die Entstehung von Delir durch Abnahme der Barrierefunktion der BHS senkt und gleichzeitig eine Neuroinflammation als auslösenden Faktor hervorruft.

4.2.3 Zeitlicher Verlauf der Delirprävalenz

Die hier beschriebene Patientenpopulation erstreckt sich über fünf Jahre von 2014 bis 2019. In dieser Zeit kam es zu Veränderungen von Umständen, welche die untersuchten Faktoren und die Erfassung Delirprävalenz beeinflussten.

Für die Patienten dieser Studie wurden vor allem in den frühen Jahren 2014 bis 2017 nicht regelhaft standardisierte Scores, wie beispielsweise der CAM-ICU, verwendet. Folglich ist es möglich, dass für diesen Zeitraum vermehrt hypoaktive Delirs nicht erkannt wurden. Der Anstieg der Delir-Inzidenz ab 2018 ist am ehesten auf die Durchführung der „PAWEL-Studie“ zwischen November 2017 und April 2019 am Universitätsklinikum Ulm zurückzuführen [25, 92]. Hierbei handelt es sich um eine prospektive Studie zur Prävention von postoperativem Delir, welche ein regelmäßiges Screening der teilnehmenden Patienten auf Delir mittels CAM-ICU vorsah. Hierdurch liegt nahe, dass es zu einer Sensibilisierung des Klinikpersonals bezüglich der Diagnosestellung von Delir und folglich auch zu vermehrter Diagnosestellung gekommen war (Abbildung 4).

Eine bereits im Ergebnisteil angesprochene Veränderung bezieht sich auf die verwendeten HLM-Systeme. Hier wurde die Stöckert S3 bis 2017 sukzessive durch das Nachfolgemodel der Stöckert S5 ersetzt. Auch hinsichtlich der Einzelkomponenten fand sich bei den venösen Reservoiren eine Zunahme von „Euroset Admiral“, „Euroset Admicard 3200“ und „Sorin D744“ auf Kosten von „Sorin Synthesis R“ und „Maquet VHK 7100“. Hieraus ergeben sich Scheinkorrelationen, welche eine Risikokonstellation für die Verwendung von Stöckert S5 gegenüber Stöckert S3 suggeriert. Zudem zeigten sie einen protektiven Einfluss der venösen Reservoire „Maquet VHK 7100“ und „Sorin Synthesis R“. Bei beiden Zusammenhängen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass nicht das System oder die Einzelkomponenten, sondern die erhöhte Diagnosestellung im Rahmen der PAWEL-Studie Einfluss auf das postoperative Delir nehmen.

Ein sehr wichtiger Faktor für die Entstehung von POD ist die Art des Patientenklientel. Auch wenn sich in unserer Patientenpopulation das Patientenalter über die Jahre nicht maßgeblich verändert hat, ist dennoch eine Zunahme der Notwendigkeit für komplexe Eingriffe bei kardiochirurgischen Patienten zu verzeichnen. Dies zeigt sich in unserer Patientenpopulation an der steigenden Anzahl an Kombinationseingriffen. Die steigende Anzahl der Komplexen Eingriffe ist auf die Zunahme von interventionellen Behandlungen, wie TAVIs und Stentimplantationen, zurückzuführen.

4.3 Perioperative Einflussfaktoren

4.3.1 Art der Operation

Handelt es sich bei der Dringlichkeit der Operation um eine Notfalloperation ergab sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang zur Delir-Entstehung. In den GLM zeigten sich Notfalloperationen als unabhängige Einflussfaktoren hinsichtlich der Entstehung von POD. Zunächst ist anzumerken, dass es sich bei Patienten, welche sich einer Notfalloperation unterziehen müssen, stets um kritisch kranke Patienten handelt. Ein kritischer Krankheitszustand ist oftmals mit einem Delir assoziiert [90]. In kritisch kranken Patienten können systemisch vermehrt Entzündungsparameter wie IL-1, IL-6 und TNF-α nachgewiesen werden, welche auch die BHS durchdringen und eine Neuroinflammation auslösen können [100]. Wie bereits erwähnt, wurde Neuroinflammation als wichtiger Teil der Genese von Delir besprochen [109] und könnte auch im Rahmen einer Notfalloperation als begünstigender Faktor für die Entstehung von POD gelten.

Als zusätzlicher Faktor gilt die Tatsache, dass der Patient bei einer herzchirurgischen Notfalloperation plötzlich aus seinem gewohnten Umfeld entrissen und einer Extremsituation ausgesetzt wird. Dies resultiert in psychischem Stress. Vor allem bei älteren Patienten führen plötzliche Veränderungen des Umfelds zu Verwirrung und Anpassungsstörung. Dies kann bei diesen Patienten zur Entstehung eines Delirs beitragen.

In der univariaten Analyse zeigte sich außerdem bei der Art der Operation ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Kombinationseingriff und Delir. Als Grund hierfür kann die verlängerte Operationsdauer und folglich die längeren Ischämie-Zeiten dieser Eingriffe angeführt werden. Außerdem handelt es sich bei Patienten, welche einen Kombinationseingriff benötigen oftmals um schwerer erkrankte Patienten, als diejenigen, bei welchen lediglich singuläre Eingriffe notwendig sind. Unter den isolierten Eingriffen konnte zwischen Bypassoperationen und Eingriffen an Herzklappen und herznaher Aorta kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entstehung von Delir gezeigt werden. Die von Hundetz et al. (2020) gemachte Beobachtung, dass Klappeneingriffe vermehrt POD nach sich ziehen, konnte anhand unserer Daten demnach nicht bestätigt werden [48]. Auch minimalinvasive Eingriffe konnten das Risiko für ein POD nicht reduzieren.

4.3.2 Kardioplegie

In der univariaten Analyse zeigte sich für die Verwendung der Kardioplegie nach Calafiore im Vergleich zur Bretschneiderlösung ein protektiver Effekt für die Entstehung von POD. Bislang konnte kein eindeutiger Vorteil der Blutkardioplegie gegenüber einer kristalloiden Kardioplegie gezeigt werden [51]. Vergleicht man die beiden Kardioplegien, fällt zunächst ein Volumenunterschied auf, welcher zum Erreichen des Herzstillstands benötigt wird. Bei der Bretschneiderlösung wird je nach kardialer Aktivität zwischen 1000 und 3000 ml appliziert. Bei der Kardioplegie nach Calafiore hingegen wird Kalium aus einer 50 ml Spritze mittels Perfusor für etwa 3 Minuten dem warmen Patientenblut beigemengt. Folglich findet hier eine deutlich geringere Hämodilution statt. Auf Grund der Zusammensetzung der Bretschneiderlösung (Tabelle 1) kommt es bei deren Applikation zu einer Elektrolytverschiebung mit resultierender Hyponatriämie. Bei einer hypotonen Hyponatriämie kommt es zu einer Verschiebung des Wassers von extra- nach intrazellulär und somit zu einer Schwellung und schließlich zur Schädigung der Zellen. Dies wirkt sich vor allem auf das Gehirn aus und führt zu neurologischen Schäden bis zu einem Hirnödem und Tod. Jedoch zeigten Lindner et al., dass es auf Grund des hyperosmolaren Charakters der Bretschneiderlösung zu keiner Veränderung der Osmolarität des Patientenblutes und es somit zu keiner Schwellung der Zellen kommt [56]. In dieser Arbeit gaben Lindner et al. an, dass die größte Gefahr der Bretschneider Kardioplegie nicht in der Hyponatriämie, sondern in der Erzeugung einer Hyperosmolarität durch das Ausgleichen der Hyponatriämie ohne Beachtung der Blutosmolarität besteht.

Die bevorzugte Verwendung von Calafiore und Bretschneider bei bestimmten Operationen muss als potenzieller Confounder angesehen werden. Die Blutkardioplegie nach Calafiore muss alle 20 Minuten nachgegeben werden, um Ischämieschäden des Myokards zu vermeiden, sodass sie primär bei Operationen mit kürzeren Ischämiezeiten verwendet wird. Bei der Bretschneiderlösung hingegen reicht eine Reapplikation alle 60 Minuten, sodass sie häufig bei komplexeren Operationen mit längeren Ischämiezeiten angewendet wird. In den GLM wurde die Art der Kardioplegie nicht als unabhängiger Risikofaktor gewertet.

4.3.3 Die Herz-Lungen-Maschine

In der multiplen Regression wurde für die HLM-Systeme und einzelnen Bestandteile kein signifikanter Zusammenhang für die Entstehung von Delir gezeigt.

Die univariate Auswertung der Daten zeigte jedoch eine Tendenz für vermehrtes Auftreten von POD bei der Stöckert S5 im Vergleich zum MiECC-System (Tabelle 6). Zwischen MiECC-System und Stöckert S3 fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Eine genauere Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Verwendung der jeweiligen HLM-Systeme (Abbildung 7) zeigt jedoch, dass die Stöckert S5 das Gerät Stöckert S3 2017 am Universitätsklinikum Ulm sukzessive ablöste. Bei der Stöckert S5 wurden vor allem die Steuerungsmodule der Maschine verbessert. Ein Vorteil des S3 gegenüber dem S5 Systems hinsichtlich POD erscheint demnach nicht sinnvoll abzuleiten. Mit Verweis auf die bereits erwähnte „PAWEL-Studie“ ist es wahrscheinlicher, dass eine Zunahme von POD ab 2017 nicht auf den Systemwechsel von Stöckert S3 auf das Stöckert S5 System, sondern auf die zunehmende Sensibilisierung des klinischen Personals auf Erkennung von POD und folglich vermehrter Diagnosestellung zurückzuführen ist. Die in der Einleitung gestellte These, dass das MiECC-System auf Grund der verminderten Exposition gegenüber Fremdoberflächen zu einem verminderten Auftreten von POD führe, spiegelt sich zumindest in der univariaten Analyse wider, konnte jedoch in den GLM nicht bestätigt werden.

Bei den Bestandteilen der HLM erwies sich lediglich in der univariaten Analyse für das venöse Reservoir „Sorin D744“ eine Korrelation für die Entstehung von POD. Analog zu den HLM-Systemen ist es jedoch auch hier anzunehmen, dass ein Wechsel der venösen Reservoire für die statistisch signifikante Korrelation zum Delir verantwortlich ist. Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben gab es einen Rückgang der Verwendung von „Sorin Synthesis R“ und „Maquet VHK 7110“, für „Euroset Admiral“ und „Sorin D744“ hingegen ist eine deutliche Zunahme zu verzeichnen (Abbildung 8).

4.3.3.1 Parameter der HLM

4.3.3.1.1 HLM-Blutvolumenstrom und EKZ-Zeiten

In unserer univariaten Analyse zeigte die EKZ-Gesamtdauer, Ischämiezeit und Reperfusionszeit sowie der Gesamtblutfluss durch die HLM einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Entstehung von POD (Tabelle 11). Das Risiko für die Entstehung von

postoperativem Delir erwies sich umso höher, je länger der natürliche Patientenkreislauf durch die HLM ersetzt wurde. Eine längere EKZ resultiert ebenfalls in einem größeren Gesamtfluss an Blut durch die HLM. Alternativ führt jedoch auch ein erhöhter Blutvolumenstrom zu einem erhöhten Gesamtblutfluss. Dies wird im nachfolgenden Kapitel näher erläutert.

Ein hoher Wert in den EKZ-Zeiten weist auf eine längere Operationsdauer hin. Diese kann durch eine erhöhte Komplexität des Eingriffs, geringeren Erfahrungsgrad des Operateurs oder eine unerwartete Komplikation im Laufe der Operation erklärt werden. Die Länge eines operativen Eingriffs wurde bereits in der Literatur als Risikofaktor für die Entstehung von Delir gewertet. Radtke et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Operationsdauer und dem Auftreten von POD zeigen [84]. Präoperativ findet sich bei Patienten, die komplexere Eingriffe benötigen meist eine besondere Schwere der Erkrankung, was ebenfalls zur Delir-Entstehung beitragen kann. Eine längere EKZ und somit ein vermehrter Blutfluss durch die HLM bedeutet jedoch auch, zusätzlich zum operativen Stress, eine längere Exposition des Patientenblutes gegenüber der Fremdoberfläche der HLM. Demnach kommt es zu einem stärkeren Postperfusionssyndrom im Sinne einer vermehrten Aktivierung der immunologischen Zellen und der Blutgerinnung. Dies steigert die systemische Inflammation, wodurch eine Neuroinflammation und somit auch das Auftreten von POD begünstigt wird.

Während hohe Werte in den zeitabhängigen Parameter wie EKZ-Dauer, Ischämiezeit und Reperfusionszeit in der univariaten Analyse als Risikofaktor für die Delir-Entstehung gewertet werden, geben die GLM lediglich die Ischämiezeit als unabhängigen Risikofaktor für die Delir-Entstehung an. Diese Korrelation erwies sich mit einem Punktschätzer von 1,661 statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der Einfluss der Ischämiezeit auf die postoperative Morbidität und Mortalität wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Während Verheijen et al. keinen Zusammenhang zwischen verlängerter Ischämiezeit und Morbidität zeigen konnten [105], assoziierte Salsano et al. die Dauer der Ischämiezeit mit einem Anstieg von postoperativer Morbidität und Mortalität, wobei Delir jedoch nicht mituntersucht wurde [91]. Nissinen et al. konnten für kürzere EKZ- sowie Ischämiezeiten einen niedrigeres Risiko für postoperative Komplikationen zeigen [72]. Dabei wurde das POD nicht als primärer Endpunkt für Morbidität betrachtet. Jedoch wurde die Dauer des Aufenthalts auf Intensivstation gewertet, was stark mit dem Auftreten von POD korreliert.

Betrachtet man die systemische inflammatorische Reaktion des Körpers auf die Ischämiezeit, findet man keinen Nachweis einer vermehrten Entzündungsreaktion. Whitten et al. betrachteten die EKZ-Zeit und Ischämie-Zeit isoliert und konnten zwar einen Zusammenhang zwischen der Dauer der EKZ und dem Anstieg von IL-6 zeigen, nicht jedoch zwischen der Länge der Ischämiezeit und dem postoperativen IL-6 Anstieg [108]. Takeda et al. konnten zwar eine Korrelation zwischen der Höhe postoperativer Herzenzyme und der Länge der Ischämiezeit zeigen, nicht jedoch für das postoperative Level von IL-6 und IL-8. Während der Ischämiezeit kommt es primär zu einer Gefährdung des Myokards und folglich zu einem postoperativen Anstieg der Herzenzyme. Eine Perfusion der Lunge über die Vasa publica findet während der Ischämiezeit ebenfalls nicht statt. Hier findet jedoch weiterhin eine Versorgung über die Vasa privata statt.

Ein längere Ischämiezeit spricht für eine größere Komplexität der Erkrankung. Selbst wenn nicht eindeutig gezeigt werden kann, dass die Ischämiezeit per se die systemische Inflammation verstärkt, so ist sie dennoch ein Indikator für eine besondere Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und eine lange EKZ-Dauer. Alternativ könnte eine verlängerte Ischämiezeit auch auf einen geringeren Erfahrungsgrad des Operateurs hinweisen. Die Erfahrung des Operateurs spielt eine große Rolle für das postoperative Ergebnis [68, 111]. El Bardissi et al. konnten jedoch zeigen, dass die kumulative Erfahrung des Teams die individuelle Erfahrung des Operateurs noch überwiegt und zu kürzeren EKZ- und Ischämiezeiten, sowie einem besseren postoperativen Ergebnis führt [30]. Demnach kann die Ischämiezeit auch als Indikator für die Erfahrung des Operationsteams gelten und über diesen Weg Einfluss auf das postoperative Ergebnis nehmen.

Betrachtet man die Minima und Maxima des HLM-Volumenstroms, fällt auf, dass die Patienten mit POD ausgeprägtere Extremwerte aufweisen (Tabelle 12). Zu einem verringerten Volumenstrom an der HLM kann es zwangsläufig kommen, wenn eine akute Blutung im Bereich der Aorta auftritt. Hier wird der Fluss bis zum Übernähen der Läsion gedrosselt. Beim Abklemmen der Aorta kommt es ebenfalls zu einem sehr kurzen Perfusionsstop. Eine Reduktion des Blutvolumenstroms finden ebenfalls statt, wenn die Sicht des Operateurs auf Grund von Blut in den Herzhöhlen oder Blutrückfluss über den Sinus Coronarius behindert ist. Dies tritt oftmals auf Grund von mangelnder venöser Drainage über die venöse Kanüle auf. Zu einem kompletten Kreislaufstillstand kommt es im Rahmen eines Aortenbogen-Ersatzes. Hier findet, bis zur Installation der selektiven

Hirnperfusion, keine Versorgung des Patienten mit Blut über die HLM statt. Ein niedriger Volumenstrom an der HLM zeigt sich in unserer Analyse als wichtiger Einflussfaktor für die Entstehung von POD. In der univariaten Analyse und in den GLM konnte ein signifikanter Unterschied für den minimalen Blutfluss der HLM zwischen „Delir-Gruppe“ und „Kein-Delir-Gruppe“ gezeigt werden (Tabelle 20). Dies erweist sich als statistisch signifikant für den minimalen absoluten Blutfluss und für den niedrigsten Wert des HLM-Blutflusses, welcher für mindestens sieben Zeitintervalle der HLM-Dokumentation (140 Sekunden) bestand. In den GLM fällt letzteres mit einem Punktschätzer von 0,830 im Vergleich zum minimalen absoluten Wert mit einem Punktschätzer von 0,942 stärker ins Gewicht. Zudem ergibt sich bei dem absoluten Wert mit einem Konfidenzintervall von 0,813 bis 1,091 in den GLM keine statistische Signifikanz. Bei einem geringen Blutvolumenstrom der HLM besteht das Risiko für die Entstehung von POD. Dies deckt sich mit der Annahme, dass es durch eine systemische Minderperfusion zu einer zerebralen Unterversorgung kommt und somit ein POD ausgelöst werden kann.

Auch ein erhöhter Blutvolumenstrom scheint die Entstehung von POD zu begünstigen. Bei der höchsten Flussrate erweist sich jedoch lediglich der Maximalfluss für mindestens 140 Sekunden in der univariaten Analyse als signifikant. Dieser spiegelt sich jedoch nicht in den GLM als unabhängiger Risikofaktor wider. Somit findet bei den Delir-Patienten eine größere Werte-Amplitude und folglich auch ein stärkeres Abweichen vom errechneten Sollfluss statt.

Um zu zeigen, welche Volumenstromintervalle das Risiko einer neuronalen Komplikation besitzen, wurden die EKZ-Parameter in ihre einzelnen Flussintervalle aufgeschlüsselt. Um zu überprüfen, ob bestimmte Perfusionsintervalle kontinuierlich stattfinden müssen oder ob bereits eine wiederholte inadäquate Perfusion ein POD hervorruft, wurde für jeden Flussbereich die längste kontinuierliche Zeit erfasst, für welche sich der Patient in diesem Intervall aufgehalten hatte. Im Allgemeinen zeigte sich, dass die Delir-Patienten auf Grund ihrer insgesamt längeren EKZ-Zeiten auch für die verschiedenen Werteintervalle meist längere Zeiten aufwiesen. In der univariaten Analyse ergab sich in den meisten Werteintervallen ein statistisch signifikanter Unterschied, was die längeren EKZ-Zeiten der Patienten mit POD abermals unterstreicht. In den GLM wurde jedoch keines der absoluten Flussintervalle als unabhängiger Risikofaktor errechnet. Setzt man die Zeitwerte der einzelnen Werteintervalle ins Verhältnis mit der EKZ-Gesamtdauer, fällt auf, dass lediglich

für die beiden äußeren Werteintervalle „< 1,5L/min“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,075; p < 0,001) und „> 6L/min“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,041; p = 0,02) ein statisch signifikanter Unterschied besteht. Nimmt man den Faktor EKZ-Zeit heraus, fallen vor allem die Extreme der Flussintervalle ins Gewicht. Eine Relativierung des HLM-Blutflusses hinsichtlich des gewünschten Sollflusses erbrachte eine signifikante Korrelation hinsichtlich der Entstehung von POD für das Flussintervall „unterhalb 50% des Sollflusses“ (Punktbiseriale Korrelation: 0,074; p = 0,0045), welche sich ebenfalls in den GLM widerspiegelt. Diese Korrelation erbringt jedoch mit einem Punktschätzer von 0,869 und fehlender statistischer Signifikanz keine eindeutige Aussage. Betrachtet man die relativen Blutflüsse in Relation zur Gesamt-EKZ-Zeit, fällt auf, dass es für den Bereich „10% unterhalb bis 10% oberhalb des Sollflusses“ mit einer Punktbiserialen Korrelation von -0,057 (p = 0,007) zu einer Vorzeichenumkehr kommt. Die Werte also, welche sich im Bereich des Sollflusses befinden erbringen nach Eliminierung des Faktors Zeit eine protektive Korrelation bezüglich PODs.

Neben der Minderperfusion erwies sich auch der HLM-Blutfluss: „> 6 L/min“ (p = 0,0063), sowie „> 30% des Sollflusses“ (p = 0,0003) als signifikant. Das Flussintervall „> 30% des Sollflusses“ zeigte auch in den GLM einen signifikanten Zusammenhang für das POD.

Die beiden extremen Flussintervalle („unterhalb 50% des Sollflusses“ und „30% oberhalb des Sollflusses“) besitzen somit ein Risiko für die Entstehung von Delir. Dies deckt sich mit der Analyse der Extremwerte, in welcher Patienten mit Delir eine größere Werteamplitude hinsichtlich des Volumenstroms der HLM besitzen. In der univariaten Analyse unterschieden sich die kontinuierlichen Werte kaum von den absoluten Werten. Jedoch spiegeln sich in den GLM lediglich die kontinuierlichen Werte wider (Tabelle 20). In Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass sowohl eine Abweichung des Volumenstroms vom Sollfluss nach unten als auch nach oben das Risiko für Entstehung von POD erhöht. Infolge der Minderperfusion kommt es zu einer Hypoxie verschiedener Organe inklusive des Gehirns, was das Auftreten von POD begünstigt. Die Tatsache, dass in den GLM ausschließlich für die kontinuierlichen Volumenströme eine unabhängige Risikokonstellation errechnet wurden, zeigt, dass es mit größeren neurologischen Schäden assoziiert ist, wenn der Patient kontinuierlich inadäquat perfundiert wird. Bei totaler Anoxie kommt es nach 20 Sekunden zu einem kompletten Konsum der Sauerstoffreserven. Nach 5 Minuten versagen die ATP-abhängigen Membranpumpen und es kommt zu einem

Verlust der Zellintegrität und neuronalen Zelluntergang [85]. Wie bereits im Kapitel Material und Methoden erwähnt, kommt es bei einer kardiochirurgischen Operation an der HLM selten zu einer absoluten Anoxie. Dies tritt allenfalls bei der Installation einer selektiven Hirnperfusion im Rahmen eines Aortenbogen-Ersatzes auf. Bei einer kontinuierlichen Hypoperfusion werden die Sauer- und Nährstoffreserven auf Grund der Restperfusion langsamer aufgebraucht. Die hohe Signifikanz der univariaten Analyse der absoluten Werte lässt jedoch vermuten, dass eine nicht kontinuierliche rezidivierende Minderperfusion ebenfalls zu neurologischen Schäden führt. Rezidivierende Hypoperfusionen können die Reserven zerebralen Sauerstoffreserven schneller aufbrauchen, als dass diese bei einer Rückkehr zum Sollfluss wieder aufgefüllt werden. Zusätzlich kann das Hypoperfusions-Intervall, auch wenn es die zerebralen Sauer- und Nährstoffreserven nicht gänzlich aufbraucht, trotzdem Zell-Stress auslösen und ein bereits bestehende Neuroinflammation amplifizieren.

Hinsichtlich der Hyperperfusion muss die Risikoerhöhung für das POD unterschiedlich gewertet werden. Am ehesten lässt sich das erhöhte Risiko für die Delir-Entstehung auf den Bedarf der „Hyperperfusion“ zurückzuführen. Tritt intraoperativ ein inflammatorisches Geschehen vermehrt auf, erfolgt eine Weitstellung der Gefäße des Patienten. Um einen suffizienten MAP aufrecht zu erhalten, ist es notwendig neben Verabreichung von vasokonstriktiven Substanzen, ebenfalls den HLM-Blutfluss zu erhöhen. Somit ist davon auszugehen, dass weniger der erhöhte HLM-Blutfluss das Risiko für POD steigert als das inflammatorische Grundgeschehen, welches die erhöhte Perfusion erfordert. Ein hoher Blutfluss erhöht die Exposition von Blut gegenüber der künstlichen Oberfläche des HLM-Systems, was eine systemische Entzündungsreaktion weiter fördert und somit das Risiko für POD erhöht. HLM-Flüsse, die den Zielwert stark überschreiten, sollten daher als Folge dieser Entzündung und nicht als POD-Auslöser per se angesehen werden, aber sie können als nützlicher Marker zur Vorhersage von POD dienen.

Wie bereits erwähnt weisen Patienten der „Delir-Gruppe“ vermehrt Schwankungen des Blutvolumenstroms auf. Der zerebrale Blutfluss wird in Abhängigkeit der systemischen Perfusion, insbesondere des MAPs, durch die Dilatation und Konstriktion des zerebralen Gefäßsystems reguliert, um eine ausreichende Perfusion zu gewährleisten. Wenn jedoch die Schwankungen des Blutvolumenstroms zu hoch sind, können diese Mechanismen vor

allem im Bereich der Extreme nicht adäquat reagieren, was zu einer Beeinträchtigung der zerebralen Perfusion führt [62].

4.3.3.1.2 Blutdrücke

Ähnlich wie für den Volumenstrom, findet sich auch für die Blutdrücke, sowohl im Patientenkreislauf als auch in der HLM vor Patienteneintritt, eine höhere Werteamplitude auf Seiten der Delir-Patienten (Tabelle 14 & 15). Dies erweist sich anhand der Extremwerte in der univariaten Analyse als statistisch signifikant.

Zu Beginn ist zu erwähnen, dass im Gegensatz zum Blutvolumenstrom, welcher durch die HLM reguliert werden kann, der Patientenblutdruck zwar durch die HLM über den Volumenstrom beeinflusst, aber zu einem großen Teil auch durch die Gefäßbeschaffenheit und -reaktionen des Patienten beeinflusst wird. Somit ist der MAP eine Stellgröße, welche in gewissem Maße die Verfassung des Patienten und dessen Reaktion auf den Volumenstrom widerspiegelt.

In der univariaten Analyse zeigte sich für die absoluten Werte, dass sich die Patienten der „Delir-Gruppe“ signifikant länger in den Blutdruckintervallen „< 40 mmHg“, „40 bis 60 mmHg“ und „60 bis 80 mmHg“ aufgehalten hatten. Hinsichtlich der kontinuierlichen Werte besteht die statistische Signifikanz nur noch für die Intervalle „< 40 mmHg“ und „40 bis 60 mmHg“. Betrachtet man den Patientenblutdruck nach Eliminierung des Faktors Zeit, erweist sich lediglich der Bereich „< 40 mmHg“ als statistisch signifikant. Hier fällt abermals auf, dass der Faktor Zeit eine große Rolle für die Entstehung von Delir spielt. Hierbei erweist sich vor allem das hypotone Blutdruckintervall „< 40 mmHg“ als relevant für die Delir-Entstehung. In den GLM konnten weder die Extremwerte noch einzelne Blutdruckintervalle als unabhängige Risikofaktoren errechnet werden.

Die Blutdruck-Daten zeigen zumindest in der univariaten Analyse, dass insbesondere niedrige Druckverhältnisse ein Risiko für eine Delir-Entstehung darstellen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Gold et al., welche eine erhöhte neurologische Morbidität nach 6 Monaten für intraoperativ erniedrigte Blutdruckwerte zeigen konnten [40]. Auch Siepe et al. konnten ein erhöhtes Risiko für das POD bei intraoperativ erniedrigten Blutdruckwerten zeigen [99]. Der über die HLM eingestellte systemische Blutfluss kann jedoch nicht ohne weiteres auf die zerebrale Blutperfusion übertragen werden. Die Sauerstoffversorgung des Gehirns wird abhängig vom systemischen Blutdruck und dem Säure-Basen-Haushalt des

Blutes durch Autoregulatorische Mechanismen gesteuert. Eine suffiziente Autoregulation der zerebralen Perfusion ist laut gängiger Lehrbuchmeinung auf einem Plateau des MAPs zwischen 50 und 160 mmHg möglich. Hierbei sollte zur Vermeidung von zerebraler Hypoxie der untere Schwellenwert des MAPs von 50 mmHg nicht unterschritten werden. Neuere Studien zeigten jedoch eine große Variabilität zwischen Individuen mit niedrigeren MAP-Plateaus, sowie eine größere Abhängigkeit der jeweiligen klinischen Situation [26, 57, 81]. Bei anästhesierten Patienten liegt die kritische MAP-Grenze für eine zerebrale Minderperfusion niedriger als bei einem gesunden wachen Patienten [26].

Die Delir-Patienten hielten sich länger in Blutdruckintervallen auf, welche sich unter der Schwelle der körpereigenen Blutdruckregulation befinden [26, 32, 69, 70]. Folglich kann angenommen werden, dass die daraus resultierende zerebrale Minderperfusion und Hypoxie das Risiko für die Entstehung von POD erhöht. Dennoch können manche Patienten niedrige Perfusionsdrücke unter dem oben genannten Grenzwert von 50 mmHg für eine gewisse Zeit ohne neurologische Folgen tolerieren. Dies kann auf bestehende zerebrale Blutflussreserven zurückgeführt werden, die eine kurze Minderperfusion kompensieren und somit bei kurzzeitig verminderter zerebraler Durchblutung vor neurologischen Schäden schützen können [32]. Liu et al. zeigten, dass Atherosklerose zu einer verminderten Autoregulation des zerebralen Blutflusses führt [59]. Patienten, welche sich kardiochirurgischen Operationen unterziehen müssen, leiden oft an Atherosklerose, sodass naheliegt, dass die vorliegende Patientengruppe bei systemischer Hypotension zusätzlich vulnerabler für neuronale Schädigung durch zerebrale Minderperfusion ist. In der Analyse der präoperativen Einflussfaktoren zeigte sich eine cAVK zwar in der univariaten Analyse als ein Risikofaktor für die Entstehung von POD, nicht jedoch in den GLM.

Bezüglich unserer Patientengruppe ist zusätzlich anzumerken, dass es sich an der HLM um nicht physiologische Druckverhältnisse handelt, da der Patient nicht mit den für den Körper gewohnten pulsatilen Fluss perfundiert wird. Die Pulsatilität der Blutpumpen ist im Vergleich zum menschlichen Herzen gering, selbst wenn Zentrifugalpumpen im pulsatilen Betriebmodus verwendet werden [27].

Die Fähigkeit der körpereigenen Blutdruckregulation hängt von der Beschaffenheit der Gefäße ab. Bei einem Abfall des MAPs kommt es zu einer Erhöhung der Resistance der Gefäße, um einen adäquaten Blutdruck aufrecht zu erhalten. Vor dem Eintritt des Patienten wird der Druck des Blutes innerhalb des Schlauchsystems gemessen, der auf den

systemischen Blutdruck des Patienten trifft. Die Einstellung des HLM-Blutdrucks vor Patienteneintritt orientiert sich demnach an dem systemischen Blutdruck des Patienten und ist stark abhängig von der Beschaffenheit der Gefäße des Patienten. Variationen im Blutdruck vor Patienteneintritt geben folglich einen Hinweis auf die Gefäßbeschaffenheit des Patienten. Jedoch konnte für diese Werte in den GLM kein unabhängiges Risiko gezeigt werden.

4.3.3.1.3 Sauerstoff-, Kohlenstoffdioxidpartialdrücke und der pH-Wert

Die Inline-Messung der Blutgase durch die HLM findet photooptisch statt und wird zu Beginn der Operation über eine Blutgasanalyse des Patienten kalibriert. Aktuell wird durch die Kardiotechnik ein $p0_2$ von ca. 200 mmHg angestrebt. Anhand unserer Daten konnte jedoch gezeigt werden, dass sich der intraoperative pO_2-Level: „110 bis 140 mmHg“ protektiv auf die Entstehung von POD auswirkte, während sich das Werteintervall „> 240 mmHg“ als Risikofaktor für die Delir-Entstehung zeigte. Die längste kontinuierliche Zeit in dem Werteintervall „110 bis 140 mmHg“ erwies sich im univariaten Modell als protektives Intervall für die Entstehung von POD. In den GLM wurde dies zusätzlich als unabhängiger Faktor identifiziert, erbrachte jedoch keine statistische Signifikanz, obwohl ein deutlicher Trend zu einem schützenden Einfluss erkennbar war. Die pO_2-Bereiche „< 70 mmHg“ und „> 240 mmHg“ erwiesen sich in der univariaten Analyse als Risikointervalle für das Auftreten von POD. Diesen Ergebnissen zu Folge wäre es also anzunehmen, dass auch bezüglich des Sauerstoffpartialdruckes Extremwerte in beiden Richtungen schädlich für das neurologische Outcome des Patienten sind, während sich der Bereich „110 bis 140 mmHg“ als protektiv erweist. Der delirfördernde Einfluss eines verminderten Sauerstoffparitaldruck kann durch Hypoxie erklärt werden. Doch auch eine Hyperoxie wirkt sich schädlich auf den menschlichen Körper aus. Fujii et al. konnten anhand eines Rattenmodells einen erhöhten oxidativen Stress für erhöhte Sauerstoffpartialdrücke während der EKZ zeigen. Hierbei kam es vor allem bei pO_2 – Werten über 300 mmHg zu einer Erhöhung der proinflamatorischen Zytokine IL-6 und TNF-α, sowie eine Herunterregulierung des antiinflammatorischen IL-10 [37].

Eine weitere mögliche Erklärung, warum sich erhöhte Sauerstoffparitaldrücke negativ auf das postoperative neurologische Ergebnis auswirken können, liefert die Korrelation zwischen hohen pO_2-Werten und einem hohen Blutvolumenstrom. Bei gleichbleibendem

Gesamt-Sauerstoffverbrauch des Körpers würde demnach dem Blut anteilig weniger Sauerstoff entzogen werden. Demzufolge könnte ein erhöhter Sauerstoffpartialdruck ein Hinweis für einen erhöhten Volumenstrom sein, was wiederum ein Risikofaktor für das POD ist.

Wood et al., die in ihrer Studie den Fokus auf die Brain tissue oxygenation (BtO_2) bei kritisch kranken Patienten legten, konnten keine Signifikanz von pO_2 für die Entstehung von POD zeigen [110]. In Ihrer Studie erwiesen sich jedoch niedrige Werte der BtO_2 vor allem innerhalb der ersten 24 Stunden signifikant für die Entstehung von Delir.

Betrachtet man den Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, fällt auf, dass sich die Patienten aus der „Delir-Gruppe“ signifikant länger in den pCO_2-Wertintervallen „< 20 mmHg“, „20 bis 30 mmHg“ und „30 bis 40 mmHg“ aufhielten. Die zerebrale Autoregulation wird maßgeblich durch den pCO_2 beeinflusst, da Hypokapnie zu einer Vasokonstriktion der hirnzuführenden Gefäße und folglich zu einer Abnahme der zerebralen Blutperfusion führt [57]. Dementsprechend würden Patienten mit einer intraoperativen Hypokapnie vermehrt zerebraler Hypoxie auf Grund von Minderperfusion des Gehirns ausgesetzt werden. Harper et Glas [44] sowie Whitelaw et al. [107] konnten Anhand von Tierversuchen zeigen, dass die durch Hypokapnie bedingte Reduktion der zerebralen Perfusion bei Abfall des systemischen MAPs unter 50 mmHg, beispielsweise auf Grund von Blutung, nicht mehr relevant ist. Durch den systemischen Blutdruckabfall überwiege der vasodilatatorische Faktor der Hypoperfusion den vasokonstriktorischen Faktor der Hypokapnie, sodass es wieder zu einer Weitstellung der hirnzuführenden Gefäße kommt. Auf den intraoperativen Patienten übertragen, würde Hyperkapnie so lange auf die zerebrale Perfusion Einfluss nehmen, solange sich der MAP auf dem Plateau der zerebralen Autoregulation befindet. Diese These bedarf jedoch noch weiterer experimenteller Studien. Neben der Perfusion wird auch die Diffusion durch den pCO_2 beeinflusst. Friend et al. konnten zeigen, dass durch Hypokapnie die Affinität von O_2 an Hämoglobin steigt, wodurch die zerebrale O_2-Abgabe und demnach die zerebrale Sauerstoff Versorgung sinke [36]. Somit bekäme der pCO_2 eine zentrale Rolle für die Regulation des zerebralen Oxygenierung und folglich für das postoperative neurologische Ergebnis. Kilgannon et al. konnten für Patienten nach Herzstillstand eine moderate Hyperkapnie zwischen 50 und 70 mmHg als optimal für das neurologische Ergebnis zeigen [47]. Dieser Bereich stimmt mit unseren Werteintervallen

überein, welche keine Korrelation für die Entstehung von POD besitzen. Dies zeigt sich für die absoluten und für die längsten kontinuierlichen Werte in der univariate Analyse.

Für die Kontrolle des Säure-Basen-Haushalt durch die HLM, insbesondere während hypothermen Operationen, existieren zwei Strategien: Der α-Stat und der pH-Stat. Bezüglich der optimalen intraoperativen Strategie herrscht in der Literatur Dissens [1]. Patel et al. untersuchten Patienten, die sich einer Bypass-Operation der Koronararterien unterzogen hatten. Hier war pH-Stat mit einer schlechteren postoperativen kognitiven Funktion verbunden [80]. Sakamoto et al. hingegen konnte zeigen, dass hypotherme Patienten, bei welchen pH-Stat angewandt wurde eine bessere Oxygenierung des Gehirns erfuhren, da die α-Stat Methode zu einem Verlust der Autoregulation der zerebralen Blutperfusion führt [46, 89]. Bei unseren Patienten wurde primär die α-Stat Methode angewandt. Hierbei zeigten Patienten der „Delir-Gruppe“ ein signifikant niedrigeren minimalen pH-Wert (Tabelle 16), was sich auch in den GLM als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von POD widerspiegelte. Außerdem hielt sich die Delir Gruppe signifikant länger in dem pH-Intervallen „7,2 bis 7,4“, „7,4 bis 7,6“ und „> 7,6“ auf. Der vermehrte Aufenthalt im alkalischen pH-Intervall deckt sich mit der Beobachtung, dass Patienten aus der „Delir-Gruppe“ länger in hypokapnischen Bereichen lagen. Es ist unklar, ob die Hypokapnie oder der alkalische Säure-Basen Status ursächlich für die zerebrale Hirnperfusion waren. Leacy et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass Patienten, welche ihre respiratorisch induzierte Alkalose metabolisch kompensieren konnten, ein besseres neurologisches Ergebnis hatten [55]. In einer akut induzierten respiratorischen Alkalose, wie es beispielsweise in der Studie von Friend et al. gezeigt wurde [36], war eine Kompensation nicht möglich, sodass die Alkalose als primärer Stimulus für die Verminderung der zerebralen Perfusion suggeriert wird.

Bei zunehmender Azidose verschiebt sich die Oxyhämoglobin-Dissoziationskurve nach rechts, sodass die Abgabe des Sauerstoffs von Hämoglobin gefördert wird. Demnach könnte eine milde Azidose protektiv auf die Delir-Entstehung wirken. Fällt der pH jedoch zu stark ab, kommt es zu einer zunehmenden Erweiterung der Blutgefäße und zu einem Abfall des Blutdrucks, was ein systemische Hypoperfusion begünstigt. Außerdem wird durch die zunehmende Azidose die Glykolyse gehemmt, was die Nährstoffversorgung einschränkt. Somit erklärt sich die Korrelation mit den absoluten minimalen pH-Werten und der Entstehung von POD auf Grundlage der Hypoperfusion. Dies könnte eine bereits

bestehende Gefäßweitstellung, beispielsweise durch SIRS verstärken und eine Minderperfusion begünstigen.

Zu Schwankungen im Bereich der Blutgase kommt es vor allem auf Grund von Schwankungen im Bereich des Blutdrucks und des Blutvolumenstroms. Zunächst wird bei schwankenden Blutdrücken der Blutvolumenstrom angepasst, was zu Schwankungen der Blutgase führt. Die Blutgasschwankung wird in diesem Falle zunächst toleriert und erst im Verlauf ausgeglichen.

4.3.3.1.4 Temperatur

Hinsichtlich der Bluttemperatur wiesen die Patienten der „Delir-Gruppe“ sowohl in den absoluten als auch in den kontinuierlichen Werten einen signifikant längeren Aufenthalt in den Gruppen „< 31°C“ und „31 bis 33°C“ auf. Diese Korrelation errechnet sich jedoch in den GLM als unabhängiger Risikofaktor. Diese Ergebnisse suggerieren einen adversen Einfluss von Hypothermie auf die Entstehung von POD. Betrachtet man in unserem Datensatz die Patientengruppe, welche vermehrt unter hypothermen Bedingungen operiert werden, zählen hierzu Eingriffe mit Aortenbogenersatz. Hypothermie könnte hier als möglicher Confounder fungieren, da sie auf die Art der Operation hinweist. Bei Patienten kommt es im Rahmen des Aortenbogenersatz zu einem Kreislaufstillstand, währenddessen kurze Zeit die Hirnperfusion unterbrochen wird. Infolgedessen kommt es kurz zu einer zerebralen Anoxie was ein POD auslösen kann.

Bezüglich des neuroprotektiven Effekts von intraoperativer Hypothermie herrscht in der Literatur ein Dissens. Bauer et al. konnte anhand von Tierversuchen an Ferkeln zeigen, dass durch Hypothermie das relative Sauerstoffangebot auf Grund von reduziertem Sauerstoffbedarf des Gehirns ansteigt, sodass sich Hypothermie neuroprotektiv auswirkt [12]. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass die Versuchstiere mittel pH-Stat reguliert wurden, sodass es auf Grund von Hyperkapnie zu einer Entkoppelung der Autoregulation der Hirnperfusion kommt. Demnach kann eine Erhöhung der Hirnperfusion nicht auf die Hypothermie, sondern vielmehr auf die Hyperkapnie zurückgeführt werden [83]. Bei Birdib et al. zeigte sich keine erhöhte Entzündungsreaktion in Bypassoperationen bei normothermen Patienten im Vergleich zu hypothermen und moderat hypothermen Patienten [13].

4.4 Bewertung und Einschränkungen der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, sodass ihre Ergebnisse nicht ohne weitere Untersuchungen auf andere Patientengruppen oder Rahmenbedingungen anwendbar sind. Jedoch handelt es sich mit 3163 Patienten um eine große Patientenpopulation, sodass auch kleinere Einflüsse auf die Entstehung von POD erkannt werden können. Dies ist bei einem multifaktoriellen Geschehen wie Delir besonders wichtig.

Der Schwerpunkt der Studie lag auf der HLM als Risikofaktor für das POD. Die betrachteten Parameter beinhalten demnach ausschließlich präoperative und intraoperative Faktoren. Postoperative Einflüsse, beispielsweise die medikamentöse Therapie oder Beatmungsstrategie auf der ICU, wurden dabei nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht beachtet wurde der Einfluss der Anästhesie während des Eingriffs auf den Patienten.

Die für die Studie verwendeten Datensätzen waren vor ihrer Sortierung und Bereinigung sehr umfangreich und für eine statistische Auswertung ungeeignet. Bezüglich der ICU-Verlegungsberichte gilt als limitierender Faktor, dass die Daten, insbesondere das Auftreten von POD, nicht standardisiert für die Studie erhoben wurden, weshalb vermutlich in den Jahren 2014 bis 2017 vor allem hypoaktive Delirformen verkannt wurden. Die Daten der ICU-Verlegungsberichte entstehen aus der Dokumentation im klinischen Alltag, welche der jeweiligen Expertise des behandelnden Klinkers entspricht. Wie sich auch an der Delir-Inzidenz zeigt (Abbildung 4), nahm die Sensibilisierung bezüglich Delirs in den letzten Jahren deutlich zu. Am Universitätsklinikum Ulm ist der Sonderfall zu erwähnen, dass im Jahr 2017 eine großangelegte multizentrische Delir-Studie, die PAWEL-Studie, begonnen wurde, welche bei standardisiertem Delir-Screening zu einem deutlichen Anstieg der dokumentierten Delir Fälle führte.

Die EKZ-Daten wurden, wie bereits im Kapitel Material und Methoden beschrieben, von der HLM maschinell festgehalten und bieten folglich eine zuverlässige Darstellung der intraoperativen HLM-Werte. Jedoch ist hier anzumerken, dass die Werte punktuell im 20-Sekundentakt gespeichert wurden, sodass es sich bei den eingetragenen Werten um Momentaufnahmen handelt. Große Schwankungen innerhalb dieser Werte sind jedoch unwahrscheinlich, sodass sie gute Marker für das Kontinuum der HLM-Parameter darstellen.

Eine Untersuchung der Einflussnahme der aufgeschlüsselten HLM-Parameter auf die Inzidenz von POD hatte bislang in der Literatur nicht stattgefunden. Die Stärke der hier vorliegenden Arbeit liegt vor allem darin, dass eigens hierfür programmierte Algorithmen gezielt Daten und Parameter auslasen und sortierten und somit eine statistische Analyse von zuvor unsortierten Daten ermöglichten. Die erstellte Datenbank kann jährlich durch die einzelnen Algorithmen mit geringerem Aufwand um weitere Jahre ergänzt werden. Auf dieser Datenbank aufbauend werden bereits weitere Projekte umgesetzt, welche im folgenden Kapitel besprochen werden.

4.5 Ausblick

Die Daten der HLM bieten eine große Fülle an Informationen. Diese sind, wie bereits beschrieben, maschinell erfasst und deshalb sehr zuverlässig. Eine Auswertung dieser Daten an mehreren herzchirurgischen Zentren würde den Informationsgewinn noch verstärken. Dies wäre auf Grund der bereits bestehenden Algorithmen leicht möglich. Somit könnten allgemeingültigere Aussagen getroffen werden, inwieweit die HLM das postoperative Ergebnis beeinflusst. Hierbei ist Delir nur eines von vielen postoperativen Ereignissen, auf welche die HLM Einfluss nehmen kann. Mit Hilfe der in dieser Arbeit erstellten Datenbank und Programm-Algorithmen wurden bereits Folgeprojekte begonnen. Äquivalent zur postoperativen Delir-Entstehung wird auch der Einfluss der HLM auf das postoperative Nierenversagen untersucht. Zudem wird mit den EKZ-Werten, welche durch den hier entwickelten Python-Algorithmus sortiert werden, eine prospektive Studie gestartet, die den Einfluss der HLM auf die Arteria centralis retinae untersuchen soll. Des Weiteren können die bereits erhobenen Daten verwendet werden, um Subgruppenanalysen durchzuführen beispielsweise die Betrachtung von Sollflussvariationen auf gewisse Patientencluster.

5. Zusammenfassung

Postoperatives Delir (POD) ist eine schwerwiegende, häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM). Auch in unserer Patientenpopulation war mit einer Inzidenz von 14,4% jeder siebte Patient betroffen.

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde ein großes Kollektiv von Patienten (3163) der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Ulm nach kardiochirurgischem Eingriff unter Einsatz einer HLM auf das Auftreten eines POD untersucht. Dabei wurden in einer uni- und darauf aufbauend multivariaten Analyse prädisponierende und operative Einflussfaktoren unterschieden und analysiert.

In dieser Studie konnte die bereits oft beschriebene, multifaktorielle Entstehung des PODs nach Einsatz einer HLM bestätigt werden. Aus früheren Studien war vor allem für Alter und bestimmte Komorbiditäten wie Diabetes Mellitus und Herzinsuffizienz eine Risikokonstellation für das POD bekannt. Erstmals wurden jedoch die einzelnen HLM-Parameter auf die Entstehung von Delir untersucht. Hier konnte die enorme Wichtigkeit der Vermeidung von Werteschwankungen durch eine sorgfältige HLM-Bedienung gezeigt werden.

Als wichtigste prädisponierende Risikofaktoren konnten hohes Alter (Punktschätzer: 1,061), männliches Geschlecht (Punktschätzer: 1,808) und Diabetes mellitus (Punktschätzer: 1,609) identifiziert werden. Moderates Übergewicht stellte sich in der univariaten Analyse als möglicher protektiver Faktor heraus. Ebenso war es günstig für die Patienten, wenn der Eingriff elektiv stattfand. Bei den operativen Faktoren war die Dauer der Ischämiezeit ein wesentlicher Delir-fördernder Faktor (Punktschätzer: 1,661). Unabhängig von der Dauer des Einsatzes der HLM erwiesen sich insbesondere lange Volumenstrom-Intervalle außerhalb des Sollflusses in Extrembereichen der Perfusionsparameter als unabhängige Risikofaktoren. Auch Abweichungen beim Blutdruck, bei Blutgasen und pH-Werten gingen mit einem erhöhten Risiko für ein POD einher. Bei den pCO_2 und pH-Werten zeigten sich jedoch hyperkapnische, azidotische Werte als protektiv für die Entstehung von POD. Letzteres spiegelte sich in der multivariaten Analyse wider. Wenn perioperativ ein Nierenversagen auftrat, zeigten Patienten postoperativ ebenfalls gehäuft ein Delir.

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen der Delir-Entstehung sind noch immer nicht vollständig verstanden, wobei zwei Mechanismen häufiger als ursächlich für ein POD diskutiert werden. Einerseits eine Beeinträchtigung der Hirnfunktionen durch eine Hypoxie, andererseits eine stattfindender Zelluntergang durch Neuroinflammation. Die hier gefundenen Risikofaktoren können in dieser Hinsicht diskutiert werden. Hierbei zählen Hypoperfusion, niedrige Blutdrücke, Abweichungen von pH und Blutgasen zur hypoxischen Genese. Bei einer Hyperperfusion liegt am ehesten ein inflammatorisches Geschehen im Sinne eines „Systemischen inflammatorischen Response-Syndroms“ (SIRS) zugrunde.

Auch wenn prädisponierende Faktoren unbeeinflussbar sind, könnte ein präoperatives „*Staging*“ des Patienten hilfreich sein, das Bewusstsein zu fördern, die HLM-Funktionen noch kritischer zu kontrollieren oder auch eine intensive postoperative Rehabilitation *a priori* zu planen. Eine nähere Untersuchung der OP-Faktoren und HLM-Parameter in Zusammenhang mit mangelnder Hirnperfusion oder Inflammationsgeschehen wäre zukünftig wichtig. Beispielsweise könnten so weitere, technisch günstige Verfahren angewendet werden, die mutmaßlich inerter sind, das Immun- und Gerinnungssystem zu stimulieren, wie es beim Einsatz eines minimierten extrakorporalen Zirkulationssystems (MiECC-System) in der univariaten Analyse als protektiver Faktor in dieser Studie gezeigt werden konnte. Weiterhin könnten genauere Untersuchung der Blutgase in hirnversorgenden Arterien oder die perioperative Messung von Entzündungsmarkern nähere Aufschlüsse über Pathomechanismen geben, die auch therapeutische Bedeutung haben könnten.

6.Literatur

1. Abdul Aziz KA, Meduoye A (2010) Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest? Interact Cardiovasc Thorac Surg 10(2):271–282. doi:10.1510/icvts.2009.214130

2. Abelha FJ, Luís C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, Botelho M, Santos A, Santos C (2013) Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. Crit Care 17(5):R257. doi:10.1186/cc13084

3. Afonso A, Scurlock C, Reich D, Raikhelkar J, Hossain S, Bodian C, Krol M, Flynn B (2010) Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 14(3):212–217. doi:10.1177/1089253210374650

4. Ambrose JA, Barua RS (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol 43(10):1731–1737. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.047

5. Ampadu J, Morley JE (2015) Heart failure and cognitive dysfunction. Int J Cardiol 178:12–23. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.087

6. Andrejaitiene J, Sirvinskas E (2012) Early post-cardiac surgery delirium risk factors. Perfusion 27(2):105–112. doi:10.1177/0267659111425621

7. Ashraf H, Rosenthal JL (2020) Right Heart Failure: Causes and Clinical Epidemiology. Cardiol Clin 38(2):175–183. doi:10.1016/j.ccl.2020.01.008

8. Asimakopoulos G, Taylor KM (1998) Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. Ann Thorac Surg 66(6):2135–2144. doi:10.1016/S0003-4975(98)00727-9

9. Bakker RC, Osse RJ, Tulen JHM, Kappetein AP, Bogers AJJC (2012) Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery in elderly patients. Eur J Cardiothorac Surg 41(3):544–549. doi:10.1093/ejcts/ezr031

10. Baraka A (2004) Alpha-stat vs. pH-stat strategy during hypothermic cardiopulmonary bypass. Middle East J Anaesthesiol 17(4):705–712

11. Bartoszko J, Karkouti K (2021) Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. J Thromb Haemost 19(3):617–632. doi:10.1111/jth.15195

12. Bauer R, Fritz H, Walter B, Schlonski O, Jochum T, Hoyer D, Zwiener U, Reinhart K (2000) Effect of mild hypothermia on cerebral oxygen uptake during gradual cerebral perfusion pressure decrease in piglets. Crit Care Med 28(4):1128–1135. doi:10.1097/00003246-200004000-00036

13. Birdib I., Caputoa M., Underwood M., Bryan A.J., Angelini G.D. (1999) The effects of cardiopulmonary bypass temperature on in¯ammatory response following cardiopulmonary bypass. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 1999(16)

14. Blankers M, Koeter MWJ, Schippers GM (2010) Missing data approaches in eHealth research: simulation study and a tutorial for nonmathematically inclined researchers. J Med Internet Res 12(5):e54. doi:10.2196/jmir.1448

15. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.

American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 101(6):1644–1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644

16. Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, Vasiliou M, Green RE, Feindel CM (2001) Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. J Thorac Cardiovasc Surg 121(4):743–749. doi:10.1067/mtc.2001.112526

17. Bretschneider HJ (1980) Myocardial protection. Thorac Cardiovasc Surg 28(5):295–302. doi:10.1055/s-2007-1022099

18. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, Barten M., Mohr FW (2002) Impact of Diabetes Mellitus on Cardiac Surgery Outcome. Thorac Cardiov Surg 2003(51):11–16

19. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D (1995) Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 59(2):398–402. doi:10.1016/0003-4975(94)00843-V

20. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB (2014) The immunology of delirium. Neuroimmunomodulation 21(2-3):72–78. doi:10.1159/000356526

21. Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen W, Vijitmala K, Danpornprasert P, Toadithep P, Thanakiattiwibun C (2019) Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores. BMC Anesthesiol 19(1):39. doi:10.1186/s12871-019-0694-x

22. Christakis GT, Abel JG, Lichtenstein SV (1995) Neurological outcomes and cardiopulmonary temperature: a clinical review. J Card Surg 10(4 Suppl):475–480. doi:10.1111/j.1540-8191.1995.tb00680.x

23. Crawley MJ (2015) Statistics. An introduction using R. John Wiley & Sons, Chichester

24. Cursano S, Battaglia CR, Urrutia-Ruiz C, Grabrucker S, Schön M, Bockmann J, Braumüller S, Radermacher P, Roselli F, Huber-Lang M, Boeckers TM (2021) A CRHR1 antagonist prevents synaptic loss and memory deficits in a trauma-induced delirium-like syndrome. Mol Psychiatry 26(8):3778–3794. doi:10.1038/s41380-020-0659-y

25. Deeken F, Sánchez A, Rapp MA, Denkinger M, Brefka S, Spank J, Bruns C, Arnim CAF von, Küster OC, Conzelmann LO, Metz BR, Maurer C, Skrobik Y, Forkavets O, Eschweiler GW, Thomas C (2022) Outcomes of a Delirium Prevention Program in Older Persons After Elective Surgery: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 157(2):e216370. doi:10.1001/jamasurg.2021.6370

26. Drummond JC (2019) Blood Pressure and the Brain: How Low Can You Go? Anesth Analg 128(4):759–771. doi:10.1213/ANE.0000000000004034

27. Dürr A, Kunert A, Albrecht G, Liebold A, Hoenicka M (2019) Hemodynamic energy during pulsatile extracorporeal circulation using flexible and rigid arterial tubing: a reassessment. Perfusion 34(4):297–302. doi:10.1177/0267659118819925

28. Edmunds LH (2003) Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. Ann Thorac Surg 76(6):S2220-3. doi:10.1016/j.athoracsur.2003.09.013

29. Edmunds LH, Colman RW (2006) Thrombin during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 82(6):2315–2322. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.06.072

30. Elbardissi AW, Duclos A, Rawn JD, Orgill DP, Carty MJ (2013) Cumulative team experience matters more than individual surgeon experience in cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 145(2):328–333. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.022

31. Engelhardt S, Patkar S, Ogunshola OO (2014) Cell-specific blood-brain barrier regulation in health and disease: a focus on hypoxia. Br J Pharmacol 171(5):1210–1230. doi:10.1111/bph.12489

32. FINNERTY FA, WITKIN L, FAZEKAS JF (1954) Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. J Clin Invest 33(9):1227–1232. doi:10.1172/JCI102997

33. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, Harris TB, Everhart JE, Schenker N (2009) Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. The American Journal of Clinical Nutrition 89(2):500–508. doi:10.3945/ajcn.2008.26847

34. Francis J, Kapoor WN (1992) Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. J Am Geriatr Soc 40(6):601–606. doi:10.1111/j.1532-5415.1992.tb02111.x

35. Friedberg MK, Redington AN (2014) Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. Circulation 129(9):1033–1044. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001375

36. Friend AT, Balanos GM, Lucas SJE (2019) Isolating the independent effects of hypoxia and hyperventilation-induced hypocapnia on cerebral haemodynamics and cognitive function. Exp Physiol 104(10):1482–1493. doi:10.1113/EP087602

37. Fujii Y, Tatsumi E, Nakamura F, Oite T (2020) PaO2 greater than 300 mmHg promotes an inflammatory response during extracorporeal circulation in a rat extracorporeal membrane oxygenation model. J Thorac Dis 12(3):749–757. doi:10.21037/jtd.2019.12.113

38. Galyfos GC, Geropapas GE, Sianou A, Sigala F, Filis K (2017) Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing vascular surgery. J Vasc Surg 66(3):937–946. doi:10.1016/j.jvs.2017.03.439

39. Godbout JP, Chen J, Abraham J, Richwine AF, Berg BM, Kelley KW, Johnson RW (2005) Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system. FASEB J 19(10):1329–1331. doi:10.1096/fj.05-3776fje

40. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial compraing intraoperative high versus low mean arterial pressure. J Cardiothorac Surg 1995(110):1302–1311

41. Gonin P, Beysard N, Yersin B, Carron P-N (2017) Excited Delirium: A Systematic Review. Academic Emergency Medicine 2017(25):552–565

42. Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ (2015) Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. Crit Care 19(1):346. doi:10.1186/s13054-015-1060-0

43. Guenther U, Theuerkauf N, Frommann I, Brimmers K, Malik R, Stori S, Scheidemann M, Putensen C, Popp J (2013) Predisposing and precipitating factors of delirium after cardiac surgery: a prospective observational cohort study. Annals of surgery 257(6):1160–1167. doi:10.1097/SLA.0b013e318281b01c

44. Harper AM, Glass H. I. (1965) Effect of alterations in the arterial carbon dioxide tension on the blood flow through the cerebral cortex at normal and low arterial blood pressures. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1965(28):449–452

45. Hessel EA (2014) A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 18(2):87–100. doi:10.1177/1089253214530045

46. Hoover LR, Dinavahi R, Cheng W-P, Cooper JR, Marino MR, Spata TC, Daniels GL, Vaughn WK, Nussmeier NA (2009) Jugular venous oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass in patients at risk for abnormal cerebral autoregulation: influence of alpha-Stat versus pH-stat blood gas management. Anesth Analg 108(5):1389–1393. doi:10.1213/ane.0b013e318187c39d

47. Hope Kilgannon J, Hunter BR, Puskarich MA, Shea L, Fuller BM, Jones C, Donnino M, Kline JA, Jones AE, Shapiro NI, Abella BS, Trzeciak S, Roberts BW (2019) Partial pressure of arterial carbon dioxide after resuscitation from cardiac arrest and neurological outcome: A prospective multi-center protocol-directed cohort study. Resuscitation 135:212–220. doi:10.1016/j.resuscitation.2018.11.015

48. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Pagel PS (2011) Postoperative delirium and short-term cognitive dysfunction occur more frequently in patients undergoing valve surgery with or without coronary artery bypass graft surgery compared with coronary artery bypass graft surgery alone: results of a pilot study. J Cardiothorac Vasc Anesth 25(5):811–816. doi:10.1053/j.jvca.2010.05.003

49. Iacovetta C, Rudloff E, Kirby R (2012) The role of aquaporin 4 in the brain. Vet Clin Pathol 41(1):32–44. doi:10.1111/j.1939-165X.2011.00390.x

50. Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y (2004) Development of the oxygenator: past, present, and future. J Artif Organs 7(3):111–120. doi:10.1007/s10047-004-0268-6

51. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J (2008) Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? Interact Cardiovasc Thorac Surg 7(3):491–498. doi:10.1510/icvts.2008.178343

52. Järvelä K, Porkkala H, Karlsson S, Martikainen T, Selander T, Bendel S (2018) Postoperative Delirium in Cardiac Surgery Patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 32(4):1597–1602. doi:10.1053/j.jvca.2017.12.030

53. Koster S, Hensens AG, van der Palen J (2009) The long-term cognitive and functional outcomes of postoperative delirium after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 87(5):1469–1474. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.02.080

54. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, Allman RM, Warnock DG, McClellan W (2008) Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Am J Kidney Dis 52(2):227–234. doi:10.1053/j.ajkd.2008.05.004

55. Leacy JK, Day TA, O'Halloran KD (2019) Is alkalosis the dominant factor in hypoxia-induced cognitive dysfunction? Exp Physiol 104(10):1443–1444. doi:10.1113/EP087967

56. Lindner G, Zapletal B, Schwarz C, Wisser W, Hiesmayr M, Lassnigg A (2012) Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophane-ketoglutarate--a retrospective study. J Cardiothorac Surg 7:52. doi:10.1186/1749-8090-7-52

57. Lingzhong Meng, M.D., Adrian W. Gelb, M.B.Ch.B (2015) Regulation of Cerebral Autoregulation by Carbon Dioxide. Anesthesiology 2015(122):196–205

58. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, Crow M, Ross CA, Mattson MP, Rabb H (2008) Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. J Am Soc Nephrol 19(7):1360–1370. doi:10.1681/ASN.2007080901

59. Liu Y, Tarumi T, Liu B, Li J, Wu X, Zhang N, Hua Y (2020) Dynamic Cerebral Autoregulation in Preclinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease. J Stroke Cerebrovasc Dis 29(6):104810. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104810

60. Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco C (2015) Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. Nat Rev Nephrol 11(12):707–719. doi:10.1038/nrneph.2015.131

61. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, Dossow V von, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD (2010) Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? Crit Care Med 38(2):409–418. doi:10.1097/CCM.0b013e3181cabb42

62. Madhok DY, Vitt JR, Nguyen AT (2018) Overview of Neurovascular Physiology. Curr Neurol Neurosci Rep 18(12):99. doi:10.1007/s11910-018-0905-8

63. Madla C, Holzerb M (2004) Brain function after resuscitation from cardiac arres. Current Opinion in Critical Care 2004(10):213–217

64. Martin B-J, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJF (2012) Delirium: a cause for concern beyond the immediate postoperative period. Ann Thorac Surg 93(4):1114–1120. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.09.011

65. McAfoose J, Baune BT (2009) Evidence for a cytokine model of cognitive function. Neurosci Biobehav Rev 33(3):355–366. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.10.005

66. McQuillan R, Jassal SV (2010) Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 6(8):471–479. doi:10.1038/nrneph.2010.83

67. Mehta L, Devlin W, McCullough PA, O'Neill WW, Skelding KA, Stone GW, Boura JA, Grines CL (2007) Impact of body mass index on outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 99(7):906–910. doi:10.1016/j.amjcard.2006.11.038

68. Moon MR, Henn MC, Maniar HS, Pasque MK, Melby SJ, Kachroo P, Masood MF, Itoh A, Kotkar KD, Munfakh NA, Damiano RJ (2020) Impact of Surgical Experience on Operative Mortality After Reoperative Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg 110(6):1909–1916. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.04.077

69. MORRIS GC, MOYER JH, SNYDER HB, HAYNES BW (1953) Cerebral hemodynamics in controlled hypotension. Surg Forum 4:140–143

70. MOYER JH, MORRIS G (1954) Cerebral hemodynamics during controlled hypotension induced by the continuous infusion of ganglionic blocking agents (hexamethonium, pendiomide and arfonad). J Clin Invest 33(8):1081–1088. doi:10.1172/JCI102980

71. Nahm FS (2022) Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. Korean J Anesthesiol 75(1):25–36. doi:10.4097/kja.21209

72. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka J-O, Peltola T, Loponen P, Tarkiainen P, Virkkilä M, Tarkka M (2009) Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. Perfusion 24(5):297–305. doi:10.1177/0267659109354656

73. Oh ES, Sieber FE, Leoutsakos J-M, Inouye SK, Lee HB (2016) Sex Differences in Hip Fracture Surgery: Preoperative Risk Factors for Delirium and Postoperative Outcomes. J Am Geriatr Soc 64(8):1616–1621. doi:10.1111/jgs.14243

74. O'Keeffe ST (1999) Clinical subtypes of delirium in the elderly. Dement Geriatr Cogn Disord 10(5):380–385. doi:10.1159/000017174

75. O'Neal JB, Billings FT, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, Ehrenfeld JM, Wanderer JP, Shaw AD (2017) Facteurs de risque de délirium après la circulation extracorporelle: une étude de cohorte historique décrivant l'influence de la circulation extracorporelle. Can J Anaesth 64(11):1129–1137. doi:10.1007/s12630-017-0938-5

76. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA (2008) Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. Am Heart J 156(1):13–22. doi:10.1016/j.ahj.2008.02.014

77. Palmbergen WAC, van Sonderen A, Keyhan-Falsafi AM, Keunen RWM, Wolterbeek R (2012) Improved perioperative neurological monitoring of coronary artery bypass graft patients reduces the incidence of postoperative delirium: the Haga Brain Care Strategy. Interact Cardiovasc Thorac Surg 15(4):671–677. doi:10.1093/icvts/ivs317

78. Parissis H, Lau MC, Parissis M, Lampridis S, Graham V, Al-Saudi R, Mhandu P (2015) Current randomized control trials, observational studies and meta analysis in off-pump coronary surgery. J Cardiothorac Surg 10:185. doi:10.1186/s13019-015-0391-x

79. Passaroni AC, Silva MAdM, Yoshida WB (2015) Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. Rev Bras Cir Cardiovasc 30(2):235–245. doi:10.5935/1678-9741.20150021

80. Patel RL, Tuttle MR, Chambers DJ (1996) Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychologic outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Journal of Thorac and Cardiovascular Surgery (111):1267–1279

81. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L (1990) Cerebral autoregulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev 2(2):161–192

82. Peake SL, Moran JL, Ghelani DR, Lloyd AJ, Walker MJ (2006) The effect of obesity on 12-month survival following admission to intensive care: a prospective study. Crit Care Med 34(12):2929–2939. doi:10.1097/01.CCM.0000248726.75699.B1

83. Prough D.S. BE Is reduced cerebral perfusion pressure better tolerated during hypothermia? Crit Care Med 2000(4)

84. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD (2010) Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. Eur J Anaesthesiol 27(5):411–416. doi:10.1097/EJA.0b013e3283335cee

85. Ramiro JI, Kumar A (2015) Updates on management of anoxic brain injury after cardiac arrest. Mo Med 112(2):136–141

86. Rubin DB (2008) Multiple imputation for nonresponse in surveys. Wiley series in probability and statistics. John Wiley & Sons, [S.l.]

87. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER (2009) Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. Circulation 119(2):229–236. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795260

88. Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M (2012) Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Artif Organs 36(8):668–676. doi:10.1111/j.1525-1594.2012.01497.x

89. Sakamoto T, Kurosawa H, Shin'oka T, Aoki M, Isomatsu Y (2004) The influence of pH strategy on cerebral and collateral circulation during hypothermic cardiopulmonary bypass in cyanotic patients with heart disease: results of a randomized trial and real-time monitoring. J Thorac Cardiovasc Surg 127(1):12–19. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.08.033

90. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, Serafim RB, Stevens RD (2015) Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 350:h2538. doi:10.1136/bmj.h2538

91. Salsano A, Giacobbe DR, Sportelli E, Olivieri GM, Natali R, Prevosto M, Del Bono V, Viscoli C, Santini F (2018) Aortic cross-clamp time and cardiopulmonary bypass time: prognostic implications in patients operated on for infective endocarditis. Interact Cardiovasc Thorac Surg 27(3):328–335. doi:10.1093/icvts/ivy085

92. Sánchez A, Thomas C, Deeken F, Wagner S, Klöppel S, Kentischer F, Arnim CAF von, Denkinger M, Conzelmann LO, Biermann-Stallwitz J, Joos S, Sturm H, Metz B, Auer R, Skrobik Y, Eschweiler GW, Rapp MA (2019) Patient safety, cost-effectiveness, and quality of life: reduction of delirium risk and postoperative cognitive dysfunction after elective procedures in older adults-study protocol for a stepped-wedge cluster randomized trial (PAWEL Study). Trials 20(1):71. doi:10.1186/s13063-018-3148-8

93. Santambrogio L, Leva C, Musazzi G, Bruno P, Vailati A, Zecchillo F, Di Credico G (2009) Determination of pump flow rate during cardiopulmonary bypass in obese patients avoiding hemodilution. J Card Surg 24(3):245–249. doi:10.1111/j.1540-8191.2008.00792.x

94. Sarkar M, Prabhu V (2017) Basics of cardiopulmonary bypass. Indian J Anaesth 61(9):760–767. doi:10.4103/ija.IJA_379_17

95. Schetz M, Jong A de, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, Pickkers P, Reintam-Blaser A, Roberts J, Sakr Y, Jaber S (2019) Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med 45(6):757–769. doi:10.1007/s00134-019-05594-1

96. Setters B, Solberg LM (2017) Delirium. Prim Care 44(3):541–559. doi:10.1016/j.pop.2017.04.010

97. Shirvani F, Naji SA, Davari E, Sedighi M (2020) Early mobilization reduces delirium after coronary artery bypass graft surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann 28(9):566–571. doi:10.1177/0218492320947230

98. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D (2009) On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 361(19):1827–1837. doi:10.1056/NEJMoa0902905

99. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemann S, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F (2011) Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. Eur J Cardiothorac Surg 40(1):200–207. doi:10.1016/j.ejcts.2010.11.024

100. Slooter AJC, van de Leur RR, Zaal IJ (2017) Delirium in critically ill patients. Handb Clin Neurol 141:449–466. doi:10.1016/B978-0-444-63599-0.00025-9

101. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, Grossmann E, Haneya A, Moritz S, Raffer M, Schmid C, Graf BM, Trabold B (2011) Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. J Cardiothorac Vasc Anesth 25(6):968–974. doi:10.1053/j.jvca.2011.05.004

102. Testori C, Sterz F, Losert H, Krizanac D, Haugk M, Uray T, Arrich J, Stratil P, Sodeck G (2011) Cardiac arrest survivors with moderate elevated body mass index may have a better neurological outcome: a cohort study. Resuscitation 82(7):869–873. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.02.027

103. Thandavarayan RA, Chitturi KR, Guha A (2020) Pathophysiology of Acute and Chronic Right Heart Failure. Cardiol Clin 38(2):149–160. doi:10.1016/j.ccl.2020.01.009

104. van Keulen K, Knol W, Belitser SV, van der Linden PD, Heerdink ER, Egberts TCG, Slooter AJC (2018) Diabetes and Glucose Dysregulation and Transition to Delirium in ICU Patients. Crit Care Med 46(9):1444–1449. doi:10.1097/CCM.0000000000003285

105. Verheijen LP, van Zaane B, van Aarnhem EE, Peelen LM, van Klei WA (2018) The association between aortic cross clamp time and postoperative morbidity and mortality in mitral valve repair: a retrospective cohort study. J Cardiovasc Surg (Torino) 59(3):453–461. doi:10.23736/S0021-9509.18.10123-6

106. Vroege R de, Wagemakers M, te Velthuis H, Bulder E, Paulus R, Huybregts R, Wildevuur W, Eijsman L, van Oeveren W, Wildevuur C (2001) Comparison of three commercially available hollow fiber oxygenators: gas transfer performance and biocompatibility. ASAIO J 47(1):37–44. doi:10.1097/00002480-200101000-00010

107. Whitelaw A., Karlsson B. R. ,Haaland K.,Dahlin I.,Steen P.A., Thoresen M. (1991) Hypocapnia and cerebral ischaemia in hypotensive newborn piglets. Arch Dis Child (66):1110–1114

108. Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE, Lipton JM (1998) Does the Duration of Cardiopulmonary Bypass or Aortic Cross-Clamp, in the Absence of Blood and/or Blood Product Administration, Influence the IL-6 Response to Cardiac Surgery? Anesth Analg 1998(86):28–33

109. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLullich AMJ, Slooter AJC, Ely EW (2020) Delirium. Nat Rev Dis Primers 6(1):90. doi:10.1038/s41572-020-00223-4

110. Wood MD, Maslove DM, Muscedere JG, Day AG, Gordon Boyd J (2017) Low brain tissue oxygenation contributes to the development of delirium in critically ill patients: A prospective observational study. J Crit Care 41:289–295. doi:10.1016/j.jcrc.2017.06.009

111. Yousef S, Singh S, Mullan CW, Dey P, Mori M, Brooks C, Bin Mahmood SU, Hashim S, Vallabhajosyula P, Geirsson A (2021) Relationship of surgeon experience and outcomes of surgery for degenerative mitral valve disease. J Card Surg 36(8):2621–2627. doi:10.1111/jocs.15583

112. Zeevi N, Pachter J, McCullough LD, Wolfson L, Kuchel GA (2010) The blood-brain barrier: geriatric relevance of a critical brain-body interface. J Am Geriatr Soc 58(9):1749–1757. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03011.x

113. Zoremba N, Coburn M (2019) Acute Confusional States in Hospital. Dtsch Arztebl Int 116(7):101–106. doi:10.3238/arztebl.2019.0101

Anhang:

Anhang-Tabelle 1: Algorithmen der Datenextraktionstools auf dem Open Access Repositorium der Universität Ulm und Technischen Hochschule Ulm (OPARU). Jeweils Algorithmus inklusive Readme-Datei hinterlegt.

Datenextraktions- und Sortierungsalgorithmus	OPARU: URN-Adresse
Extraktionsalgorithmus: Intensivstation-Verlegungsberichte	http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:289-oparu-47696-2
Datenextraktionsalgorithmus: EKZ-Parameter	http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:289-oparu-47695-6

Anhang-Tabelle 2: Vom Qualitätsmanagement angeforderte ICD-Kodierungen

ICD-Kodierungen **Erkrankung**	**ICD-10 Codierung**
Akutes Nierenversagen	N17
Chronische Niereninsuffizienz	N18
Arterielle Hypertonie	I10 & I15
cAVK	I65
COPD	J44.0
Diabetes mellitus	E10 & E11
Hyperlipoproteinämie	E78
Rechtsherzinsuffizinez	I50.0
Linksherzinsuffizienz	I50.1
pAVK	I70.2
Pulmonale Hypertonie	I27
Vorhofflimmern	I48
Z.n. Apoplex	I69.3 & I69.4

Anhang-Tabelle 3: Grenzwerte der Datenbereinigung

Werte	**Grenzwerte**
Blutvolumenstrom	0 – 10 l/min
Mittlerer arterieller Patientendruck	10 - 300 mmHg
Arterielle Blut pH-Wert	6.5 – 7.9
Arterieller pCO_2	0 – 200 mmHg
Arterieller pO_2	22 – 500 mmHg
Bluttemperatur	18 – 40 °C

Anhang- Tabelle 4: Detaillierte Analyse der Parameter der Herz-Lungen-Maschine. Auftreten von postoperativem Delir (Fall) gegenüber keinem postoperativen Delir (Kontrolle) (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Angabe des Blutvolumenstroms (Fluss) in L/min, Angabe des mittleren arteriellen Druckes des Patienten (MAP) sowie der intramaschinell gemessenen Blutdrücke in mmHg, Angabe des Sauerstoff- (PO_2) und Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (PCO_2) in mmHg, Angabe der Bluttemperatur in °C, Jeweils Angabe der Minima und Maxima als absoluter Wert und für mindestens 140 Sekunden bestehend, Angabe der Zeitintervalle jeweils als kumulative Gesamtzeit in Sekunden, Anteil an Gesamt-EKZ und längste zusammenhängende Zeit in Sekunden, Werte jeweils als Median mit 1. und 3. Quartil, Angabe des Zusammenhangs als Punktbiseriale Korrelation.

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	**Fall – Delirium (n=456)**	**Gesamtpopulation (n=3163)**	**Statistik Punktbiseriale**	**p-Wert**
I. Blutvolumenstrom (Fluss)					
I.1. Absoluter Blutvolumenstrom					
Medianer er Fluss – L/min	4,66 (4,27 bis 5,03)	4,63 (4,28 bis 5,03	4,64 (4,27 bis 5,03)	r_{pb}:-0,002 (-0,037 bis 0,033)	0,90
Minimaler Fluss – L/min	1,03 (0,22 bis 1,59)	0,72 (0,13 bis 1,38)	1,02 (0,20 bis 1,56)	r_{pb}:-0,07 (-0,11 bis -0,04)	**< 0,0001**
Maximaler Fluss – L/min	5,52 (5,12 bis 5,96)	5,57 (5,12 bis 6,00)	5,52 (5,12 bis 5,96)	r_{pb}:0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,17
Minimaler Fluss [140 s] – L/min	2,98 (2,09 bis 3,54)	2,56 (1,60 bis 3,27)	2,92 (2,00 bis 3,51)	r_{pb}: -0,12 (-0,15 bis -0,08)	**< 0,0001**
Maximaler Fluss [140 s] - L/min	5,43 (5,06 bis 5,81)	5,47 (5,03 bis 5,90)	5,43 (5,05 bis 5,82)	r_{pb}: 0,035 (0,00 bis 0,07)	**0,049**
I.2. Kumulative Zeit im Werteintervall					
Fluss [bis 1,5 L/min[- s	20 (0 bis 60)	40 (20 bis 120)	20 (0 bis 60)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	0,40 (0 bis 0,93)	0,55 (0,22 bis 1,39)	0,41 (0 bis 0,98)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**
Fluss [1,5 bis 3 L/min[- s	100 (60 bis 200)	140 (80 bis 280)	100 (60 bis 220)	r_{pb}: 0,06 (0,02 bis 0,09)	**0,0014**
- % der Gesamtzeit	1,48 (0,82 bis 2,79)	1,70 (1,04 bis 3,29)	1,52 (0,85 bis 2,84)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,14
Fluss [3 bis 4,5 L/min[- s	1980 (500 bis 4230)	2260 (560 bis 4420)	2040 (500 bis 4280)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,10
- % der Gesamtzeit	29,2 (7,5 bis 60,9)	27,3 (7,3 bis 57,1)	28,8 (7,5 bis 60,8)	r_{pb}: -0,01 (-0,05 bis 0,02)	0,51
Fluss [4,5 bis 6 L/min[- s	3800 (1980 bis 5780)	4280 (2200 bis 6700)	3860 (2000 bis 5880)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	57,9 (30,9 bis 83,1)	55,2 (27,4 bis 79,5)	57,3 (30,8 bis 82,2)	r_{pb}: -0,03 (-0,06 bis 0,01)	0,13
Fluss [über 6 L/min] – s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,07 (0,03 bis 0,10)	**0,0001**
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0,2)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,04 (0,01 bis 0,08)	**0,020**
I.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. Fluss [bis 1,5 L/min[- s	20 (0 bis 20)	20 (20 bis 60)	20 (0 bis 40)	r_{pb}: 0,08 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
Kont. Fluss [1,5 bis 3 L/min[- s	60 (20 bis 120)	80 (40 bis 180)	60 (20 bis 120)	r_{pb}: 0,05 (0,02 bis 0,09)	**0,004**
Kont. Fluss [3 bis 4,5 L/min[- s	920 (220 bis 2360)	990 (220 bis 2295)	920 (220 bis 2350)	r_{pb}: -0,00 (-0,04 bis 0,03)	0,87
Kont. Fluss [4,5 bis 6 L/min[- s	1740 (920 bis 3120)	1930 (960 bis 3465)	1740 (920 bis 3200)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,006**
Kont. Fluss [über 6 L/min] – s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**
II. Abweichung des Blutvolumenstroms vom Sollfluss in %					
II.1. Abweichung des Blutvolumenstroms in %					
Mediane Sollflussabweichung - %	-0,41 (-8,13 bis 4,54)	0 (-6,59 bis 6,10)	-0,39 (-7,89 bis 4,71)	r_{pb}: 0,02 (-0,01 bis 0,06)	0,23
Maximale negative Sollflussabweichung - %	-78,3 (-95,3 bis 66,2)	-84,4 (-97,5 bis -70,1)	-79,1 (-95,7 bis -66,7)	r_{pb}: -0,07 (-0,10 bis -0,03)	**0,0002**
Maximale positive Sollflussabweichung - %	16,4 (9,1 bis 26,1)	18,8 (10,5 bis 29,4)	16,7 (9,3 bis 26,9)	r_{pb}: 0,04 (0,00 bis 0,07)	**0,025**
Maximale negative Sollflussabweichung [140 s] - %	-35,4 (-54,0 bis -24,3)	-43,9 (-65,3 bis -28,0)	-36,5 (-55,6 bis -24,8)	r_{pb}: -0,10 (-0,14 bis -0,07)	**< 0,0001**
Maximale positive Sollflussabweichung [140 s] - %	14,0 (6,7 bis 22,9)	16,1 (8,8 bis 26,0)	14,3 (6,8 bis 23,5)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,007**
II.2. Kumulative Zeit im Werteintervall					
Sollflussabweichung [bis -50%[- s - % der Gesamtzeit	80 (40 bis 160) 1,2 (0,6 bis 2,3)	120 (60 bis 280) 1,5 (0,8 bis 3,3)	80 (40 bis 180) 1,2 (0,7 bis 2,4)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11) r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,10)	**< 0,0001** **< 0,0001**
Sollflussabweichung [-50 bis -30%[- s - % der Gesamtzeit	80 (40 bis 160) 1,1 (0,6 bis 2,3)	100 (40 bis 220) 1,2 (0,6 bis 2,5)	80 (40 bis 180) 1,1 (0,6 bis 2,3)	r_{pb}: 0,03 (0,00 bis 0,07) r_{pb}: 0,00 (-0,03 bis 0,04)	**0,049** 0,97
Sollflussabweichung [-30 bis -10%[- s - % der Gesamtzeit	760 (160 bis 2140) 11,2 (2,4 bis 31,1)	780 (180 bis 2400) 9,2 (2,2 bis 28,9)	760 (160 bis 2180) 10,9 (2,3 bis 30,6)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,05) r_{pb}: -0,03 (-0,06 bis 0,00)	0,29 0,091
Sollflussabweichung [-10 bis 10%[- s - % der Gesamtzeit	3700 (2240 bis 5440) 56,1 (35,5 bis 76,5)	4010 (2265 bis 6170) 51,6 (30,8 bis 73,9)	3780 (2240 bis 5580) 55,6 (34,8 bis 76,3)	r_{pb}: 0,05 (0,02 bis 0,09) r_{pb}: -0,05 (-0,08 bis -0,01)	**0,0043** **0,0070**
Sollflussabweichung [10 bis 30%[- s - % der Gesamtzeit	580 (0 bis 1880) 8,7 (0 bis 26,6)	980 (20 bis 2450) 11,6 (0,3 bis 31,1)	640 (0 bis 1960) 9,1 (0 bis 26,9)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11) r_{pb}: 0,04 (0,00 bis 0,07)	**< 0,0001** **0,040**

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
Sollflussabweichung [über 30%] – s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,08 (0,05 bis 0,12)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,0051**
II.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. Sollflussabweichung [bis -50%[- s	40 (20 bis 100)	40 (20 bis 165)	40 (20 bis 100)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**
Kont. Sollflussabweichung [-50 bis -30%[- s	40 (20 bis 80)	60 (20 bis 120)	40 (20 bis 100)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,13
Kont. Sollflussabweichung [-30 bis -10%[- s	380 (80 bis 1060)	350 (80 bis 1140)	360 (80 bis 1080)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,48
Kont. Sollflussabweichung [-10 bis 10%[- s	1660 (920 bis 3000)	1680 (920 bis 3095)	1660 (920 bis 3000)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,63
Kont. Sollflussabweichung [10 bis 30%[- s	360 (0 bis 1040)	560 (20 bis 1300)	380 (0 bis 1060)	r_{pb}: 0,07 (0,03 bis 0,10)	**0,0001**
Kont. Sollflussabweichung [über 30%] – s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,09 (0,05 bis 0,12)	**< 0,0001**
III. Mittlerer arterieller Blutdruck Patient **III.1. Absoluter Blutdruck**					
Medianer Blutdruck – mmHg	52 (48 bis 58)	52 (48 bis 57)	52 (48 bis 58)	r_{pb}: -0,03 (-0,06 bis 0,01)	0,13
Minimaler Blutdruck – mmHg	27 (22 bis 32)	26 (21 bis 32)	27 (22 bis 32)	r_{pb}: -0,03 (-0,07 bis 0,00)	0,070
Maximaler Blutdruck – mmHg	82 (75 bis 92)	83 (75,3 bis 94)	82 (75 bis 92)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,10)	**0,0007**
Minimaler Blutdruck [140 s] – mmHg	36 (32 bis 40)	36 (31 bis 39)	36 (32 bis 40)	r_{pb}: -0,04 (-0,08 bis -0,01)	**0,020**
Maximaler Blutdruck [140 s] - mmHg	74 (67 bis 82)	76 (69 bis 84)	74 (67 bis 82)	r_{pb}: 0,07 (0,03 bis 0,11)	**0,0001**
III.2. Kumulative Zeit im Werteintervall					
Blutdruck [bis 40 mmHg[- s	360 (140 bis 840)	480 (180 bis 1080)	380 (160 bis 880)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,10)	**0,0004**
- % der Gesamtzeit	5,5 (2,3 bis 12,1)	6,1 (2,5 bis 13,8)	5,6 (2,3 bis 12,3)	r_{pb}: 0,04 (0,00 bis 0,07)	**0,044**
Blutdruck [40 bis 60 mmHg[- s	4300 (2960 bis 5720)	4900 (3475 bis 6645)	4400 (3020 bis 5860)	r_{pb}: 0,11 (0,07 bis 0,14)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	65,4 (48,4 bis 78,4)	65,1 (48,3 bis 78,1)	65,3 (48,4 bis 78,4)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,55
Blutdruck [60 bis 80 mmHg[- s	1420 (540 bis 2760)	1590 (540 bis 3080)	1440 (540 bis 2820	r_{pb}: 0,04 (0,00 bis 0,07)	**0,047**
- % der Gesamtzeit	21,2 (8,6 bis 39,4)	20,2 (7,3 bis 37,1)	21,1 (8,5 bis 39,1)	r_{pb}: -0,03 (-0,07 bis 0,00)	0,078
Blutdruck [80 bis 100 mmHg[- s	20 (0 bis 120)	30 (0 bis 160)	20 (0 bis 140)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,48
- % der Gesamtzeit	0,3 (0 bis 1,9)	0,4 (0 bis 1,9)	0,3 (0 bis 1,9)	r_{pb}: -0,01 (-0,05 bis 0,02)	0,54

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
Blutdruck [über 100 mmHg] - s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,41
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,58
III.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. Blutdruck [bis 40 mmHg[- s	120 (60 bis 220)	120 (60 bis 280)	120 (60 bis 220)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,09)	**0,0007**
Kont. Blutdruck [40 bis 60 mmHg[- s	1080 (720 bis 1670)	1230 (760 bis 1825)	1100 (720 bis 1700)	r_{pb}: 0,05 (0,02 bis 0,09)	**0,0026**
Kont. Blutdruck [60 bis 80 mmHg[- s	400 (160 bis 750)	420 (180 bis 760)	400 (170 bis 760)	r_{pb}: 0,00 (-0,03 bis 0,04)	0,79
Kont. Blutdruck [80 bis 100 mmHg[- s	20 (0 bis 80)	20 (0 bis 80)	20 (0 bis 80)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,62
Kont. Blutdruck [über 100 mmHg] - s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,02 (-0,01 bis 0,06)	0,19
IV. Intramaschineller Blutdruck: Prä-Patient **IV.1. Absoluter Blutdruck**					
Medianer Blutdruck – mmHg	191 (171 bis 214)	192 (171 bis 214)	191 (171 bis 214)	r_{pb}: 0,02 (-0,01 bis 0,04)	0,244
Minimaler Blutdruck – mmHg	85 (63 bis 107)	78 (57 bis 100)	84 (62 bis 106)	r_{pb}: -0,06 (-0,10 bis -0,03)	**0,0003**
Maximaler Blutdruck – mmHg	239 (213 bis 283)	248 (219 bis 295)	240 (214 bis 285)	r_{pb}: 0,07 (0,03 bis 0,10)	**0,0002**
Minimaler Blutdruck [140 s] – mmHg	139,4 (119 bis 156,6)	129,1 (108 bis 148,4)	138 (116,6 bis 155,57)	r_{pb}: -0,08 (-0,11 bis -0,04)	**< 0,0001**
Maximaler Blutdruck [140 s] - mmHg	227,7 (203 bis 262,9)	234 (207,7 bis 269)	228,9 (203,5 bis 263,9)	r_{pb}: 0,04 (0,00 bis 0,07)	0,034
IV.2. Kumulative Zeit im Werteintervall					
Blutdruck [bis 120 mmHg[- s	60 (20 bis 120)	100 (40 bis 240)	60 (20 bis 140)	r_{pb}: 0,03 (0,00 bis 0,05)	**0,042**
- % der Gesamtzeit	0,8 (0,4 bis 2)	1,2 (0,6 bis 2,8)	0,9 (0,3 bis 2)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,07)	0,33
Blutdruck [120 bis 160 mmHg[- s	340 (100 bis 1220)	500 (155 bis 1590)	360 (100 bis 1260)	r_{pb}: 0,61 (0,03 bis 0,10)	**0,0006**
- % der Gesamtzeit	5,0 (1,6 bis 18,9)	6,0 (1,9 bis 19,4)	5,1 (1,6 bis 19)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,15
Blutdruck [160 bis 200 mmHg[- s	2580 (860 bis 4260)	2940 (1020 bis 4950)	2620 (880 bis 4320)	r_{pb}: 0,05 (0,02 bis 0,09)	**0,0037**
- % der Gesamtzeit	41,5 (14,5 bis 64,7)	39,7 (12,7 bis 61,6)	41,4 (14,1 bis 64,1)	r_{pb}: -0,03 (-0,06 bis 0,01)	0,14
Blutdruck [200 bis 240 mmHg[- s				r_{pb}: 0,06 (0,02 bis 0,09)	
- % der Gesamtzeit	1320 (140 bis 3100)	1650 (260 bis 3565)	1360 (160 bis 3170)	r_{pb}: 0,00 (-0,03 bis 0,04)	**0,0014**

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
	20,8 (3,0 bis 44,9)	22 (3,3 bis 43,5)	21,1 (3,9 bis 44,4)		0,97
Blutdruck [240 bis 280 mmHg[- s	0 (0 bis 700)	40 (0 bis 825)	0 (0 bis 720)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,0058**
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 10)	0,5 (0 bis 10)	0,1 (0 bis 10)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,62
Blutdruck [über 280 mmHg] - s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 40)	0 (0 bis 20)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,04)	0,4461
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0,3)	0 (0 bis 0,3)	0 (0 bis 0,3)	r_{pb}: 0,01 (-0,04 bis 0,04)	0,71
IV.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. Blutdruck [bis 120 mmHg[- s	20 (20 bis 60)	40 (20 bis 105)	20 (20 bis 60)	r_{pb}: 0,02 (-0,11 bis 0,06)	0,18
Kont. Blutdruck [120 bis 160 mmHg[- s	140 (40 bis 440)	160 (60 bis 500)	140 (40 bis 440)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,008**
Kont. Blutdruck [160 bis 200 mmHg[- s	800 (280 bis 1390)	840 (340 bis 1560)	800 (280 bis 1420)	r_{pb}: 0,03 (0,00 bis 0,07)	**0,07**
Kont. Blutdruck [200 bis 240 mmHg[- s	480 (80 bis 1040)	500 (100 bis 1200)	480 (80 bis 1060)	r_{pb}: 0,04 (0,00 bis 0,07)	**0,05**
Kont. Blutdruck [240 bis 280 mmHg[- s	0 (0 bis 300)	20 (0 bis 320)	0 (0 bis 300)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,05)	0,30
Kont. Blutdruck [über 280 mmHg] - s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 20)	r_{pb}: -0,01 (0,04 bis 0,03)	0,74
V. Intramaschineller Blutdruck: pre-Oxygenator **V.1. Absoluter Blutdruck**					
Medianer Blutdruck – mmHg	282 (247 bis 322)	276 (242 bis 322)	282,0 (246 bis 322)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,72
Minimaler Blutdruck – mmHg	102 (68 bis 129)	91 (59 bis 122)	101 (67 bis 128)	r_{pb}: -0,06 (-0,10 bis -0,03)	**0,0005**
Maximaler Blutdruck – mmHg	357 (313 bis 414)	359,5 (311,8 bis 423)	357 (313 bis 415)	r_{pb}: 0,034 (0,00 bis 0,07)	**0,05**
Minimaler Blutdruck [140 s] – mmHg	187,1 (150,4 bis 226,4)	168,6 (129,5 bis 206,3)	185,4 (147,1 bis 223,1)	r_{pb}: -0,09 (-0,13 bis -0,06)	**< 0,0001**
Maximaler Blutdruck [140 s] - mmHg	342,1 (299,7 bis 390,3)	343,1 (238,3 bis 317,3)	342,3 (299,3 bis 390,4)	r_{pb}: 0,016 (-0,02 bis 0,05)	0,38
V.2. Kumulative Zeit im Werteintervall					
Blutdruck [bis 120 mmHg[- s	20 (0 bis 60)	40 (0 bis 100)	20 (0 bis 60)	r_{pb}: 0,03 (0,00 bis 0,07)	**0,05**
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 1)	0 (0 bis 1)	0 (0 bis 1)	r_{pb}: 0,02 (-0,01 bis 0,06)	0,14
Blutdruck [120 bis 160 mmHg[- s	40 (20 bis 100)	60 (20 bis 160)	40 (20 bis 100)	r_{pb}: 0,07 (0,03 bis 0,10)	**0,0001**

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 1)	1 (0 bis 2)	1 (0 bis 1)	r_{pb}: 0,04 (0,01 bis 0,08)	**0,02**
Blutdruck [160 bis 200 mmHg[- s	80 (40 bis 270)	140 (40 bis 485)	80 (40 bis 300)	r_{pb}: 0,06 (0,02 bis 0,09)	**0,001**
- % der Gesamtzeit	1 (0 bis 4)	2 (1 bis 5)	1 (1 bis 4)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,13
Blutdruck [200 bis 240 mmHg[- s	340 (60 bis 1500)	480 (100 bis 2140)	360 (60 bis 1560)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,10)	**0,0005**
- % der Gesamtzeit	5 (1 bis 23)	6 (1 bis 28)	5 (1 bis 24)	r_{pb}: 0,02 (-0,01 bis 0,06)	0,17
Blutdruck [240 bis 280 mmHg[- s	1180 (220 bis 2600)	1290 (240 bis 2985)	1180 (220 bis 2660)	r_{pb}: 0,05 (0,02 bis 0,08)	**0,002**
- % der Gesamtzeit	18 (4 bis 38)	18 (4 bis 39)	18 (4 bis 38)	r_{pb}: 0,04 (0,01 bis 0,08)	0,68
Blutdruck [über 280 mmHg] - s	3460 (860 bis 6060)	3550 (615 bis 6810)	3460 (840 bis 6120)	r_{pb}: 0,04 (0,01 bis 0,08)	**0,014**
- % der Gesamtzeit	56 (16 bis 87)	45 (8 bis 84)	54 (15 bis 87)	r_{pb}: -0,04 (-0,08 bis -0,01)	**0,019**
V.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. Blutdruck [bis 120 mmHg[- s	20 (0 bis 60)	40 (0 bis 100)	20 (0 bis 60)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,12
Kont. Blutdruck [120 bis 160 mmHg[- s	20 (20 bis 40)	20 (20 bis 80)	20 (20 bis 60)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,10)	**0,0004**
Kont. Blutdruck [160 bis 200 mmHg[- s	40 (20 bis 140)	60 (20 bis 165)	40 (20 bis 140)	r_{pb}: 0,03 (0,00 bis 0,07)	0,06
Kont. Blutdruck [200 bis 240 mmHg[- s	140 (40 bis 580)	180 (40 bis 720)	140 (40 bis 600)	r_{pb}: 0,04 (0,01 bis 0,08)	**0,02**
Kont. Blutdruck [240 bis 280 mmHg[- s	400 (100 bis 920)	510 (100 bis 1025)	420 (100 bis 940)	r_{pb}:0,03 (0,00 bis 0,07)	0,07
Kont. Blutdruck [über 280 mmHg] - s	1400 (420 bis 3060)	1360 (320 bis 3320)	1400 (400 bis 3100)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,12
VI. Blut pH					
VI.1. Absoluter Blut pH					
Medianer pH	7,39 (7,36 bis 7,41)	7,39 (7,36 bis 7,42)	7,39 (7,36 bis 7,42)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,47
Minimaler pH	7,21 (6,98 bis 7,32)	7,22 (7,04 bis 7,32)	7,22 (7,00 bis 7,32)	r_{pb}: 0,04 (0,00 bis 0,09)	**0,046**
Maximaler pH	7,51 (7,46 bis 7,59)	7,52 (7,47 bis 7,61)	7,51 (7,46 bis 7,59)	r_{pb}: 0,04 (-0,01 bis 0,08)	0,099
Minimaler pH [140 s]	7,24 (7,05 bis 7,32)	7,24 (7,05 bis 7,31)	7,24 (7,05 bis 7,32)	r_{pb}: -0,01 (-0,05 bis 0,02)	0,55
Maximaler pH [140 s]	7,49 (7,44 bis 7,56)	7,49 (7,45 bis 7,56)	7,49 (7,44 bis 7,56)	r_{pb}: 0,02 (-0,03 bis 0,06)	0,48
VI.2. Kumulative Zeit im Werteintervall					
pH [bis 6,8[- s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 20)	r_{pb}: 0,02 (-0,01 bis 0,06)	0,25

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0,4)	0 (0 bis 0,3)	0 (0 bis 0,4)	r_{pb}: -0,00 (-0,04 bis 0,03)	0,88
pH [6,8 bis 7[- s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: -0,02 (-0,05 bis 0,02)	0,40
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: -0,02 (-0,06 bis 0,01)	0,22
pH [7 bis 7,2[- s	0 (0 bis 60)	0 (0 bis 100)	0 (0 bis 60)	r_{pb}: 0,00 (-0,03 bis 0,04)	0,93
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0,9)	0 (0 bis 1,1)	0 (0 bis 0,9)	r_{pb}: -0,01 (-0,04 bis 0,03)	0,66
pH [7,2 bis 7,4[- s	3640 (1550 bis 5760)	4320 (1555 bis 6500)	3740 (1550 bis 5860)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	54,9 (24,1 bis 78,1)	56,1 (22,9 bis 78,0)	55,0 (23,8 bis 78,1)	r_{pb}: -0,00 (-0,04 bis 0,03)	0,91
pH [7,4 bis 7,6[- s	2360 (720 bis 4390)	2820 (805 bis 5180)	2400 (740 bis 4460)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	34,7 (10,1 bis 65,1)	35,0 (10,1 bis 64,8)	34,7 (10,1 bis 65,1)	r_{pb}: -0,00 (-0,04 bis 0,03)	0,99
pH [über 7,6] - s	60 (0 bis 660)	300 (0 bis 720)	80 (0 bis 680)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,0053**
- % der Gesamtzeit	0,9 (0 bis 9,4)	3,8 (0 bis 9,1)	1,1 (0 bis 9,4)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,05)	0,36
VI.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. pH [bis 6,8[- s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 20)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,54
Kont. pH [6,8 bis 7[- s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: -0,02 (-0,05 bis 0,02)	0,36
Kont. pH [7 bis 7,2[- s	0 (0 bis 40)	0 (0 bis 60)	0 (0 bis 40)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,04)	0,57
Kont. pH [7,2 bis 7,4[- s	1980 (820 bis 3820)	2270 (820 bis 4100)	2020 (820 bis 3860)	r_{pb}: 0,04 (0,00 bis 0,07)	**0,040**
Kont. pH [7,4 bis 7,6[- s	1320 (450 bis 2600)	1510 (475 bis 2980)	1340 (460 bis 2640)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,0079**
Kont. pH [über 7,6] - s	40 (0 bis 640)	220 (0 bis 700)	60 (0 bis 660)	r_{pb}: 0,04 (0,01 bis 0,08)	**0,013**
- % der Gesamtzeit	0,7 (0 bis 9,1)	3,1 (0 bis 8,9)	1,1 (0 bis 9,1)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	
VII. PaCO2					
VII.1. Absolute PaCO2					
Medianer PaCO2 – mmHg	38 (36 bis 40)	38 (35 bis 39)	38 (36 bis 40)	r_{pb}: -0,01 (-0,04 bis 0,03)	0,72
Minimaler PaCO2 – mmHg	0 (0 bis 11)	0 (0 bis 9)	0 (0 bis 11)	r_{pb}: -0,02 (-0,06 bis 0,01)	0,19
Maximaler PaCO2 – mmHg	54 (44 bis 72)	54 (45 bis 72)	54 (45 bis 72)	r_{pb}: 0,00 (-0,03 bis 0,04)	0,93
Minimaler PaCO2 [140 s] – mmHg	21,9 (0 bis 29,4)	15,4 (0 bis 28)	21,1 (0 bis 29,1)	r_{pb}: -0,07 (-0,11 bis -0,04)	**< 0,0001**
Maximaler PaCO2 [140 s] - mmHg	48,9 (43 bis 60,9)	48,1 (43,4 bis 61,3)	48,7 (43 bis 60,9)	r_{pb}: -0,01 (-0,05 bis 0,02)	0,47

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
VII,2, Kumulative Zeit im Werteintervall					
PaCO2 [bis 20 mmHg[- s	60 (20 bis 580)	100 (40 bis 680)	60 (20 bis 600)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,10)	**0,0003**
- % der Gesamtzeit	0,9 (0,4 bis 7,9)	1,5 (0,4 bis 8,4)	0,9 (0,4 bis 7,9)	r_{pb}: 0,03 (-0,00 bis 0,07)	0,063
PaCO2 [20 bis 30 mmHg[- s	80 (20 bis 320)	120 (20 bis 440)	80 (20 bis 340)	r_{pb}: 0,06 (0,02 bis 0,09)	**0,0009**
- % der Gesamtzeit	1,1 (0,3 bis 4,2)	1,5 (0,4 bis 4,9)	1,1 (0,3 bis 4,3)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,05)	0,37
PaCO2 [30 bis 40 mmHg[- s	3840 (2240 bis 5450)	4680 (2915 bis 6305)	3960 (2320 bis 5560)	r_{pb}: 0,11 (0,08 bis 0,15)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	58,0 (35,0 bis 76,9)	60,1 (39,2 bis 75,2)	58,5 (35,5 bis 76,6)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,05)	0,29
PaCO2 [40 bis 50 mmHg[- s	1780 (450 bis 3540)	2010 (440 bis 3770)	1820 (440 bis 3580)	r_{pb}: 0,03 (-0,00 bis 0,06)	0,092
- % der Gesamtzeit	25,8 (6,8 bis 48,4)	23,9 (6,4 bis 43,1)	25,4 (6,8 bis 47,6)	r_{pb}: -0,03 (-0,07 bis 0,00)	0,078
PaCO2 [50 bis 60 mmHg[- s	0 (0 bis 180)	0 (0 bis 160)	0 (0 bis 180)	r_{pb}: -0,01 (ß0,04 bis 0,03)	0,77
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 2,1)	0 (0 bis 1,8)	0 (0 bis 2,1)	r_{pb}: -0,03 (-0,07 bis 0,00)	0,077
PaCO2 [über 60 mmHg] - s	0 (0 bis 220)	0 (0 bis 145)	0 (0 bis 200)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,46
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 3,0)	0 (0 bis 1,8)	0 (0 bis 2,7)	r_{pb}: -0,01 (-0,04 bis 0,03)	0,67
VII.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. PaCO2 [bis 20 mmHg[- s	40 (20 bis 560)	80 (40 bis 660)	60 (20 bis 580)	r_{pb}: 0,07 (0,03 bis 0,10)	**0,0002**
Kont. PaCO2 [20 bis 30 mmHg[- s	60 (20 bis 200)	80 (20 bis 280)	60 (20 bis 220)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,005**
Kont. PaCO2 [30 bis 40 mmHg[- s	1820 (1070 bis 3020)	2120 (1335 bis 3225)	1880 (1110 bis 3040)	r_{pb}: 0,05 (0,01 bis 0,08)	**0,0072**
Kont. PaCO2 [40 bis 50 mmHg[- s	760 (260 bis 1480)	850 (240 bis 1460)	760 (260 bis 1480)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,62
Kont. PaCO2 [50 bis 60 mmHg[- s	0 (0 bis 80)	0 (0 bis 60)	0 (0 bis 80)	r_{pb}: -0,02 (-0,05 bis 0,02)	0,30
Kont. PaCO2 [über 60 mmHg] - s	0 (0 bis 80)	0 (0 bis 80)	0 (0 bis 80)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,74
VIII. PaO2					
VIII.1. Absolute PaO2					
Medianer PaO2 – mmHg	240 (221 bis 260)	247 (227 bis 267)	241 (221 bis 261)	r_{pb}: 0,03 (-0,00 bis 0,07)	0,054
Minimaler PaO2 – mmHg	143 (119 o 169)	147 (121 bis 174)	144 (119 bis 170)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,06)	0,40
Maximaler PaO2 – mmHg	414 (382 bis 444)	414 (380 bis 44)	414 (382 bis 444)	r_{pb}: -0,00 (-0,04 bis 0,03)	0,86
Minimaler PaO2 [140 s] – mmHg	174 (151 bis 195)	175 (152 bis 196)	174 (151 bis 196)	r_{pb}: -0,00 (-0,05 bis 0,04)	0,72

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
Maximaler PaO2 [140 s] - mmHg	374 (339 bis 411)	383 (347 bis 422)	375 (340 bis 413)	r_{pb}: 0,06 (0,02 bis 0,09)	**0,0013**
VIII.2. Kumulative Zeit im Werteintervall					
PaO2 [bis 70 mmHg[- s	0 (0 bis 540)	0 (0 bis 620)	0 (0 bis 560)	r_{pb}: 0,05 (0,02 bis 0,09)	**0,0035**
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 7,2)	0 (0 bis 7,6)	0 (0 bis 7,3)	r_{pb}: 0,02 (-0,01 bis 0,06)	0,21
PaO2 [70 bis 110 mmHg[- s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,76
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: -0,01 (-0,04 bis 0,03)	0,69
PaO2 [110 bis 140 mmHg[- s	0 (0 bis 40)	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 40)	r_{pb}: -0,03 (-0,07 bis 0,00)	0,069
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0,5)	0 (0 bis 0,3)	0 (0 bis 0,5)	r_{pb}: -0,05 (-0,09 bis -0,02)	**0,0037**
PaO2 [140 bis 190 mmHg[- s	240 (40 bis 820)	180 (20 bis 680)	240 (40 bis 780)	r_{pb}: -0,03 (-0,06 bis 0,01)	0,12
- % der Gesamtzeit	3,3 (0,7 bis 10,9)	2,3 (0,3 bis 7,5)	3,1 (0,6 bis 10,5)	r_{pb}: -0,07 (-0,10 bis -0,03)	**0,0003**
PaO2 [190 bis 240 mmHg[- s	2360 (1180 bis 3700)	2320 (1200 bis 3765)	2360 (1180 bis 3720)	r_{pb}: 0,02 (-0,01 bis 0,06)	0,18
- % der Gesamtzeit	34,9 (17,4 bis 52,3)	29,8 (15,1 bis 48,5)	34,1 (17,0 bis 51,7)	r_{pb}: -0,05 (-0,09 bis -0,02)	**0,0037**
PaO2 [über 240 mmHg] - s	3300 (1860 bis 5190)	4260 (2575 bis 6730)	3420 (1940 bis 5400)	r_{pb}: 0,13 (0,10 to0,17)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	50,0 (29,6 bis 72,6)	59,2 (36,5 bis 77,2)	51,2 (30,3 bis 73,3)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,10)	**0,0004**
VIII.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. PaO2 [bis 70 mmHg[- s	0 (0 bis 540)	0 (0 bis 620)	0 (0 bis 540)	r_{pb}: 0,05 (0,02 bis 0,09)	**0,0033**
Kont. PaO2 [70 bis 110 mmHg[- s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,00 (-0,03 bis 0,04)	0,98
Kont. PaO2 [110 bis 140 mmHg[- s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 20)	r_{pb}: -0,04 (-0,07 bis -0,00)	**0,036**
Kont. PaO2 [140 bis 190 mmHg[- s	80 (40 bis 300)	80 (20 bis 240)	80 (40 bis 280)	r_{pb}: -0,02 (-0,06 bis 0,01)	0,20
Kont. PaO2 [190 bis 240 mmHg[- s	740 (360 bis 1200)	780 (360 bis 1185)	740 (360 bis 1200)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,61
Kont. PaO2 [über 240 mmHg] - s	1420 (820 bis 2670)	2040 (1100 bis 3540)	1520 (860 bis 2810)	r_{pb}: 0,13 (0,09 bis 0,16)	**< 0,0001**
IX. Blood Temperatur					
IX.1. Absolute Temperatur					
Mediane Temperatur – °C	35,7 (34,7 bis 36,1)	35,6 (33,6 bis 36,0)	35,7 (34,6 bis 36,1)	r_{pb}: -0,01 (-0,04 bis 0,03)	0,61
Minimale Temperatur – °C	33,4 (30,5 bis 34,8)	32,7 (28,8 bis 34,8)	33,3 (30,0 bis 34,8)	r_{pb}: -0,08 (-0,11 bis -0,04)	**< 0,0001**
Maximale Temperatur – °C	36,5 (35,9 bis 37)	36,5 (35,8 bis 37,1)	36,5 (35,9 bis 37,0)	r_{pb}: -0,03 (-0,07 bis 0,00)	0,056

	Kontrolle – Kein Delirium (n=2707)	Fall – Delirium (n=456)	Gesamtpopulation (n=3163)	Statistik Punktbiseriale	p-Wert
Minimale Temperatur [140 s] – °C	34,5 (32,5 bis 35,3)	33,8 (30,0 bis 35,2)	34,4 (32,2 bis 35,3)	r_{pb}: -0,10 (-0,14 bis -0,07)	**< 0,0001**
Maximale Temperatur [140 s] - °C	36,5 (35,9 bis 37,0)	36,4 (35,8 bis 37,0)	36,5 (35,9 bis 37,0)	r_{pb}: -0,04 (-0,07 bis -0,00)	**0,040**
IX.2. Kumulative Zeit im Werteintervall					
Temperatur [bis 31 °C[- s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 65)	0 (0 bis 20)	r_{pb}: 0,09 (0,05 bis 0,12)	**< 0,0001**
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0,2)	0 (0 bis 1,6)	0 (0 bis 0,3)	r_{pb}: 0,07 (0,04 bis 0,11)	**< 0,0001**
Temperatur [31 bis 33 °C[- s	0 (0 bis 40)	0 (0 bis 165)	0 (0 bis 40)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,09)	**0,0007**
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0,6)	0 (0 bis 2,2)	0 (0 bis 0,7)	r_{pb}: 0,04 (0,01 bis 0,08)	**0,025**
Temperatur [33 bis 35 °C[- s	80 (0 bis 1060)	120 (0 bis 1315)	80 (0 bis 1080)	r_{pb}: 0,03 (-0,00 bis 0,07)	0,051
- % der Gesamtzeit	1,5 (0 bis 16,9)	1,8 (0 bis 18,0)	1,6 (0 bis 16,9)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,49
Temperatur [35 bis 37 °C[- s	4900 (2140 bis 6740)	4640 (1260 bis 7265)	4880 (2020 bis 6800)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,47
- % der Gesamtzeit	88,4 (39,7 bis 99,5)	75,8 (23,2 bis 99,3)	86,3 (36,9 bis 99,5)	r_{pb}: -0,07 (-0,11 bis -0,04)	**0,0001**
Temperatur [37 bis 39°C [- s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 100)	0 (0 bis 40)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,12
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 1,4)	0 (0 bis 2,3)	0 (0 bis 1,5)	r_{pb}: 0,01 (-0,03 bis 0,04)	0,71
Temperatur [über 39 °C] - s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,05)	0,30
- % der Gesamtzeit	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,03 (-0,01 bis 0,06)	0,12
IX.3. Längste kontinuierliche Zeit im Werteintervall					
Kont. Temperatur [bis 31 °C[- s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 60)	0 (0 bis 20)	r_{pb}: 0,09 (0,05 bis 0,12)	**< 0,0001**
Kont. Temperatur [31 bis 33 °C[- s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 120)	0 (0 bis 40)	r_{pb}: 0,06 (0,03 bis 0,10)	**0,0004**
Kont. Temperatur [33 bis 35 °C[- s	60 (0 bis 720)	100 (0 bis 885)	80 (0 bis 740)	r_{pb}: 0,03 (-0,00 bis 0,07)	0,050
Kont. Temperatur [35 bis 37 °C[- s	3980 (1400 bis 6080)	3590 (860 bis 6485)	3940 (1320 bis 6120)	r_{pb}: 0,01 (-0,02 bis 0,05)	0,53
Kont. Temperatur [37 bis 39 °C[- s	0 (0 bis 20)	0 (0 bis 85)	0 (0 bis 30)	r_{pb}: 0,03 (-0,00 bis 0,07)	0,056
Kont. Temperatur [über 39°C[-s	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	0 (0 bis 0)	r_{pb}: 0,02 (-0,02 bis 0,05	0,37

Anhang-Tabelle 4: Geschlechterspezifische Verteilung der Risikofaktoren (Universitätsklinikum Ulm 2014-2019). Jeweils Angabe von Anzahl und Prozent.

Komorbidiäten: Geschlechterverteilung	**Frauen (n=793)**	**Männer (n=2370)**	**p-Wert**
Adipositas	181 (23%)	504 (21%)	0.383
Akutes Nierenversagen	80 (10%)	189 (8%)	0.076
Arterielle Hypertonie	375 (47%)	1165 (49%)	0.385
Carotisstenose	58 (7%)	182 (8%)	0.796
Chronische Niereninsuffizienz	76 (10%)	197 (8%)	0.303
COPD	59 (7%)	162 (7%)	0.619
Diabetes Mellitus	176 (22%)	521 (22%)	0.941
Hyperlipoproteinämie	395 50%	1360 (57%)	**0.0002**
Linksherzinsuffizienz	412 52%	1146 (48%)	0.086
Nikotinanamnese	76 (10%)	396 (17%)	**< 0,0001**
pAVK	41 (5%)	157 (7%)	0.168
Pulmonale Hypertonie	55 (7%)	95 (4%)	**0.001**
Rechtsherzinsuffizienz	15 (2%)	58 (2%)	0,44
Vorhofflimmern	273 (34%)	704 (30%)	**0.0144**
Z.n. Apoplex	14 (2%)	20 (1%)	**0.0478**
Zn_Reanimation	11 (1%)	33 (1%)	1

Anhang-Tabelle 5: Übersichtstabelle von medizinischen Zuständen kardiochirurgischer Patienten bei Verlegung von Intensivstation auf Normalstation.

Kardial	Katecholamintherapie
	Schrittmacherabhängigkeit
	Pathologische ST-Veränderungen
	Bedrohliche Rhythmusstörungen
Respiration	Nichtinvasive Beatmung erforderlich
	Sekretretention
	Relevante Pleuraergüsse
	Sauerstoff-Sättigung unter Raumluft < 90%
Abdomen	Ileus/subileus
Niere	Kontinuierliche Nierenersatztherapie
	Steigende Retentionsparameter
	Oligo-/Anurie
Neuro	Desorientiertheit
	Selbstgefährdung
	Schmerzproblematik
Pflege	Hoher Pflegeaufwand
	Fixierungspflichtigkeit
	Mobilisation ist bereits erfolgt
	Mobilisation ist noch nicht erfolgt
	Immobilität
Drainagen	Pleurale/ Substernale/ Perikardiale Fistel
	Verluste > 50 ml/h
Labor	Anämie Hb < 7,5_mg/dl
	K^+-Bedarf > 10 mmol/h
	noch steigende Herzenzyme
	schwere BZ-Entgleisung
	metabolische Azidose
Infektion	Schwere Sepsis
	Septischer Schock
	Fieber > 39°C