

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath,
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS DER ISCHÄMISCHEN FERN- (REMOTE)
PRÄKONDITIONIERUNG AUF DIE ENTWICKLUNG EINES
POSTOPERATIVEN DELIRS -
EINE PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE, DOPPELBLINDE STUDIE**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
CAROLA WEHLEN
aus Greifswald
Kiel 2013

1. Berichtersteller: PD Dr. med. Meybohm
2. Berichtersteller: Prof. Dr. med. Feldkamp
Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2014

Projektbezogene Publikationen

Meybohm P, Zacharowski K, Cremer J, Roesner J, Kletzin F, Schaelte G, Felzen M, Strouhal U, Reyher C, Heringlake M, Schön J, Brandes I, Bauer M, Knuefermann P, Wittmann M, Hachenberg T, Schilling T, Smul T, Maisch S, Sander M, Moormann T, Boening A, Weigand MA, Laufenberg R, Werner C, Winterhalter M, Treschan T, Stehr SN, Reinhart K, Hasenclever D, Brosteanu O, Bein B; RIP Heart-Study Investigator Group (...Green M, **Wehlen C**, Messmer C, Schuldt C...) (2012): Remote Ischaemic Preconditioning for Heart Surgery - The study design for a multi-centre randomized double-blinded controlled clinical trial- the RIPHeart-Study. Eur Heart Journal; 33(12):1423-6

Inhaltsverzeichnis

Projektbezogene Publikationen	I
Inhaltsverzeichnis.....	II
1 Einleitung	1
1.1. Definition Delir.....	1
1.2. Ätiologie und Pathogenese	2
1.3. Risikofaktoren und Inzidenz des postoperativen Delirs	2
1.4. Diagnostik.....	6
1.5. Therapie	6
1.6. Ischämische Fern-Präkonditionierung.....	8
1.7. Fragestellung	10
2. Material und Methoden	12
2.1 Studiendesign.....	12
2.2 Studienpopulation	12
2.3 Studienablauf	14
2.4. Narkose	14
2.5. Ischämische Fernpräkonditionierung	15
2.6. Herz-Lungen-Maschine	16
2.7. Postoperative Nachbeobachtung.....	17
2.8. Diagnostik und Behandlung des postoperativen Deliriums	17
2.8.1. Diagnostik	17
2.8.2. Therapie	22
2.9. Risikofaktorenanalyse des postoperativen Delirs.....	23
2.10. Statistische Analyse	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Allgemeine Patientendaten	26
3.2. Verlaufparameter	29
3.3. Inzidenz von Delir anhand der CAM-ICU	31
3.4. Delirmedikation	32
3.5. Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs bzw. für die Gabe einer Delirmedikation	34

3.6. Regressionsanalyse der Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs bzw. für die Gabe einer Delirmedikation.....	39
4. Diskussion	43
4.1. Gesamtbeurteilung.....	43
4.2. Beurteilung der einzelnen Aspekte	43
4.2.1. CAM-ICU	43
4.2.2. Delirmedikation	47
4.2.3. Vergleich CAM-ICU und Delirmedikation.....	49
4.2.4. Beatmungs-, Intensivstation- und Krankenhausverweildauer	50
4.2.5. Risikofaktoren des postoperativen Delirs	51
4.3. Allgemeine Bewertung	53
4.4. Ausblick	54
5. Zusammenfassung.....	56
6. Literaturverzeichnis.....	59
7. Abbildungsverzeichnis	68
8. Tabellenverzeichnis	69
9. Abkürzungsverzeichnis.....	70
10. Danksagung.....	72
11. Lebenslauf	73
12. Eidesstattliche Erklärung.....	74

1 Einleitung

1.1. Definition Delir

Das Delirium (lat. delirare = das Irresein) (Georges 2003) beschreibt ein hirnorganisches Psychosyndrom mit akutem Beginn, variablem Ausprägungsgrad und unterschiedlicher Dauer (Jungwirth und Kochs 2009). Schon Hippokrates um circa 500 v. Chr. verwandte den Terminus „phrenitis“ (lat. phrenitis = Wahnsinn, Ekstase), um akute mentale Abnormalitäten zu beschreiben, die sich auf Fieber, Vergiftungen oder Schädel-Hirn-Traumata begründeten. Im 1. Jahrhundert n. Chr. beschrieb Celsus als Erster den Begriff „Delirium“ im Zusammenhang mit purulenten fieberhaften Erkrankungen, wodurch dieser Zustand in den Fokus der öffentlichen Wahrnehmung rückte. Er führte zudem begleitende akustische Halluzinationen und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus wie auch das vermehrte Auftreten des Delirs während einer sich progressiv verschlechternden Krankheit und dem unmittelbar bevorstehendem Versterben eines Menschen in seinen Schriften an. Heute, 2500 Jahre nach diesen ersten Beobachtungen und Erkenntnissen, ist zum Delir trotzdem vieles noch unklar (Woo Kam Wing 2009). Es bestehen zwei international anerkannte psychiatrische Klassifikationssysteme zur einheitlichen Definition des Deliriums:

Die World Health Organisation führt in der zehnten Auflage der ‚Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme‘ (ICD-10) folgende Charakteristika für das Vorliegen eines Delirs an (WHO 1990):

- Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit
- Störung der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung)
- Psychomotorische Störungen
- Schlafstörungen
- Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf
- Nachweis einer organischen Grundlage

Nach dem *DSM-IV* (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association wird das Delir hingegen wie folgt definiert (APA 1994):

- Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit
- Änderungen der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung)
- Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf

- Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors

Die Ausprägung der Bewusstseinsstörung wiederum lässt sich nochmals in drei Formen untergliedern (Schneider 2009):

- Die hypoaktive Form mit verminderter Aktivität und Dämpfung bis hin zur Lethargie
- Die hyperaktive Form mit Zuständen der Agitiertheit und aggressivem Verhalten
- Die gemischte Form mit wechselhaften hypo- und hyperaktiven Qualitäten

1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie des postoperativen Delirs ist bisher unvollständig geklärt. Es wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen, das sich aus vom Patienten mitgebrachten Faktoren, der Operationsart und etwaigen Komplikationen nach dem Eingriff zusammensetzt (Jungwirth und Kochs 2009). Als verursachende Faktoren eines Delirs gelten lokal zerebrale als auch systemische Störungen wie Infektionen, Hypoxie, Elektrolyt- und Stoffwechsellstörungen, Medikamente, Dehydratation und ein Substanzenzug. Des Weiteren können chirurgische Traumata, wie auch Blutverluste, Transfusionen oder hypotherme Zustände unter der OP eine unspezifische Entzündungskaskade auslösen, die delirante Symptomatik hervorrufen und/oder verstärken. Speziell bei herzchirurgischen Eingriffen mit einem kardiopulmonalen Bypass unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine werden solche Entzündungsreaktionen beobachtet. Der Kontakt mit den Fremdoberflächen und die veränderten Flusseigenschaften des Blutes veranlassen eine direkte Aktivierung von Immunzellen im Körper. Sauerstoffradikale, welche nach dem Öffnen der Aortenklappe in der Reperfusionphase freigesetzt werden, führen obendrein zur Beeinträchtigung der bereits minderperfundierten und vorgeschädigten Gewebezellen. Des Weiteren wirkt der extrakorporale Kreislauf aktivierend auf das Komplementsystem wie auch die Gerinnung und die Fibrinolyse. Dieser Hypermetabolismus wird auch als „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) bezeichnet. Die durch den oxidativen Stress ausgelöste Dysregulation subkortikaler Kerngebiete führt zu einem Überschuss an Dopamin, welcher sich in Agitation und Wahnvorstellungen äußert, bzw. einem Mangel an Acetylcholin, der Desorientiertheit, Halluzinationen und gestörte Gedächtnisleistung hervorrufen kann. Mit sinkenden Mediatorsiegeln nimmt die Delirsymptomatik ab (Siegemund et al. 2011).

1.3. Risikofaktoren und Inzidenz des postoperativen Delirs

Im Jahre 1997 sprach Jacobsen von einem sogenannten Schwellenphänomen, welches jedem Patienten ein individuelles Risiko für das Auftreten eines akuten Verwirrheitszustandes

zuschreibt. Bei bestehenden Läsionen der hirnorganischen Funktionen sollte es bereits durch geringe delirogene Stimuli zur Manifestation der Erkrankung kommen, während es bei Patienten mit fehlenden Vorschädigungen einer stärker ausgeprägten Einwirkung bedarf (Hewer 2000). Es hat sich gezeigt, dass die Anzahl der postoperativen Neuerkrankungen des akuten Verwirrtheitszustandes stark mit präoperativ bereits vorhandenen neurologischen und psychiatrischen Defiziten korreliert (Stanga 2002). Übersichtsstudien zwischen 1980 und 1998 haben Inzidenzraten von 7% bis 51% ermittelt (Schneider 2009).

Allgemeine Risikofaktoren des Delirs werden in Tabelle 1 dargestellt (Siegemund et al. 2011):

Tabelle 1: Risikofaktoren des Delirs

Demographie	Alter des Patienten \geq 70 Jahre Männliches Geschlecht
Neuropsychologische Störungen	Demenz Eingeschränkte Kognition Delir in der Anamnese Krankheiten des depressiven Formenkreises
Selbstständigkeit	Abhängigkeit von Hilfe im Alltag Immobilität Geringe körperliche Belastung im Alltag Sturzanamnese
Einschränkungen der Wahrnehmung	Sehstörungen Hörstörungen
Ernährungszustand	Dehydratation Mangelernährung Hypoalbuminämie
Medikamente	Polypharmazie Dauerbehandlung mit psychoaktiven Substanzen Anticholinerg wirksame Medikamente Schädlicher Alkoholkonsum
Vorerkrankungen	Schweregrad der Erkrankung Herzinsuffizienz COPD Neurologische Erkrankungen Schlaganfall Generalisierte Arteriosklerose Diabetes mellitus
Präoperative Faktoren	Notfalloperation Präoperatives Albumin Endokarditis

COPD=Chronisch obstruktive Bronchitis

Einen besonderen Stellenwert nehmen Eingriffe am Herzen ein. Für kardiochirurgische Operationen geben Sockalingham et al. Neuerkrankungsraten des Delirs mit hoher Schwankungsbreite zwischen 2% und 73% an (Sockalingham et al. 2005). Zu den präzipitierenden Faktoren eines postkardiochirurgischen Delirs gehören folgende in Tabelle 2 aufgeführte Einflussgrößen (Siegemund et al. 2011):

Tabelle 2: Präzipitierende Faktoren eines postkardiochirurgischen Delirs

Perioperative Medikamente mit delirogener Wirkung	Opioide (Pethidin, Fentanyl, Morphin), Atropin, Glukokortikoide, Antiarrythmika (Digoxin, Lidocain, Amiodaron), Furosemid, Thiazide, Nifedipin, Captopril, Atenolol, Warfarin, Benzodiazepine (Midazolam, Lorazepam)
Laborveränderungen	Azidose, Hyponatriämie, Hyper-/ Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Urämie, Hypokalzämie
Sauerstoffangebot	Hypoxämie, Anämie
Intensivtherapie	Unzureichend therapierte Schmerzen, Fixierungsmaßnahmen, hohe Anzahl an Untersuchungen
Katheter	Intravasale Katheter, Blasenkatheter, Magensonde
Intraoperative Faktoren	Intraoperative Hämofiltration, intraaortale Ballonpumpe (IABP), Operationsdauer \geq 3 Stunden, großer Blutverlust und Anzahl der Transfusionen
Herz-Lungen-Maschine	Dauer des extrakorporalen Kreislaufs, Temperatur während der HLM, Dauer eines Kreislaufstillstandes, Hypotension

IABP= intraaortale Ballonpumpe; HLM= Herz-Lungen-Maschine

1.4. Diagnostik

Die Ausbildung eines Delirs ist assoziiert mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt, verlängerter ICU-Verweildauer und erhöhten Behandlungskosten (Günther et al. 2010). Das *American College of Critical Care Medicine* wie auch die *Society for Critical Care Medicine* befürworten daher ein Delir-Screening als Bestandteil der Routineüberwachung mindestens im 8-Stundenintervall auf jeder Intensivstation (Jacobi et al. 2002). Eine deutschlandweite Umfrage an 521 Intensivstationen im Zeitraum von 2008 bis 2011 ergab, dass gerade einmal 10% der Intensivstationen regelmäßig ein Delirscreening durchführen und immerhin 9% zeitnah die Implementierung solch eines Screenings planen (Gurlit et al. 2008). Eine ältere Arbeit von Ely und Gautam zeigte, dass ein Delir in 66-84% aller Fälle unerkannt bleibt (Ely und Gautam 2001). Die Diagnostik des Delirs wird als zu kompliziert und zu zeitaufwändig erachtet. Es stehen verschiedene Methoden zur Delirdiagnostik zur Verfügung. Zur Validierung von Screeninginstrumenten für das Delir eignen sich die DSM-IV- oder ICD-10-Kriterien. Die Delirscores stellen standardisierte Messverfahren dar, welche in einer „richtlinienkonformen Übersetzung“ vorliegen und vor deren Einsatz in der Routinediagnostik verblindet gegen den Goldstandard, die DSM-IV- oder ICD-10-Kriterien, getestet werden sollten (Lütz et al. 2010). Ein standardisiertes, einfach zu unterrichtendes, vom Pflegepersonal anwendbares, zuverlässiges wie auch valides Diagnostik-Instrument mit schneller Durchführbarkeit stellt die CAM-ICU („Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“) dar (Paschke et al. 2008, Klugkist et al. 2008, Ely und Margolin 2001, Ely und Inouye 2001). Sie bietet einen regelhaften Algorithmus zur Einschätzung der vier Kriterien des Delirs nach dem *DSM-IV* mit welcher selbst intubierte und beatmete Patienten getestet werden können. Neueste Ergebnisse von Günther et al. aus dem Jahre 2010 gehen mit den Originaldaten von Ely und Inouye in Bezug auf Sensitivität und Spezifität der CAM-ICU konform, was für eine übergreifende Reliabilität dieses Verfahrens zur Delirdiagnostik spricht (Ely und Inouye 2001).

1.5. Therapie

Primäres Ziel nach erfolgter Diagnostik ist die zügige Therapieeinleitung. Es hat sich gezeigt, dass das Screening des Delirs mit einem direkt anknüpfenden Interventionsprogramm das Outcome der Patienten klar verbessert, wodurch Dauer und Schwere des Delirs wie auch Krankenhausverweildauer und Mortalität erheblich gesenkt wurden (Schneider 2009). Die Kausaltherapie des akuten Verwirrtheitszustandes setzt sich zusammen aus der Behandlung

von möglicherweise vorhandenen Elektrolytentgleisungen, metabolischen Störungen, Minderperfusionen, Infektionen, Endokrinopathien, Substanzentzugs- oder Intoxikationssymptomen, Hypoxie und Schmerzzuständen (Bourne et al. 2008). Zu allgemeinen supportiven Maßnahmen zählen Re-Orientierung und Vermeidung einer Reizüberflutung mittels einer ruhigen Umgebung, Zuwendung, Vertrautheit durch Angehörige und Orientierungshilfen wie Hörgerät oder Brille. Des Weiteren sollten Vitalparameter stabilisiert und auf adäquate Flüssigkeits-Bilanzierung und Normothermie geachtet werden (Gasser et al. 2006).

Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Therapie des hyperaktiven Delirs ist das hochpotente Neuroleptikum Haloperidol. Aufgrund seiner geringen vegetativen Nebenwirkungen wird es vor allem bei vorhandenen produktiv-psychotischen Erscheinungen eingesetzt. Bei möglichst geringer Dosierung und gewünschter Symptomkontrolle kann es zeitnah reduziert und abgesetzt werden. Bei erhöhtem Risiko für extrapyramidale Störungen können als Alternative bzw. ergänzend zum Haloperidol niederpotente Neuroleptika vom Butyrophenontypus (Droperidol, Melperon, Pipamperon) gegeben werden (Hewer 2000). Benzodiazepine wie z.B. Lorazepam finden zudem in niedriger Dosierung Anwendung in der Delirbehandlung, wobei die Gefahr ein Delir zu entwickeln durch deren Einnahme erhöht wurde. Heute werden Benzodiazepine in der Fachliteratur weltweit nicht mehr als Medikament erster Wahl aufgelistet. Lediglich in der Behandlung des Alkoholentzugsdelirs findet diese Wirkstoffgruppe noch Anwendung (Schubert et al. 2010). Aufgrund seiner sedierenden, analgetischen und anxiolytischen Eigenschaften in Verbindung mit der Hemmung des Sympathikotonus kann auch der α_2 -Adrenorezeptor-Agonist Clonidin bei leichten deliranten Zuständen verabreicht werden (Tonner et al. 2007). Mit einer 8-fach erhöhten Affinität zum α_2 -Adrenorezeptor im Vergleich zu Clonidin stellt Dexmedetomidin eine weitere Delirtherapieoption dar. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass der Gebrauch von Dexmedetomidin zur Sedierung von herzchirurgischen Patienten die Inzidenzraten des postoperativen Deliriums reduziert (Lin et al. 2012).

Die täglichen Sedierungsstopps auf den Intensivstationen, wie auch der Einsatz von kurzwirksamen Medikamenten, wie Remifentanyl zur Analgosedierung, können dazu beitragen das Delirrisiko zu reduzieren. Trotz der vielfältigen medikamentösen Möglichkeiten zur Delirprophylaxe und Delirtherapie leidet eine große Anzahl an Patienten postoperativ an einem Delir. Auf der Suche nach einer Alternative zur medikamentösen Therapie des Delirs,

haben wir den Einfluss der Ischämischen Fern-Präkonditionierung bei herzchirurgischen Patienten auf die Neuerkrankungsraten an einem postoperativen Delir untersucht.

1.6. Ischämische Fern-Präkonditionierung

Aus Studien geht hervor, dass kurze Ischämieereignisse der Koronarien in Form einer instabilen Angina Pectoris das Myokardinfarktüberleben komplikationsloser gestalteten im Vergleich zu Patienten ohne vorangegangene Episode der Minderperfusion (Solomon et al. 2004; Iglesias-Garriz et al. 2001). Ischämiephasen der Hirngefäße in Gestalt einer Transitorisch Ischämischen Attacke (TIA) vermindern nach Weih und Kollegen ebenso die Schlaganfallgröße in Bezug auf Patienten ohne eine vorangegangene TIA (Weih et al. 1999). Es wurde folglich festgestellt, dass diese kurzzeitigen Ischämiephasen die Toleranz gegenüber einer nachfolgenden länger anhaltenden Ischämiephase bzw. einem nachfolgenden Infarkt erhöhen können.

Im Tierexperiment wurde im Jahre 1993 von Przyklenk et al. an Hunden erstmals der Gedanke angeregt, dass eine kurzzeitige Minderperfusion in einem Gefäßbett ein weiter entfernt liegendes Gebiet schützen könnte. Nach kurzen Ischämiephasen des Myokards in vier Zyklen für fünf Minuten mittels Okklusion der Koronargefäße, wurde die Infarktgröße des umgebenen Myokardgewebes wie auch abgelegener Anteile reduziert. Anschließende Untersuchungen veranschaulichten, dass eine zeitweise Minderdurchblutung von nicht-vitalen Organen und Geweben schädliche Reperfusionsergebnisse an z.B. Herz, Niere, Leber und Gehirn verminderten. Die direkte Konditionierung am Zielorgan wurde zugunsten der Präkonditionierung an weiter entfernten Organen verlassen (Fern (Remote)-Präkonditionierung), um repetitive endotheliale Traumata des eigentlich zu schützenden Gewebes durch den Mechanismus selbst zu vermeiden. Birnbaum und Kollegen drosselten den Blutfluss des Musculus gastrocnemius der unteren Extremität, was die nachfolgende Infarktgröße des Myokards am Kaninchenherzen um 65% sinken lies (Birnbaum et al. 1997). Am Rattenherz war es möglich zu zeigen, dass durch ein zehnminütiges Abbinden der Hinterbeine mit anknüpfender Wiedererlangung der Durchblutung, Reperfusionssarrythmien und die ischämische Insultrate reduziert wurden (Oxman et al. 2002).

Der genaue Hintergrund des beschriebenen Schutzmechanismus ist noch nicht hinreichend geklärt, jedoch wird vermutet, dass durch die kurze Phase der Ischämie Botenstoffe im minderversorgten Gewebbett gebildet werden, welche ins Blutsystem und schließlich zum Zielorgan gelangen (Wang et al. 2008). Zu diesen endogenen Mediatoren gehören Opiotide

(Patel et al. 2002), Cannabinoide (Hajrasouliha et al. 2008, Su et al. 2009), Adenosin (Liem et al. 2002), Bradykinin (Schoenmaker et al. 2000) wie auch das Calcitonin Gene Related Protein (Wolfrum et al. 2005). Zusammen mit nachgewiesenen neuronalen Signalübertragungswegen (Gho et al. 1996) sollen die freigesetzten Substanzen körpereigene Protektionsmechanismen aktivieren und somit die Toleranz gegenüber ischämischen Ereignissen erhöhen. Darüber hinaus demonstrierte die Studiengruppe von Konstantinov et al. in molekularbiologischen Forschungsreihen, dass RIPC obendrein anti-inflammatorische Effekte induziert, die in ihrer Wirkungsweise eine relevante Rolle spielen ((Konstantinov et al. 2004). Aktuelle Forschungsergebnisse aus unserer Klinik lassen darauf schließen, dass die Matrixmetalloproteinase-2 und -9 in den RIPC-vermittelten Prozess der Zytoprotektion involviert sind. Es zeigte sich eine signifikante Aktivitätsverminderung der MMP-2 und MMP-9 in den präkonditionierten Patientenseren im Vergleich zu den Kontrollseren (Zitta et al. 2012).

Verschiedene klinische Studien integrierten die Idee der ischämischen Fern-Präkonditionierung in den Alltag der Herz- und Gefäßchirurgie. Die ersten Untersuchungen am Menschen lieferten Hausenloy et al. anhand von 57 Patienten mit aortokoronarer Bypassversorgung. In der Interventionsgruppe wurde mit Hilfe einer Blutdruckmanschette am Oberarm ein Druck von 200mmHg drei Mal für fünf Minuten appliziert. Im Anschluss folgte jeweils eine Reperfusionphase von weiteren fünf Minuten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte in der RIPC-Gruppe die Reduktion des myokardialen Zellschadens, verursacht durch Minderperfusionseignisse unter der OP, in Form einer um 43% reduzierten Troponin T-Freisetzung dokumentiert werden (Hausenloy et al. 2007). Des Weiteren wiesen Patienten in einer prospektiv, randomisierten und kontrollierten Studie von Hoole et al. mit 242 Patienten gegenüber der Kontrollgruppe verringerte Troponin-T-Spiegel 24 Stunden nach erfolgter elektiver perkutaner Koronarintervention auf. Darüber hinaus zeigten die vor dem Eingriff präkonditionierten Patienten während des Stenteinsatzes eine verminderte thorakale Schmerzsymptomatik wie auch weniger Ischämie bedingte EKG-Abnormalitäten. Der positive Effekt der Fern-Präkonditionierung konnte noch sechs Monate nach dem Herzkathetereingriff anhand eines reduzierten Risikos für kardiale und neuronale Ereignisse nachgewiesen werden (Hoole et al. 2009). Ferner berichteten Cheung et al. über Erfolge der ischämischen Fernpräkonditionierung pädiatrischer Patienten mit angeborenen Herzfehlern (Cheung et al. 2009). In der Studiengruppe von Ali und Kollegen konnte neben dem myokardialen zudem der renale Zellschaden in der RIPC-Gruppe vermindert werden.

Hausenloy und Yellon sprechen von einer effizienten, nicht-invasiven und kostengünstigen Strategie, den myokardialen Zellschaden zu limitieren, die ebenfalls zunehmend erfolgreichen Einsatz in der Abwendung des Reperfusionsschadens gegenüber nicht-kardialen Organen wie der Leber, dem Gastrointestinaltrakt, den Nieren und dem Gehirn findet (Hausenloy und Yellon 2008). Im Gegensatz zu den vom positiven Effekt der ischämischen Fern-Präkonditionierung überzeugten Vertretern, widerlegten Rahman et al. in ihrer aktuellen Publikation an Patienten mit koronarer Bypassoperation die bisherigen Ergebnisse. Es konnten weder eine verminderte Troponin-T-Freisetzung, noch eine positive Modulation der hämodynamischen Stabilität oder renaler Ereignisse erfasst werden (Rahman et al. 2010).

Die aktuell verfügbaren Metaanalysen von Alreja und Kollegen belegen wiederum die Wirksamkeit von RIPC. Die finalen Untersuchungen von 17 klinischen Pilotstudien zeigten signifikante und heterogene Ergebnisse. Nach Erhalt der Intervention verzeichneten Patienten im Vergleich mit der Kontrollgruppe verringerte perioperative Herzinfarktraten sowie eine verminderte postoperative Ausschüttung von serologischen Markern, die auf einen myokardialen bzw. renalen Zellschaden hinweisen. Des Weiteren konnte durch die RIPC-Intervention auch der renale Zellschaden bei Patienten mit Aorta-Ascendens-Ersatz vermindert werden (Alreja et al. 2012).

Die klinische Relevanz und Erfolgsrate einer RIPC wird gegenwärtig im Rahmen einer deutschlandweiten prospektiv, randomisiert, doppelblinden, multizentrischen Studie (RIPHeart-Studie) bei 2070 herzchirurgischen Patienten untersucht. Mit dem Stand vom 01.10.2012 wurden 700 der geplanten 2070 Patienten bereits an 14 Zentren eingeschlossen. Der primäre Endpunkt der multizentrischen Studie ist das Auftreten von kardialen, zerebralen und renalen Ereignissen in Form von Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und/oder akutes Nierenversagen bis zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung.

1.7. Fragestellung

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse von 80 Patienten aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, welche aus dem Gesamtkollektiv der o.g. multizentrischen Studie stammen, soll explorativ und deskriptiv im Rahmen dieser Doktorarbeit der Einfluss der Fern-Präkonditionierung auf das postoperative Delir sowie auf die Intensiv- und Krankenhausverweildauer wie auch die Beatmungsdauer untersucht werden. Hierzu wurde die CAM-ICU genutzt, welche ein Instrument zur Beurteilung sowohl von beatmet und sedierten als auch von spontan atmenden Patienten darstellt.

Wir haben die Hypothese, dass die ischämische Fern-Präkonditionierung die Länge der Intensiv- und Krankenhausverweildauer sowie der Beatmungsdauer verkürzt und die Delir-Inzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert.

Des Weiteren soll das Risikoprofil des Patientenkollektivs genauer analysiert werden. Dabei sollen Faktoren und Begleiterkrankungen, welche zum Eintritt eines Delirs führen, herausgearbeitet werden.

Die Ergebnisse dieser Zwischenanalyse an einem selektierten Patientenkollektiv sollen die Generierung von Hypothesen im Rahmen des multizentrischen Designs unterstützen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die gesammelten Daten wurden im Rahmen der bundesweiten *RIPHeart*-Studie am Prüfzentrum in Kiel (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01067703) erhoben. Die *RIPHeart*-Studie ist eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, multizentrische klinische Studie zur Prüfung der ischämischen Fern- (Remote) Präkonditionierung bei herzchirurgischen Patienten (Aortokoronarer Bypass, Aorta-Ascendensersatz, Mitralklappenersatz und deren Kombinationen). Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel unter dem Aktenzeichen A165/08 genehmigt. Um die Sicherung der Datenqualität und die Überwachung der Studiendurchführung zu gewährleisten, fand in regelmäßigen Abständen ein Monitoring des ZKS-Leipzig KKS mit Einsicht in die Patientenakten statt.

2.2 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 80 Patienten mit einem geplanten elektiven herzchirurgischen Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine. Für die Teilnahme an der Studie mussten alle Einschlusskriterien erfüllt sein und keines der Ausschlusskriterien zutreffen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden folgendermaßen definiert:

Einschlusskriterien:

- Elektiver herzchirurgischer Eingriff unter Verwendung der HLM (Aortokoronarer Bypass, Aortenklappenersatz, Mitralklappenersatz oder –rekonstruktion, Ersatz der Aorta ascendens oder Kombinationen)
- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung des Studienteilnehmers/ der Studienteilnehmerin

Ausschlusskriterien:

1. Operationsbedingt:
 - Off-Pump-Verfahren
 - Minimal invasive Eingriffe über eine laterale Thorakotomie
 - Aorta descendens Ersatz
 - Gleichzeitige Carotis-TEA
 - Selektive antegrade Hirnperfusion während des HLM-Stillstandes

- Voroperation an Herz oder Aorta

2. Kardiale Faktoren:

- $EF \leq 30\%$
- Chronisches oder intermittierendes Vorhofflimmern innerhalb der letzten 6 Monate präoperativ
- Medikamentöse Einnahme von Digitalis-Präparaten, Amiodaron und/oder Antiarrythmika der Klasse 1 (z.B. Ajmalin, Flecainid, Propafenon, Tocainid)
- Implantierter Herzschrittmacher oder Defibrillator
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sieben Tage präoperativ
- Instabile Angina pectoris innerhalb der letzten 24h präoperativ mit bereits präoperativem Troponin-T-Anstieg

3. Begleiterkrankungen:

- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatininwert $> 2,0$ mg/dl (> 176 μ mol/l))
- Schwere Leberinsuffizienz (spontan-INR $> 1,8$ und/oder Bilirubin i. Serum $> 8,8$ mg/dl (> 150 μ mol/l) und/ oder nach ärztlicher Einschätzung)
- Schwere Lungenerkrankung ($SpO_2 < 85\%$ bei Raumluft und oder $FEV1 \leq 50\%$ und/oder nach ärztlicher Einschätzung)
- Schwerer Alkoholabusus
- Apoplex in den letzten zwei Monaten präoperativ
- NIH Stroke Scale > 2 präoperativ
- Schwere neurologische Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, präoperatives Delir und/oder nach ärztlicher Einschätzung)
- Akute Infektion mit Antibiotikagabe innerhalb der letzten sieben Tage präoperativ
- Medikamentöse Einnahme von Sulfonylharnstoffen und Nicorandil, die innerhalb der letzten 24h präoperativ nicht pausiert wurden aufgrund von Interaktionen mit potentiellen Konditionierungsmechanismen
- pAVK Stadium IV
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

4. Weitere Ausschlusskriterien:

- Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 30 Tage
- Infauste Prognose aufgrund von Nebenerkrankungen
- Weitergehende Beziehung zum Prüfer
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Sprach- und Verständigungsprobleme im Rahmen der Aufklärung

2.3 Studienablauf

Vor Beginn der klinischen Prüfung, wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien die Eignung zur Studienteilnahme untersucht. Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden auf eine Screeningliste aufgenommen. Von diesen insgesamt 254 potentiellen Patienten konnten allerdings 166 nicht in die Studie eingeschlossen werden, weil relevante Ausschlusskriterien zutrafen. Die Patientenaufklärung erfolgte durch einen Prüfarzt. Nach unterzeichneter Einwilligungserklärung gewährte der Studienteilnehmer Einsicht in seine Patientenunterlagen. Eine Rücknahme der Einwilligung mit entsprechender Begründung war zu jedem Zeitpunkt der Studie möglich. Die Registrierung des Studienpatienten erfolgte zeitnah mit Hilfe einer Online-Software vor der Operation. Am Tag des elektiven Eingriffs erfolgte die Internet-basierte Randomisation wie auch die Anwendung der Intervention durch eine akkreditierte, unverblindete Pflegekraft. Patienten, behandelnde Ärzte, Prüfer und Datenmanager waren hinsichtlich der Intervention (RIPC vs. Placebo) verblindet. Aufgrund des vorzeitigen Rückzuges der Teilnahme an der Studie, wurden nur 85 der ursprünglich 88 registrierten Patienten randomisiert. Schließlich erhielten in der Kontrollgruppe zwei und in der RIPC-Gruppe drei Patienten aufgrund von klinischen und organisatorischen Ursachen keine Intervention. Pro Gruppe konnten jeweils 40 Studienteilnehmer in die Datenauswertung einbezogen werden.

2.4. Narkose

Die Narkose wurde bei allen Studienpatienten als standardisierte totalintravenöse Anästhesie mit Propofol (1,5-2mg/kg) und Sulfentanil (0,5 µg/kg) eingeleitet. Die Muskelrelaxierung erfolgte mit 0,6mg/kg Rocuronium. Auf volatile Anästhetika wurde grundsätzlich verzichtet. Die instrumentelle Ausstattung umfasste mindestens einen arteriellen Zugang und einen zentralvenösen Katheter mit drei Lumen.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden Propofol (\approx 3-6 mg/kg/h) und Sufentanil (\approx 0,5-1,5 µg/kg/h) verwendet.

Das Verabreichen von Katecholaminen wie Noradrenalin, Adrenalin und Enoximon (ca. 0,5mg/kg) erfolgte nach Bedarf und klinikinternem Standard.

2.5. Ischämische Fernpräkonditionierung

Nach der Einleitung der Narkose und vor Beginn der Operation, wurde bei allen Patienten eine manuelle Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt. Die Manschette am Oberarm wurde in der RIPC-Gruppe (n=40) anschließend vier Mal für fünf Minuten über den systolischen arteriellen Blutdruck aufgepumpt. In der Kontrollgruppe (n=40) wurde die Intervention an einem Dummy-Arm durchgeführt (s. Abb. 2).

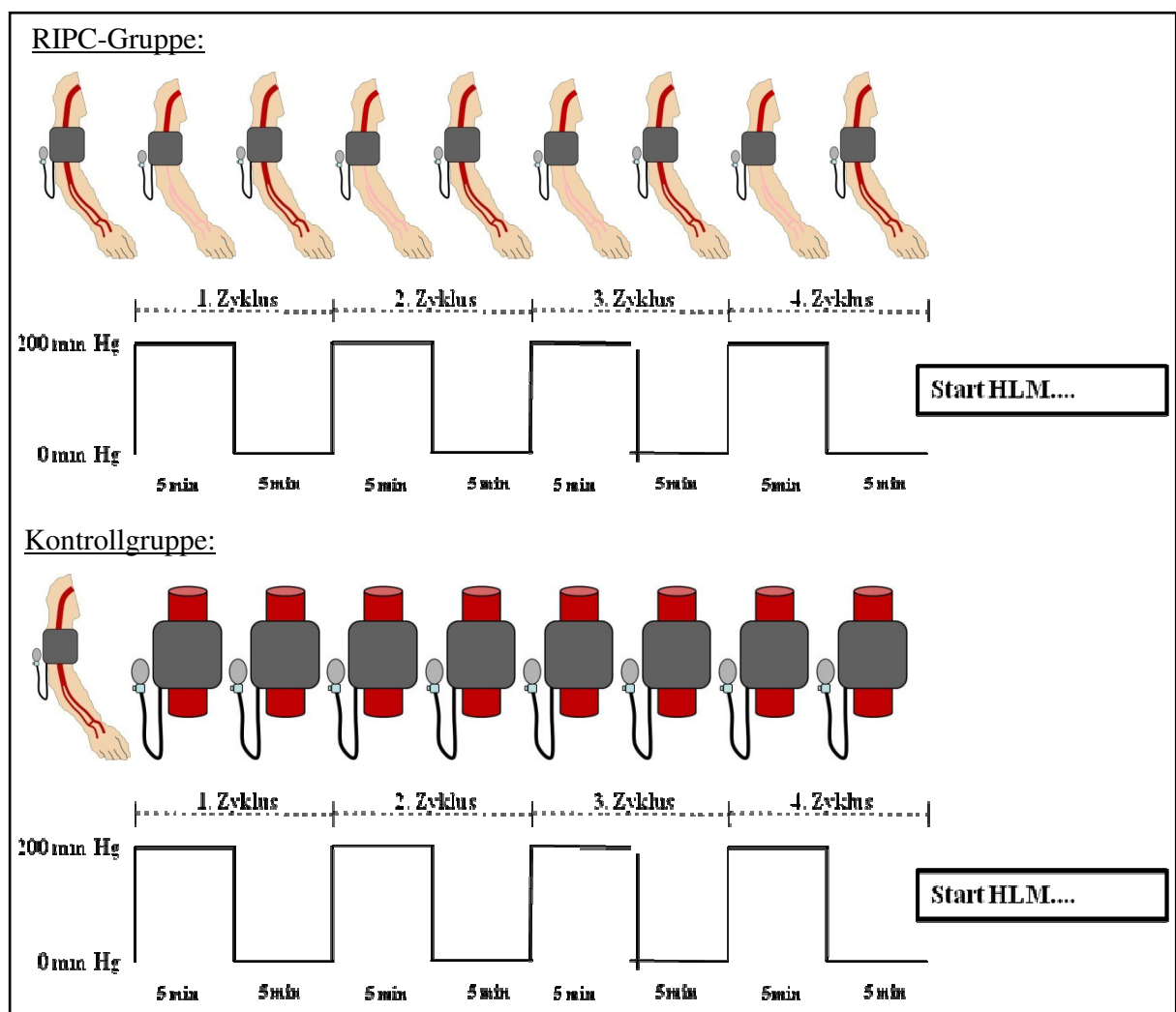


Abbildung 1: RIPHeart-Interventions-Algorithmus

RIPC=Remote ischemic preconditioning, HLM=Herz-Lungen-Maschine

2.6. Herz-Lungen-Maschine

Der elektive herzchirurgische Eingriff wurde unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine im kardiopulmonalen Bypass durchgeführt. Dabei wurden Herz- und Lungenfunktion stillgelegt und von der HLM extrakorporal übernommen (= extrakorporale Zirkulation, EKZ). Die HLM wurde in der Regel mit ca. 1500 ml kristalloider Infusionslösung sowie Osmofundin (sog. Priming) gefüllt, um eine Hämodilution zu erreichen. Um den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels zu senken und die Toleranz des Myokards gegenüber einer eintretenden Ischämie zu erhöhen, sowie andere Körperregionen – vor allem das Gehirn – vor Minderperfusionseignissen zu schützen, wurde die Körperkerntemperatur der Patienten mittels Wärmeaustauscher der HLM auf 32-34°C nasal während der aortalen Klemmphase gesenkt. Im Rahmen des HLM-Managements wurden zudem ein non-pulsatiler Fluss von 2-3l/min/m² (= 80-130% des berechneten idealen Herzzeitvolumens), ein Hämatokritwert von 25-30% und ein mittlerer arterieller Blutdruck von 50-75mmHg angestrebt. Bei Aorta ascendens Ersatz befanden sich die Patienten im tief-hypothermen Herz-Kreislaufstillstand ohne selektive antegrade Hirnperfusion bei 20-24°C nasaler Temperatur (Bein, Tonner 2007).

Für die Operation am stillgelegten, blutleeren Herzen wurde eine sogenannte Kardioplegielösung nach *Buckberg* gebraucht. Die Herstellung erfolgte durch das Mischen von kristalloider kardioplegischer Lösung mit oxygeniertem Blut im Mengenverhältnis 1:4. Die kaliumreiche Mixtur versetzte das Herz in einen diastolischen Herzstillstand. Zu Beginn der „Kalten Induktion“ wurde die Lösung vier Minuten bei 300 ml/min bis zum Herzstillstand in die Koronarien infundiert und auf 200 ml/min reduziert. Während der Aortenklemmphase wurden nach jeweils 20 Minuten Re-Infusionen für je zwei Minuten bei 200 ml/min unternommen. Bevor die Aortenklemme wieder geöffnet werden konnte, wurde drei Minuten mit einem Fluss von 150 ml/min erwärmte Kardioplegielösung reinfundiert (Schulze 2006-2012).

Es wurden Aortenklemm-, Bypass- und Herzstillstandzeit (Aorta ascendens Ersatz), tiefste Temperatur während der Aortenklemmzeit und HLM-Fluss dokumentiert.

2.7. Postoperative Nachbeobachtung

Die Patienten wurden nach der Operation beatmet und sediert auf die Intensivstation gebracht, dort überwacht und bei stabilen Kreislaufverhältnissen, suffizienter Fähigkeit zur Eigenatmung und adäquater Orientierung schließlich auf eine Normalstation verlegt.

Es schlossen sich weitere Visiten zur Verlaufsbeobachtung der Patienten an. Die CAM-ICU wurde zur Delir-Dokumentation 24, 48, 72 und 96 Stunden nach dem Eingriff durchgeführt. Zudem wurden verabreichte Medikamente zur Delirbehandlung in die Dokumentationsbögen aufgenommen.

2.8. Diagnostik und Behandlung des postoperativen Deliriums

2.8.1. Diagnostik

Im Rahmen der Verlaufskontrollen wurde die CAM-ICU („Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“) durchgeführt (Ely et al. 2005). Es bestand eine zweistufige Vorgehensweise zur Beurteilung des Bewusstseins. Der Algorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

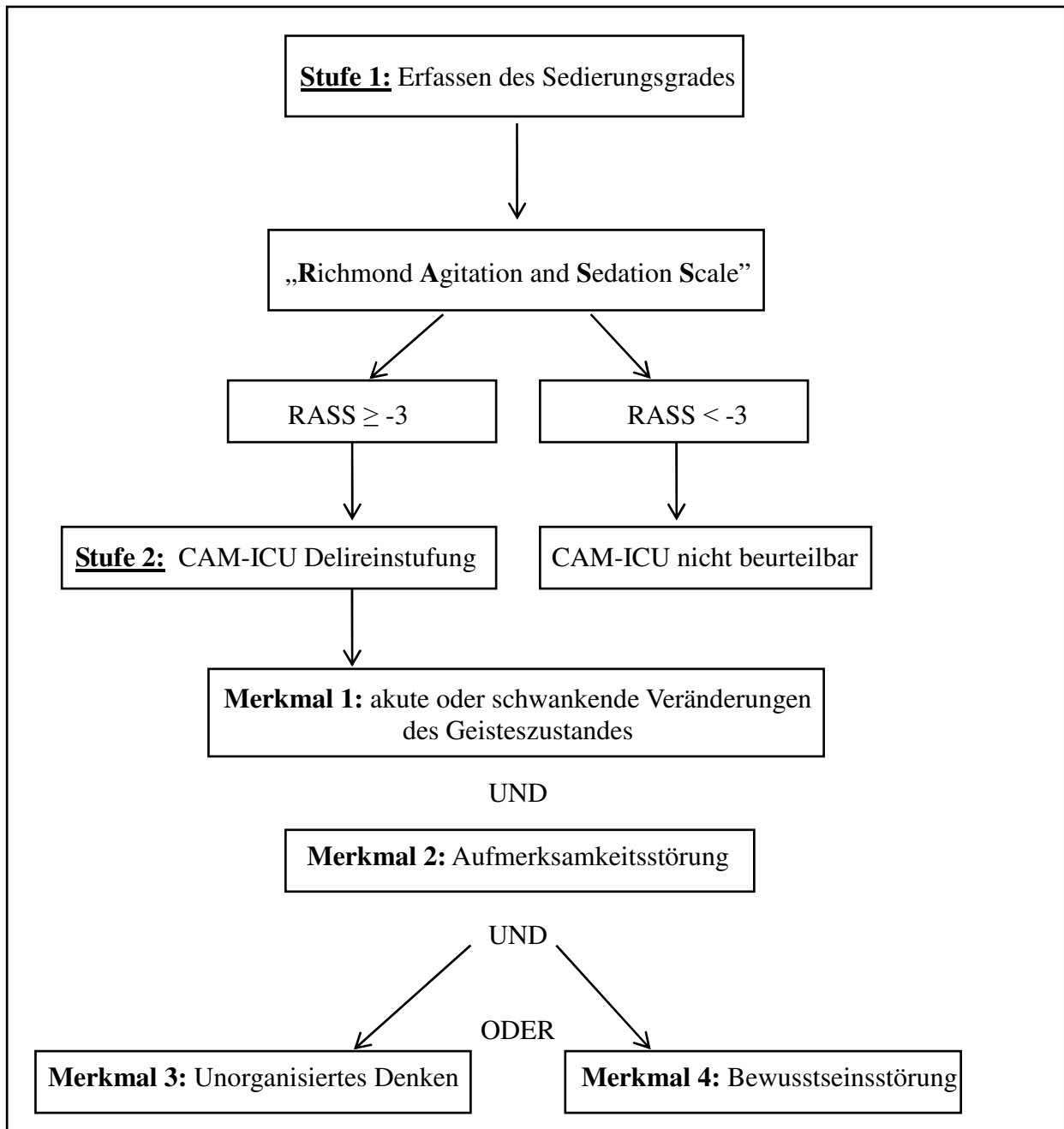


Abbildung 2: 2-Stufiger Algorithmus zur Beurteilung des Bewusstseins

RASS = Richmond Agitation and Sedation Scale; CAM-ICU = Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

Auf der ersten Stufe wurde der Sedierungsgrad mit Hilfe der „Richmond Agitation and Sedation Scale“ (RASS) (s. Tabelle 3) erfasst. Der Sedierungsgrad durfte nicht tiefer als -3 sein (-3 bis +4). Bei Werten von -4 oder -5 wurde der Test zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt.

Tabelle 3: Richmond Agitation and Sedation Scale (Ely et al. 2005)

Score	Bezeichnung	Beschreibung
+4	sehr streitlustig	Gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	sehr agitiert	Aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus
+2	agitiert	Häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät
+1	unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig
0	aufmerksam, ruhig	
-1	schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt ≥ 10 sec.)
-2	leichte Sedierung	Kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache < 10 sec.
-3	mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt
-4	tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch Berührung
-5	nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung

RASS zwischen -1 und -3 = hypoaktives Delir; RASS > 0 = hyperaktives Delir

Als zweiter Schritt folgte die Beurteilung der mentalen Verfassung, die Einstufung des Delirs anhand von vier Merkmalen (s. Abb. 3):

Merkmal 1: Akuter Beginn oder schwankender Verlauf

Es wurde darauf geachtet, ob der geistige Zustand des Patienten anders als vor der Erkrankung war (1A) oder sich sein Geisteszustand in den vergangenen 24 Stunden verändert hatte (1B). Das Merkmal war als positiv anzukreuzen, wenn 1A oder 1B zustimmten.

Merkmal 2: Prüfung der Aufmerksamkeit (ASE = „Attention Screening Examination“)

Dem Patienten wurden nacheinander Buchstaben vorgelesen. Seine Aufgabe bestand darin die Hand des Untersuchers zu drücken, wenn in der Buchstabenfolge ein „A“ erklang, z.B. A N A N A S B A U M (2A). Konnte das Händedrücker nicht dem „A“ zugeordnet werden

bzw. erfolgte es auf einen anderen Buchstaben, wurde dieser Abschnitt als fehlerhaft gewertet. Die Einstufung der Aufmerksamkeit mittels einer Bilderfolge (2B) wurde nicht erfasst.

Merkmal 3: Unorganisiertes Denken

Zur Ermittlung von unorganisiertem Denken stellte der Untersucher dem Patienten verwirrende Fragen, die ihn zum logischen Denken anregen sollten (3A). Dazu standen zwei Sets mit jeweils vier Fragen zur Verfügung, zwischen denen man tageweise wechselte (s. Abb. CAM-ICU). Es konnten vier Punkte erreicht werden. Ferner wurde der Patient dazu aufgefordert den Untersucher nachzuahmen, welcher ihm zwei hochgehaltene Finger darbot mit der Aufgabe ihm dies mit seiner entsprechenden Hand gleich zu tun. Diese Übung sollte an der gegenüberliegenden Hand wiederholt werden, ohne die entsprechende Anzahl der Finger nochmals zu nennen. An dieser Stelle konnte der Patient einen weiteren Punkt erlangen. Die Summe aus Score 3A und 3B ergab fünf Punkte. Unter fünf Punkten galt das Merkmal als positiv.

Merkmal 4: Bewusstseinsstörung

Eine Störung des Bewusstseins lag vor, wenn der aktuell erhobene RASS sich von Null unterschied.

Ein postoperatives Delir wurde diagnostiziert, wenn Merkmale 1 und 2 und entweder 3 oder 4 als positiv bewertet wurden.

Merkmal 1: Akuter Beginn oder schwankender Verlauf Positiv, wenn entweder 1A oder 1B mit JA beantwortet	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>
1A: Ist der geistige Zustand des Pat. anders als vor der Erkrankung?		
1B: Zeigt der Pat. in den letzten 24h Veränderungen in seinem Geisteszustand, z.B. anhand der RASS, GCS oder vorausgegangener Delireinstufung?		
Merkmal 2: Aufmerksamkeit Positiv, wenn einer der beiden Scores (2A oder 2B) kleiner als 8 ist	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>
2A: ASE Buchstaben: A N A N A S B A U M A B R A K A D A B R A	Summe (von 10):__	
2B: ASE-Bilder: nicht durchgeführt		
Merkmal 3: Unorganisiertes Denken Positiv, wenn die Summe aus Score 3A und 3B weniger als 4 ergibt	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>
3A: Ja/Nein Fragen	Summe (3A und 3B) __(max.5)	
Set 1 1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser? 2. Gibt es Fische im Meer? 3. Wiegt ein Kilo mehr als 2 Kilo? 4. Kann man mit einem Hammer Nägel in die Wand schlagen?		
Set 2 1. Schwimmt eine Ente auf dem Wasser? 2. Leben Elefanten im Meer? 3. Wiegt 2 Kilo mehr als ein Kilo? 4. Kann man mit einem Hammer Holz sägen?		
Summe__(1Punkt für jede richtige der 4 Antworten, max. also 4)		
3B: Aufforderung Fingerhochhalten Summe__(max. nur 1 Punkt, wenn Pat. Alle Anleitungen vollständig ausführen kann)		
Merkmal 4: Bewusstseinsstörung Positiv, wenn der aktuelle RASS von Null verschieden ist	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>
Gesamt CAM-ICU (Merkmale 1 und 2 UND entweder 3 oder 4 positiv)	Positiv <input type="checkbox"/>	Negativ <input type="checkbox"/>

Abbildung 3: CAM-ICU Arbeitsblatt (Ely et al. 2005)

CAM-ICU= Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; RASS = Richmond Agitation and Sedation Scale; GCS=Glasgow Coma Scale; ASE=Attention Screening Examination

2.8.2. Therapie

Die Ziele der modernen Analgosedierungsprogramme auf Intensivstationen nach den S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin sind die patientenadaptierte kontrollierte Dämpfung der Bewusstseinslage und eine effektive Ausschaltung des Schmerzempfindens. Dabei stehen verschiedenste Konzepte zur Sedierung, zur Analgesie und zum Monitoring zur Verfügung. Bei der Auswahl des Sedativums sollte auf folgende Eigenschaften des Wirkstoffes geachtet werden:

- Effektive Sedierung mit schnellem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer
- Keine Akkumulation oder keine aktiven Metabolite
- Einfache Anwendung und Titration möglich
- Keine schwerwiegende kardiopulmonale Depression
- Metabolisierung durch Organinsuffizienzen nicht beeinträchtigt
- Keine Toleranz- und Suchtentwicklung

Bei Verdacht auf ein postoperatives Delir bzw. dem Vorhandensein des oben genannten typischen Symptomkomplexes eines Delirs, bestand die Behandlung in der Verabreichung von ausgewählten Medikamenten zur Überwindung der akut einsetzenden Bewusstseinsbeschränkung. Verwendung fanden vorrangig die folgenden drei Substanzen (Martin et al. 2005):

Haloperidol (Haldol®):

Haloperidol ist ein klassisches hochpotentes Neuroleptikum und wird zur Dämpfung akuter Psychosen (Plussymptome werden beeinflusst) und pathologisch relevanter Erregungszustände eingesetzt. Es ist Mittel der ersten Wahl bei hyperaktiven Formen und Mischtypen des Delirs. Der D_2 , D_4 -, $5-HT_2$ -, α_1 -Antagonist wirkt sekundär nach Langzeitgaben antipsychotisch. Seine geringen sedierenden und vegetativen Begleiterscheinungen werden von Patienten als angenehm empfunden, wobei es jedoch zu starken extrapyramidal motorisch unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen kann (Früh- und Spätdyskinesien, Parkinsonoid, Akathisie) (Herdegen¹ 2008). Des Weiteren führt Haloperidol gehäuft zu einer Verlängerung der QT-Zeit mit der Gefahr von „Torsades de pointes“ (Martin et al. 2005).

Lorazepam (Tavor®):

Das zur Gruppe der mittellang wirksamen Benzodiazepine (10-20h) gehörende Lorazepam bindet allosterisch an die α -Untereinheit des GABA-A-Rezeptors. Zu relevanten Indikationen gehören Schlafstörungen, Krampfanfälle und akute Angst- und Stresssituationen. Lorazepam wirkt anxiolytisch, antikonvulsiv, sedierend-hypnotisch und besitzt zudem eine zentral relaxierende Komponente. Dabei wirkt es nicht kardiodepressiv. Lorazepam wird aufgrund der großen therapeutischen Breite vor allem zur Langzeitsedierung (>72h) im intensivstationären Bereich und zur Therapie von Angst und Schlafstörungen eingesetzt .

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Abhängigkeit bei Langzeitgaben, zentralvenöse und psychische Störungen (Gleichgültigkeit, Interessenlosigkeit), Atemdepression, Sturzgefahr und Müdigkeit (Herdegen² 2008, Martin et al. 2005).

Clonidin (Catapressan®):

Der Einsatz von α_2 -Adrenorezeptor-Agonisten hat in den letzten Jahren deutlich an Relevanz gewonnen. Aufgrund der analgosedativen, anxiolytischen, antihypertensiven und den Sympathikotonus hemmenden Wirkung kann der α_2 -Rezeptor-Agonist Clonidin folglich zur Basissedierung, vor allem bei hypertensiven Patienten, zur Therapie sympathoadrenerg-stimulierter und paradoxer Aufwachreaktionen, zur Prophylaxe und Behandlung von Entzugssyndromen und zur Reduktion des postoperativen Shiverings eingesetzt werden. (Martin et al. 2005). Aufgrund der unterbundenen Weiterleitung von nozizeptiven Impulsen, kann Clonidin zudem ko-analgetische Wirkung entfalten (Herdegen³ 2008).

Unter der Therapie mit Clonidin kann es zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie bradykarden Herzrhythmusstörungen aufgrund einer prolongierten Refraktärzeit am AV-Knoten, Abfällen des Blutdruckes durch Verminderung des peripheren Widerstandes und Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes ohne Beeinflussung der Resorptionsfunktionen kommen (Martin et al. 2005).

2.9. Risikofaktorenanalyse des postoperativen Delirs

Im Verlauf Datenerhebung konnte die Kieler Studiengruppe viele der in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren des postoperativen Delirs herausarbeiten. Losgelöst von der ursprünglichen Einteilung der Patienten nach RIPC und Kontrolle wurde das Patientenkollektiv in die Gruppe Delir-positiv (n=30) und Delir-negativ (n=50) unterteilt. Zu der Delirgruppe gehörten CAM-ICU positiv getestete und/oder mit einer Delirmedikation

versorgte Patienten, wobei hervorzuheben ist, dass bereits Patienten mit dem Verdacht auf ein Delir medikamentös behandelt wurden. Die Gruppe ohne Delir setzte sich aus Patienten zusammen, welche CAM-ICU negativ waren und bei denen keine Indikation zu medikamentösen Delirbehandlung bestand. In der Delirgruppe ist anzumerken, dass drei Patienten mit einem positiven CAM-ICU auch medikamentös therapiert wurden und somit zu den 28 Patienten gehören, welche eine Delirmedikation erhielten. Bei zwei CAM-ICU positiv getesteten Patienten war keine Delirtherapie indiziert. Sie wurden dennoch auch zu der Delirgruppe gezählt, wodurch sich die Delirgruppe aus 30 Patienten zusammensetzte. Aufgrund der Selektion des Patientenkollektivs mittels der Ein- und Ausschlusskriterien, wurden bereits Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil nicht in die Studie eingeschlossen. Dazu gehören Faktoren wie zum Beispiel Depressionen, schwere neurologische Erkrankungen, Demenzen und der Alkoholmissbrauch.

2.10. Statistische Analyse

Die statistische Analyse des gesammelten Datenpools wurde mit Hilfe des Programms Graph Pad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) durchgeführt. Nach der Prüfung auf Normalverteilung war festzustellen, dass die Daten nicht der Gaußschen Verteilungsform entsprachen. Folglich wurden bei nicht-parametrischer Verteilung die Daten als Median (Spannweite) mit entsprechendem Interquartilabstand [25; 75] angegeben. Auf diese Weise wurde eine starke Gewichtung ausreißender Werte vermieden. Für den Vergleich der Gruppen untereinander wurde in diesem Fall der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Die absolute Patientenanzahl in Prozent fand bei kategorischen Daten Verwendung, wobei entsprechende p-Werte mit dem Pearson's Chi-square-Test ermittelt wurden. Für den Vergleich von RIPC-Gruppe und Kontrollgruppe wurde die Vier-Felder-Tafel, der Fisher's exact Test, gebraucht. Zur Analyse der Faktoren, die als unabhängige Risikofaktoren mit einem Delir assoziiert waren, wurde eine Regressionsanalyse unter Verwendung des Statistikprogramms SPSS Version 20 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Die Faktoren wurden mit Hilfe des Fisher's Exact Test analysiert und nach der multiplen Regressionsanalyse als Odds Ratio und 95% Konfidenz-Intervall angegeben. Der Einfluss von RIPC auf die Entstehung eines Delirs wurde gesondert mittels der Likelihood Ratio untersucht. Die folgenden Risikofaktoren wurden in die Regressionsanalyse einbezogen: EUROSCORE (>6 Punkte), Geschlecht, Raucher, LV-Funktion (<50%), HLM-Zeit (>100min), OP-Art (Kombination ja/nein).

Als statistisch bedeutend wurde ein Signifikanzniveau mit einem p-Wert $< 0,05$ definiert. Bei Mehrfachnennungen wurden die p-Werte jedoch mittels der Bonferroni-Methode korrigiert um die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen zu neutralisieren.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Patientendaten

Es wurden im Zeitraum von Januar bis Oktober 2011 von insgesamt 88 registrierten Patienten am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein des Campus Kiel 80 Patienten in die Endauswertung aufgenommen. Die Hälfte der Studienteilnehmer (n=40) waren jeweils in der RIPC-Interventions-Gruppe und in der Kontrollgruppe. Die Tabelle 4 zeigt die demographischen Daten der Studienpatienten. Im Vergleich der Gruppen sind keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Die Studienpopulation stellte in Bezug auf ihre Demographie eine homogene Auswahl dar.

Tabelle 4: Demographische Daten

	Kontrolle (n=40)	RIPC-Gruppe (n=40)	p-Wert
EuroSCORE	3,5 [2; 5]	3,0 [1; 5]	0,854
Alter (Jahre)	68 [60; 71]	66 [58; 72]	0,570
Geschlecht (m/w)	34/6 (85%/15%)	31/9 (78%/22%)	0,390
Körpergröße (cm)	175 [168; 182]	175 [168; 179]	0,449
Körpergewicht (kg)	86 [75; 102]	85 [78; 93]	0,491
Raucher ¹	10 (25%)	13 (33%)	0,459

Median [25%; 75% Quartil]; Absolute Anzahl der Patienten (%); ¹zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Hinsichtlich der Begleiterkrankungen, welche in Tabelle 5 aufgelistet sind, konnten den p-Werten zufolge ebenfalls keine maßgeblich relevanten Differenzen erfasst werden. Es fiel jedoch auf, dass die präoperative Myokardinfarktrate in der Kontrollgruppe in Gegenüberstellung zur RIPC-Gruppe tendenziell erhöht war. Ebenfalls anzumerken ist das tendenziell gehäufte Auftreten des Diabetes mellitus bei Studienteilnehmern in der RIPC-Gruppe, in welcher 15 von 40 Patienten und somit insgesamt 38% an dieser Stoffwechselkrankheit litten. In der Kontrollgruppe waren nur acht von 40 Patienten (20%) an einem Diabetes mellitus erkrankt.

Table 5: Begleiterkrankungen

	Kontrolle (n=40)	RIPC-Gruppe (n=40)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	30 (75%)	35 (88%)	0,251
Koronare Herzkrankheit	30 (75%)	30 (75%)	1,000
Herzinsuffizienz	0	2 (5%)	0,494
Z.n. Myokardinfarkt ¹	6 (15%)	2 (5%)	0,263
Z.n. Schlaganfall ²	4 (10%)	3 (8 %)	1,000
Asthma bronchiale	0	1 (2%)	1,000
COPD	0	2 (5%)	0,494
Diabetes mellitus	8 (20%)	15 (38%)	0,137
Hypercholesterinämie/ Hyperlipidämie	30 (75%)	27 (68%)	0,622
NIH Stroke Scale (1Punkt) ³	2 (5%)	0	0,494
LV-Funktion ⁴ : (normal \geq 55%/ leichtgradig eingeschränkt 45-54%/ mittelgradig eingeschränkt 30-44%)	34/6/0 (85%/15%/0)	31/8/1 (78%/20%/2%)	0,53/0,23/ 1,000

*Absolute Anzahl der Patienten (%); ¹ älter als 7 Tage; ² älter als 2 Monate; ³ es wurde 1 Punkt vergeben;
⁴ Linksventrikuläre Funktion*

Die Tabelle 6 listet die aktuelle Medikation der Patienten bis zum Tag der Operation auf.

Tabelle 6: Aktuelle Begleitmedikation

	Kontrolle (n=40)	RIPC-Gruppe (n=40)	p-Wert
Beta- Blocker	25 (62%)	22 (55%)	0,650
ACE-Hemmer ¹ / AT1Antagonist ²	25 (62%)	26 (65%)	1,000
Nitrate	4 (10%)	8 (20%)	0,348
Diuretika	7 (18%)	16 (40%)	0,047
Cholesterin-/ Lipidsenker	28 (70%)	19 (48%)	0,069
Insulin	3 (8%)	7 (18%)	0,311
Thrombozyten- Aggregationshemmer ³	15 (28%)	13 (32%)	0,815

Absolute Anzahl der Patienten (%), ¹ Captopril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril; ² Losartan, Candesartan, Valsartan, Olmasartan; ³ Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel

Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die verschiedenen Typen des elektiven Operationsverfahrens mit entsprechenden Häufigkeiten, derer sich die Patienten unterzogen. Hier waren keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu vermerken. Die mit Abstand häufigste Operation stellte der Aortokoronare Bypass mit 58% in der Kontroll- und 62% in der RIPC-Gruppe dar, gefolgt vom Ersatz der Aortenklappe mit jeweils 18% in beiden Gruppen.

Tabelle 7: Operationsverfahren

	Kontrolle (n=40)	RIPC-Gruppe (n=40)	p-Wert
ACB	23 (58%)	25 (62%)	0,820
AKE	7 (18%)	7 (18%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz allein	1 (2%)	1 (2%)	1,000
ACB+ AKE	4 (10%)	3 (8%)	1,000
ACB+ MKE	1 (2%)	1 (2%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz + ACB	2 (5%)	1 (2%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz + AKE	2 (5%)	1 (2%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz + ACB + AKE	0	1 (2%)	1,000

Absolute Anzahl der Patienten (%)

ACB = Aortokoronare Bypassoperation ; AKE = Aortenklappenersatz; MKE = Mitralklappenersatz

3.2. Verlaufsparemeter

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die in Tabelle 8 angegebenen Zeiten dokumentiert. Diese beinhalten die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM-Zeit) und die Dauer der Aortenklammung. Neben diesen beiden Zeitangaben wurde bei Patienten mit einem Aorta ascendens Ersatz zudem die HLM-Stillstandzeit vermerkt. Während dieser Periode fand bei einem Patienten entgegen der offiziellen Ein- und Ausschlusskriterien aufgrund einer komplexen Operation notfallmäßig eine selektive antegrade Perfusion der Kopfgefäße statt. Es waren im direkten Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Verschiedenheiten zu beobachten.

Tabelle 8: Operationsdaten

	Kontrolle	RIPC-Gruppe	p-Wert
HLM-Zeit (min)	115 [88; 140] (n=40)	115 [102; 142] (n=40)	0,494
Aortenklammzeit (min)	79 [64; 102] (n=40)	81 [66; 98] (n=40)	0,686
HLM-Stillstandzeit (min) ¹	17 [13; 21] (n=5)	16 [13; 51] (n=4)	0,898

Median [25%; 75% Quartil]; ¹bei Aorta ascendens Ersatz; Ein Patient der RIPC-Gruppe bekam zusätzlich eine selektive Hirnperfusion; HLM=Herz-Lungen-Maschine

Nach beendetem Eingriff wurde die Stabilität des Kreislaufzustandes erfasst. Nahezu alle Patienten in der RIPC- und Kontrollgruppe konnten mit stabilen Verhältnissen vom OP auf die Intensivstation des Krankenhauses verlegt werden (s. Tabelle 9). Die unterstützende Gabe von Katecholaminen war bei 24 Patienten in der Kontroll- und 25 Patienten in der RIPC-Gruppe von jeweils insgesamt 40 Probanden indiziert. Eine Begleittherapie in Form einer intraaortalen Ballonpumpe oder eines kardialen Assistensystems fand bei keinem Patienten Anwendung.

Tabelle 9: Verlegung aus dem OP

	Kontrolle (n=40)	RIPC-Gruppe (n=40)	p-Wert
Kreislaufzustand			
Stabil ohne Katecholamine	16 (40%)	13 (32%)	0,642
Stabil mit Katecholaminen	24 (60%)	25 (62%)	1,000
Instabil	0	1 (2%)	1,000
Nicht erhoben	0	1 (2%)	1,000

Absolute Anzahl der Patienten (%); Kein Patient erhielt eine Begleitbehandlung (Intraaortale Ballonpumpe, kardiales Assistensystem)

In Bezug auf die in Tabelle 10 dargestellten Angaben zur Beatmungs- und Intensivstationsaufenthaltsdauer wie auch zur Dauer des Krankenhausaufenthaltes waren keine signifikanten Unterschiede der RIPC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hervorzuheben.

Tabelle 10: Beatmungsdauer und Intensivstationsaufenthaltsdauer

	Kontrolle (n=40)	RIPC-Gruppe (n=40)	p-Wert
Beatmungsdauer (h)	9,3 [6,9; 13,5]	10,4 [6,0; 15,5]	0,994
ITS-Dauer (h)	21,7 [17,4; 29,3]	21,3 [18; 35,5]	1,000
Krankenhaus- verweildauer (d)	9 [8; 11]	9 [8; 13]	0,996

Median [25%; 75% Quartil]; ITS-Dauer = Intensivstationsaufenthaltsdauer; angegeben ist die definitive Krankenhausverweildauer: 3 Patienten in der Kontroll- und 2 Patienten in der RIPC-Gruppe wurden frühzeitig in ein peripheres Krankenhaus verlegt

3.3. Inzidenz von Delir anhand der CAM-ICU

Die folgende Tabelle 11 führt die Anzahl der vollständig erhobenen CAM-ICU Ergebnisse zu den jeweiligen Zeitpunkten der Erhebung an. Die Gründe für fehlende Tests werden aufgelistet.

Tabelle 11: CAM-ICU-Erhebung

	Kontrolle (n=40)				RIPC (n=40)			
	24h	48h	72h	96h	24h	48h	72h	96h
Vollständige CAM-ICU	37 (92%)	37 (93%)	36 (90%)	37 (93%)	36 (91%)	37 (93%)	38 (96%)	38 (96%)

Absolute Anzahl der Patienten (%); Mehrfachnennung von Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten möglich, Gründe für fehlende CAM-ICU: bei 24h RIPC wurde bei einem Patienten kein CAM-ICU durchgeführt; 9 Patienten waren tief sediert (RASS -4); 5 Patienten wurden während der laufenden Testung in ein peripheres Krankenhaus verlegt, 5 Patienten lehnten Testung ab

In Tabelle 12 und Abbildung 4 wird die Anzahl der mit der CAM-ICU positiv getesteten Patienten dargestellt. Nach erfolgter Operation wurde bis zum vierten postoperativen Tag im 24-Stunden-Intervall eine Testung durchgeführt.

Tabelle 12: CAM-ICU positiv

	Kontrolle (n=40)	RIPC-Gruppe (n=40)	p-Wert
24h	2 (5%)	2 (5%)	1,000
48h	3 (8%)	4 (10%)	1,000
72h	2 (5%)	3 (8%)	1,000
96h	3 (8%)	3 (8%)	1,000
Gesamt	4 (10%)	5 (13%)	1,000

Absolute Anzahl der Patienten (%); Mehrfachnennung von Patienten zu den unterschiedlichen Zeitpunkten möglich; Absolute Anzahl an Patienten mit positivem CAM-ICU in der Kontrollgruppe 4 Patienten, in der RIPC-Gruppe 5 Patienten

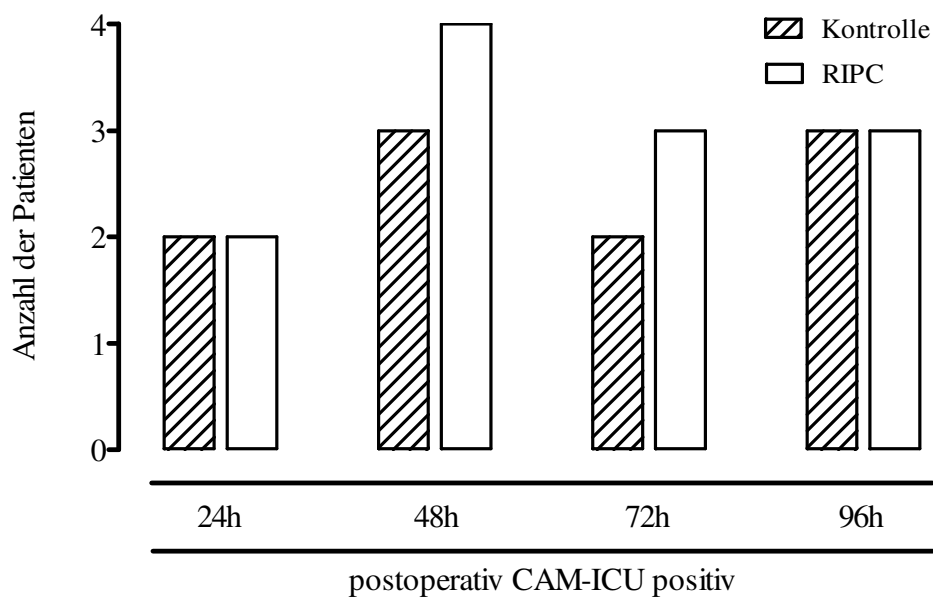


Abbildung 4: CAM-ICU positiv

Angegeben ist die Anzahl der positiv gewerteten CAM-ICU postoperativ für die Kontroll- (▨) und die RIPC (□) –Gruppe zu den Testzeitpunkten 24 Stunden (24h), 48 Stunden (48h), 72 Stunden (72h) und 96 Stunden (96h).

3.4. Delirmediation

Unabhängig von einem positiven CAM-ICU-Befund erhielten Patienten bereits bei einem klinischen Verdacht eines postoperativen Delirs entsprechend der führenden Symptomatik eine medikamentöse Therapie. Es ist anzumerken, dass der reine Verdacht auf das Vorliegen eines Delirs nicht bei allen Patienten bedeutete, dass sie tatsächlich an einem Delir litten. Die Indikation zur medikamentösen Therapie eines Delirs wurde anhand der führenden Symptomatik des Patienten, der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes und nicht mit Hilfe eines Delir-Detektionsinstrumentes gestellt.

In Tabelle 13 und Abbildung 5 wird ersichtlich, dass in der Kontrollgruppe mit 16 von 40 Personen insgesamt 40% mit einer Delirmediation versorgt wurden. In der RIPC-Gruppe sind es mit einer Anzahl von zwölf Patienten 10% weniger, die eine Delirmediation erhielten. Folglich erhielten von allen 80 ausgewerteten Studienteilnehmern 35% eine medikamentöse Delirtherapie. Mit einem p-Wert von 0,4824 sind keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

Table 13: Delirium medication overall

	Kontrolle (n=40)	RIPC (n=40)	Gesamt
Delirium medication	16 (40%)	12 (30%)	28 (35%)
No delirium medication	24 (60%)	28 (70%)	52 (65%)
Total	40	40	80

Absolute number of patients (%); $p=0,4824$

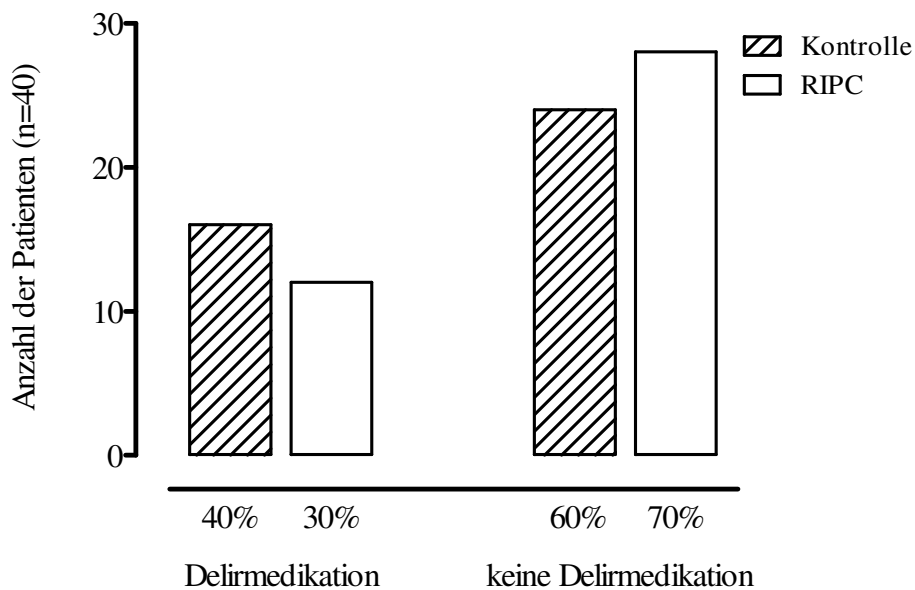


Figure 5: Delirium medication overall

Indicated is the comparison of the number of patients for the control- (hatched) and the RIPC (white) - group with and without delirium medication. $p=0,4824$ Chi-Square-Test

The postoperative therapy in case of clinical suspicion of delirium was symptom-oriented. The selection of the medication is shown in Table 14 and in Figure 6. In case of predominantly productive psychotic appearance of the patient in connection with hallucinations, the neuroleptic haloperidol was administered (control group $n=2$, RIPC group $n=4$). Patients with psychomotor agitation and anxiety states received the benzodiazepine lorazepam, which was used in two patients in the control group and one in the RIPC group. In the control group, 16 patients (40%) and in the RIPC group, ten (25%) of the overall twelve medicated patients received clonidine. Clonidine was thus the most prescribed medication in restless patients with suspicion of delirium.

dar. Ein Patient der Kontrollgruppe erhielt das mittelpotente Neuroleptikum vom Butyrophenontypus Eunerpan.

Tabelle 14: Postoperative Delirmedikation bei dem Verdacht auf ein Delir

	Kontrolle (n=40)	RIPC-Gruppe (n=40)	p-Wert
Haloperidol	2 (5%)	4 (10%)	0,675
Lorazepam	2 (5%)	1 (2%)	1,000
Clonidin	16 (40%)	10 (25%)	0,232
Melperon	1 (2%)	0	1,000

Absolute Anzahl der Patienten (%); Mehrfachkombinationen möglich

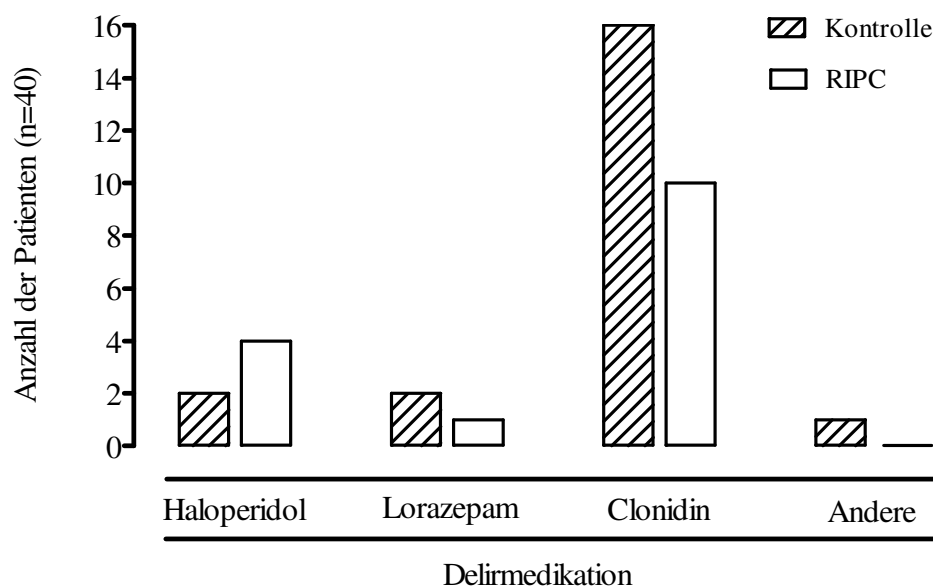


Abbildung 6: Postoperative Delirmedikation bei dem Verdacht auf ein Delir

Angegeben sind die Medikamente zur Behandlung des postoperativen Delirs für die Kontroll- (▨) und die RIPC-Gruppe (□) in der Anzahl der damit versorgtem Patienten.

3.5. Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs bzw. für die Gabe einer Delirmedikation

Die Entstehung eines postoperativen Delirs wird durch zahlreiche Einflussfaktoren begünstigt. Dabei spielen sowohl äußere Einwirkungen auf den Patienten, wie auch Umstände, die der Patient aufgrund von Alter, Vorerkrankungen oder Lebensgewohnheiten selbst mitbringt, eine entscheidende Rolle.

Die nachstehende Tabelle 15 bildet die allgemeinen Patientendaten und deren Begleiterkrankungen ab. Tendenziell begünstigte ein vorangegangener Schlaganfall die Entstehung eines Deliriums. In der Delirgruppe erlitten fünf Patienten (17%) präoperativ einen Schlaganfall im Vergleich zu zwei Patienten in der Gruppe ohne Delir (4%). Demgegenüber wirkte sich ein zuvor ereigneter Myokardinfarkt nicht negativ auf die Delirinzidenz aus, da jener gehäuft in der Gruppe ohne Delir (14%) zu verzeichnen war. In der Delirgruppe sind mit 73% tendenziell weniger Männer vertreten und mehr Frauen (27%) vertreten, als in der Gruppe ohne Delir (86%/14%). Der Risikofaktor Alter war in dieser Analyse nicht signifikant verschieden. Einen signifikanten Einfluss auf die Delirentstehung hatte eine Erkrankung der Niere, welche acht Patienten und damit insgesamt 27% in der Delirgruppe aufwies (p=0,016). Dabei ist hervorzuheben, dass fünf der acht Patienten mit einem Diabetes mellitus in der Delirgruppe auch an einer Nierenerkrankung litten. In der Gruppe ohne Delir gab es nur drei Patienten mit einer Erkrankung der Niere (6%).

Table 15: Incidence of Delirium or Administration of Delirium Medication - Patient Data and Comorbidities

	Delirium (n=30)	No Delirium (n=50)	p-Value
EuroScore	4 [1,5; 5,5]	3 [1; 5]	0,667
Age	65 [60; 71]	68 [57; 73]	0,822
Sex (m/w)	22/8 (73%/27%)	43/7 (86%/14%)	0,236
Smoker	8 (27%)	13 (26%)	1,000
Arterial Hypertension	25 (83%)	40 (80%)	0,776
KHK	24 (80%)	37 (74%)	0,598
Heart Failure	1 (3%)	1 (2%)	1,000
History of Myocardial Infarction ¹	1 (3%)	7 (14%)	0,089
History of Stroke ²	5 (17%)	2 (4%)	0,096
Asthma bronchiale	0	1 (2%)	1,000
COPD	1 (3%)	1 (2%)	1,000
Kidney Disease	8 (27%)	3 (6%)	0,016
Diabetes mellitus	8 (27%)	15 (30%)	0,804
Hypercholesterolemia/ Hyperlipidemia	21 (70%)	36 (71%)	1,000
LV-Function ³ :	25/5/0	40/9/1	0,776/
(normal ≥ 55%/ mildly impaired 45-54%/ moderately impaired 30-44%)	(83%/17%/0%)	(80%/18%/2%)	1,000 / 1,000

Absolute number of patients (%); ¹ older than 7 days; ² older than 2 months; ³ Left ventricular ejection fraction; Delirium = 28 patients with delirium medication, of whom 3 also had a positive CAM-ICU + 2 patients without delirium medication, but with a positive CAM-ICU; No Delirium = 50 patients without delirium medication and a negative CAM-ICU

The Table 16 lists the different operation variants. In comparison of the ACB- and the ACB+AKE-OP patients, who underwent the combination approach, tend to be more often affected by delirium, than patients with aortic coronary bypass grafting. Three of the overall 80 study patients received an ascending aorta replacement in combination with aortic coronary bypasses. In all three patients, postoperative symptoms were detectable, which pointed to delirium. With a p-value of 0,049, a significant difference in comparison with

Gruppe ohne Delir zu verzeichnen. Der in der Literatur beschriebene Risikofaktor der Art der Operation konnte in der vorliegenden Gegenüberstellung nicht vollständig belegt werden, da sich nur der Ersatz der thorakalen Aorta in Verbindung mit aortokoronaren Bypässen als signifikant erwies (Heymann et al. 2010). In der Delirgruppe wurden mit insgesamt 16 Patienten 53% und in der Gruppe ohne Delir 64% (n=32) mit aortokoronaren Bypässen versorgt. Wie bei der ACB-Operation gab es auch bei der Aortenklappenoperation mit 13% in der Delirgruppe und 20% in der Gruppe ohne Delir keine signifikanten Verschiedenheiten.

Tabelle 16: Inzidenz von Delir bzw. Gabe einer Delirmedikation - Operationsverfahren

	Delir (n=30)	Kein Delir (n=50)	p-Wert
ACB	16 (53%)	32 (64%)	0,358
AKE	4 (13%)	10 (20%)	0,552
Aorta ascendens Ersatz	1 (3%)	1 (2%)	1,000
ACB+ AKE	5 (17%)	2 (4%)	0,096
ACB+ MKE	0	2 (4%)	0,525
Aorta ascendens Ersatz + ACB	3 (10%)	0	0,049
Aorta ascendens Ersatz + AKE	1 (3%)	2 (4%)	1,000
Aorta ascendens Ersatz + ACB + AKE	0	1 (2%)	1,000

Absolute Anzahl der Patienten (%)

ACB = Aortokoronare Bypassoperation ; AKE = Aortenklappenersatz; MKE = Mitralklappenersatz

In Tabelle 17 werden sowohl Daten zur Operation als auch die Verweildauer auf der Intensivstation bzw. des gesamten Krankenhausaufenthaltes sowie die Dauer der Beatmung aufgelistet. Ersichtlich wird, dass die Krankenhausverweildauer mit zehn Tagen im Median in der Delirgruppe im Vergleich zu acht Tagen in der Gruppe ohne Delir signifikant verlängert ist ($p=0,007$). Im Vergleich der beiden Gruppen gelangten wir außerdem zu dem Ergebnis, dass die Beatmungsdauer nach der Operation mit einem p-Wert von 0,019 signifikant verlängert war (s. Abb.7). Die Delirgruppe wurde mit 13 Stunden im Median vier Stunden länger beatmet, als die Gruppe ohne vorliegendes Delir mit nur neun Stunden. Des Weiteren war die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine in der Delirgruppe mit 129 Minuten im Median signifikant erhöht. Die Gruppe ohne Delir unterlag nur 111 Minuten der extrakorporalen Zirkulation. Die Aortenklammzeit war in der Delirgruppe tendenziell verlängert. Bezüglich

der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation sind keine signifikanten Unterschiede hervorzuheben.

Tabelle 17: Inzidenz von Delir bzw. Gabe einer Delirmedikation - Operationsdaten und Verweildauer

	Delir (n=30)	Kein Delir (n=50)	p-Wert
Beatmungsdauer (h)	13 [9; 21]	9 [6; 12]	0,019
ITS-Dauer (h)	21,83 [19; 51]	21,5 [17; 25]	1,000
Krankenhaus- verweildauer (d)	10 [9; 17]	8 [8; 11]	0,007
HLM-Zeit (min)	129 [105; 156]	111 [86; 130]	0,019
Aortenklammzeit (min)	87 [65; 107]	78 [65; 92]	0,276

Median [25%; 75% Quartil]; ITS-Dauer = Intensivstationsaufenthaltsdauer; angegeben ist die definitive Krankenhausverweildauer; 4 Patienten in der Delir- und 1 Patient in der Gruppe ohne Delir wurden frühzeitig in ein peripheres Krankenhaus verlegt

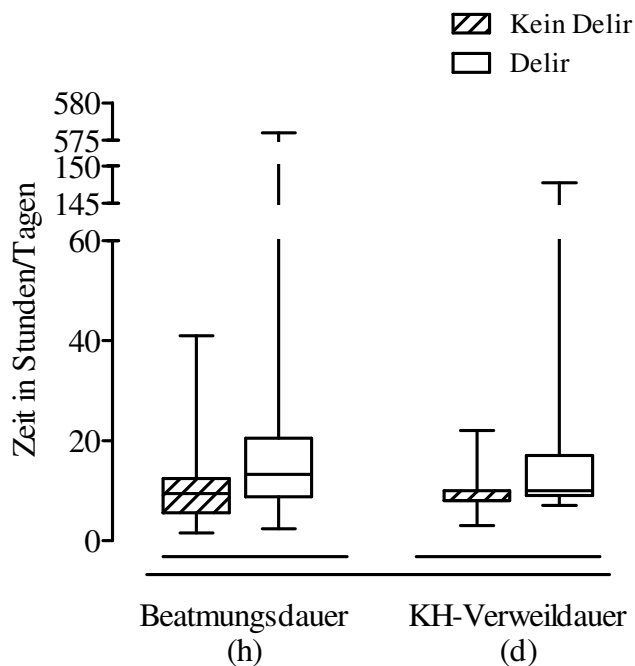


Abbildung 7: Inzidenz von Delir bzw. Gabe von einer Delirmediation - Beatmungs- und Krankenhausverweildauer

Angegeben sind die Dauer der Beatmung in Stunden und die Verweildauer im Krankenhaus in Tagen für die Gruppe ohne Delir (▨) und die Delirgruppe (□); Beatmungsdauer $p=0,019$; Krankenhausverweildauer $p=0,007$; KH = Krankenhaus

3.6. Regressionsanalyse der Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs bzw. für die Gabe einer Delirmediation

Das Ziel der Regressionsanalyse war die Herausarbeitung von unabhängigen Faktoren, welche das Auftreten eines postoperativen Delirs bzw. die Gabe einer Delirmediation begünstigten. Somit war es möglich die Stärke des Einflusses der unabhängigen Faktoren wie dem EUROSCORE, dem Geschlecht der Patienten, dem Nikotinabusus, der linksventrikulären Funktion des Herzens, der Kombination von Operationen, der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine bzw. der Intervention (RIPC) auf das postoperative Delir zu analysieren.

In der folgenden Tabelle 18 wird mit Hilfe der 4-Felder-Tafel noch einmal die Anzahl der von einem Delir betroffenen Patienten bzw. der Patienten, bei denen der Verdacht auf ein Delir bestand, in der Kontroll- und der RIPC-Gruppe wiedergegeben. Die Abbildung 8 stellt diesen

Zusammenhang im Balkendiagramm graphisch dar. Es wird deutlich, dass nur 12 von 40 Patienten in der RIPC-Gruppe an einem Delir litten, in der Kontrollgruppe hingegen mit 19 von 40 Patienten 7 Patienten mehr betroffen waren. Tendenziell scheint es also für die RIPC einen Vorteil zu geben, wenngleich entsprechend dem Fisher's Exact Test der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant war ($p=0,168$).

Tabelle 18: Inzidenz von Delir gesamt

	Kontrolle	RIPC	Gesamt
Delir	19 (48%)	12 (30%)	31 (39%)
Kein Delir	21 (52%)	28 (70%)	49 (61%)
Gesamt	40	40	80

Absolute Anzahl der Patienten (%), $p=0,168$

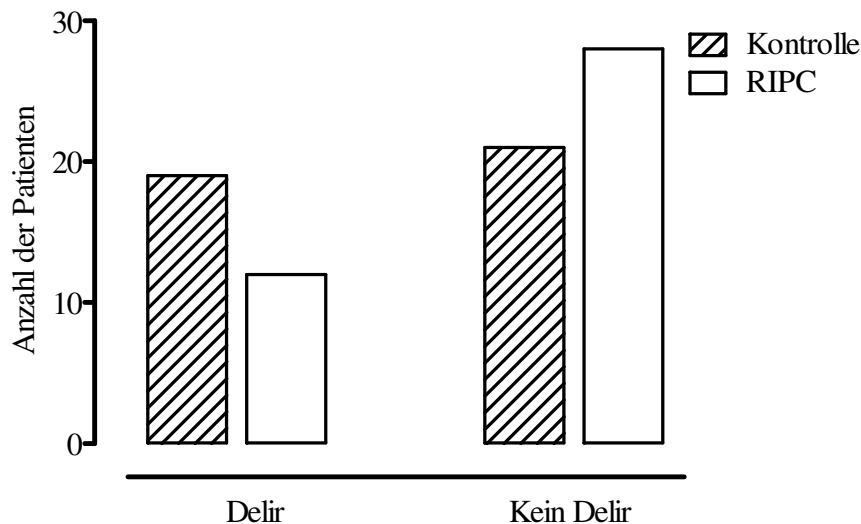


Abbildung 8: Inzidenz von Delir in Kontroll- und RIPC-Gruppe

Angegeben ist die Gegenüberstellung der Anzahl der Patienten die postoperativ an einem Delir erkrankten im Vergleich zu den Patienten, die nicht an einem Delir litten für die die Kontroll- (▨) und die RIPC-Gruppe (□); $p=0,168$

Die Analyse der unabhängigen Co-Faktoren erfolgte mittels der multiplen Regression. In der Tabelle 19 werden die einzelnen Regressionsschritte nachvollzogen.

Die Ergebnisse zeigen, dass nach Berücksichtigung der verschiedenen Co-Faktoren die Intervention (RIPC) tendenziell als einziger unabhängiger Faktor für das Auftreten eines Delirs erhalten bleibt (Odds ratio 0,446 (95% KI 0,171-1,163), $p=0,111$). Das Signifikanzniveau wurde jedoch knapp verfehlt.

Weitere mögliche Risikofaktoren mit der Tendenz für das Auftreten eines Delirs bzw. für die Gabe einer Delirmedikation sind in unserer Analyse der Status Raucher (Odds ratio 1,698 (95% KI 0,568-5,079), $p=0,343$), die OP-Art als Kombinationseingriff (Odds ratio 2,88 (95% KI 0,817-10,149), $p=0,10$) sowie die damit indirekt in Zusammenhang stehende Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (Odds ratio 1,492 (95% KI 0,442-5,036), $p=0,519$), wenngleich aufgrund der geringen Fallzahl die statistische Signifikanz verfehlt wurde.

Tabelle 19: Multiple Regressionsanalyse der unabhängigen Co-Faktoren

	Signifikanz	Odds ratio Delir/Delirmedikation	95% Konfidenzintervall für das Odds ratio	
			oberes	unteres
Schritt 1 RIPC	,74	,410	,154	1,090
EUROSCORE	,515	,627	,154	2,553
Geschlecht	,277	,513	,154	1,709
Raucher	,343	1,698	,568	5,079
LV-Funktion	,483	,564	,114	2,796
OP-Kombi	,100	2,880	,817	10,149
HLM-Zeit	,519	1,492	,442	5,036
Constant	,589	3,568		
Schritt 2 RIPC				
EUROSCORE	,085	,428	,163	1,123
Geschlecht	,529	,639	,159	2,573
Raucher	,314	,544	,166	1,779
Raucher	,286	1,801	,611	5,308
LV-Funktion	,509	,584	,118	2,886
OP-Kombi	,072	3,120	,904	10,766
Constant	,586	3,597		
Schritt 3 RIPC				
Geschlecht	,087	,432	,165	1,130
Geschlecht	,311	,540	,164	1,777
Raucher	,321	1,720	,589	5,022
LV-Funktion	,487	,567	,114	2,812
OP-Kombi	,089	2,759	,856	8,892
Constant	,717	2,231		
Schritt 4 RIPC				
Geschlecht	,094	,442	,170	1,150
Geschlecht	,325	,551	,168	1,808
Raucher	,393	1,574	,556	4,457
OP-Kombi	,097	2,687	,835	8,646
Constant	,942	,879		
Schritt 5 RIPC				
Geschlecht	,107	,459	,178	1,183
Geschlecht	,316	,545	,166	1,787
OP-Kombi	,114	2,521	,801	7,929
Constant	,629	2,041		
Schritt 6 RIPC				
OP-Kombi	,128	,485	,191	1,230
OP-Kombi	,132	2,385	,769	7,396
Constant	,998	1,004		
Schritt 7 RIPC				
Constant	,111	,474	,189	1,186
Constant	,036	4,926		
Schritt 8 Constant				
Constant	,046	1,581		

RIPC=Remote ischemic preconditioning, LV-Funktion=linksventrikuläre Funktion, OP-Kombi=OP-Art als Kombinationseingriff,

4. Diskussion

4.1. Gesamtbeurteilung

Der Fokus der vorliegenden explorativen und deskriptiven Doktorarbeit sollte auf dem Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf das Auftreten eines postoperativen Delirs liegen. Dabei wurde das Patientenkollektiv in eine Interventions- und Kontrollgruppe unterteilt, um Unterschiede im Vergleich beider Gruppen herausstellen zu können. Als Delirdiagnostikinstrument wurde die CAM-ICU („Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“) verwendet.

Im Rückblick auf die erzielten Ergebnisse ist festzuhalten, dass bezüglich der im Vorfeld angestellten Hypothesen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennbar wurden.

In der Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne Delir konnten in dieser Arbeit viele der in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs bzw. für die Gabe einer Delirmedikation bei dem klinischen Verdacht eines Delirs aufgezeigt werden.

4.2. Beurteilung der einzelnen Aspekte

4.2.1. CAM-ICU

Die mit Hilfe der CAM-ICU ermittelte höchste Delirinzidenz lag bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bei 10% am zweiten postoperativen Tag. Die Literatur beschreibt hingegen Prävalenzraten zwischen 15% und 50%, während auf Intensivstation betreute Patienten mit gegebenenfalls zusätzlicher Beatmung in bis zu 80% der Fälle unter einem Delir leiden (Lütz et al. 2010). Wir liegen somit deutlich unter den bisher publizierten Zahlen. In Bezug auf die Testgüte der CAM-ICU beschrieb Schneider im Jahre 2009 eine Sensitivität von 0,43. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem positiv getesteten CAM-ICU tatsächlich auch ein Delir zugrunde liegt, sei hiermit eher als gering zu bewerten. Demgegenüber lag die Spezifität der CAM-ICU und somit die Wahrscheinlichkeit, dass der Test einen Patienten, der nicht an einem Delirium litt, auch als solchen erkannte bei 0,98. Es wurde deutlich, dass mit der CAM-ICU negativ getestete Patienten sich tatsächlich nicht in einem deliranten Zustand befanden (Schneider 2009, Klugkist et al. 2008). Die Studiengruppe von Günther und Kollegen beschrieb eine Spezifität der CAM-ICU von 100% und

Sensitivitäten von 88% bis 92% (Günther et al. 2010). Im Vergleich der RIPC- und Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Delir-Inzidenzen herausgestellt werden.

Des Weiteren ist anzumerken, dass bei unserem Patientenkollektiv insgesamt neun Patienten im Laufe der Testung aufgrund einer Sedierung (RASS \leq -4) nicht an der Untersuchung teilnehmen konnten. An dieser Stelle konnte teilweise über einige Tage hinweg zum Vorliegen eines Delirs keine Aussage getroffen werden. Bei komatösen Patienten muss nicht gleichzeitig ein Delir vorliegen, wobei davon ausgegangen werden kann, dass oftmals vor der vollständigen Genesung und Rückkehr zum mentalen Ausgangsniveau eine Phase des Deliriums durchlaufen wird (Ely et al. 2005). Hauptursachen für die weiterführende Sedierung waren respiratorische Insuffizienzen. Bei sechs der insgesamt neun Patienten verzögerten postoperativ auftretende Pneumonien und Pleuraergüsse die Entwöhnung von der Beatmung bzw. führten zur Reintubation und Dilatationstracheotomie. Hinzu kamen bei allen Patienten Rhythmusstörungen in Form von Vorhofflimmern und -flattern oder AV-Blöcke III° Grades. Nach erfolgtem Eingriff kam es zudem zu Fällen des akuten Nierenversagens, wobei einer der Patienten mittels einer Nierenersatztherapie versorgt werden musste. Bei einem anderen Patient fiel eine rechtsseitige Hemiparese auf, woraufhin in der bildgebenden Diagnostik ein Infarkt im Mediastromgebiet sichtbar wurde. Weitere Ursachen der prolongierten Sedierungsindikation waren hohe Drainageverluste, welche zu hämodynamischen Instabilitäten führten.

Differentialdiagnostisch muss auch immer an die hypoaktive Verlaufsform des Delirs gedacht werden. Die CAM-ICU-Testreihen von Klugkist und Kollegen beschreiben die CAM-ICU als sehr sensitiv gegenüber hypoaktiven Delirverläufen bei Patienten mit einem RASS -1 bis -3 (Klugkist et al. 2008). Das hypoaktive Delir (circa 30%) wird gegenüber dem selteneren hyperaktiven Delir (>5%) oft nicht erkannt. Mit insgesamt 65% tritt die Mischform mit hypo- und hyperaktiven Zuständen am häufigsten auf (Lütz et al. 2010). In diesem Zusammenhang ist es wichtig anzumerken, dass zwei der CAM-ICU positiv getesteten Patienten keine Delirmedikation erhielten. Es ist zu vermuten, dass diese Patienten an einem hypoaktiven Delir litten, dieses jedoch nicht vom Personal der Station als solches erkannt und behandelt wurde.

Hinsichtlich der geringen Stichprobe von 80 Patienten beeinflussten 9 tief sedierte Patienten mit nicht beurteilbarer CAM-ICU die Power der Studie deutlich. Hinzu kommen 5 Tests, die

aufgrund von Ablehnung seitens der Patienten nicht durchgeführt, bzw. aufgrund von Verlegung in ein peripheres Krankenhaus nicht erhoben werden konnten.

Sowohl die World Health Organisation in ihrer zehnten Auflage der ‚Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme‘ (ICD-10) (WHO 1990) als auch der *DSM-IV* (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association (APA 1994) führen in ihren Definitionen des Delirs als typisches Charakteristikum den akuten Beginn und fluktuierenden Verlauf an. An dieser Stelle ist zu anzumerken, dass es aufgrund der Testung im 24-Stunden-Intervall nicht möglich war, solche fluktuierenden Zustände zu erfassen, bzw. die Patienten über einen längeren Zeitraum intensiv zu beobachten. Das Delir zeichnen zudem Tagesschwankungen des Symptomverlaufes mit gehäuften deliranten Episoden in den Abendstunden und in der Nacht aus (Kasper 2012). Auch solche Ereignisse konnten im Rahmen der Delirdiagnostik im 24-Stunden-Intervall nicht erfasst werden, wodurch wahrscheinlich einige Patienten während der CAM-ICU-Erhebung tagsüber fälschlicherweise als nicht delirant eingestuft wurden. Den aktuellen Leitlinien gemäß wird aus diesem Grund empfohlen, die CAM-ICU alle acht Stunden durchzuführen, um akute Veränderungen des Bewusstseins festzustellen und gegebenenfalls die richtigen Maßnahmen zeitnah einleiten zu können (Ely et al. 2005).

Neben der CAM-ICU gibt es weitere zur Verfügung stehende Messinstrumente des Delirs. Die wichtigsten finden an dieser Stelle kurze Erwähnung.

Ein pflegebasiertes Screening-Tool stellt die „Nursing Delirium Screening Scale“ (Nu-DESC) dar. Sie ist ein an die DSM-IV-Kriterien adaptiertes Instrument zur Diagnostik des Deliriums. Als Weiterentwicklung der Confusion Rating Scale (CRS) wurde sie um das Kriterium der „psychomotorischen Retardierung“ erweitert. Die Nu-DESC besteht aus einer 5-Item-Skala, wobei der Patient gemäß dem Ausprägungsgrad der Delirsymptomatik 0, 1 oder 2 Punkte erhält. Bei einer erreichten Punktzahl von 2 Punkten liegt laut Nu-DESC ein Delir vor (Gaudreau et al. 2005). Die „Nursing Delirium Scale“ ist mit einer mittleren Durchführungszeit von circa einer Minute und einer Sensitivität von 86% und Spezifität von 87% als valides und zügig vom Pflegepersonal durchführbares Testverfahren zu bewerten (Lütz et al. 2010).

In gleicher Weise in die tägliche Arbeit der Pflegekräfte sowie das 24-Stunden Monitoring integriert, wurde die „Neelon and Champagne (NEECHAM) Confusion Scale“. Dabei werden die Aufnahme und das Verständnis von Informationen, das Verhalten und die Kondition der Patienten auf Intensivstationen geprüft. In der Klassifikationsskala von 0 bis 30 Punkten

werden die Patienten mit erreichten Werten von 30 bis 27 Punkten als nicht delirant und somit normal, von 26 bis 25 Punkten als Risikopatienten für ein Delir, von 24 bis 20 Punkten als leichtgradig verwirrt und unter 20 erreichten Punkten als mittel- bis schwergradig verwirrt und respektive delirant eingestuft. In Vergleichsarbeiten mit der CAM-ICU wurden ähnliche Delir-Inzidenzraten erreicht, wohingegen die NEECHAM bei einem Drittel der CAM-ICU negativ getesteten Patienten die Zustände als leichtgradig verwirrt einstuft. Alle mit der NEECHAM „normal“ oder „at risk“ klassifizierten Patienten waren Delir negativ in der CAM-ICU (Van Rompaey et al. 2007).

Ein weiteres Messinstrument des Delir stellt der „Delirium Detection Score“ (DDS) dar. Mit dieser 8-Itemskala ist es möglich unterschiedliche Aspekte eines Delirs zu erfassen und daraufhin eine symptomorientierte Therapie einzuleiten. Beurteilt werden die Orientierung, Halluzinationen, Agitation, Angst, Schweißausbrüche, Myoklonien und Konvulsionen, der Schlaf-Wach-Rhythmus und ein eventuell vorhandener Tremor. Jedes der acht Merkmale kann entsprechend seiner Ausprägung mit 0, 1, 4 oder 7 Punkten bewertet werden. Ab einer erreichten Gesamtpunktzahl von > 3 Punkten liegt ein Delir vor. Bei einer Anzahl von > 7 Punkten spricht man bereits von einem hyperaktiven Delir (Otter et al. 2005). In Validierungsstudien erreichte der DDS eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 81% (Lütz et al. 2010).

Ebenfalls aus acht Kriterien zusammengesetzt, liegt die „Intensive Care Delirium Screening Checklist“ (ICDSC) seit dem Jahr 2009 in der Deutschen Version vor. Für jedes Kriterium kann 0 (trifft nicht zu) oder 1 Punkt (trifft zu) vergeben werden. Erreicht ein Patient ≥ 4 Punkte, liegt definitionsgemäß ein Delir vor. In der Literatur wird eine im ICDSC erreichte Punktzahl zwischen 1 und 3 Punkten als „subsyndromales Delir“ beschrieben. Dabei zeigen die Patienten nicht die volle Delirsymptomatik, weisen jedoch ein signifikant schlechteres Outcome mit verlängertem Krankenhausaufenthalt im Vergleich zu Patienten ohne Delir auf (Lütz et al. 2010). Bergeron und Kollegen berichteten im Jahre 2001 über Sensitivitäten von 99% und Spezifitäten von 64% der ICDSC (Bergeron et al. 2001).

Im direkten Vergleich der beschriebenen Testverfahren gibt es mehrere Gründe für die Auswahl der CAM-ICU als Delir-Diagnostikinstrument im Rahmen der RIPHeart Studie. An erster Stelle steht die sehr gute Durchführbarkeit der CAM-ICU. Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, dass 96% der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen wie dem Einsatz einer Herzklappe oder aortokoronaren Bypassen bzw. deren Kombinationen unkompliziert direkt am Bett getestet werden konnten, wobei es zudem möglich war, die

Patienten auch im intubierten und reintubierten Zustand zu untersuchen (Klugkist et al. 2008). Außerdem nimmt die CAM-ICU aufgrund ihrer schnellen Durchführbarkeit von 45 Sekunden im Median (IQR, 40-75 Sekunden) bei Patienten ohne Delirium in Gegenüberstellung zu 50 Sekunden im Median (IQR, 40-120 Sekunden; maximal 180 Sekunden) bei Patienten mit einem Delir im klinischen Alltag nicht viel Zeit in Anspruch (Günther et al. 2010). Sie kann somit in die routinemäßige Betreuung des Patienten mit aufgenommen werden. Des Weiteren ist es möglich, das Pflegepersonal in der Anwendung dieser Delir-Detektionsmethode schnell und einfach durch gezielte Schulung zu trainieren, anzuleiten und in deren tägliche pflegerische Tätigkeit einzugliedern. Es besteht keine Notwendigkeit der Durchführung der CAM-ICU durch eine psychiatrische Fachkraft. Als besondere Stärke der CAM-ICU ist die gute Spezifität hervorzuheben, wodurch falsch-negative Diagnosen vermieden werden. In diesem Zusammenhang konnte davon ausgegangen werden, dass sich negativ getestete Patienten tatsächlich nicht in einem Delir befanden. Aufgrund der reduzierten Sensitivität kann bei einem positiven CAM-ICU auch die Möglichkeit bestehen, dass kein Delir vorliegt.

4.2.2. Delirmedikation

Das mit Abstand am häufigsten applizierte Medikament zur Behandlung des Delirs stellte Clonidin dar mit insgesamt 40% in der Kontroll- und 25% in der RIPC-Gruppe. Die hohen Applikationsraten in beiden Gruppen spiegeln jedoch nicht die absoluten Delirinzidenzraten wider, da Clonidin auf Intensivstationen sehr häufig zur Analgosedierung und bei reinem Verdacht auf ein Delir bzw. teilweise auch prophylaktisch verabreicht wird. Es konnte bewiesen werden, dass der Einsatz dieses zentral wirksamen Alpha-2-Agonisten die Delirdauer im Gegensatz zu Haloperidol verkürzt (Reade et al. 2009). Neueste Studien favorisieren Dexmedetomidin mit einer 200-fach erhöhten Selektivität zu Alpha-2-Rezeptoren im Vergleich zu Clonidin als zukünftiges Medikament bei Patienten mit einem stark gesteigerten Sympathikotonus angesichts der besseren Rezeptoreigenschaften und der deutlich geringeren kreislaufdeprivierenden Wirkungen (Siegemund et al 2011, Teil 2). Im direkten Vergleich mit standardisierten Sedativa wie Midazolam und Propofol zur mechanischen Beatmung auf Intensivstationen, wurde die Beatmungszeit mit Dexmedetomidin gegenüber Midazolam verkürzt, nicht jedoch in Gegenüberstellung mit Propofol. Die Zeit bis zur Extubation war wiederum gegenüber beiden Standardmedikamenten verringert. Dexmedetomidin ermöglichte es den Patienten wahrgenommene Schmerzen dem Pflegepersonal mitzuteilen und somit auch auf diesem Wege zu einer frühen Extubation

beizutragen. Die erleichterte Entwöhnung von der Beatmung und das schnellere Erwachen der Patienten wie auch die Kommunikation des Schmerzes tragen zukünftig zur angemesseneren Therapie mit Opioiden und früheren Mobilisation und funktionellen Genesung bei (Jakob et al. 2012).

Das klassische hochpotente Neuroleptikum Haloperidol stellte für die hyperaktive Form und den Mischtyp des Delirs Mittel der ersten Wahl dar. Nach intravenöser Gabe wirkte es aufgrund der starken Bindung an die D₂-Rezeptoren besonders auf die agitative Komponente des hyperaktiven Deliriums und beeinflusste die Kreislaufstabilität kaum. Aufgrund der Notwendigkeit des Herzrhythmus-Monitorings, wird Haloperidol bei Verlegung auf die Normalstation auf eine orale Applikation umgestellt (Siegemund et al 2011, Teil 2). In der Kontrollgruppe erhielten 5% und in der RIPC-Gruppe 10% der Patienten Haloperidol.

Die Verabreichung von Benzodiazepinen stellt trotz der Eigenschaft selbst ein Delir auszulösen, noch immer eine der am weitesten verbreiteten Formen der Delirbehandlung auf Intensivstationen dar (Schubert et al. 2010). Der Gebrauch des mittellang wirksamen Benzodiazepins Lorazepam galt bei zwei Patienten der Kontroll- (5%) und nur einem Patienten in der RIPC-Gruppe (2%) als indiziert. Dabei ist auf den sparsamen Umgang mit dieser Wirkstoffklasse hinzuweisen. Lorazepam wird als unabhängiger Risikofaktor bezüglich des Eintritts eines Delirs auf Intensivstationen angesehen (Pandharipande et al. 2006).

Insofern waren hinsichtlich der Delirmedikation geringe Unterschiede im Vergleich der RIPC- und Kontrollgruppe zu verzeichnen. Tendenziell bekamen Patienten der RIPC-Gruppe weniger Medikamente aufgrund von einer sich zeigenden Delirsymptomatik verabreicht, als Patienten der Kontrollgruppe. Dies könnte für das Verfahren der ischämischen Fern-Präkonditionierung sprechen und könnte die von uns formulierten Hypothesen bestätigen. Dennoch ließ sich bei der Gesamtauswertung mit einem p-Wert von 0,4824 kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennen.

Das postoperative Delir ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen. Daher wäre eine Prophylaxe bei Patienten mit erhöhtem Risikoprofil als sinnvoll anzusehen. Testreihen mit typischen und atypischen Neuroleptika sowie mit zentral wirksamen Acetylcholinantagonisten konnten die absoluten Inzidenzraten nicht verringern, jedoch positiven Einfluss auf die Dauer und den Ausprägungsgrad des Deliriums nehmen. Die Studiengruppe von Kalisvaart und Kollegen reduzierte bei Patienten, die sich einer Hüftoperation unterzogen, mittels prophylaktischer Gabe von 3-mal 5mg

Haloperidol die Dauer des Deliriums im Mittel um 6,5 Tage und die Länge des Krankenhausaufenthaltes um 5,5 Tage (Kalisvaart et al. 2005). Die Gabe von 1mg Risperidon am Morgen nach der Operation hat bei Prakanrattana und Kollegen die Inzidenz des postoperativen Deliriums bei kardiochirurgischen Patienten vermindert. Der Versuch der Prophylaxe und Therapie mit Cholinesterasehemmern wie Rivastigmin, begründet auf der zentralen anticholinergen Transmitterkonstellation und einem relativen Acetylcholinmangelzustand während eines Delirs, konnte die Inzidenz, Dauer und Intensität des Delirs nicht beeinflussen (Gamberini et al. 2009). Einen Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs haben aber auch die verabreichten Anästhetika und Sedativa während des operativen Eingriffs. Im Teil 2 der Ausführungen über das postoperative Delir von Siegemund und Kollegen im Jahre 2001 werden die einmalige Gabe von 0,5mg Ketamin und deren NMDA-Blockade als entzündungslindernd und die Schmerzbehandlung mit Morphin gegenüber Fentanyl und Midazolam als Präventionsmaßnahmen beschrieben.

Neben der pharmakologischen Delirprävention sollten nicht-medikamentöse Maßnahmen wie eine frühe Mobilisation, Reorientierung, Kommunikation, die Umstellung auf orale Ernährungsformen, die Wiederherstellung der Blasen- und Mastdarmfunktion, die Vermeidung anticholinergischer Medikamente und eine angemessene Schmerztherapie in das Standard-Behandlungskonzept nach erfolgter Operation aufgenommen werden (Siegemund et al. 2011, Teil 2).

4.2.3. Vergleich CAM-ICU und Delirmedikation

Anhand der erhobenen Daten wird deutlich, dass weitaus mehr Patienten eine Delirmedikation erhielten, aber nicht positiv mit der CAM-ICU getestet wurden. Es ist davon auszugehen, dass wiederum nicht alle Patienten, die eine Delirmedikation erhielten, auch an einem Delir litten. Die Indikation zur Verabreichung einer Delirmedikation wurde anhand der subjektiven Einschätzung des betreuenden Arztes und wahrscheinlich eher großzügig gestellt. In solchen Fällen fiel der CAM-ICU dann negativ aus trotz erhaltener Medikation. Die Überschneidungsgrenzen von Delirmedikation und positiver CAM-ICU sind als gering einzuschätzen. Somit werden die realen Inzidenzraten des postoperativen Delirs zwischen der von uns gemessenen niedrigsten Rate von 8% und der höchsten Rate von 40% einzustufen sein.

Bei zwei der CAM-ICU positiv getesteten Patienten galt keine Delirmedikation als indiziert. Mittels der CAM-ICU wurde in der Kontrollgruppe die höchste Inzidenzrate des

postoperativen Delirs von drei (8%) positiv getesteten Patienten nach 48 und 96 Stunden ermittelt. Dem gegenüber wurden jedoch 16 Patienten (40%) aufgrund deliranter Symptome medikamentös versorgt. In der RIPC-Gruppe wurde mit Hilfe der CAM-ICU die höchste Anzahl an Delirpositiven nach 48 Stunden mit insgesamt vier (10%) Patienten dokumentiert, wohingegen bei zwölf Patienten (30%) eine Delirmedikation als indiziert galt. Die CAM-ICU konnte somit nicht alle Patienten, die an einem Delir erkrankten, detektieren. Es ist zudem zu vermuten, dass die zwei Delir-positiv getesteten Patienten keine Delirmedikation erhielten, da deren Symptome aufgrund einer hypoaktiven Verlaufsform nicht erkannt wurden. Die CAM-ICU eignet sich besonders zur Detektierung solcher Symptomkomplexe (Klugkist et al. 2008). Besonders im Vergleich der CAM-ICU mit der Delirmedikation wird deutlich, dass insbesondere delirante hypoaktive Patienten nicht in jedem Fall erkannt und behandelt werden. Das hypoaktive Delir ist schwer zu diagnostizieren und verlangt nach einer systematischen Screeningmethode aller Patienten, da besonders diese Form mit einem schlechten Outcome assoziiert ist (Lütz et al. 2010). Zudem könnte eine gute Delirscreeningmethode den übermäßigen Gebrauch an Delirmedikation reduzieren.

4.2.4. Beatmungs-, Intensivstation- und Krankenhausverweildauer

Im Hinblick auf den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf die Beatmungsdauer, die Intensivstationverweildauer sowie die Krankenhausverweildauer ist zu bemerken, dass der Interventionsmodus in der RIPC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Unterschiede gezeigt hat. Bislang wurde der Wirkmechanismus der RIPC auf zellulärer Ebene in Ansätzen nachvollzogen. Surrogatparameter wie z.B. Troponin-Werte deuteten bisher auf eine Reduktion der kardialen Schädigung hin (Hausenloy et al. 2008). Theoretisch lassen eine verringerte inflammatorische Antwort des Körpers in Verbindung mit der Protektion der Organe und besonders des Herzens und des Gehirns auch eine Verbesserung des Zustandes des Patienten nach der Operation, eine beschleunigte Genesung im Zusammenhang mit einer verminderten Beatmungs-, Intensivstation- und Krankenhausverweildauer erwarten. Bis zum heutigen Tage gibt es jedoch noch keine Studien, die diese Hypothesen belegen. Die Anzahl der Patienten von 80 ist zu gering, um signifikante Ergebnisse bei diesen klinisch relevanten Endpunkten zu erzielen.

Der Vergleich der Patienten mit und ohne Delir losgelöst von der Einteilung in RIPC- und Kontrollgruppe hat jedoch gezeigt, dass das Delirium zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer ($p=0,007$) und Beatmungszeit ($p=0,019$) führt.

4.2.5. Risikofaktoren des postoperativen Delirs

Die Entstehung eines Delirs wird durch eine Vielzahl von Erkrankungen, Umständen und Einflüssen auf den Patienten begünstigt. Deren Kenntnis ist bedeutend für die Prophylaxe und ermöglicht dem Behandlungsteam die Einschätzung des Zustandes des Patienten. Vorangehende Studien haben bereits zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung eines Delirs belegt. Dazu gehören der Alkohol- und Nikotinabusus, das Alter, das Geschlecht (vor allem Männer < 5./ > 65.-70. Lebensjahr), chronische Erkrankungen wie COPD, Herzinsuffizienz, neurologische Erkrankungen, Depressionen, ein stattgefundener Schlaganfall, eine Arteriosklerose, ein Diabetes mellitus, Demenzen und Stoffwechsellentgleisungen. Außerdem spielt die Art des operativen Eingriffes eine große Rolle und stellt somit auch einen präzipitierenden Faktor für den Eintritt eines Delirs dar. Die Studiengruppe von Stanga et al. führt besonders die Herz- und Aorten Chirurgie als Risikofaktor für ein Delir an (Stanga et al. 2002). Hinzu kommen manuelle Manipulationen wie Katheter, Drainagen, Fixierung und die Beatmung, wie auch der Einfluss von Medikamenten. Ferner können Immobilität, Seh- und Hörschwäche, Schmerz, Isolation, fehlender Besuch, Schlafentzug, Mangel an Tageslicht und ein Transfer zu anderen Stationen zur Auslösung eines Delirs führen (Heymann et al. 2010, Siegemund et al. 2011).

In einer Metaanalyse von Lin und Kollegen im Jahre 2012 wurden Kohortenstudien der Jahre 2008 bis 2011, welche Delir-Assessmentinstrumente nutzten, miteinander verglichen. Aus dieser systematischen Übersicht kristallisierten sich zahlreiche Risikofaktoren des Delirs heraus, wobei der Schlaganfall, das Alter und ein Diabetes mellitus neben präoperativen kognitiven Störungen und Depressionen sich als die stärksten prädisponierenden Faktoren erwiesen (Lin et al. 2012).

Nach der Gegenüberstellung der Daten der Patienten, die CAM-ICU positiv getestet wurden bzw. bei denen eine Delirmedikation als indiziert galt (Delirgruppe) im Vergleich zu den CAM-ICU negativen Patienten, welche keine Delirmedikation erhielten (Gruppe ohne Delir), konnten losgelöst von der Einteilung in Kontroll- und RIPC-Gruppe Risikofaktoren für den Eintritt eines Delirs im Patientenkollektiv der Kieler Studiengruppe nachgewiesen werden. Zudem wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss von etwaigen unabhängigen Co-Faktoren auf die Entstehung des postoperativen Delirs zu quantifizieren. Auch an dieser Stelle der Auswertung galt die geringe Anzahl von 80 Patienten als limitierender Faktor, da streng genommen eine multiple Regressionsanalyse bei einem so kleinen Patientenkollektiv starken Limitationen unterworfen ist. Dennoch konnten Tendenzen

aufgezeigt werden. Es wurde deutlich, dass nach Berücksichtigung der verschiedenen Co-Faktoren die Intervention (RIPC) tendenziell als einziger unabhängiger Faktor für das Auftreten eines Delirs erhalten blieb (Odds ratio 0,446 (95% KI 0,171-1,163), $p=0,111$), das Signifikanzniveau jedoch knapp verfehlt wurde. Als weitere Risikofaktoren stellten sich der Status Raucher, die OP-Art als Kombinationseingriff sowie die damit indirekt in Zusammenhang stehende HLM-Zeit heraus.

Die Daten der Kieler Studiengruppe belegten, dass ein vorangegangener Schlaganfall die Entstehung eines Deliriums tendenziell begünstigte. Mit insgesamt 17% waren fünf der Patienten in der Delirgruppe von diesem präoperativen Ereignis betroffen. Dem gegenüber erlitten nur zwei Patienten in der Gruppe ohne Delir (4%) einen Schlaganfall vor dem elektiven kardiochirurgischen Eingriff. Der Risikofaktor Alter war in dieser Analyse nicht signifikant verschieden. Auch die Erkrankung an einem Diabetes mellitus war in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt (Delir=27%, kein Delir=30%), wobei in der Delirgruppe auffiel, dass fünf der acht Patienten mit einem Diabetes mellitus auch an einer Nierenerkrankung litten. Die Erkrankung der Niere, welche acht Patienten und damit insgesamt 27% in der Delirgruppe aufwiesen ($p=0,016$), spielte in diesem Zusammenhang eine signifikante Rolle bei der Entstehung des Delirs bzw. bei der Gabe einer Delirmedikation in dieser Gruppe. In der Gruppe ohne Delir gab es nur drei Patienten mit einer Erkrankung der Niere (6%), welche zudem unabhängig von einem Diabetes mellitus waren.

Nach den Ansichten von Klugkist und Kollegen erhöhen Klappenoperationen bzw. deren Kombination mit aortokoronaren Bypässen gegenüber reinen koronarchirurgischen Eingriffen das Risiko für ein Delir (Klugkist et al. 2008). In der vorliegenden Arbeit hingegen konnten diese Erkenntnisse nicht vollständig belegt werden. Der Ersatz der thorakalen Aorta in Verbindung mit aortokoronaren Bypässen erwies sich als signifikant gehäuft in der Delirgruppe. Tendenzen zeigten sich außerdem in der Kombination ACB+AKE, welcher sich 17% in der Delirgruppe im Vergleich zu 4% in der Gruppe ohne Delir unterzogen. In der Analyse der unabhängigen Co-Faktoren stellt sich die OP-Art als Kombinationseingriff mit einem p-Wert von 0,10 als einen möglichen Risikofaktor für den Eintritt eines Delirs dar (Odds ratio 2,88 (95% CI 0,817-10,149)).

Weiterhin anzumerken ist die signifikant gesteigerte Krankenhausverweildauer mit zehn Tagen im Median in der Delirgruppe im Vergleich zu acht Tagen in der Gruppe ($p=0,007$). Diesen Punkt führen Radtke und Kollegen neben erhöhten medizinischen Komplikationen und der Mortalität im Zusammenhang mit dem schlechten Outcome des postoperativen Delirs

an. Zudem war die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in dem Patientenkollektiv verlängert, was in der vorliegenden Arbeit mit 21,5 Stunden im Median in beiden Gruppen keine Bestätigung findet (Radtke et al. 2008). Die Studiengruppe von Lütz und Kollegen spricht im Kontext mit der Länge der Delirerkrankung auf Intensivstationen von einem Anstieg der Mortalität des Patienten (Lütz et al. 2010). Im Vergleich der beiden Gruppen gelangten wir außerdem zu dem Ergebnis, dass die Beatmungsdauer nach der Operation mit einem p-Wert von 0,019 signifikant verlängert war. Eine prolongierte Intubations- und Beatmungszeit stellt eine weitere Komplikation des postoperativen Deliriums dar (Lin et al. 2012). Die Delirgruppe wurde mit 13 Stunden im Median vier Stunden länger beatmet, als die Gruppe ohne vorliegendes Delir mit nur neun Stunden. Als weiterer Risikofaktor für den Eintritt eines Deliriums ist die Länge der Operation zu nennen. Die Dauer des extrakorporalen Kreislaufes, sowie die Temperatur während der HLM-Zeit wirken als präzipitierende Faktoren eines post-kardiochirurgischen Delirs (Siegemund et al. 2011). Die Delirgruppe der RIPHeart-Studie bestätigte dies mit einer signifikant erhöhten Zeit an der Herz-Lungen-Maschine von 129 Minuten im Median. Im direkten Vergleich unterlag die Gruppe ohne Delir der extrakorporalen Zirkulation nur 111 Minuten. Tendenziell begünstigte die Länge der HLM-Zeit im untersuchten Patientenkollektiv die Entstehung eines postoperativen Delirs und war als potentieller unabhängiger Risikofaktor für ein Delir bzw. die Gabe einer Delirmedikation anzusehen (Odds ratio 1,492 (95% KI 0,442-5,036), p=0,519). Die Aortenklammzeit war in der Delirgruppe tendenziell verlängert.

4.3. Allgemeine Bewertung

In der vorliegenden explorativen und deskriptiven Arbeit wurden erstmals Patienten mit einem Hochrisikoprofil auf das Ansprechen der ischämischen Fern-Präkonditionierung untersucht. Die operationsbedingten Ausschlusskriterien wie das Off-Pump-Verfahren, minimal invasive Eingriffe über eine laterale Thorakotomie, ein Aorta descendens Ersatz, eine gleichzeitige Carotis-TEA, die selektive antegrade Hirnperfusion während des HLM-Stillstandes und eine Voroperation am Herzen oder der Aorta ließen immer noch einen großen Spielraum für Operationskombinationen zum Einschluss in die RIPHeart-Studie. Es wurde ein heterogenes Patientenkollektiv bestehend aus Patienten mit aortokoronaren Bypässen, Aorten- und Mitralklappenoperationen, Aorta ascendens Ersatz und deren Kombinationen eingeschlossen. Die Studien zuvor beschränkten die Art des Eingriffes, wie zum Beispiel Hausenloy und Kollegen auf die aortokoronare Bypassversorgung, Ali und Kollegen auf die

abdominelle Aorten-Aneurysmen-Korrektur und die Studiengruppe von Cheung auf kongenitale Herzfehler.

Hinsichtlich der Vorerkrankungen waren die beiden Gruppen vergleichbar. Die in unserer Studie beobachtete Multimorbidität der Patienten könnte jedoch einen Einfluss auf die in der Literatur beschriebenen RIPC-Effekte gehabt haben. Botenstoffe konnten nicht in ausreichender Menge gebildet worden sein bzw. gelangten nicht an ihr Zielorgan. Darüber hinaus könnten notwendige neuronale Netzwerke nicht mehr intakt gewesen sein. So wird in aktuellen Veröffentlichungen gezeigt, dass die Freisetzung von zirkulierenden kardioprotektiven Botenstoffen abhängig von vorhandenen funktionierenden neuronalen Strukturen ist. Dabei wurden nach erhaltener Fern-Präkonditionierung Patientenserien von neun Patienten ohne Diabetes, acht Patienten mit nachgewiesenem Diabetes, jedoch ohne periphere Neuropathie und acht Patienten mit peripherer Neuropathie aufgrund eines manifesten Diabetes mellitus entnommen. Die kardioprotektiven Effekte wurden in Rattenherzen getestet. In den ersten beiden Gruppen konnte die Infarktgröße reduziert und eine hämodynamische Regeneration erzielt werden. In der Gruppe mit diabetischen Patienten, welche an einer peripheren Neuropathie litten, war der Protektionseffekt hingegen abgeschwächt. Diese Untersuchungsergebnisse belegen, dass der Mechanismus der Botenstofffreisetzung in einem engen Zusammenhang mit ausreichend erhaltener neuronaler Aktivierung steht (Vibjerg Jensen et al. 2012). Dem erhöhten Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus könnte ein potentieller positiver Effekt der Intervention durch die Fern-Präkonditionierung entgegengestanden haben. Die Inzidenz des Delirs konnte in der RIPC- in Gegenüberstellung zur Kontrollgruppe nicht signifikant vermindert werden, jedoch blieb die Intervention tendenziell als einziger unabhängiger Faktor für das Auftreten eines Delirs erhalten.

4.4. Ausblick

Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen bezüglich des Einflusses des RIPC-Interventionsmodus auf die Inzidenz des postoperativen Delirs nur Tendenzen auf. In der RIPC-Gruppe wurden tendenziell weniger Patienten medikamentös aufgrund von einer eintretenden klinisch diagnostizierten Delirsymptomatik behandelt, als in der Kontrollgruppe. Um eine bessere Power und eine differenziertere Aussagekraft dieser Ergebnisse zu erreichen, ist die Untersuchung einer umfassenderen und größeren Patientenkollektivs notwendig.

Die erhöhte Inzidenz eines Delirs nach kardiochirurgischen Eingriffen erfordert eine Ausweitung des Gebrauchs von Delir-Messinstrumenten. Da besonders die hypoaktive Form des Delirs schwer detektierbar ist, sollte das Pflegepersonal vermehrt in der Anwendung solcher Assessment-Tools geschult werden. Auf diesem Wege könnten zeitnahe sofortige Therapiemaßnahmen eingeleitet, möglich fraglich indizierte Delirmedikation vermieden und letztlich das Outcome der Patienten in Zukunft verbessert werden. Zudem sollte auf dem Gebiet der Prävention weitere Forschungsarbeit geleistet werden, um die Delirentstehung zu verhindern bzw. dessen Verlauf günstig zu beeinflussen.

5. Zusammenfassung

Einen besonderen Stellenwert bei der Entstehung eines Delirs nehmen chirurgische Eingriffe am Herzen ein. Die Inzidenzraten bei kardiochirurgischen Patienten werden mit einer hohen Schwankungsbreite zwischen 2% und 73% angegeben (Sokolalingham et al. 2005). Bei der Entstehung des Delirs wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Neben der Herz- und Aorten Chirurgie stellen das Alter, der Alkohol- und Nikotinabusus, chronische Erkrankungen, Stoffwechsellentgleisungen, Einschränkungen der Selbstständigkeit, der Wahrnehmung und des Ernährungszustandes und die medikamentöse Mehrfachtherapie präzipitierende Faktoren für den Eintritt eines Delirs dar. Das postoperative Delir ist assoziiert mit medizinischen Komplikationen und einer erhöhten Mortalität, wodurch dessen ökonomische Relevanz zunehmend in den Vordergrund tritt. Das frühe Erkennen eines Risikopatienten in Verbindung mit einer adäquaten Behandlung bzw. präventiven Maßnahmen kann Einfluss auf den postoperativen Verlauf nehmen.

Aufgrund der heutigen Studienlage gibt es mehrere Anhaltspunkte dafür, dass die ischämische Fern-Präkonditionierung mittels kurzzeitiger Minderperfusion in einem Gefäßbett an weiter entfernten Organen einen positiven Einfluss auf die ischämische Toleranz des Zielorgans hat. Dieses Verfahren wurde bezüglich seiner potenziellen Relevanz noch nicht im klinischen Alltag erprobt. Vorangehende Untersuchungen wurden an homogenen Patientenkollektiven durchgeführt, wobei ein Ausschluss von schweren Vorerkrankungen und komplexen herzchirurgischen Eingriffen stattfand.

Die vorliegende Arbeit sollte den Einfluss der Fern-Präkonditionierung auf das postoperative Delir bei Patienten nach erfolgtem herzchirurgischen Eingriff im kardiopulmonalen Bypass untersuchen. Als Delir-Assessmentinstrument diente die CAM-ICU, welche sowohl bei beatmeten und sedierten als auch bei spontan atmenden Patienten anwendbar war. Zudem wurden die Intensiv- und Krankenhausverweildauer wie auch die Beatmungsdauer analysiert. Es wurden von insgesamt 254 gescreenten Patienten und nach Ausschluss von weiteren 8 registrierten Patienten letztendlich insgesamt 80 Patienten in die Auswertung eingeschlossen. Die Patienten unterzogen sich einem Aortokoronaren Bypass, einem Aorta-Ascendensersatz, einem Mitralklappenersatz oder deren Kombination unterzogen. Es erfolgte eine Unterteilung in RIPC- und Kontrollgruppe mit jeweils 40 Studienteilnehmern.

Vor Beginn der Operation wurde eine manuelle Blutdruckmanschette am Oberarm in der RIPC- und an einem Dummy-Arm in der Kontrollgruppe angelegt. Die Manschette wurde

anschließend vier Mal für fünf Minuten über den systolischen arteriellen Blutdruck aufgepumpt.

In postoperativen Visiten wurde die CAM-ICU zur Delirdokumentation nach 24, 48, 72 und 96 Stunden durchgeführt. Weiterhin erfolgte das Notieren der verabreichten Medikamente zur Delirbehandlung der Patienten.

Im Rahmen der Auswertung der erhobenen Daten fiel im Vergleich der Patientendaten von RIPC- und Kontrollgruppe eine Häufung des Diabetes mellitus von 15 Patienten in der RIPC- (38%) im Gegensatz zu 8 Patienten in der Kontrollgruppe (20%) auf ($p=0,137$). Bezüglich der Variation der Operationsverfahren lag eine homogene Verteilung vor. Der aortokoronare Bypass stellte mit 58% in der Kontroll- und 62% in der RIPC-Gruppe die häufigste Operation gefolgt von dem Aortenklappenersatz mit 18% in beiden Gruppen dar. In Gegenüberstellung der beiden Gruppen waren bei der Analyse der Beatmungs- und Intensivstationsaufenthaltsdauer wie auch der Dauer des Krankenhausaufenthaltes keine signifikanten Unterschiede hervorzuheben. Während der Testung der CAM-ICU wurden am zweiten Tag nach der Operation die höchsten Delir-Inzidenzraten von 8% in der Kontroll- und 10% in der RIPC-Gruppe dokumentiert, wenngleich bei 9 Patienten aufgrund einer sehr tiefen Sedierung kein CAMICU erhoben werden konnte. Bei 16 Patienten in der Kontroll- und 12 Patienten in der RIPC-Gruppe war eine Delirmedikation (Clonidin, Haloperidol, Lorazepam, Melperon) aufgrund des Verdachtes auf ein Delir bzw. manifester Symptome indiziert, wobei Clonidin das am häufigsten applizierte Medikament darstellte. Sowohl die CAM-ICU-Testung als auch die Delirmedikation haben keine signifikanten Verschiedenheiten zwischen beiden Gruppen hervorgebracht.

Im Rahmen einer Subanalyse wurden Patienten mit einem Delir im Vergleich zu Patienten ohne Delir gegenübergestellt. Die Delirgruppe setzte sich aus CAM-ICU-positiven Patienten und solchen zusammen, bei denen eine Delirmedikation klinisch als indiziert galt und auch erfolgte. CAM-ICU-negative Patienten und Patienten ohne Erhalt einer Delirmedikation im Laufe der Testreihen, wurden der Gruppe ohne Delir zugeordnet. Die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren konnten auch in unserer Studie zum Großteil nachgewiesen werden. Tendenziell begünstigte ein vorangegangener Schlaganfall die Entstehung eines Deliriums. Einen signifikanten Einfluss auf die Delirentstehung hatte außerdem eine Erkrankung der Niere. Mit einem p-Wert von 0,007 war die Krankenhausverweildauer und einem p-Wert von 0,019 die Beatmungsdauer der Patienten in der Delirgruppe signifikant verlängert. Schließlich konnte in dieser Arbeit auch die Dauer der extrakorporalen

Zirkulation, die HLM-Zeit, als präzipitierender Faktor für ein Delir herausgearbeitet werden. Im Rahmen einer multiplen Regressionsanalyse konnten zudem RIPC, der Status Raucher, die OP-Art als Kombinationseingriff sowie die damit indirekt in Zusammenhang stehende Zeit an der Herz-Lungen-Maschine als unabhängige Co-Faktoren für das Auftreten eines Delirs bzw. die Gabe einer Delirmedikation herausgearbeitet werden. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde die statistische Signifikanz jedoch verfehlt.

Im Rückblick auf die vorangestellten Hypothesen zu Beginn der Arbeit konnte die Inzidenz des postoperativen Delirs nicht durch den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung gesenkt werden. Einem potentiell positiven Effekt der Intervention könnte die Multimorbidität mit Häufungen von Patienten, die an einem Diabetes mellitus erkrankt waren, entgegengestanden haben. Es konnte nicht hinreichend herausgestellt werden, inwiefern die CAM-ICU im Laufe der Testung nicht alle Patienten, die an einem Delir litten, detektieren konnte bzw. ob einige Patienten ohne Delir, medikamentös therapiert wurden. Die Inzidenzraten des postoperativen Delirs sind in weiterführenden Studien zu überprüfen.

6. Literaturverzeichnis

- Alreja G, Bugano D, Lotfi A (2012): Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial and renal injury: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Invasive Cardiol*; 24(2):42-8
- American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington, D. C. 1994
- Bein B, Tonner PH: Extrakorporale Zirkulation (EKZ) – kardiopulmonaler Bypass (CBP). In: Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C (Hrsg.) (2007): *Duale Reihe Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 356-361
- Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y (2001): Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*; 27(5):859-64
- Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA (1997): Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in rabbit. *Circulation*; 96:1641-1646
- Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL (2008): Drug treatment of delirium: past, present and future. *J Psychosom Res*; 65(3):276-282
- Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, Holtby HM, Cox PN, Smallhorn JF, Van Arsdell GS, Redington AN (2006): Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol*; 47(11), 2277-2282
- Dr. Raymond Woo Kam Wing (2009): Palliative Medicine Grand Round: Delirium in a Palliative Care Setting. *Newsletter of Hong Kong Society of Palliative Medicine (HKSPM) Mar Issue 1 P32*

Ely EW, Gautam S, Margolin R et al. (2001): The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length stay. *Intensive Care Med*; 27:1892-1900

Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. (2001): Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the Confusion Assessment method for intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*; 286:2703-10

Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. (2001): Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment method for intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*; 29:1370-9

Ely EW, Truman Pun B, Putensen C, Günther U (2005): Die „Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU). Übungsleitfaden. Zugriff am 29.02. 2012 unter:
http://www.mc.vanderbilt.edu/icudelirium/docs/CAM_ICU_training_German.pdf

Gamberini M, Bolliger D, Lurati Buse GA, Burkhard CS, Grapow M, Gagneux A, et al (2009): Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing cardiac surgery – a randomized controlled trial. *Crit Care Med*; 37(5) 1762-8

Gasser T, Förstl H: Demenz und Delir. In: G. Deuschl, H. Reichmann (2006): *Gerontoneurologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 97-115

Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Trembley A, Roy MA (2005): Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium scale. *J Pain Symptom Manage*; 29:368-375

Georges, K. E. (2003): Ausführliches lateinisch-deutsches Handwörterbuch, (Nachdr. der 8. verbesserten und vermehrten Auflage der Ausgabe von 1913). Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt; 1,2019

- Gho BC, Schoenmaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD (1996): Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*; 94:2193-2200
- Günther U, Popp J, Köcher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C (2010): Validity and Reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *Journal of Critical Care*; 25:144-151
- Gurlit S, Möllmann M (2008): How to prevent perioperative delirium in the elderly? *Z Gerontol Geriatr*. 2008 Dec; 41(6):447-52
- Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, Grundy E, Ashley E, Vichare S, Di Salvo C, Kolvekar S, Hayward M, Keogh B, MacAllister RJ, Yellon DM. (2007): Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*; 370(9587), 575-579
- Hausenloy DJ, Yellon DM. (2008): Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res.*; 79(3), 377-86
- Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M et al. (2008) Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart. *Eur J Pharmacol*, 579:246-252
- Herdegen T¹: Neurologie und Psychiatrie, Schizophrenie und wahnhaftige Erkrankungen, Pharmakotherapie. In Herdegen T (Hrsg.) (2008): *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 407
- Herdegen T²: Neurologie und Psychiatrie, Sedativa und Hypnotika und Anästhetika, GABA-A-Agonisten. In Herdegen T (Hrsg.) (2008): *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 353-356
- Herdegen T³: Schmerz und Immunsystem, Analgetika. In Herdegen T (Hrsg.) (2008): *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 288

- Hewer W: Akute Verwirrheitszustände. In: Nikolaus T (Hrsg.) (2000): Klinische Geriatrie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York; 329-337
- Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, Clarke SC, Shapiro LM, Schofield PM, O'Sullivan M, Dutka DP. (2009): Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 119(6), 820-7
- Iglesias-Garriz I, Corral F, Rodriguez MA, Garrote C, Montes M, Sevillano E. (2001): Preinfarction angina elicits greater myocardial viability on reperfusion after myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 37(7), 1846-1850
- Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB et al. (2002): Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives analgetics in the critically ill adult. *Crit Care Med*; 30:119-141
- Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, Bratty JR, Takala J (2012): Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation during prolonged mechanical Ventilation. Two randomized controlled Trials. *JAMA*; 307(11):1151-1160
- Jungwirth B, Kochs E: Kognitive Störungen. In: Eberhard Kochs, Hans Anton Adams, Claudia Spies (Hrsg.) unter Mitwirkung von Willehad Boemke (2009): Anästhesiologie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 848-853
- Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, et al. (2005): Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients a risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 53(10):1658-66
- Kasper S (2012): Das nicht entzugsbedingte Delir. Klinische Abteilung für biologische Psychiatrie. Zugriff am 18.10.2012 unter: <http://www.medizin-medien.at/dynasite.cfm?dsmid=73542&dspaid=883175>

- Klugkist M, Sedemund-Adib B, Schmidtke C, Schmuckler P, Sievers HH, Hüppe M (2008): Confusion Assessment Method for the Care Unit (CAM-ICU): Diagnostik des postoperativen Delirs bei kardiochirurgischen Patienten. *Der Anästhesist* 2008 · 57:464-474
- Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V, Downey GP, Liu PP, Cukerman E, Coles JG, Redington AN. (2004): The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*; 2 19(1), 143-150
- Liem DA, Verdouw PD, Ploeg H, Kazim S, Duncker DJ (2002): Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H29-37
- Lin Y, Chen J, Wang Z (2012): Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg.*; 27(4):481-92. doi: 10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x
- Lütz A, Heymann A, Radtke FM, Spies CD (2010): Postoperatives Delir und kognitives Defizit – Was wir nicht wissen, detektieren wir meist auch nicht. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 45:106-111
- Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen Ch, Quintel M, Tonner P, Tryba M, Scholz J, Schüttler J, Wappler F, Spies C. (2005): Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin – Kurzversion. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed*; 46; Supplement Nr. 1/2005; S1-20
- Moritz Schneider (2009): Dissertation: Das frühe postoperative Delirium. Vergleich des Nursing Delirium Screening Scale und der Confusion Assessment Method. Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Goldstone AR (2012): Official Website of the euroSCORE. Zugriff am 23.03.2012 unter: <http://www.euroscore.org/index.htm>

- Otter H, Martin J, Basell K, von Heymann C, Hein OV, Bollert P, Jansch P, Behnisch I, Wernecke KD, Konerz W et al. (2005): Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care*, 2(2):150-158
- Oxman T, Arad M, Klein R, Avazov N, Rabiniwitz B (2002): Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol*; 273:H1707-H1712
- Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW (2006): Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*; 104(1):21-6
- Patel HH, Moore J, Hsu AK, Gross GJ (2002): Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol*; 34:1317-1323
- Plaschke K, von Kaken R, Scholz M, et al. (2008): Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med*; 34:431-6
- Prakanrattana U, Prapaitrakool S (2007): Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*; 35(5): 714-9
- Przyklenk K, Bauer B, Ovace M, Kloner RA, Whittaker P (1993): Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation*; 87:893-899
- Radtke FM, Franck M, Schneider M, Lütz A, Seeling M, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD, (2008): Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *British Journal of Anaesthesia*; 101 (3):338-43
- Reade MC, O'Sullivan K, Bates S, Goldsmith D, Ainslie WR, Bellomo R (2009): Dexmedetomidine vs Haloperidol in delirious, agitated, intubated patients: a randomized open-label trial. *Crit Care*; 13(3):R75

- Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP, Frenneaux MP, Nightingale P, Gosling P, Townsend P, Townend JN, Green D, Bonser RS. (2010): Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*; 14 (122), 53-59
- Schoenmaker RG, van Heijningen CL (2000): Bradikinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 278:H1571-1576
- Schubert M, Massarotto P, Wehrli M, Lehmann A, Spirig R, Hasemann W (2010): Entwicklung eines interprofessionellen Behandlungskonzepts „Delir“ für eine medizinische und chirurgische Intensivstation. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; DOI 10.1055/s-0030-1268019 *intensiv* 2010, 18:316-323
- Schulze J (2006-2012): Blutkardioplegie nach Buckberg (extrazellulär, kristalloid). Zugriff am 21.02.2012 unter:
<http://www.herz-lungen-maschine.de/kardiotechnik/kardioplegie/plegie-nach-buckberg.html>
- Siegemund M, Massarotto P, Reuthebuch O, Pargger H(2011): Postoperatives Delirium: Pathophysiologie und Diagnose Teil 1. *Schweiz Med Forum*; 11(20):354-357
- Siegemund M, Massarotto P, Reuthebuch O, Pargger H(2011): Postoperatives Delirium: Pathophysiologie und Diagnose Teil 2. *Schweiz Med Forum*; 11(21):367-369
- Solomon SD, Anavekar NS, Greaves S, Rouleau JL, Hennekens C, Pfeffer MA. (2004): Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol.*, 43(9); 1511-1514
- Stanga Z, Immer F.F, Allemann P, Immer-Bansi A.S, Rohrbach E, Hagi C, Eigenmann V (2002): Curriculum: Akute Verwirrtheitszustände. *Schweiz Med Forum*; 43:1021-1028

- Su B, Dong H, Ma R, Zhang X, Ding Q, Xiong L (2009): Cannabinoid 1 receptor mediation of spinal cord ischemic tolerance induced by limb remote ischemia preconditioning in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 138:1409-1416
- Tonner PH, Steinfath M, Scholz J: Analgesie und Sedierung beim kritisch Kranken. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T (Hrsg.) (2007): *Intensivmedizin*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 494-508
- Van Rompaey B, Schuurmans MJ, Lillie M, Shortridge-Baggett LM, Steven Truijen S, Elseviers M, Leo Bossaert L (2007): A comparison of the CAM-ICU and the NEECHAM Confusion Scale in intensive care delirium assessment: an observational study in non-intubated patients. *Critical Care*; 12:R16
- Vibjerg Jensen R, Brejnholt Stottrup N, Buus Kristiansen S, Botker HE (2012): Release of humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol*; 107:285
- Wang L, Oka N, Tropak M et al. (2008): Remote ischemic preconditioning elaborates a transferable blood-borne effector that protects mitochondrial structure and function and preserves myocardial performance after neonatal cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 136:335-342
- Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, Einhüpl KM. (1999): Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*, 30; 1851-1854
- WHO: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorder. Diagnostic criteria for research. 1990
- Wolfrum S, Nienstedt J, Heidbreder M, Schneider K, Dominiak P, Dendorfer A (2005): Calcitonin gene related peptide mediates cardioprotection by remote preconditioning. *Regul Pept*; 127:217-224

Zitta K, Meybohm P, Bein B, Heinrich C, Renner J, Cremer J, Steinfath M, Scholz J, Albrecht M (2012): Serum from patients undergoing remote ischemic preconditioning protects cultured human intestinal cells from hypoxia-induced damage: involvement of matrixmetalloproteinase-2 and -9. *Mol Med*; 10;18(1):29-37

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung		Seite
Abb. 1	RIP <i>Heart</i> -Interventions-Algorithmus	15
Abb. 2	2-Stufiger Algorithmus zur Beurteilung des Bewusstseins	18
Abb. 3	CAM-ICU Arbeitsblatt	21
Abb. 4	CAM-ICU positiv	32
Abb. 5	Delirmedikation gesamt	33
Abb. 6	Postoperative Delirmedikation bei dem Verdacht auf ein Delir	34
Abb. 7	Inzidenz von Delir bzw. Gabe von einer Delirmedikation - Beatmungs- und Krankenhausverweildauer	39
Abb. 8	Inzidenz von Delir in Kontroll- und RIPC-Gruppe	40

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite	
Tab. 1	Risikofaktoren des Delirs	4
Tab. 2	Präzipitierende Faktoren eines post-kardiochirurgischen Delirs	5
Tab. 3	Richmond Agitation and Sedation Scale	19
Tab. 4	Demographische Daten	26
Tab. 5	Begleiterkrankungen	27
Tab. 6	Aktuelle Begleitmedikation	28
Tab. 7	Operationsverfahren	29
Tab. 8	Operationsdaten	29
Tab. 9	Verlegung aus dem OP	30
Tab. 10	Beatmungsdauer und Intensivstationsaufenthaltsdauer	30
Tab. 11	CAM-ICU-Erhebung	31
Tab. 12	CAM-ICU positiv	31
Tab. 13	Delirmedikation gesamt	33
Tab. 14	Postoperative Delirmedikation bei dem Verdacht auf ein Delir	34
Tab. 15	Inzidenz von Delir bzw. Gabe einer Delirmedikation - Patientendaten und Begleiterkrankungen	36
Tab. 16	Inzidenz von Delir bzw. Gabe einer Delirmedikation - Operationsverfahren	37
Tab. 17	Inzidenz von Delir bzw. Gabe einer Delirmedikation - Operationsdaten und Verweildauer	38
Tab. 18	Inzidenz von Delir gesamt	40
Tab. 19	Multiple Regressionsanalyse der unabhängigen Co-Faktoren	42

9. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
AKE	Aortenklappenersatz
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
Carotis-TEA	Carotis-Thrombendarteriektomie
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRS	Confusion Rating Scale
DDS	Delirium Detection Score
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second (Einsekundenkapazität)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 th revision
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care Unit
ITS	Intensivstation
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MMST	Mini-Mental-Status-Test
NEECHAM	Neelon and Champagne Confusion Scale
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
POCD	postoperativ kognitive Dysfunktion
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
RIPC	Remote ischemic preconditioning

TIA Transitorisch Ischämische Attacke
WHO World Health Organisation
ZKS Zentrum für klinische Studien Leipzig

10. Danksagung

Ich möchte mich auf diesem Wege bei allen Personen bedanken, die mir bei der Anfertigung dieser Dissertation zur Seite gestanden haben.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm richten. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung, das stets offene Ohr, die vielen Anregungen und die konstruktive Kritik, die meiner Mitdotorandin und mir stets entgegengebracht wurden.

Ich bedanke mich recht herzlich beim ganzen OP-Team im Bereich der Kardioanästhesie rund um Herrn PD Dr. med. Jochen Renner, insbesondere aber bei den Anästhesie-Pflegekräften Patricia Rüschemann und Bernd Kuhr sowie den beteiligten Anästhesisten, Operateuren und Kardiotechnikern für die engagierte und tatkräftige Unterstützung bei der praktischen Durchführung des RIPHeart-Interventions-Modus sowie der Betreuung unserer Studienpatienten vor und während der Operation.

Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer, Direktor der Klinik für Herz-, und Gefäßchirurgie, seinem Ärzteteam wie auch dem Pflegepersonal der Stationen A4, A5 und A6 gilt mein Dank für die großartige Kooperationsbereitschaft im Hinblick auf Patienten Vor- und Nachsorge.

Ich möchte mich außerdem bei unserer Studienschwester Martina Green bedanken für das emsige Management der stets geregelten Studienabläufe, die Fürsorge gegenüber den Patienten, die gewissenhafte Dokumentation unserer Daten und die herzliche Zusammenarbeit.

Mein ganz besonderer Dank richtet sich an meine Mitdotorandin Corina Meßmer, meine fortwährende Motivation, meine tüchtig aufgeweckte Partnerin, meine Freundin, ohne die ich mein Ziel nicht so schnell erreicht hätte.

Ich bin an dieser Stelle auch meinen Eltern und meinem Freund zu großem Dank verpflichtet. Mit unerschöpflicher Liebe, wertvoller Geduld und aufbauendem Rückhalt haben sie zu dem Gelingen dieser Arbeit wichtigen Beitrag geleistet.

Nicht zuletzt möchte ich die Patienten erwähnen, die durch ihre freiwillige Teilnahme und Bereitschaft diese Studie erst möglich gemacht haben. Vielen Dank.

11. Lebenslauf

Name: Wehlen
Vorname: Carola
Geburtsdatum: 08.12.1987
Geburtsort: Greifswald
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1994-1997 Pablo-Neruda-Grund- und Realschule Greifswald
1997-1998 Verbundene Grund- Real- und Hauptschule Krien
1998-2007 Lilienthal-Gymnasium Anklam
2007 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

Seit 2007 Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel
2009 Physikum

Praktisches Jahr:

27.08.2012-16.12.2012 Städtisches Krankenhaus Kiel (Chirurgie)
17.12.2012-07.04.2013 Universitätsklinikum Kiel (Augenheilkunde)
08.04.2013-28.07.2013 Städtisches Krankenhaus Kiel (Innere)

Seit Januar 2011: Arbeit an dieser Dissertation im Rahmen der RIP-Heart-Studie bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Christian-Albrechts-Universität Kiel.

12. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Einfluss der ischämischen Remote-Präkonditionierung auf Entwicklung eines postoperativen Delirs" in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

