

**Das postoperative Delir in Abhängigkeit einer
positiven Bilanzierung des Volumenhaushaltes nach
einer aortokoronaren Bypass-Operation**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Sophie Linnéa Repschläger

aus Hannover
2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Armin Welz
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Tobias Hilbert

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.01.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie

Meinen Eltern, Großeltern und Zenaba gewidmet.

„Der gefährlichste Satz einer Sprache ist: ‚Das haben wir schon immer so gemacht‘.“

- Grace Hopper (1906-1992), US-amerikanische Informatikerin und Computerpionierin

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	9
1.1	Koronare Herzerkrankung	9
1.1.1	Definition	9
1.1.2	Morbidität und Mortalität in Deutschland	10
1.2	Bypass-Chirurgie	10
1.3	Herz-Lungen-Maschine	11
1.3.1	Entwicklung	11
1.3.2	Pathophysiologische Auswirkungen	12
1.3.2.1	Gerinnungsaktivierung	12
1.3.2.2	Oxidativer Stress	13
1.3.2.3	Reperfusionsschaden und myokardiale Dysfunktion	13
1.4	Volumenmanagement des kritisch Kranken	14
1.4.1	Volumensubstitution	15
1.4.1.1	Kristalloide Lösungen	15
1.4.1.2	Kolloidale Lösungen	16
1.4.2	Volumenüberladung	19
1.4.2.1	Auswirkungen auf die verschiedenen Organsysteme	20
1.4.3	Volumenmanagement in der Herzchirurgie	23
1.5	Delir	25
1.5.1	Definition des Delirs	25
1.5.2	Pathophysiologie	27
1.5.3	Risikofaktoren	29
1.5.4	Prävention und Therapie	30
1.5.5	Langzeitfolgen	31
1.5.6	Delir in der Herzchirurgie	33
1.6	Hypothese und Fragestellung der vorliegenden Arbeit	33
2.	Material und Methoden	34
2.1	Studiendesign	34
2.2	Ethik	35

2.3	Datensammlung	35
2.3.1	Präoperative Datensammlung	35
2.3.2	Intraoperative Datensammlung	38
2.3.3	Postoperative Datensammlung	39
2.4	Delir-Diagnostik	40
2.4.1	Definition des Delirs für die Studie	42
2.5	Statistik	43
3.	Ergebnisse	44
3.1	Kohorte	44
3.1.1	Patientencharakteristika	44
3.1.2	Variablen	45
3.2	Maximale kumulative Gesamtbilanz	47
3.2.1	Assoziation von Delir und kumulativer Gesamtbilanz	48
3.2.2	Multivariate Analyse	53
4.	Diskussion	55
4.1	Diskussion der Methoden	55
4.1.1	Auswahl des Patientenkollektivs	55
4.1.2	Datenerhebung	58
4.2	Diskussion der statistisch signifikanten Variablen der multivariaten Analyse	59
4.2.1	Kumulative Gesamtbilanz und Volumenüberladung	59
4.2.2	Beatmungszeit	61
4.2.3	Patientenalter	61
4.3	SIRS in der Herzchirurgie	61
4.4	Limitationen der Studie	62
4.5	Schlussfolgerung	62
5.	Zusammenfassung	64
6.	Abbildungsverzeichnis	66
7.	Tabellenverzeichnis	67
8.	Literaturverzeichnis	68
9.	Erklärung zum Eigenanteil	94
10.	Danksagung	95

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AKI	Acute Kidney Injury
AMTS	Abbreviated Mental Test Score
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ATPase	Adenosintriphosphatase
BE	Base Excess
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase vom Muscle-Brain type
CRP	C-reaktives Protein
EEG	Elektroenzephalogramm
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FKDS	Farbkodierte Duplex-Sonografie
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GFP	Gefrorenes Frischplasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HES	Hydroxyethylstärke
IQR	Interquartilsabstand
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MARS	Mixed Antagonistic Response Syndrome
MMSE	Mini-Mental-State-Test
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NIRS	Near Infrared Spectroscopy

NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Non ST-segment-Elevation Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
OR	Odds Ratio
PAOP	Pulmonalarterieller Okklusionsdruck
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDMS	Patient Data Management System
PPV	Pulsdruckvarianz
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
ROS	Reactive Oxygen Species
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor
STEMI	ST-segment-Elevation Myocardial Infarction
SVV	Schlagvolumenvarianz
TF	Tissue Factor
TK	Thrombozytenkonzentrat
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	zentraler Venendruck

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung

1.1.1 Definition

Die koronare Herzerkrankung (KHK) wird allgemein als Manifestation der Arteriosklerose in den Koronararterien definiert (Herold, 2020). Durch die hierbei entstehenden Stenosen kommt es zur Dysbalance zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Myokard. Die Folge ist eine akute oder chronische Myokardischämie, welche sich in unterschiedlichen Formen manifestieren kann.

In akuter Form präsentiert sich die KHK als akutes Koronarsyndrom (ACS). Das ACS lässt sich in die instabile Angina pectoris (AP) ohne Troponinerhöhung, sowie den Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebungen im EKG (Non ST-segment-Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI) und den Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebungen im EKG (ST-segment-elevation Myocardial Infarction, STEMI), letztere jeweils beide mit signifikanter Troponinerhöhung, unterteilen (Herold, 2020). Die klinische Ausprägung eines ACS zeigt eine hohe Variabilität: vom klassischen linksthorakalen, in den Arm und / oder Kiefer ausstrahlenden Schmerz und Dyspnoe über unspezifische Beschwerden wie Unwohlsein oder Übelkeit bis hin zu (malignen) Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod. Die jeweilige Symptomatik ist abhängig vom betroffenen Patienten, beeinflusst durch Geschlecht und eventuell vorhandene Vorerkrankungen, sowie vom Ort der myokardialen Ischämie (Herold, 2020).

Für die chronische Form wurden die Begrifflichkeiten in der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von 2019 verändert. Die bisherige Beschreibung als stabile KHK wurde zugunsten der Bezeichnung als chronisches Koronarsyndrom verlassen, um dem dynamischen Aspekt einer bestehenden KHK besser gerecht zu werden (Knuuti et al., 2020). Hierbei wird das chronische Koronarsyndrom in verschiedene klinische Präsentationen mit entsprechend unterschiedlichem Risikoprofil für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis, also den Übergang in ein ACS, unterteilt.

1.1.2 Morbidität und Mortalität in Deutschland

Die KHK ist in Deutschland und anderen Industrieländern der Welt eine der relevantesten Mortalitäts- und Morbiditätsfaktoren. Bei den Todesursachen waren die verschiedenen Formen der KHK im Jahr 2020, wie bereits in den Vorjahren, mit einem Anteil von 12,2 % die häufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt, 2020a, b). Auch im Bereich der vollstationären Hospitalisationsrate im Jahr 2020 steht die KHK mit 4,4 % an erster Stelle (Statistisches Bundesamt, 2020c).

1.2 Bypass-Chirurgie

Die operative Myokardrevaskularisation mittels koronararterieller Bypass-Chirurgie (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) ist eine der in Deutschland am häufigsten durchgeführten herzchirurgischen Eingriffe. Aktuelle Zahlen des „German Heart Surgery Report 2022“ zeigen für das Jahr 2022 insgesamt 162.167 registrierte herzchirurgische Eingriffe, davon 93.913 herzchirurgische Operationen im engeren Sinne (ausgeschlossen: Implantation von Herzschrittmachern oder implantierbaren Defibrillatoren sowie sonstige Operationen ohne den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation) (Beckmann et al., 2023). Der Anteil der CABG-Operationen lag mit insgesamt 36.167 registrierten Eingriffen bei 38,5 % aller herzchirurgischen Eingriffe im engeren Sinne (Beckmann et al., 2023). Häufig werden CABG-Eingriffe in Kombination mit anderen herzchirurgischen Prozeduren wie beispielsweise einem Herzklappenersatz durchgeführt. Die Anzahl an isolierten CABG-Eingriffen in Deutschland lag im Jahr 2022 bei 27.994 Eingriffen, davon erfolgte mit 21.289 Eingriffen der überwiegende Teil unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (76,1 %), während 6.705 Eingriffe (23,9 %) am schlagenden Herzen durchgeführt wurden (Off-Pump Coronary Artery Bypass, OPCAB) (Beckmann et al., 2023). Insgesamt nimmt der Anteil an CABG-Operationen ohne den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation immer mehr zu. So lag der Anteil der OPCAB-Prozeduren im Untersuchungsjahr 2017 noch bei 19,4 % aller isolierten CABG-Eingriffe (Beckmann et al., 2018), während im Jahr 2022 der Anteil bereits auf 23,9 % gestiegen ist.

1.3 Herz-Lungen-Maschine

1.3.1 Entwicklung

Die meisten herzchirurgischen Operationen erfordern eine vorübergehende Umgehung beziehungsweise einen Ersatz der Herz- und Lungenfunktion, um am stillgelegten Herzen den chirurgischen Eingriff durchführen zu können und gleichzeitig eine Perfusion und Oxygenierung der übrigen Organe zu gewährleisten. Bereits 1885 gelang dem deutsch-österreichischen Physiologen Max von Frey gemeinsam mit Max Gruber die Entwicklung eines „Respirationsapparats“, welcher extrakorporal für eine Oxygenierung des Blutes unter Aufrechterhaltung des Blutflusses sorgte (Von Frey und Gruber, 1885).

Die Entwicklung einer Maschine, welche Herz- und Lungenfunktion speziell bei Eingriffen an Herz und herznahen Gefäßen zeitweise ersetzt und damit den Weg für die moderne Herzchirurgie ebnete, geht auf den amerikanischen Chirurgen John Gibbon Jr. zurück (Hill, 1982). Der Tod einer 53-jährigen Patientin, welche im Jahr 1930 am Massachusetts General Hospital durch Gibbons mitbetreut wurde und trotz notfallmäßiger Embolektomie einer massiven Lungenarterienembolie an deren Folgen verstarb, ließ in Gibbon die Idee zur Entwicklung eines extrakorporalen kardiopulmonalen Bypasses reifen (Böttcher und Woysch, 2006; Gibbon, 1978). In den folgenden Jahren entwickelte er gemeinsam mit seiner Frau Mary und später in Kooperation mit dem Technologieunternehmen International Business Machines Corporation (IBM) am Tiermodell eine Maschine, mit welcher mithilfe eines Pumpensystems über eine venöse Kanüle desoxygeniertes Blut in einen Oxygenator geführt und über eine arterielle Kanüle oxygeniertes Blut in den Körper zurückgegeben werden konnte (Böttcher und Woysch, 2006). Schließlich gelang Gibbon erstmals im Jahr 1953 der erfolgreiche Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am Menschen, um bei einer 18-jährigen Patientin einen Vorhofseptumdefekt zu verschließen (Böttcher und Woysch, 2006).

In den folgenden Jahren und Jahrzehnten wurden die Herz-Lungen-Maschine und die perioperativen Voraussetzungen für einen möglichst komplikationsarmen und standardisierten Ablauf weiterentwickelt. So erfolgten beispielsweise die Entwicklung des Membranoxygenators, eines arteriellen Filters zur Prävention von Mikroembolien und die (Weiter-)Entwicklung kardioplegischer Lösungen zur myokardprotektiven Herbeiführung des Herzstillstands (Edmunds, 2003).

1.3.2 Pathophysiologische Auswirkungen

Die pathophysiologischen Auswirkungen einer extrakorporalen Zirkulation während und nach herzchirurgischen Eingriffen sind komplex. Faktoren, die hierfür eine besondere Rolle zu spielen scheinen, sind unter anderem der nicht-pulsatile Blutfluss der Herz-Lungen-Maschine, durch die Rollerpumpe induzierte Scherkräfte, der Kontakt zu Fremdoberflächen, eine Hämodilution im Rahmen des Primings der Herz-Lungen-Maschine und gegebenenfalls übermäßiger intraoperativer Volumengabe, Mikroembolien und die Hypothermie (Day und Taylor, 2005; Ferreira et al., 2023). Die generalisierte Reaktion des Körpers auf diese Mechanismen setzen den Patienten einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer systemischen Inflammationsreaktion aus (Day und Taylor, 2005).

1.3.2.1 Gerinnungsaktivierung

Der Kontakt des Blutes mit dem Fremdmaterial aktiviert auf Ebene der Gerinnung sowohl die plasmatische Gerinnung als auch die zelluläre Gerinnung in Form einer Thrombozyten-Aktivierung.

Es wird sowohl der intrinsische Weg des Gerinnungssystems über die Kontaktaktivierung von Faktor XII als auch der extrinsische Weg durch die vermehrte Bildung von Tissue Factor (TF) aktiviert (Bronicki und Hall, 2016). Die Aktivierung von Faktor XII führt nicht nur zur Einleitung des intrinsischen Gerinnungswegs, sondern auch zur vermehrten Bildung von Bradykinin, welches wiederum die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und proinflammatorischen Zytokinen stimuliert und Veränderungen der Gefäßpermeabilität und des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt (Doyle und Hunt, 2018). Die durch Bradykinin getriggerte Zytokinsekretion stimuliert über TF den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade mit dem Ergebnis, dass es über die gemeinsame Endstrecke zu einer allgemein gesteigerten Gerinnungsaktivierung kommt. Aufgrund der gesteigerten Gerinnungsaktivität ist eine Vollheparinisierung während der extrakorporalen Zirkulation notwendig. Eine konsekutiv erhöhte Fibrinolyse-Aktivität lässt sich postoperativ laborchemisch anhand erhöhter D-Dimere erkennen.

Das Gerinnungssystem und eine immunologische Reaktion sind eng miteinander vernetzt. Thrombin stimuliert in Endothelzellen die Expression von Adhäsionsmolekülen, wodurch es zur Aktivierung von Immunzellen kommt (Ferreira et al., 2023; Prescott et al., 1984). Des Weiteren wird das Immunsystem sowohl auf plasmatischer Ebene in Form des Komplementsystems als auch auf zellulärer Ebene der Leukozyten und Endothelzellen aktiviert (Day und Taylor, 2005).

Die Interaktion des Endothels mit aktivierten Leukozyten löst oxidativen Stress aus, welcher in Kombination mit proinflammatorisch wirkenden Zytokinen einen Endothelzellschaden bewirkt, was wiederum eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit Austritt von Flüssigkeit ins Interstitium und entsprechend kompromittiertem Metabolit- und Gasaustausch im Gewebe verursacht (Ferreira et al., 2023; Giacinto et al., 2019).

1.3.2.2 Oxidativer Stress

Kommt es zur Gewebehypoxie durch hypotone Phasen (hier besteht vor allem bei Anschluss und Abgang der HLM ein erhöhtes Risiko) oder Mikrozirkulationsstörungen, geraten Zellen in eine anaerobe Stoffwechsellage. Der anaerobe Stoffwechsel mündet in eine vermehrte Laktatbildung mit Absinken des intrazellulären pH-Werts, was wiederum die intrazelluläre Homöostase beeinträchtigt und zu Elektrolytverschiebungen, insbesondere einer intrazellulären Kalium- und Kalziumanreicherung, und entsprechender Beeinträchtigung der Funktion wichtiger Enzyme wie der Natrium/Kalium-ATPase führt (Suleiman et al., 2011). Darüber hinaus bilden sich vermehrte reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species, ROS) mit zytotoxischen Effekten (Hatami et al., 2022).

1.3.2.3 Reperfusionsschaden und myokardiale Dysfunktion

Das Myokard und das Lungengewebe sind im Besonderen von vermehrtem anaerobem Stoffwechsel betroffen, da während des kardiopulmonalen Bypasses die Koronararterien nicht mehr perfundiert werden und die Lunge nur noch geringfügig über die Vasa privata versorgt wird. Insbesondere nach langer Ischämie-Zeit mit vermehrter ROS-Bildung und

erhöhter Ausschöpfung endogener Radikalfänger kann es im Rahmen der Reperfusion durch den hierdurch plötzlich wieder hohen Sauerstoffpartialdruck zu noch stärkerer ROS-Bildung kommen (Xiang et al., 2021). Die hohe ROS-Konzentration führt mit ihren zytotoxischen Effekten zu einer forcierten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Darüber hinaus schädigen ROS die Funktion der Mitochondrienmembran und führen in Kombination mit der ebenfalls Ischämie-bedingten intrazellulären Kalziumakkumulation zur Dysfunktion der Mitochondrien, welche bis hin zur Apoptose oder Zellnekrose führen kann (Zakkar et al., 2015).

Der Zelluntergang sowie die auf Basis der Elektrolytverschiebungen eingeschränkte Zellmembranfunktion machen sich im Myokard als „myocardial stunning“ besonders in Form verminderter Kontraktionsfähigkeit mit entsprechend eingeschränkter systolischer Funktion bemerkbar. Auch Arrhythmien werden hierdurch begünstigt (Ferreira et al., 2023).

1.4 Volumenmanagement des kritisch Kranken

Das Volumenmanagement intensivstationärer Patienten orientiert sich in erster Linie an definierten Parametern wie MAD, Laktat-Spiegel, Rekapillarisierungszeit, zentralvenöser Sättigung, Hämatokrit und Base Excess (BE) (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2020). Zusätzlich sollte eine körperliche Untersuchung sowie die Prüfung der Volumenreagibilität, beispielsweise mit dem Passive Leg Raising Test durchgeführt werden. Darüber hinaus wird die Messung dynamischer, flussbasierter Parameter wie die Schlagvolumenvarianz (SVV) oder Pulsdruckvarianz (PPV) statischen Parametern wie dem zentralen Venendruck (ZVD) oder pulmonalarteriellen Okklusionsdruck (PAOP) vorgezogen, da sich statische Parameter zur Abschätzung der Volumenreagibilität in mehreren Studien als ungeeignet erwiesen haben (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2020). Abhängig von der kardiopulmonalen Situation des Patienten kann ein erweitertes hämodynamisches Monitoring und / oder eine transthorakale oder transösophageale Echokardiographie inklusive Sonographie der Vena cava inferior für differenzierte Fragestellungen sinnvoll sein (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2020). Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine zielgerichtete, an hämodynamischen Parametern orientierte Volumentherapie (Goal-directed Therapy,

GDT) liberalen oder restriktiven Therapieregimen in Bezug auf Mortalität und perioperative Komplikationen überlegen ist (Aya et al., 2013; Giglio et al., 2012; Yang et al., 2023).

1.4.1 Volumensubstitution

Über die Art der Volumensubstitution wird insbesondere in Bezug auf kritisch kranke Patienten seit Jahren intensiv diskutiert. Als Volumenersatzmittel stehen kristalloide sowie kolloidale Lösungen zur Verfügung. Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate (EK), gefrorenes Frischplasma (GFP) oder Thrombozytenkonzentrate (TK) bedürfen aufgrund des Risikos potenziell lebensbedrohlicher Transfusionsreaktionen und der Übertragung von Infektionserkrankungen sowie begrenzter Ressourcen einer strengen Indikationsstellung (Blutung, Verbrauchskoagulopathie) und dienen nicht als primäre Volumenersatzmittel (Bundesärztekammer, 2021).

1.4.1.1 Kristalloide Lösungen

Kristalloide Lösungen beinhalten je nach osmotischem Druckverhältnis (im Vergleich zum Blutplasma) isoton, hypoton oder hyperton Elektrolyte und / oder Glucose. Aufgrund fehlender osmotisch wirksamer Makromoleküle diffundiert ein Großteil des infundierten Volumens schnell in den extravaskulären Raum, was insgesamt große Mengen an kristalloidem Volumen zur Therapie der intravasalen Hypovolämie erforderlich macht und damit die Gefahr einer interstitiellen Volumenüberladung mit entsprechend negativen Folgen begünstigt (Bundgaard Nielsen et al., 2009; Jacob et al., 2012).

In der Regel werden zum Volumenersatz mit kristalloiden Präparaten isotone, balancierte Vollelektrolytlösungen verwendet, da die Elektrolytkonzentration und -zusammensetzung dem Blutplasma sehr ähnlich ist und so größere Elektrolytentgleisungen im Rahmen eines Volumenersatzes vermieden werden können. Balancierte Vollelektrolytlösungen haben im Vergleich zu herkömmlichen Vollelektrolytlösungen eine geringere Chloridkonzentration. In herkömmlichen Vollelektrolytlösungen ist die Konzentration von Chlorid als (einziges) Anion deutlich höher als im Blutplasma, weshalb die Infusion größerer Mengen die Gefahr einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose sowie

Nierenfunktionsstörungen, insbesondere bei intensivmedizinischen Patienten birgt (Roquilly et al., 2013; Yunos et al., 2012). Aus diesem Grund ist die Chloridkonzentration in balancierten Vollelektrolytlösungen niedriger und der physiologischen Konzentration im Blutplasma angepasst. Durch den Zusatz von metabolisierbaren Anionen wie Laktat, Azetat oder Malat ist eine Verstoffwechselung im Körper zu Bikarbonat möglich, sodass hierdurch eine Pufferfunktion entsteht. Bezüglich Lösungen mit Laktat-Zusatz muss jedoch bedacht werden, dass Laktat einerseits durch Oxidation in den Mitochondrien im Citratzyklus, andererseits jedoch auch über die Glukoneogenese der Leber verstoffwechselt wird, wohingegen Azetat und Malat unabhängig von der Leber abgebaut werden. Dies sollte bei Patienten, deren hepatische Laktat-Clearance durch kritische Zustände wie beispielsweise bei einer Sepsis oder postoperativen Blutungskomplikationen beeinflusst sein kann, beachtet werden (Levrant et al., 1998).

1.4.1.2 Kolloidale Lösungen

Im Gegensatz zu kristalloiden Lösungen beinhalten kolloidale Lösungen osmotisch wirksame Makromoleküle, welche im Gefäßsystem einen onkotischen Druck ausüben und hierüber Wassermoleküle intravasal halten können. Entsprechend haben kolloidale Lösungen einen länger anhaltenden Volumeneffekt als kristalloide Lösungen (Trof et al., 2010). Als Makromoleküle werden Proteine (Gelatine, Humanalbumin) und Kohlenhydrate (Hydroxyethylstärke (HES), Dextrane) eingesetzt. Unterschieden werden dabei isoonkotische Plasmaersatzstoffe, welche das Volumen intravasal halten, und hyperonkotische Plasmaexpander, welche Volumen von extra- nach intravasal ziehen. Plasmaexpander spielen allerdings vor dem Hintergrund der andauernden Kontroverse um den Einsatz von Kolloiden in der aktuellen S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen keine Rolle (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2020). Auch für kolloidale Lösungen gilt aus den gleichen oben genannten Gründen die Empfehlung, balancierte Lösungen bevorzugt einzusetzen (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2020).

Dextrane werden aufgrund ihres Nebenwirkungspotenzials (anaphylaktische Reaktionen, Nierenschädigung) in Europa nicht mehr eingesetzt und sind in Deutschland außer Handel (Berg et al., 1991; Ferraboli et al., 1997).

HES-Lösungen beinhalten synthetisch gewonnene pflanzliche Stärke. Deren Glukosemolekülketten sind teilweise an ihren C-Atomen hydroxyethyliert, was den Abbau des Moleküls durch die Serumamylase verlangsamt und dementsprechend die Halbwertszeit verlängert (Westphal et al., 2009). Darüber hinaus wird die Halbwertszeit durch das Molekulargewicht beeinflusst, da niedermolekulares HES bzw. seine Spaltprodukte bis 60 bis 70 kDa renal (und damit schneller) eliminiert werden, während größere Moleküle durch das retikuloendotheliale System eliminiert werden (Westphal et al., 2009). Aktuell in Deutschland zugelassene HES-Lösungen der dritten Generation haben ein Molekulargewicht von 130 kDa und sind mit einer Konzentration von 6 % isoonkotisch.

Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien zeigten eine höhere Mortalität und eine höhere Inzidenz eines Nierenschadens bei HES im Vergleich zu kristalloiden Lösungen (Gattas et al., 2013). Aufgrund der schwerwiegenden Nebenwirkungen wie das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen und Nephrotoxizität haben die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2013 eine Anwendungsbeschränkung für HES-Lösungen unter anderem für Patienten mit Sepsis, eingeschränkter Nierenfunktion und für kritisch kranke Patienten ausgesprochen (Krappweis und Diesinger, 2013). Basis für diese Entscheidung waren insbesondere die VISEP-Studie (Volumensubstitution und Insulintherapie bei schwerer Sepsis) aus dem Jahr 2008 sowie die CHEST-Studie (Crystalloid versus Hydroxyethyl Stach Trial) an einem heterogenen Kollektiv aus Intensivpatienten und die 6S-Studie (Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock) aus dem Jahr 2012, welche allesamt eine höhere Rate an notwendigen Nierenersatzverfahren in ihren Patientenkollektiven feststellten (Brunkhorst et al., 2008; Myburgh et al., 2012; Perner et al., 2012). Einige Autoren übten jedoch Kritik an den genannten Studien aus, da viele der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits durch eine Volumentherapie hämodynamisch stabilisiert waren und somit die entscheidenden ersten Stunden der hämodynamischen Stabilisierung nicht berücksichtigt werden konnten, zudem seien die

Maximaldosen von HES teilweise (deutlich) überschritten worden (Fartek et al., 2016). Dem gegenüber stehen Ergebnisse der CRISTAL-Studie (Colloids Versus Crystalloids for the Resuscitation of the Critically Ill), in der die Volumentherapie der akuten Hypovolämie erst nach Studieneinschluss begonnen wurde und die Maximaldosen berücksichtigt wurden (Annane et al., 2013). Hier zeigte sich kein Unterschied in der 28-Tage-Mortalität zwischen dem mit Kristalloiden und dem mit Kolloiden behandelten Patientenkollektiv und keine erhöhte Rate an Nierenversagen unter den mit Kolloiden behandelten Patienten. Es muss allerdings angemerkt werden, dass in der CRISTAL-Studie Kristalloide gegenüber sämtlichen anderen Kolloiden untersucht wurden und entsprechend neben HES auch Dextrane, Gelatine und Humanalbumin untersucht wurden, was die Aussagekraft der Studie spezifisch zu HES einschränkt.

Insgesamt ist die Studienlage zum Einsatz von HES nicht eindeutig. Vor dem Hintergrund der Sicherheitsbedenken bezüglich der Nephrotoxizität und des dennoch weiterhin bestehenden Off-Label-Einsatzes von HES trotz der ausgesprochenen erheblichen Anwendungsbeschränkungen erfolgte 2022 die Entscheidung der EMA, die Zulassung für HES-Lösungen ruhen zu lassen. Seit November 2023 ist die Anwendung von HES-Lösungen wieder unter strikter Einhaltung der Indikationen und Kontraindikationen zugelassen. Diese beschränken den Einsatz von HES-Lösungen im Wesentlichen auf den akuten hämorrhagischen Schock (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2023).

Die Sicherheitsbedenken spiegeln sich in der aktuellen S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie bei Erwachsenen sowie in den aktuellen Guidelines der Surviving Sepsis Campaign wider, in denen der Einsatz von HES beim kritisch kranken bzw. beim septischen Patienten aktuell keine Rolle spielt (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2020; Evans et al., 2021).

Gelatine-Lösungen werden aus tierischen Kollagenen in einem aufwändigen Herstellungsprozess gewonnen und werden in Deutschland als 4-prozentige, isotone Lösungen eingesetzt. Im Gegensatz zu HES wird Gelatine wie auch Humanalbumin als zusätzliche Option für eine mit Kristalloiden nicht ausreichend therapierbare akute Hypovolämie beim Intensivpatienten empfohlen, auch wenn der Empfehlungsgrad auf Basis der vorhandenen Literatur nur schwach ausfällt (Deutsche Interdisziplinäre

Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2020). Die wichtigste Nebenwirkung von Gelatine-Lösungen ist die anaphylaktische Reaktion, bezüglich Nierenfunktionsstörungen zeigt Gelatine ein günstigeres Nebenwirkungsprofil als HES (Saw et al., 2012). Die Indikation zur Gabe von Gelatine-Lösungen sollte jedoch weiterhin kritisch überprüft werden, da die Studienlage zu Gelatine im Vergleich zu Untersuchungen von HES rar ist, groß angelegte, randomisiert kontrollierte Studien fehlen und somit von einigen Autoren insbesondere bezüglich des Anaphylaxie-Potenzials weiterhin Sicherheitsbedenken bestehen (Fartek et al., 2016; Moeller et al., 2016).

Humanalbumin wird aus menschlichem Plasma gewonnen und unterliegt aus diesem Grund der Chargen-Dokumentationspflicht. Es existieren 5- und 20- bis 25 prozentige Humanalbumin-Lösungen, sodass Humanalbumin entweder mit isoonkotischer (5 %) oder hyperonkotischer (20 bis 25 %) Wirkung eingesetzt werden kann. Die Studienlage zur Senkung der Mortalität und Morbidität durch den Einsatz von Humanalbumin bei kritisch kranken Patienten ist widersprüchlich. Eindeutige Evidenz für einen überlebensverbessernden Vorteil durch den Einsatz von Humanalbumin existiert bis dato nicht, gleichzeitig gibt es aus mehreren Meta-Analysen keine klare Evidenz für Schaden. Aus diesem Grund sprechen sich die Autoren der S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie bei Erwachsenen für die Anwendung von Humanalbumin aus, wenn eine akute Hypovolämie durch Kristalloide alleine nicht beherrschbar ist (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 2020)

1.4.2 Volumenüberladung

In der Literatur wird eine Volumenüberladung regelhaft für diverse, teils sehr unterschiedliche Patientenkollektive mit einer erhöhten Mortalität (Malbrain et al., 2014; Messmer et al., 2020; O'Connor und Prowle, 2015; Vaara et al., 2012), Organdysfunktionen (Cordemans et al., 2012; Salahuddin et al., 2017), längerer Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus und entsprechend höheren Gesundheitskosten (Koc et al., 2020; Magee und Zbrozek, 2013) in Verbindung gebracht. Entsprechend ist ein adäquates Volumenmanagement von großer Bedeutung für das Outcome der Patienten. Gerade herzchirurgische Patienten bedürfen aufgrund der bereits

beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen besonderer Aufmerksamkeit und einer entsprechend differenzierten Volumentherapie.

Makroskopisch präsentiert sich eine Volumenüberladung in Form von Ödemen, Pleuraergüssen und Aszites oder Anasarka. Auf mikroskopischer Ebene findet sich ein interstitielles Ödem, das über mehrere Mechanismen zu einer beeinträchtigten Organfunktion führt. Auf Mikrozirkulationsebene wird der Gas- und Stoffwechselmetaboliten-Austausch gestört, darüber hinaus wird der venöse und lymphatische Abfluss beeinträchtigt. Gleichzeitig hat das interstitielle Ödem auf zellulärer Ebene negative Auswirkungen auf die Gewebeintegrität und die Interaktionsfähigkeit der Zellen untereinander (O'Connor und Prowle, 2015).

1.4.2.1 Auswirkungen auf die verschiedenen Organsysteme

Negative Effekte einer Volumenüberladung finden sich für fast alle Organsysteme.

Im **Myokard** ist eine Volumenüberladung mit einer systolischen wie auch diastolischen Funktionsstörung und intrakardialen Reizleitungsstörungen assoziiert (Zahara et al., 2020).

Die Auswirkungen einer Volumenüberladung lassen sich im **respiratorischen System** klinisch sehr gut beobachten. Ein interstitielles Ödem führt in der Lunge zur Verlängerung der Diffusionsstrecke zwischen Alveolen und Kapillaren. Hierdurch wird der Gasaustausch gestört mit entsprechender Oxygenierungs- bzw. Dekarboxylierungsstörung und Gefahr einer Hypoxämie und respiratorischen Azidose. Zusätzlich führt eine Ödem-bedingte verminderte pulmonale Compliance zu vermehrter Atemarbeit, welche zur respiratorischen Erschöpfung des Patienten führen kann (Gottschaldt und Reske, 2018).

In der Literatur zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Volumenüberladung und Störungen der Lungenfunktion. Da Silva et al. zeigten beispielsweise in einer prospektiven Beobachtungsstudie, dass Patienten nach CABG-Operation mit einer Volumenüberladung (definiert als eine Positivbilanz von über 10 %

des Körpergewichts innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage) eine längere Beatmungszeit benötigten (Da Silva et al., 2020). Ein systematisches Review zeigte bei der Untersuchung von restriktiven Volumenmanagement-Strategien ähnliche Ergebnisse (Malbrain et al., 2014). Auch Patienten mit (Sepsis-assoziiertem) akutem Lungenversagen (ARDS) profitieren in Bezug auf Mortalität und Beatmungszeit von einem restriktiveren Volumenmanagement bzw. einer Negativbilanz im Vergleich zu liberalen Therapieansätzen (Murphy et al., 2009; Rosenberg et al., 2009).

Die **Nieren** nehmen in der Homöostase des Volumen- und Elektrolythaushalts eine zentrale Rolle ein. Entsprechend sind insbesondere eine akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKI) und eine Volumenüberladung im Rahmen intensivmedizinisch behandlungsbedürftiger Erkrankungen eng miteinander verknüpft. Dabei ist eine Unterscheidung, ob eine Volumenüberladung Ursache oder Folge der AKI ist, oft schwierig bzw. in bestehenden Studien häufig nicht klar trennbar, sodass hier weiterhin Forschungsbedarf besteht (Ostermann et al., 2015; Wang et al., 2015).

Auf der einen Seite bedingt eine Hypovolämie eine renale Minderperfusion, welche zum einen die renale Sauerstoffversorgung gefährdet und zum anderen die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) herabsetzt. Damit ist eine Hypovolämie ein Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Nierenschädigung, welche sich in dieser Konstellation oft als erstes mit einer Oligurie bemerkbar macht (Perner et al., 2017). Gemäß der Leitlinien der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) wird für Patienten mit Oligurie eine initiale Volumentherapie empfohlen, wenngleich auch hier bereits auf das Risiko der Volumenüberladung hingewiesen wird (KDIGO, 2012). Entsprechend häufig ist eine Oligurie der Grund für eine forcierte Volumengabe bei kritisch kranken Patienten (Perner et al., 2017).

Auf der anderen Seite bewirkt eine Volumenüberladung insbesondere in gekapselten Organen wie den Nieren durch das interstitielle Ödem einen Anstieg des Gewebedrucks (O'Connor und Prowle, 2015). Dieser erhöhte Gewebedruck erschwert aufgrund der Kompression der Lymphgefäße einen Abfluss der vermehrt anfallenden interstitiellen Flüssigkeit. Diese Mechanismen stehen in Kombination mit einem ebenfalls Hypervolämie-bedingten erhöhten venösen Druck dem renalen Perfusionsdruck gegenüber, sodass der transrenale Druck, welcher entscheidend für die glomeruläre

Ultrafiltration ist, insgesamt reduziert wird (O'Connor und Prowle, 2015; Perner et al., 2017). Kommt es im Rahmen einer Volumenüberladung zu einem deutlichen Anstieg des intraabdominellen Drucks, wird die Mikrozirkulation noch weiter gestört und kann bis hin zu einer venösen Stauung der Nieren führen, welche eine akute Nierenschädigung bedingen bzw. noch weiter verschlimmern kann (Patil und Salunke, 2020).

Im **Gastrointestinaltrakt** kann eine Volumenüberladung zu einem viszeralem Ödem führen. Ein viszerales Ödem führt zu Einschränkungen der gastrointestinalen Mobilität und Resorptionsfähigkeit, was einen Ileus und eine Malabsorption begünstigen kann (Shah et al., 2011). Zudem zeigt sich die intestinale Barrierefunktion Ödem-bedingt gestört, was eine bakterielle Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt in das Gefäßsystem begünstigt und so sekundär die Gefahr einer Sepsis erhöht (Potruch et al., 2022). Darüber hinaus stellt das viszerale Ödem einen Risikofaktor für die Entwicklung eines intraabdominellen Hockdrucks (definiert als ein intraabdomineller Druck über 12 mmHg; Normalwerte: 4-7 mmHg) dar (Dalfino et al., 2008). Ein intraabdomineller Hochdruck kann zu weiteren Organdysfunktionen führen und ist bei kritisch kranken Patienten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Cordemans et al., 2012; Dalfino et al., 2008).

Die Studienlage zu den Auswirkungen einer Volumenüberladung auf die **zerebrale Funktion** ist rar. Ein Grund hierfür ist, dass die zerebralen Funktionen komplex sind und standardisierte Messungen schwierig bzw. nicht etabliert sind. Laborchemische Biomarker können höchstens indirekt Aufschlüsse über die kognitive Funktion geben und für eine klinische Beurteilung, ob beispielsweise ein Delir vorliegt, muss der Patient wach sein. Entsprechend ist die zuverlässige Beurteilung der (kognitiven) Gehirnfunktionen und möglicher Auswirkungen einer Volumenüberladung bei komatösen Patienten fast nicht möglich. Bei diesen Patienten kommen zudem noch möglicherweise Wirkungen und Wechselwirkungen von Medikamenten, insbesondere Analgetika und Sedativa hinzu. Nichtsdestotrotz konnte eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines Delirs und einer Volumenüberladung in einigen Studien gezeigt werden (Obermeier et al., 2022; Ouchi et al., 2020). Als ein möglicher Pathomechanismus, der die Entwicklung eines Delirs

begünstigt, wird eine Störung der Blut-Hirn-Schranke mit möglicher Neuroinflammation gesehen (Devinney et al., 2023).

Studien mit der Untersuchung kognitiver Auswirkungen einer Volumenüberladung bei herzchirurgischen Patienten sind noch seltener. Mailhot et al. berichteten 2019 in einer retrospektive Fall-Kontroll-Kohortenstudie an 346 herzchirurgischen Patienten über eine Korrelation zwischen einer Volumenüberladung und der postoperativen Delir-Inzidenz (Mailhot et al., 2019). In dieser Studie wurde nicht zwischen den durchgeführten Eingriffen (isolierte CABG-Operation, isolierte Herzklappenoperation, Kombinationseingriff) differenziert, sodass das Patientenkollektiv heterogen war und in der Delir-Gruppe häufiger Patienten mit einem Kombinationseingriff vertreten waren. Zudem zeigten Patienten, die ein Delir entwickelten und größere Volumenmengen erhielten auch höheren Bedarf an Vasopressoren und Inotropika, was laut den Autoren die Vermutung nahelegt, dass diese Patienten insgesamt eine schwerere Morbidität aufwiesen (Mailhot et al., 2019).

Auch in Bezug auf die **Wundheilung** nach operativen Eingriffen konnte in einigen Studien ein negativer Effekt einer Volumenüberladung beobachtet werden (Brandstrup et al., 2003; Claire-Del Granado und Mehta, 2016). Ursächlich wird auch hier ein Gewebeödem mit entsprechend gestörter Gewebearchitektur diskutiert, welches sowohl den Gas- und Metabolitenaustausch vermindert als auch gleichzeitig den Lymphabfluss beeinträchtigt (Claire-Del Granado und Mehta, 2016).

1.4.3 Volumenmanagement in der Herzchirurgie

Für die Volumentherapie herzchirurgischer Patienten wird die Gabe kristalloider Infusionen in Form von balancierten Vollelektrolytlösungen empfohlen (Habicher et al., 2017). Aufgrund fehlender Bestandteile zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks in kristalloiden Lösungen kann der überwiegende Teil des infundierten Volumens nicht intravasal gehalten werden und diffundiert in extravasales Gewebe.

Nach herzchirurgischen Eingriffen entwickelt sich bei vielen Patienten durch Gewebetrauma und die Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine eine allgemeine,

systemische Inflammationsreaktion in Sinne eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Das SIRS ist eine systemische inflammatorische Reaktion des Körpers auf einen äußeren Reiz. Ein solcher Reiz kann beispielsweise eine Infektion, Verletzung oder Operation sein, doch auch Krankheitsbilder wie eine akute Pankreatitis oder akute Organischämien können auslösende Faktoren sein (Brunkhorst et al., 2020). Folge der generalisierten Entzündungsreaktion können Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS) sein (Singer et al., 2016).

Kennzeichen des SIRS ist eine auf einen Reiz dysregulierte Immunreaktion, welche Zytokin-vermittelt (u. a. $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6) sowie durch die Aktivierung des Komplementsystems eine endotheliale Dysfunktion mit gesteigerter Gefäßpermeabilität, Vasodilatation und Aktivierung des Gerinnungssystems verursacht. Das hieraus resultierende „Kapillarleck“ bedingt einen relativen intravasalen Volumenmangel, während extravasal im Interstitium Ödeme bzw. Flüssigkeitsansammlungen wie Pleuraergüsse oder Aszites entstehen (Rittirsch et al., 2008, Suerbaum et al., 2016a).

Gleichzeitig kann es neben der überschießenden proinflammatorischen Reaktion auch zu einer inadäquaten antiinflammatorischen Gegenreaktion kommen. Vor diesem Hintergrund halten einige Autoren die möglichen resultierenden Organdysfunktionen der systemischen Auswirkungen nicht ausschließlich für eine Folge rein proinflammatorischer Prozesse, sondern für eine Fehlregulation der pro- und antiinflammatorischen Mechanismen (Hotchkiss und Karl, 2003; Yin et al., 2021). Analog zum Begriff des SIRS wird die (überschießende) antiinflammatorische Gegenregulation als Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) bezeichnet und eine Dysbalance mit sowohl Phasen überschießender proinflammatorischer als auch antiinflammatorischer Mechanismen unter dem Begriff Mixed Antagonistic Response Syndrome (MARS) zusammengefasst (Sikora et al., 2023). Kommt es zu einer überschießenden oder dauerhaften antiinflammatorischen Gegenregulation im Sinne eines CARS, ist der Patient häufig immunsupprimiert und damit hochgradig für potenziell tödliche nosokomiale Sekundärinfektionen gefährdet (Kumpf und Schumann, 2010; Sikora et al., 2023).

Folgeerscheinungen einer generalisierten Inflammationsreaktion können größere Volumenverschiebungen mit potenzieller hämodynamischer Instabilität sein. Um diesen

Effekten entgegenzuwirken und den Patienten zu stabilisieren, erfolgt neben einer differenzierten Katecholamintherapie die Gabe von meist größeren Mengen intravenösen Volumens. Der überwiegende Anteil der infundierten Volumentherapie verteilt sich jedoch aufgrund des inflammationsbedingten kapillaren Lecks im Interstitium. Die beschriebenen komplexen Folgen einer Volumenüberladung mit für viele Organsysteme bereits untersuchten, zum Teil schwerwiegenden (postoperativen) Komplikationen zeigen, dass das Volumenmanagement insbesondere bei intensivstationären Patienten großer Aufmerksamkeit bedarf.

1.5 Delir

1.5.1 Definition des Delirs

Das Delir ist eine der ältesten beschriebenen psychiatrischen Symptomkomplexe. Eine erste schriftliche Erwähnung des Wortes „Delirium“ ist auf das erste Jahrhundert nach Christus datiert: der römische Enzyklopädist Aulus Cornelius Celsus verwendet den Begriff in seinem Werk „De Medicina“, um die Verwirrtheitszustände bei Patienten mit Fieber zu beschreiben (Celsus, 2015). Analog zu anderen Organschäden bezeichnen einige Autoren das Delir auch als „akutes Hirn-Versagen“ (Berrios, 1981; Inouye et al., 2014b).

In der elften Revision der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Eleventh Revision, ICD-11) wird das Delir als „Störung der Aufmerksamkeit, Orientierung und des Bewusstseins“ charakterisiert, welche sich typischerweise akut mit Zeichen einer „deutlichen Verwirrtheit oder globalen neurokognitiven Beeinträchtigung“ mit im Verlauf fluktuierender Symptomatik präsentiert (International Classification of Diseases 11th Revision, 2022). Dies umfasst neben kognitiven Beeinträchtigungen wie Gedächtnis- und Wahrnehmungsstörungen insbesondere auch eine Störung der Psychomotorik, des Affekts sowie des Schlaf-Wach-Rhythmus.

Die fünfte Edition des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-V) definiert fünf Kriterien zur Diagnosestellung eines Delirs:

1. Eine Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins
2. Akuter Beginn der Symptomatik (innerhalb von Stunden bis Tagen) mit fluktuierendem Verlauf
3. Beeinträchtigung kognitiver Funktionen wie Störungen des Gedächtnisses, des Sprachgebrauchs, der Wahrnehmung oder Desorientiertheit
4. Die Symptomatik kann nicht durch eine andere bereits vorbestehende neurokognitive Störung (z. B. Formen der Demenz) erklärt werden
5. In Zusammenschau der medizinischen Befunde ist die Symptomatik wahrscheinlich die direkte körperliche Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors, einer Substanzintoxikation oder eines Substanzenzugs oder durch multiple Faktoren verursacht (Falkai et al., 2018).

Die Ausprägung eines Delirs kann sehr unterschiedlich sein. Das Spektrum reicht von der häufig klinisch unterdiagnostizierten hypoaktiven Form mit herabgesetzter psychomotorischer Aktivität, die die Patienten lethargisch, teilnahmslos und antriebsarm wirken lässt, bis hin zur hyperaktiven Form mit starker Agitiertheit, Affektlabilität, Halluzinationen und wahnhafter Wahrnehmung, wobei eine Mischform am häufigsten beobachtet wird (Falkai et al., 2018; Peterson et al., 2006). Durch das Delir sind Patienten vermehrt für diverse Komplikationen gefährdet, beispielhaft seien eine Aspiration, die Entwicklung von Druckulcera oder einer Lungenarterienembolie sowie eine Mangelernährung genannt (Fong et al., 2009). Insbesondere die hyperaktive Form birgt für Patienten nach einer Herzoperation großes Potenzial einer Eigengefährdung durch Stürze oder die Entfernung von Kathetern, Wunddrainagen oder temporärer Herzschrittmacherdrähte mit daraus resultierenden möglichen Komplikationen.

1.5.2 Pathophysiologie

Die Pathogenese des postoperativen Delirs ist komplex und multifaktoriell und bis heute nicht vollständig verstanden, sodass sich in der Literatur verschiedene pathophysiologische Modelle finden lassen.

Ein möglicher Erklärungsansatz ist eine Störung bzw. Dysbalance von Neurotransmittern. Dabei liegt der Fokus auf den Neurotransmittern Acetylcholin, Dopamin, Serotonin und Noradrenalin (Cascella et al., 2018; Zaal und Slooter, 2012). Als weitere mögliche Neurotransmitter mit Einfluss auf die Delirentwicklung werden γ -Aminobuttersäure (γ -aminobutyric acid, GABA), Glutamat und Melatonin aufgeführt, allerdings zeigt sich hier eine insgesamt unzureichende Studienlage, sodass keine verlässlichen Aussagen getroffen werden können (Inouye, 2006; Zaal und Slooter, 2012).

Acetylcholin ist ein Neurotransmitter, der an Prozessen wie Aufmerksamkeit, Konzentration sowie Lern- und Merkfähigkeit beteiligt ist. All diese Funktionen und Fähigkeiten können beim Delir beeinträchtigt sein, weshalb ein Acetylcholin-Mangel als möglicher delirogener Faktor angesehen wird. Dies wird theoretisch durch Studien unterstützt, in denen die Medikation mit anticholinerg wirksamen Pharmaka ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs war (Inouye, 2006; Zaal und Slooter, 2012). Ein möglicher Grund für einen Acetylcholin-Mangel könnte eine (generalisierte) Entzündungsreaktion beispielsweise im Rahmen einer Operation sein, da es Hinweise gibt, dass Zytokine die cholinerge Aktivität negativ beeinflussen können (Cerejeira et al., 2012). Ein Überangebot von Dopamin und Serotonin wird ebenfalls mit einem gehäuften Auftreten eines Delirs in Verbindung gesetzt (Inouye, 2006; Zaal und Slooter, 2012).

Als Reaktion auf bestimmte Stimuli wie beispielsweise ein chirurgisches Trauma werden Zellen des zerebralen Immunsystems aktiviert. Hierzu zählen Mikroglia, Astrozyten und Makrophagen, welche in der Folge selbst zum einen weitere proinflammatorische Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$ und $\text{INF-}\gamma$ und zum anderen zum Teil toxisch wirkende Mediatoren wie NO oder Superoxide sezernieren (Cascella et al., 2018; MacLulich et al., 2013). Vasunilashorn et al. konnten zeigen, dass im peripheren Blut von Patienten mit Delir die Konzentration proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β , IL-6 und IL-8 signifikant höher war

als in der Kontrollgruppe (Vasunilashorn et al., 2015). Diese neuroinflammatorische Reaktion verursacht eine Endothelzellaktivierung, welche die Zelladhäsion verändert und damit die Funktion der Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigt (Inouye, 2006). Die veränderten Adhäsionseigenschaften führen zur erhöhten Endothelpermeabilität, welche eine Leukozytendiapedese in das zentrale Nervensystem (ZNS) begünstigt. Gleichzeitig erscheinen die synaptischen Transmissionsfähigkeiten und die neuronale Erregbarkeit beeinträchtigt (Maldonado, 2018). Zudem wird die Mikrozirkulation gestört und die Diffusionsstrecke für Sauerstoff wird verlängert (Maldonado, 2018). Als Hinweis auf eine gestörte Blut-Hirn-Schranken-Funktion konnten bei Patienten mit Delir erhöhte Konzentrationen von S100B, ein Astrozyten-spezifisches Protein und etablierter Neuromarker für zerebrale Schädigungen, gefunden werden (Vasunilashorn et al., 2023; Zeevi et al., 2010). Einige Studien deuten darauf hin, dass die inflammatorische Aktivität der Mikroglia bei geriatrischen Patienten allgemein erhöht ist, was eine mögliche Erklärung für die Vulnerabilität älterer Patienten für die Entwicklung eines Delirs darstellen könnte (Casella et al., 2018).

Zytokine können darüber hinaus auch die Hypothalamus-Hypophysen-Achse aktivieren. Die Hypothalamus-Hypophysen-Achse bedingt als Stressreaktion auf Reize wie Krankheit oder (chirurgisches) Trauma eine vermehrte Sekretion von Glukokortikoiden. Erhöhte Glukokortikoidspiegel konnten bereits für andere, insbesondere neurodegenerative Erkrankungen als Korrelat für die Entwicklung kognitiver Defizite nachgewiesen werden (MacLulich et al., 2013). Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch proinflammatorische Zytokine stellt eine Verbindung zwischen Inflammation und Stressreaktion dar, sodass beide delirogenen Prozesse sich gegenseitig verstärken bzw. begünstigen können (Casella et al., 2018). Mögliche weitere Erklärungsansätze für die negativen Auswirkungen erhöhter Glukokortikoidspiegel sind ein verminderter Glukosetransport in Neurone mit entsprechenden metabolischen Störungen und die Verstärkung der Wirkung neurotoxischer Produkte wie radikalen Sauerstoffspezies oder auch neurotoxisch wirkender Medikamente (Maldonado, 2018).

Aufgrund des heterogenen Patientenkollektivs mit unterschiedlichen Vorerkrankungen und Risikofaktoren geht man davon aus, dass das postoperative Delir nicht durch einen einzelnen Faktor, sondern durch das Zusammenwirken mehrerer pathophysiologischer

Prozesse bedingt wird (Cascella et al., 2018; Inouye, 2006; Neufeld und Thomas, 2013). Ein Zusammenspiel aus gesteigertem Inflammationsgeschehen mit entsprechender immunologischer und hormoneller Reaktion vor dem Hintergrund einer Stresssituation wie beispielsweise einer Operation gilt aktuell als wahrscheinlichste Pathogenese des Delirs (Cascella et al., 2018).

1.5.3 Risikofaktoren

Das Auftreten eines Delirs kann durch verschiedene Risikofaktoren begünstigt werden. Inouye et al. unterscheiden in ihrem im Jahr 2014 in The Lancet erschienenen Review „Delirium in elderly people“ zwischen prädisponierenden und präzipitierenden Risikofaktoren. Hiernach zählen zu den prädisponierenden Risikofaktoren allgemein neben höherem Lebensalter (älter als 70 Jahre) eine bereits bestehende Demenz oder Depression, sensomotorische Defizite, eine schwere Allgemeinerkrankung und Alkoholmissbrauch; bei Patienten nach herzchirurgischem Eingriff stehen insbesondere eine bereits präoperativ bestehende kognitive Einschränkung, Depression und ein in der Vorgeschichte stattgehabter Schlaganfall im Vordergrund (Inouye et al., 2014b). Als präzipitierende Risikofaktoren nennen Inouye et al. den Gebrauch von psychoaktiven Medikamenten, Polypharmazie, das Vorhandensein von Kathetern sowie eine körperliche Fixierung der Patienten. Insbesondere Pharmaka mit einer hohen anticholinergen Wirkung wie trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin), H₁-Antihistaminika der ersten Generation (z. B. Diphenhydramin, Dimenhydrinat) und typische Antipsychotika (z. B. Promethazin) stellen ein besonders hohes Risiko dar (Han et al., 2010). Auch der Einsatz von Benzodiazepinen bedingt ein erhöhtes Delir-Risiko. Ausnahme ist hier das Alkohol-Entzugsdelir, bei welchem Benzodiazepine fester Bestandteil der Therapie sind (Han et al., 2010).

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in den Metaanalysen von Greaves et al. (2020) und Chen et al. (2021) sowie in systematischen Reviews von Koster et al. (2011) und Gosselt et al. (2015) in Bezug auf das Delir-Risiko herzchirurgischer Patienten: alle Arbeiten unterstreichen eine bereits präoperativ bestehende kognitive Beeinträchtigung als bedeutenden prädisponierenden Risikofaktor. Darüber hinaus werden die zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK) (Chen et al., 2021; Gosselt et al., 2015) und eine

prä- oder postoperative Arrhythmia Absoluta (Gosselt et al., 2015; Greaves et al., 2020; Koster et al., 2011) als weitere Risikofaktoren beschrieben. Die Dauer der intra- bzw. postoperativen Beatmungszeit wird als weiterer relevanter präzipitierender Risikofaktor hervorgehoben (Chen et al., 2021; Greaves et al., 2020; Koster et al., 2011).

1.5.4 Prävention und Therapie

Eine interdisziplinäre Expertengruppe der Amerikanischen Geriatrie-Gesellschaft hat im Jahr 2015 basierend auf einer systematischen Analyse bestehender Literatur eine Leitlinie für den Umgang mit dem postoperativen Delir bei älteren Patienten veröffentlicht. In dieser Leitlinie wird zum einen zwischen Prävention und Therapie, zum anderen zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen unterschieden. Unter Abwägung der Nutzen-Risiko-Bewertung sowie Evidenz wurden insgesamt acht starke und drei schwache Empfehlungen zur Delir-Prävention und Therapie ausgesprochen (The American Geriatrics Society, 2015).

Eine starke Empfehlung wurde im Bereich der nichtmedikamentösen Präventionsstrategien für die regelmäßige Schulung medizinischen Personals zur frühzeitigen Identifikation gefährdeter Patienten durch Erkennen von Risikofaktoren und Anwendung von Screening-Methoden ausgesprochen. Darüber hinaus sei ein interdisziplinäres Team mit einem Konzept aus verschiedenen Interventionsmaßnahmen notwendig, wofür ebenfalls eine starke Empfehlung ausgesprochen wurde. Zu diesen möglichen Interventionen gehörten Maßnahmen zur Reorientierung, Schlafförderung, frühzeitigen Mobilisation, die Berücksichtigung von Seh- oder Hörbeeinträchtigungen, ein guter Ernährungszustand und Flüssigkeitshaushalt, suffizientes Schmerzmanagement, eine Überprüfung der Medikation, eine adäquate Oxygenierung, sowie die Prävention einer Obstipation (The American Geriatrics Society, 2015).

Die gleichen Maßnahmen werden auch als nichtmedikamentöse therapeutische Maßnahmen bei bereits bestehendem Delir empfohlen, wenngleich die Expertengruppe hierfür in Anbetracht der Evidenz-Lage nur eine schwache Empfehlung aussprechen kann. Eindeutig empfohlen wird jedoch bei bereits bestehendem Delir eine Suche nach möglichen Auslösern sowie, sofern möglich, eine Behandlung der auslösenden Faktoren.

Eine eindeutige Evidenz für oder gegen die Betreuung von Patienten mit postoperativem Delir auf einer eigens auf Delir spezialisierten Station fand sich nicht.

Bezüglich medikamentös-präventiver Maßnahmen werden starke Empfehlungen für eine adäquate Schmerzbehandlung, vorzugsweise mit Nicht-Opioid-Analgetika, sowie die Vermeidung delirogener Medikamente ausgesprochen. Zu den delirogenen Medikamenten gehörten Benzodiazepine, Medikamente mit anticholinergem Wirkung wie beispielsweise Spasmolytika, typische Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Sedativa, H₂-Antihistaminika, Hypnotika, sowie Pethidin (The American Geriatrics Society, 2015). Zudem wird von einer Anwendung bzw. Neuverordnung von Cholinesterase-Inhibitoren zur Prävention oder Therapie eines Delirs eindeutig abgeraten. Von der Anwendung von Benzodiazepinen als Erstlinien-Therapie bei Agitiertheit wird ebenfalls eindeutig abgeraten, ebenso von der Anwendung von sowohl Benzodiazepinen als auch Antipsychotika beim hypoaktiven Delir. Lediglich für stark agitierte Patienten mit einer bestehenden Eigen- oder Fremdgefährdung sprechen die Autoren eine schwache Empfehlung zur Anwendung von Antipsychotika (beispielsweise Haloperidol, Risperidon, Olanzapin, Quetiapin) in der niedrigstmöglichen Dosis mit einer so kurz wie möglich gehaltenen Anwendungszeit aus. Für eine eindeutige Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Antipsychotika als reine Delir-Prophylaxe fehlte eine ausreichende Evidenz (The American Geriatrics Society, 2015).

Darüber hinaus konnte eine schwache Empfehlung für die Durchführung einer perioperativen Regionalanästhesie zur Optimierung der Schmerztherapie ausgesprochen werden. Für eine intraoperative Anpassung der Narkose-Tiefe mithilfe eines kontinuierlichen Elektroenzephalogramm-(EEG)-Monitorings gab es hingegen nicht genügend Evidenz, sodass eine EEG-gesteuerte Reduktion der Narkosetiefe vor dem Hintergrund der Gefahr einer möglichen Patientengefährdung nicht empfohlen wird.

1.5.5 Langzeitfolgen

Patienten, die im Rahmen einer Erkrankung oder einer Operation ein Delir entwickelt haben, können langfristige Folgeschäden davontragen. Dies betrifft nicht nur

persistierende kognitive Einschränkungen, sondern auch eine erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Fiest et al. untersuchten in einer multizentrischen Kohortenstudie knapp 6.000 Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt wurden und verglichen verschiedene Endpunkte von Patienten mit und ohne Delir. Sie stellten fest, dass nicht nur die 30-Tage-Mortalität nach Entlassung von Patienten mit Delir höher war, sondern auch die Mortalität bis zum Endpunkt des Follow-Ups zweieinhalb Jahre nach der Entlassung erhöht blieb (Fiest et al., 2021). Darüber hinaus zeigten die Patienten mit Delir höhere Raten an Wiedervorstellungen in der Notfallaufnahme und Rehospitalisierungen.

Persistierende kognitive Einschränkungen nach einem Delir wurden in diversen Studien nachgewiesen und stellen ein weiteres, häufig unterschätztes Problem dar (Davis et al., 2012; Fong et al., 2009; Goldberg et al., 2020; Inouye, 2006). Dabei scheint es keine signifikanten Unterschiede zwischen chirurgischen und internistischen Patienten zu geben (Goldberg et al., 2020). Gedächtnisstörungen, Einschränkungen der Steuerungsfähigkeit und Aufmerksamkeit sowie eine verringerte Verarbeitungsgeschwindigkeit wurden häufig beobachtet und konnten durch erniedrigte Scores in kognitiven Screening-Verfahren wie dem Mini-Mental-State-Test (MMSE) objektiviert werden (Fong et al., 2009).

Darüber hinaus ist das Delir stark mit der späteren Entwicklung einer Demenz assoziiert (Goldberg et al., 2020). Diese Assoziation ließ Diskussionen über Ursache und Folge aufkommen. Eine gängige Theorie ist, dass das Delir selbst kein Risikofaktor für kognitive Langzeitstörungen ist, sondern vielmehr bereits vorhandene, zunächst noch subklinische kognitive Einschränkungen demaskiert (Inouye, 2006). Eine Metaanalyse von Goldberg et al. untersuchte 24 Studien zu kognitiven Langzeiteinschränkungen nach einem Delir und konnte diese Theorie jedoch nicht stützen (Goldberg et al., 2020). In den Analysen zeigten sowohl in Fall-Kontroll-Gruppen mit zuvor kognitiv unauffälligen Patienten als auch in Fall-Kontroll-Gruppen mit bereits bestehenden kognitiven Einschränkungen wie einer Demenz die Patienten mit Delir stärkere kognitive Einbußen (Goldberg et al., 2020).

1.5.6 Delir in der Herzchirurgie

Das postoperative Delir ist ein nach herzchirurgischen Eingriffen häufig gesehenes Syndrom. In Metaanalysen variiert die Prävalenz sehr stark. Je nach in den untersuchten Studien verwendeter Screening-Methode beträgt die Prävalenz zwischen 4,1 und 54,9 % (Chen et al., 2021) bzw. 3 und 31 % (Gosselt et al., 2015). Bei konsequenter Anwendung standardisierter Screening-Methoden ist jedoch davon auszugehen, dass knapp ein Viertel (24 %) der Patienten nach CABG-Operation ein postoperatives Delir entwickeln (Greaves et al., 2019).

Patienten, die ein Delir entwickeln, erleiden eine höhere Morbidität und Mortalität als Patienten ohne Delir (Norkiene et al., 2007). Auch in Bezug auf die längerfristigen kognitiven Fähigkeiten konnten beispielsweise Greaves et al. zeigen, dass Patienten mit einem Delir nach einer CABG-Operation einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, sich kognitiv nicht mehr vollständig zu erholen und auch fünf Jahre nach der Operation noch an kognitiven Einschränkungen leiden (Greaves et al., 2019). Darüber hinaus verlängert ein postoperatives Delir den Krankenhausaufenthalt und ist damit mit einem höheren Verbrauch an Ressourcen und höheren Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (van Lieshout et al., 2022).

1.6 Hypothese und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

In der Herzchirurgie ist eine Volumenüberladung ein häufig gesehenes Problem, dessen Management komplex ist. Grund dafür sind die vielen perioperativen Faktoren wie die Invasivität des Eingriffs selbst, zum Teil lange Operationszeiten und der Einsatz der HLM. Diese scheint pathophysiologisch eine große Rolle für die Entwicklung eines SIRS zu spielen. SIRS und eine Volumenüberladung sind wiederum eng miteinander verknüpft und deren negative Folgeerscheinungen sind für viele Organsysteme gut untersucht. Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen postoperativem Delir und einer Volumenüberladung finden sich in der Literatur kaum. Vor diesem Hintergrund wurde die Hypothese herausgearbeitet, dass auch zerebrale Beeinträchtigungen, die sich klinisch als Delir darstellen, durch eine Volumenüberladung verursacht werden können.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische klinische Studie, um den Einfluss einer Positiv-Bilanzierung postoperativ nach einer aortokoronaren Bypass-Operation auf die Kognition zu untersuchen. Für die vorliegende Studie wurden ausschließlich Patienten untersucht, welche in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikum Bonn im Zeitraum von März 2017 bis Februar 2018 einen isolierten CABG-Eingriff erhalten haben. Im Untersuchungsjahr 2017 wurden deutschlandweit insgesamt 29.239 isolierte CABG-Eingriffe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (Beckmann et al., 2018).

Folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden definiert:

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Volljährigkeit	Präoperativ positives Delir-Screening
	Zusätzliche zu CABG weitere Eingriffe
	Präoperativ vorhandene mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung (ECMO, Impella®, IABP)
	Präoperative invasive Beatmung
	Inkonsistente Durchführung von CAM-ICU- und 4-AT-Test postoperativ
	Postoperative Intubation länger als 120 Stunden und folgende Tracheotomie
	Erfolgte Revisions-Operation
	Postoperativ Einsatz einer mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung

Insgesamt erfüllten zu Beginn 258 Patienten die Einschlusskriterien der Studie, von denen sieben Patienten ausgeschlossen wurden (fünf Patienten sind postoperativ auf der Intensivstation verstorben, zwei Patienten zeigten bereits präoperativ ein positives Delir-Screening). Schlussendlich konnten 251 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

2.2 Ethik

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn begutachtet und genehmigt (2022-353-BO) und wurde in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.3 Datensammlung

2.3.1 Präoperative Datensammlung

Der kognitive Status aller Patienten wurde präoperativ mit Hilfe des 4-AT-Tests evaluiert (Abb. 1). Der 4-AT-Test ist ein klinischer „Test zur Bewertung von Delir und kognitiver Einschränkung“ (MacLulich et al., 2011), in dem die Kognition mit Hilfe von vier Parametern eingeschätzt und anhand derer eine Punktzahl vergeben wird. Die vier Parameter setzen sich aus der Bewertung der Wachheit, Orientierung, Aufmerksamkeit sowie dem Vorhandensein einer fluktuierenden Symptomatik zusammen. Die Beurteilung der Wachheit unterteilt sich in eine normale Reaktion auf Ansprache bzw. eine nicht mehr als zehn Sekunden anhaltende Schläfrigkeit des Patienten nach Ansprache, was mit null Punkten bewertet wird, sowie eine deutlich davon abweichende Reaktion, welche mit vier Punkten bewertet wird. Die Einschätzung der Orientierung basiert auf der verkürzten Version des „Abbreviated Mental Test Score“ (AMTS), dem von Swain und Nightingale entwickelten AMT4 (Swain und Nightingale, 1997). Der AMT4 beinhaltet Fragen nach dem Alter des Patienten, dem Geburtsdatum, dem aktuellen Ort und dem aktuellen Kalenderjahr, wobei eine fehlerfreie korrekte Nennung aller Kriterien mit null Punkten, ein Fehler mit einem Punkt und zwei oder mehr Fehler mit zwei Punkten bewertet werden. Die Aufmerksamkeit wird anhand der Fähigkeit, die Monate eines Jahres rückwärts aufzählen zu können, bewertet, wobei die Nennung von mindestens sieben Monaten in korrekter Reihenfolge null Punkte und die Nennung von weniger als sieben Monate einen

Punkt nach sich zieht. Ist dieser Test nicht durchführbar, werden zwei Punkte vergeben. Eine fluktuierende Symptomatik wird im 4AT-Test als „Hinweis auf deutliche Änderung oder wechselnde Symptome bezüglich Aufmerksamkeit oder Wahrnehmung, (z.B. auch Halluzinationen) [sic] die innerhalb der zwei Wochen begannen und in den vergangenen 24 Stunden noch bestanden“ definiert (MacLullich et al., 2011). Sofern es einen solchen Hinweis gibt, werden vier Punkte vergeben. Für die Auswertung werden die Punkte aller vier Parameter zusammengezählt. Hat der Patient vier oder mehr Punkte, ist das Vorhandensein eines Delirs möglich. Eine Punktzahl zwischen eins und drei kann als mögliche kognitive Beeinträchtigung interpretiert werden, bei einer Punktzahl von null gilt ein Delir als unwahrscheinlich (MacLullich et al., 2011).



Test zur Bewertung von Delir und kognitiver Einschränkung

Patientenname:

Geburtsdatum:

Patientenetikett:

Datum:

Uhrzeit:

Untersucher:

Bitte
Ankreuzen

[1] Wachheit

Dieser Punkt soll auch bei schwer erweckbaren, schläfrigen oder agitierten/hyperaktiven Patienten angewendet werden. Beobachten Sie den Patienten. Wenn sie/er schläft, versuchen Sie sie/ihn durch Ansprache oder durch eine Berührung an der Schulter aufzuwecken. Fragen Sie etwa nach dem Namen und der Adresse, um die Beurteilung zu erleichtern.

Normale Reaktion (komplett aufmerksam, nicht agitiert).	0
Weniger als 10 Sekunden schläfrig, dann normal.	0
Deutlich unnormale Reaktion.	4

[2] Orientierung (4AMT)

Korrekte Nennung von Alter, Geburtsdatum, aktuellem Ort (Name der Klinik, des Gebäudes), aktuellem Kalenderjahr.

Fehlerfrei.	0
1 Fehler.	1
2 oder mehr Fehler.	2

[3] Aufmerksamkeit

Fordern Sie den Patienten auf: „Nennen Sie mir die Monate eines Jahres rückwärts, beginnend mit Dezember.“ Zum Verständnis der Aufgabe ist als Hilfestellung die Frage „Welcher Monat kommt vor dem Dezember?“, etc., erlaubt.

Nennung von sieben oder mehr Monaten in korrekter Reihe.	0
Beginnt, erreicht aber nicht sieben Monate, keine Compliance.	1
Nicht durchführbar (sediert/fehlende Wachheit, Unwohlsein).	2

[4] Fluktuierende Symptomatik

Hinweis auf deutliche Änderung oder wechselnde Symptome bezüglich Aufmerksamkeit oder Wahrnehmung, (z.B. auch Halluzinationen) die innerhalb der zwei Wochen begannen und in den vergangenen 24 Stunden noch bestanden.

Nein.	0
Ja.	4

4 oder mehr Punkte: Delir möglich
+/- kognitive Beeinträchtigung
1-3: mögliche kognitive Beeinträchtigung
0: Delir oder schwere kognitive Beeinträchtigung
unwahrscheinlich, aber möglich, wenn [4] unvollständig

4AT SCORE

Durchführungsregeln

Der 4AT-Test ist ein Screening zur schnellen Ersteinschätzung von Delir und kognitiver Einschränkung. Ein Wert von 4 oder mehr ist ein Hinweis auf Delir, erlaubt aber keine Diagnose. Eine genauere Untersuchung des geistigen Zustands kann nötig sein, um eine Diagnose zu stellen. Ein Wert von 1–3 spricht für eine kognitive Einschränkung, hier sollte eine detailliertere kognitive Testung und Anamneseerhebung erfolgen. Ein Wert von 0 kann nicht sicher ein Delir oder Demenz ausschließen: Abhängig vom klinischen Befund kann eine detaillierte Untersuchung notwendig sein. Die Punkte [1]–[3] sind ausschließlich bezogen auf die Beobachtung des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung. Punkt [4] erfordert Informationen aus anderen Quellen, z.B. der Anamnese, anderem medizinischen Personal, das den Patienten kennt (Pflegerkraft), Arztbriefe, Verlaufsdokumentationen, häusliche Pflegekräfte. Der Untersuchende sollte bei der Untersuchung und der Beurteilung der Ergebnisse auf Kommunikationsbarrieren achten (Hörbeeinträchtigung, Dysphasie, fehlende Sprachkenntnisse). **Aufmerksamkeit:** Bei einer Veränderung der Aufmerksamkeit im Kontext eines Krankenhausaufenthaltes handelt es sich sehr wahrscheinlich um ein Delir. Wenn der Patient eine deutlich veränderte Aufmerksamkeit während der Untersuchung aufweist, wird bei diesem Punkt der Wert 4 vergeben. Der Wert **Orientierung** [3] entspricht dem AMT4 (Abbreviated Mental Test - 4) und kann dem AMT10 entnommen werden, wenn dieser unmittelbar zuvor durchgeführt wurde. **Akute Veränderungen oder fluktuierender Verlauf:** Bei Einzelformen von Demenz kann es zu Veränderungen der Aufmerksamkeit kommen, ohne dass ein Delir vorliegen muss. Ausgeprägte fluktuierende Symptome sind aber bezeichnend für ein Delir. Um Halluzinationen oder wahnhaftige Gedanken zu eruieren, fragen Sie den Patienten z.B. „Beunruhigt Sie irgendetwas hier?“, „Haben Sie Angst vor irgendwem oder irgendetwas?“ „Haben Sie irgendetwas Seltsames gesehen oder gehört?“

© 2015 T. Saller für die deutsche Fassung, basierend auf MacLulich, Ryan, Cash 2011–2014

Abb. 1: 4AT Test zur Bewertung von Delir und kognitiver Einschränkung. ©Saller für die deutsche Fassung, basierend auf MacLulich et al, 2015.

Die weitere präoperative Diagnostik umfasste die standardmäßig bei stationärer Aufnahme durchgeführten Untersuchungen und Vorbereitungen. Hierzu zählten neben der körperlichen Untersuchung sowie der Dokumentation von Anamnese und Vorerkrankungen eine Elektrokardiogramm-(EKG)-Durchführung sowie eine Blutentnahme zur Erfassung eines aktuellen Blutbilds, kardialer Enzymmarker, der Nieren- sowie Leberfunktion, des Elektrolythaushalts und der Blutgerinnung. Darüber hinaus erhielten alle Patienten weitere spezifische Funktionsdiagnostik. Hierzu zählten die farbkodierte Duplex-Sonografie (FKDS) der Karotiden zum präoperativen Ausschluss hämodynamisch relevanter Stenosen, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, ein Lungenfunktionstest sowie eine transthorakale beziehungsweise bei Bedarf eine transösophageale Echokardiografie zur Dokumentation der präoperativen linksventrikulären Pumpfunktion sowie zum Ausschluss weiterer behandlungsbedürftiger kardialer Pathologien. Eine vorangegangene Koronarangiografie war zur genauen Operationsplanung ebenfalls erforderlich.

2.3.2 Intraoperative Datensammlung

Die Dokumentation der Flüssigkeitsbilanzierung erfolgte während der Operation sowohl manuell als auch digital. Die Flüssigkeitsbilanz der HLM wurde durch den verantwortlichen Kardiotechniker handschriftlich dokumentiert. Über ein Patient Data Management System (PDMS) wurde die Flüssigkeitsbilanz während der Operation und postoperativ auf der herzchirurgischen Intensivstation von den betreuenden Anästhesisten digital erfasst. Perioperativ wurden das Volumen an kristalloider und kolloidaler Flüssigkeit sowie der über Spritzenpumpen applizierten Medikamente, das Volumen der Kardioplegie-Lösung, aus der HLM zurückgeführtes Blut, sowie ggf. Erythrozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma und Thrombozytenkonzentrate als Einfuhr mit dem Urinvolumen und Restblut aus der HLM nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation als Ausfuhr verrechnet.

Neben engmaschigen Blutgasanalysen sowie einem kontinuierlichen hämodynamischen Monitoring wurde die Zeit des kardialen Bypasses und die Beatmungszeit dokumentiert. Eine Near Infrared Spectroscopy (NIRS) wurde bei Hochrisikopatienten durchgeführt.

2.3.3 Postoperative Datensammlung

Postoperativ wurden die Patienten auf der herzchirurgischen Intensivstation weiterbetreut. Während der intensivmedizinischen Behandlung erfolgte alle drei Stunden eine BGA, des Weiteren wurde eine laborchemische Kontrolle von Blutbild, Gerinnungsparametern, C-reaktivem Protein (CRP), Troponin, Kreatinkinase (Creatinkinase, CK), Kreatinkinase-MB (Creatinkinase vom Muscle-Brain type, CK-MB) und Retentionsparametern alle sechs bis acht Stunden durchgeführt. Die Flüssigkeitsbilanz wurde stündlich im PDMS dokumentiert und eine tägliche Gesamtbilanz berechnet. Zu den perioperativen Einfuhr-Parametern kamen die orale Flüssigkeitsaufnahme sowie ggf. weitere medikamentöse Infusionstherapien, zu den Ausfuhr-Parametern das Urinvolumen sowie das Volumen des Wundsekrets aus den Thoraxdrainagen hinzu.

Die tägliche Gesamtbilanz wurde als Differenz der täglichen Gesamteinfuhr und Gesamtausfuhr berechnet, die kumulative Gesamtbilanz wurde als Summe aller täglichen Gesamtbilanzen bis zur ersten Negativbilanz definiert. Kriterien der klinisch relevanten Volumenüberladung folgten der intensivmedizinisch etablierten Praxis (Claire-Del Granado und Mehta, 2016), eine im Röntgen-Thorax-Bild sichtbare pulmonalvenöse Stauung oder einen echokardiografischen Nachweis einer Volumenüberladung des linken Ventrikels sowie periphere Ödembildung festzustellen. Des Weiteren wurde der prozentuale Anteil der kumulativen Gesamtbilanz am Körpergewicht berechnet. Die maximale positive Flüssigkeitsbilanz wurde als die höchste Tages-Gesamtbilanz definiert, die für einen Patienten bis zur ersten Negativbilanz dokumentiert war. Der Zeitraum bis zur ersten Negativbilanz variierte um ein bis fünf Tage.

Anhand der kumulativen maximalen Gesamtbilanz wurde die Kohorte in vier Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit einer kumulativen maximalen Gesamtbilanz von 0 bis 3 Litern
- Patienten mit einer kumulativen maximalen Gesamtbilanz von 3 bis 5 Litern
- Patienten mit einer kumulativen maximalen Gesamtbilanz von 5 bis 10 Litern
- Patienten mit einer kumulativen maximalen Gesamtbilanz von über 10 Litern.

Die Einteilung erfolgte auf Basis einer klinischen Beobachtung der Patienten. Patienten mit einer maximalen Gesamtbilanz von 0 bis 3 Litern konnten diese Volumenakkumulation gut kompensieren, wohingegen Patienten mit einer maximalen Gesamtbilanz von über 5 Litern häufig Zeichen einer klinisch relevanten Volumenüberladung mit konsekutiver Häufung von Komplikationen und längerer Verweildauer auf der Intensivstation zeigten.

2.4 Delir-Diagnostik

Auf der Intensivstation wurde die Delir-Diagnostik mit Hilfe der „Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit“ (CAM-ICU) täglich für bis zu sieben Tage angewandt, sobald der Patient ansprechbar und frei vom Einfluss einer sedierenden Medikation war. Die CAM-ICU ist ein vierstufiges Testverfahren, welches anhand der diagnostischen Kriterien der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Auflage (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV), zur Feststellung eines Delirs bei Intensivpatienten entwickelt wurde (Ely et al., 2001). 2014 erfolgte mit kleinen Änderungen die Validierung des CAM-ICU in Bezug auf die Delir-Kriterien des DSM-V (Chanques et al., 2018).

Die CAM-ICU ermöglicht die Evaluation jedes ansprechbaren Patienten, insbesondere auch maschinell beatmeter Patienten, welche keine verbale Kommunikationsmöglichkeit haben (Abb. 2).

Die Ansprechbarkeit des Patienten wird unter Zuhilfenahme der Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) quantifiziert. Die RASS quantifiziert die Sedierungstiefe bzw. den Erregungszustand des Patienten in einer Skala von minus fünf bis plus vier (Sessler et al., 2002). Dabei drückt ein Wert von minus fünf die Nicht-Erweckbarkeit des Patienten trotz Ansprache und Berührung aus, ein Wert von null entspricht dem Ideal-Zustand, einem wachen und ruhigen Patienten. Ist der Patient agitiert und sein Verhalten eigen- oder fremdgefährdend, wird sein Zustand in der RASS mit plus vier gewertet. Für die vier Stufen der CAM-ICU ist ein RASS-Wert von mindestens minus drei, einer mäßigen Sedierung mit Reaktion und Befolgung von Anweisungen nach Ansprache notwendig. In der ersten Stufe erfolgt die Evaluation des psychischen Status. Sofern der Patient im Vergleich zu seinem präoperativen Verhalten psychische Veränderungen mit akutem

Beginn oder schwankende Veränderungen seines Verhaltens im Laufe von 24 Stunden zeigt, ist ein Delir-Kriterium gemäß DSM-V erfüllt. Zeigen sich in der ersten Stufe keine Auffälligkeiten, liegt kein Delir vor und die weiteren Stufen der CAM-ICU werden nicht durchlaufen.

Die zweite Stufe untersucht das Vorliegen einer Aufmerksamkeitsstörung. Hierzu wird dem Patienten entweder das Wort „Ananasbaum“ oder das Wort „Casablanca“ buchstabiert und der Patient wird aufgefordert, bei jedem Buchstaben „A“ die Hand des Untersuchers zu drücken. Drückt der Patient bei anderen Buchstaben als „A“ die Hand des Untersuchers, gilt dies als Fehler. Ein fehlender Händedruck nach der Nennung des Buchstaben „A“ gilt ebenfalls als Fehler. Bei drei oder mehr Fehlern wird das DSM-V-Kriterium der Aufmerksamkeitsstörung als erfüllt angesehen. Macht der Patient weniger als drei Fehler, ist ein Delir unwahrscheinlich und die CAM-ICU wird beendet.

Das DSM-V-Kriterium der Bewusstseinsveränderung wird in der dritten Stufe evaluiert. Hierzu wird erneut die RASS hinzugezogen. Sofern der RASS-Wert nicht null beträgt, der Patient entsprechend nicht aufmerksam und ruhig ist, ist das Kriterium der Bewusstseinsveränderung erfüllt. An dieser Stelle kann die Diagnose eines Delirs gestellt werden, da der Patient drei der DSM-V-Kriterien (akuter bzw. fluktuierender Verlauf, Aufmerksamkeitsstörung, Bewusstseinsveränderung) erfüllt.

Eine vierte Stufe wird durchlaufen, wenn der Patient einen RASS-Wert von null aufweist. Das DSM-V-Kriterium der Beeinträchtigung kognitiver Funktionen wird anhand vier Fragen sowie einer Handlungsaufforderung überprüft. Die Fragen lassen sich sowohl verbal mit „Ja“ oder „Nein“ als auch nonverbal durch Kopfnicken oder Kopfschütteln beantworten, weshalb sie auch bei intubierten Patienten anwendbar sind. Als Fehler gelten eine Falschantwort bzw. das falsche Befolgen oder ein Nichtbefolgen der Handlungsaufforderung. Macht der Patient zwei oder mehr Fehler, gilt das Kriterium der Beeinträchtigung kognitiver Funktionen als erfüllt und es kann die Diagnose eines Delirs gestellt werden, da der Patient nun ebenfalls drei der DSM-V-Kriterien (akuter bzw. fluktuierender Verlauf, Aufmerksamkeitsstörung, Beeinträchtigung kognitiver Funktionen) erfüllt.

Confusion Assessment Method für Intensivstation CAM-ICU

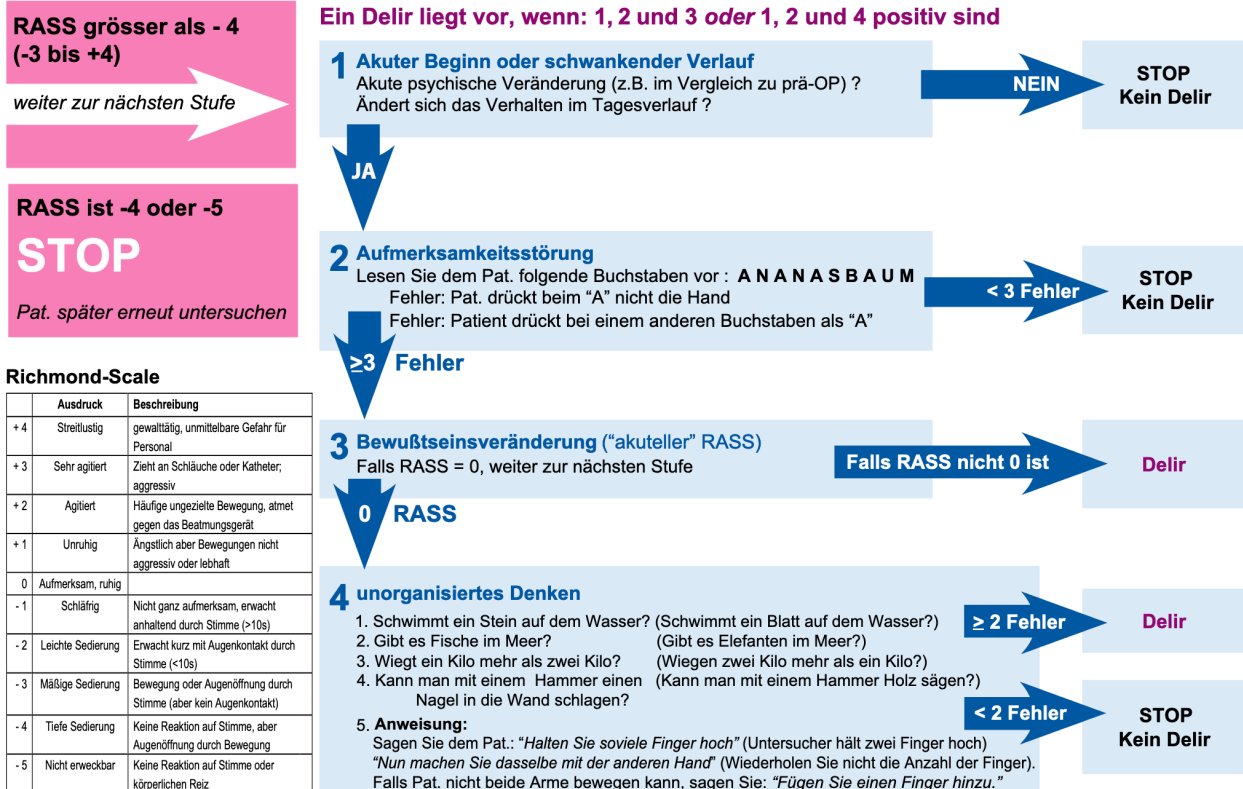


Abb. 2: Flowchart für die Diagnostik eines Delirs mit Hilfe des CAM-ICU. ©Ely und Günther 2023, www.icudelirium.org.

Auf der Intermediate-Care-Station wurde der schon präoperativ eingesetzte 4AT-Test zur Delir-Diagnostik eingesetzt.

2.4.1 Definition des Delirs für die Studie

Für die vorliegenden Studie galt ein Delir dann als nachgewiesen, wenn entweder die CAM-ICU oder der 4AT-Test ein positives Ergebnis zeigte und das Delir medikamentös behandlungsbedürftig war. Die medikamentöse Therapie wurde unter kontinuierlicher EKG- sowie hämodynamischer Überwachung durchgeführt. Eingesetzt wurden die Antipsychotika Haloperidol (2,5 bis 5 mg als Kurzinfusion, mit einer maximalen Tagesdosis von 15 mg) und Risperidon (0,5 bis 1 mg per os, mit einer maximalen

Tagesdosis von 4 mg), sowie das Sympatholytikum Clonidin (15 bis maximal 90 µg/h als kontinuierliche Infusion über eine Spritzenpumpe).

2.5 Statistik

Die klinischen Daten aus dem klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS) wurden anonymisiert manuell in einer Microsoft Excel-Tabelle (Microsoft Excel 2016, Microsoft Corporation, Richmond, Virginia, USA) erfasst. Vor jeder statistischen Auswertung prüften wir, ob die Werte normal verteilt sind. Dazu verwendeten wir den Shapiro-Wilk-Test und zusätzlich eine visuelle Beurteilung mit Histogrammen und Q-Q-Plots. Wenn die Werte nicht normal verteilt waren, berichten wir sie als Median mit Interquartilsabstand. Wenn die Werte normal verteilt waren, berichten wir Mittelwert und Standardabweichung. Bei nicht normalverteilten Daten nutzten wir den Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test. Bei normalverteilten Daten nutzten wir den t-Test. Mittels Exakter Test nach Fisher erfolgte die Berechnung der Verteilung nicht-numerischer Parameter in die beiden Gruppen. Zur bivariaten Analyse wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Ein zweiseitiger p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Zur Berechnung und Visualisierung wurde die Software Stata (Version 14.2, StatCorp LLC, Texas, USA) sowie die Software R (Version 3.5.5, The R Project for Statistical Computing) verwendet. In den Abbildungen werden kontinuierliche Daten als Boxplots gezeigt, die Median, Interquartilsabstand (IQR), Whisker bis 1,5-fachem IQR und Ausreißer darstellen. Kategoriale Daten werden als Balkendiagramme mit Prozentangaben und 95-Prozent-Konfidenzintervallen dargestellt. Alle Achsen und Legenden sind vollständig in deutscher Sprache.

3. Ergebnisse

3.1 Kohorte

3.1.1 Patientencharakteristika

251 Patienten erfüllten die im Studiendesign beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien und wurden in die statistischen Analysen einbezogen. Das Patientenalter lag zwischen 44 und 87 Jahren, wobei die Patienten im Median 68 Jahre alt waren. Der überwiegende Teil der Patienten (211 Patienten, 84 %) war männlich. Die meisten Patienten hatten eine koronare Dreigefäßerkrankung mit NYHA-Stadium 3 und wiesen im Schnitt vier kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Dazu zählten insbesondere die arterielle Hypertonie (237 Patienten, 94 %), die Hyperlipidämie (190 Patienten, 76 %), ein Nikotinabusus (129 Patienten, 51 %) sowie ein Diabetes Mellitus Typ 2 (112 Patienten, 45 %; 32 % litten an einem nicht Insulin-pflichtigen Diabetes Mellitus Typ 2 und 13 % an einem Insulin-pflichtigen Diabetes Mellitus Typ 2). Knapp ein Drittel der Patienten waren adipös (72 Patienten, 29 %), wobei der Median des BMI bei 28 lag. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war im Median mit 55 % erhalten. Weitere atherosklerotische Erkrankungen wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und CAVK wiesen 42 % der Patienten auf, 16 Patienten (6 %) hatten einen Apoplex in der Vorgeschichte. Eine vorbeschriebene Demenz wies keiner der Patienten auf.

Der mediane EuroSCORE lag bei 2 %. 71 Patienten (28 % der Gesamtkohorte) hatten in den letzten 90 Tagen einen Myokardinfarkt erlitten. Knapp zwei Drittel der Patienten wurden unter elektiven Bedingungen operiert (152 Patienten, 61 % der Gesamtkohorte), während die restlichen Patienten entweder dringlich operiert wurden (70 Patienten, 28 % der Gesamtkohorte) oder eine Notfall-Operation erhielten (29 Patienten, 12 % der Gesamtkohorte). Der überwiegende Teil der Operationen erfolgte als CABG-Operation unter Einsatz der HLM (96 % der Gesamtkohorte), bei 10 Patienten wurde die Operation im OPCAB-Verfahren durchgeführt. Die mediane Zeit an der HLM betrug 118 min und die Beatmungszeit betrug im Median 13 Stunden.

3.1.2 Variablen

Insgesamt wurden in dieser Studie 103 verschiedene Variablen herausgearbeitet und auf ihre Signifikanz im Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne Delir untersucht. In der univariaten Analyse waren 37 dieser Variablen statistisch signifikant (Tabelle 2).

Tab. 2: Statistisch signifikante untersuchte Variablen gemäß univariater Analyse.

Variable	Gesamtkohorte N = 251		
	Kein Delir (N = 203)	Delir (N = 48)	p-Wert ¹
Alter [y], Median	66 [44 – 85]	72 [52 – 87]	< 0,001
Antiarrhythmische Medikation (Amiodaron, Digitoxin, Propafenon)	44 / 203 (21,7 %)	20 / 48 (41,7 %)	0,008 [‡]
Beatmungsdauer [h], Median	12 [3 – 56]	17 [3 – 120]	< 0,001
Bilanz-Gruppen			< 0,001 [†]
0-3 L	35 / 203 (17,2 %)	2 / 48 (4,2 %)	
3-5 L	70 / 203 (34,5 %)	8 / 48 (16,7 %)	
5-10 L	90 / 203 (44,3 %)	27 / 48 (56,3 %)	
> 10 L	8 / 203 (3,9 %)	11 / 48 (22,9 %)	
Bilanz kumulativ [L], Median	5 [0 – 12]	7 [2 – 23]	< 0,001
Bilanz Max. [L], Median	4 [0 – 11]	5 [2 – 21]	< 0,001
Bilanz pro Tag [L], Median	2 [0 – 9]	3 [1 – 8]	0,005
CAM-ICU-Test positiv	20 / 203 (9,9 %)	48 / 48 (100 %)	< 0,001 [‡]
CK postop., Min. [U/L], Median	192 [11 – 1513]	78 [14 – 553]	< 0,001
CKMB präop. [µg/L], Median	2 [0 – 238]	2 [0 – 120]	0,003
COPD	22 / 203 (10,8 %)	12 / 48 (25 %)	0,019 [‡]
CRP postop., Max. [mg/L], Median	144 [13 – 360]	101 [23 – 303]	0,038
Dobutamin, Max. [µg/min], Median	200 [0 – 600]	250 [0 – 1000]	0,010
Dringlichkeit der Operation			0,048 [†]
Elektiv	129 / 203 (63,5 %)	23 / 48 (47,9 %)	
Dringend	54 / 203 (26,6 %)	16 / 48 (33,3 %)	
Notfall	20 / 203 (9,9 %)	8 / 48 (16,7 %)	
Salvage	0 / 203 (0 %)	1 / 48 (2,1 %)	

Tab. 2: Statistisch signifikante untersuchte Variablen gemäß univariater Analyse.

Variable	Gesamtkohorte N = 251		
	Kein Delir (N = 203)	Delir (N = 48)	p-Wert ¹
EK [Anzahl], Median	1 [0 – 10]	4 [0 – 47]	< 0,001
EuroSCORE Log [%], Median	2 [0 – 31]	3 [1 – 43]	< 0,001
GFP [Anzahl], Median	0 [0 – 10]	0 [0 – 19]	0,004
Hämatokrit postop., Min. [%], Median	25 [19 – 34]	24 [20 – 34]	0,003
Hb postop., Min. [g/dl], Median	8 [6 – 12]	8 [7 – 10]	< 0,001
Hb präop. [g/dl], Median	14 [8 – 18]	14 [8 – 16]	0,088
IDDM	21 / 203 (10,3 %)	11 / 48 (22,9 %)	0,035 [‡]
Intensivstation [Tage], Median	3 [1 – 18]	7 [2 – 34]	< 0,001
Komplikationen	23 / 203 (11,3 %)	12 / 48 (25 %)	0,026 [‡]
Kreatinin postop., Max. [mg/dl], Median	1 [1 – 9]	1 [1 – 6]	0,006
Kreatinin postop., Min. [mg/dl], Median	1 [0 – 5]	1 [0 – 1]	0,036
LVEF [%], Median	55 [10 – 75]	55 [10 – 65]	0,004
Milrinon, Max. [µg/h], Median	0 [0 – 2,500]	0 [0 – 4000]	< 0,001
Noradrenalin, Max. [µg/min], Median	11 [0 – 150]	30 [0 – 150]	< 0,001
TK [Anzahl], Median	0 [0 – 5]	0 [0 – 6]	< 0,001
Thrombozytenzahl postop., Min. [10 ³ /µl], Median	136 [47 – 259]	111 [41 – 224]	0,002
Thrombozytenzahl präop. [10 ³ /µl], Median	240 [74 – 520]	211 [133 – 397]	0,023
Troponin I postop., Max. [ng/ml], Median	6 [0 – 184]	8 [3 – 1020]	0,010
Troponin I präop. [ng/ml], Median	0 [0 – 39]	0 [0 – 66]	< 0,001
Troponin T postop., Min. [ng/L], Median	154 [17 – 1464]	80 [21 – 351]	0,025
Vasopressin, Max. [U/h], Median	0 [0 – 5]	0 [0 – 4]	< 0,001
Vorhofflimmern oder -flattern	59 / 203 (29,1 %)	29 / 48 (60,4 %)	< 0,001 [‡]
Wundheilungsstörung	21 / 203 (10,3 %)	13 / 48 (27,1 %)	0,005 [‡]
EK, Erythrozytenkonzentrat. GFP, gefrorenes Frischplasma. Hb, Hämoglobin. IDDM, insulin dependent diabetes mellitus. LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion. TK, Thrombozytenkonzentrat.			
¹ Statistische Tests: [†] Chi-Quadrat-Test, [‡] Exakter Test nach Fisher, Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test.			

3.2 Maximale kumulative Gesamtbilanz

Anhand der maximalen kumulativen Gesamtbilanz konnten 37 Patienten (14,7 % der Gesamtkohorte) der Gruppe von 0 bis 3 Litern kumulative Gesamtbilanz zugerechnet werden. In dieser Gruppe betrug die kumulative Gesamtbilanz im Median 2,17 [1,67 – 2,62] Liter. Der Gruppe von 3 bis 5 Litern maximale kumulative Gesamtbilanz wurden 78 Patienten (31,1 % der Gesamtkohorte) zugerechnet. Hier betrug die kumulative Gesamtbilanz im Median 4,07 [3,53 – 4,49] Liter. 117 Patienten (46,6 % der Gesamtkohorte) wurden der Gruppe von 5 bis 10 Litern maximale kumulative Gesamtbilanz mit einer kumulativen Gesamtbilanz von im Median 6,75 [5,74 – 7,92] Litern zugeteilt. 19 Patienten (7,6 % der Gesamtkohorte) wurden der Gruppe von über 10 Litern maximale kumulative Gesamtbilanz zugeordnet und akkumulierten im Median 13,55 [11,21 – 16,06] Liter (Abb. 3). Die Verteilung der Bilanzdaten war rechtsschief. Der Shapiro-Wilk-Test ergab ein signifikantes Ergebnis, sodass die Normalverteilung verworfen wurde. Daher berichten wir die Bilanzwerte konsequent als Median mit Interquartilsabstand.

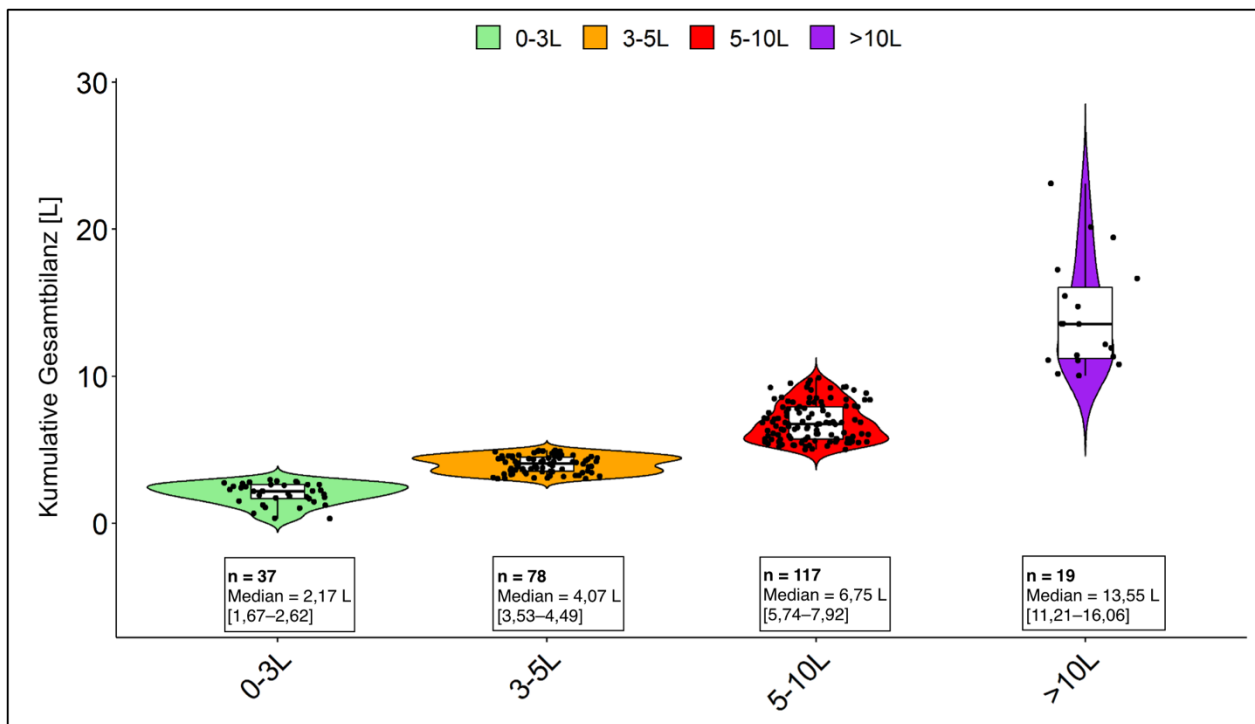


Abb. 3: Verteilung der Gruppen der kumulativen Gesamtbilanz.

3.2.1 Assoziation von Delir und kumulativer Gesamtbilanz

Es zeigte sich eine deutliche Korrelation einer Volumenüberladung mit einem positiven 4AT-Testergebnis (Abb. 4). Während zwei Patienten in der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 0 bis 3 Litern (5,4 % der Gruppe bzw. 0,8 % der Gesamtkohorte) ein positives 4AT-Testergebnis zeigte, stieg der Anteil der positiven 4AT-Testergebnisse in der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 3 bis 5 Litern mit 14 positiv getesteten Patienten bereits auf 18 % (5,6 % der Gesamtkohorte). In der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 5 bis 10 Litern hatten 36 Patienten (30,8 % der Gruppe bzw. 14,4 % der Gesamtkohorte) ein positives 4AT-Testergebnis. Die Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von über 10 Litern zeigte mit zwölf von 19 Patienten einen Anteil von 63,2 % (4,8 % der Gesamtkohorte) an positiven 4AT-Testergebnissen. Insgesamt hatte die Gesamtkohorte einen Anteil von 25,5 % (64 Patienten) an Patienten mit positivem 4AT-Test. Jene Patienten mit Volumenüberladung hatten eine statistisch signifikant höhere Rate an positiven 4AT-Tests ($p < 0,0005$) (Abb. 5).

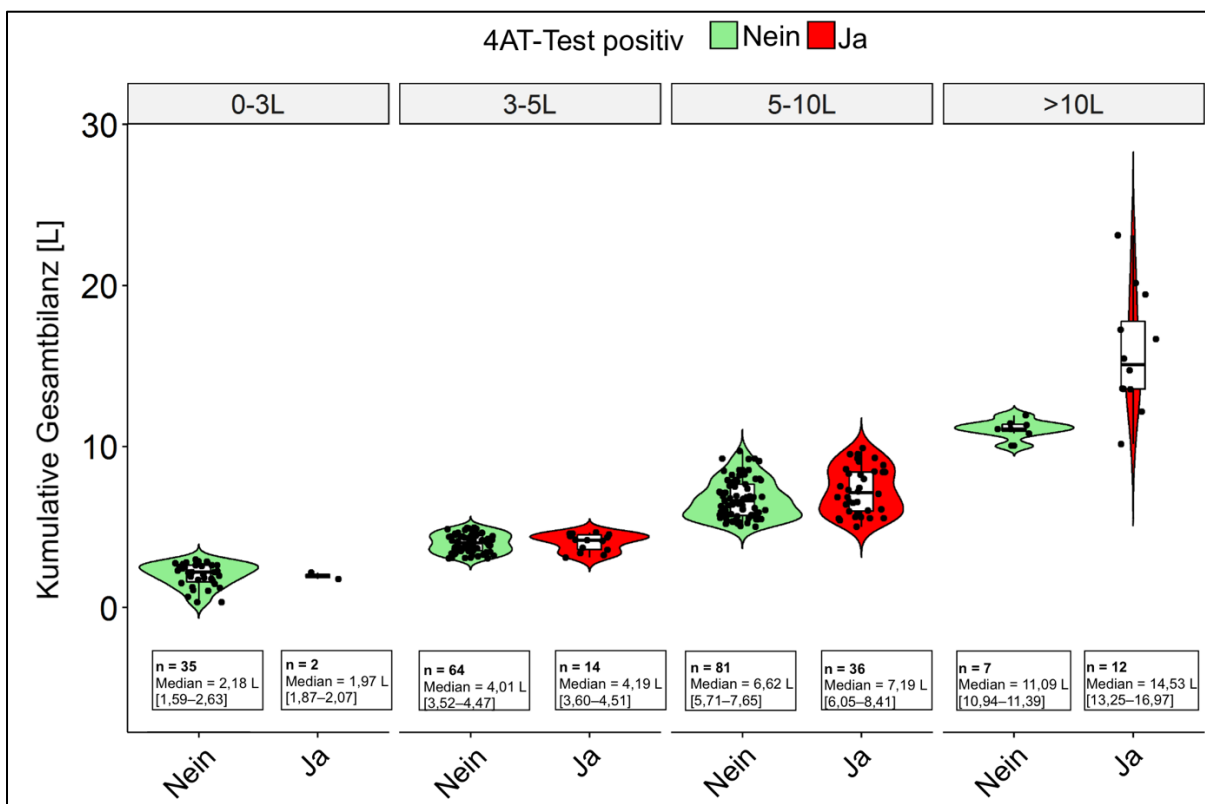


Abb. 4: Beziehung zwischen kumulativer Gesamtbilanz und 4AT Test innerhalb der untersuchten Gesamtbilanz-Gruppen.

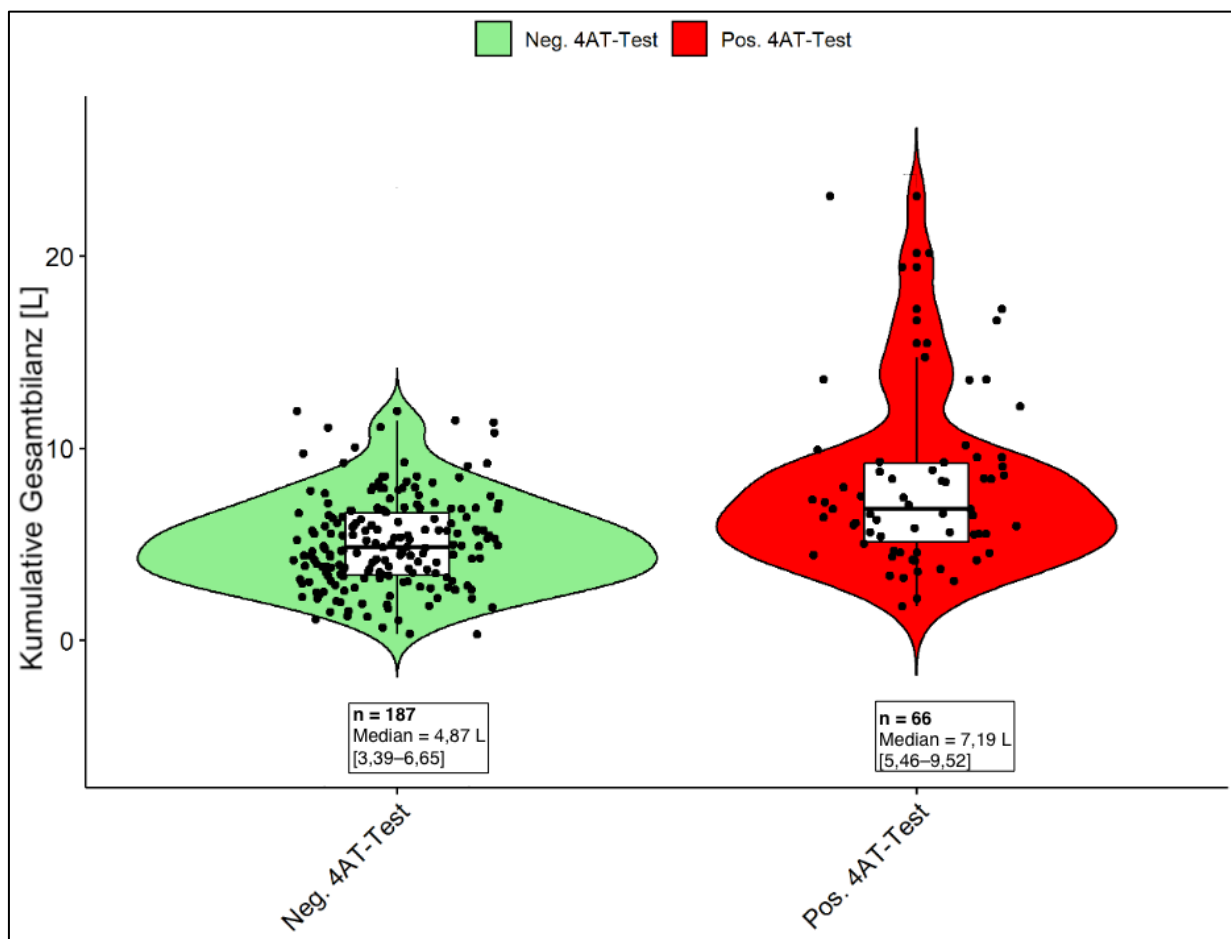


Abb. 5: Verteilung der Patienten mit positivem 4AT-Test in Abhängigkeit von der Gesamtbilanz.

Eine ähnliche Korrelation mit der Volumenüberladung zeigte sich auch in Bezug auf die CAM-ICU-Testung (Abb. 6). In der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 0 bis 3 Litern hatten zwei der 37 Patienten (5,4 % der Gruppe bzw. 0,8 % der Gesamtkohorte) ein positives CAM-ICU-Testergebnis. Die Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 3 bis 5 Litern zeigte mit 17 von 78 Patienten ein positives Testergebnis bei bereits 21,8 % der Gruppe (bzw. 6,8 % der Gesamtkohorte), während der Anteil der positiv getesteten Patienten in der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 5 bis 10 Litern mit 37 von 117 Patienten bereits auf 31,6 % (bzw. 14,7 % der Gesamtkohorte) stieg. In der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von über 10 Litern zeigten mit 12 von 19 Patienten mehr als die Hälfte der Patienten dieser Gruppe (63,2 % bzw. 4,8 % der Gesamtkohorte) ein positives Testergebnis. In der Gesamtkohorte hatten damit 86 Patienten (27,1 %) eine positive CAM-ICU-Testung. Ähnlich wie beim 4AT-Test hatten

auch jene Patienten mit Volumenüberladung eine statistisch signifikant höhere Rate an positiven CAM-ICU-Testungen ($p < 0,0005$) (Abb. 7).

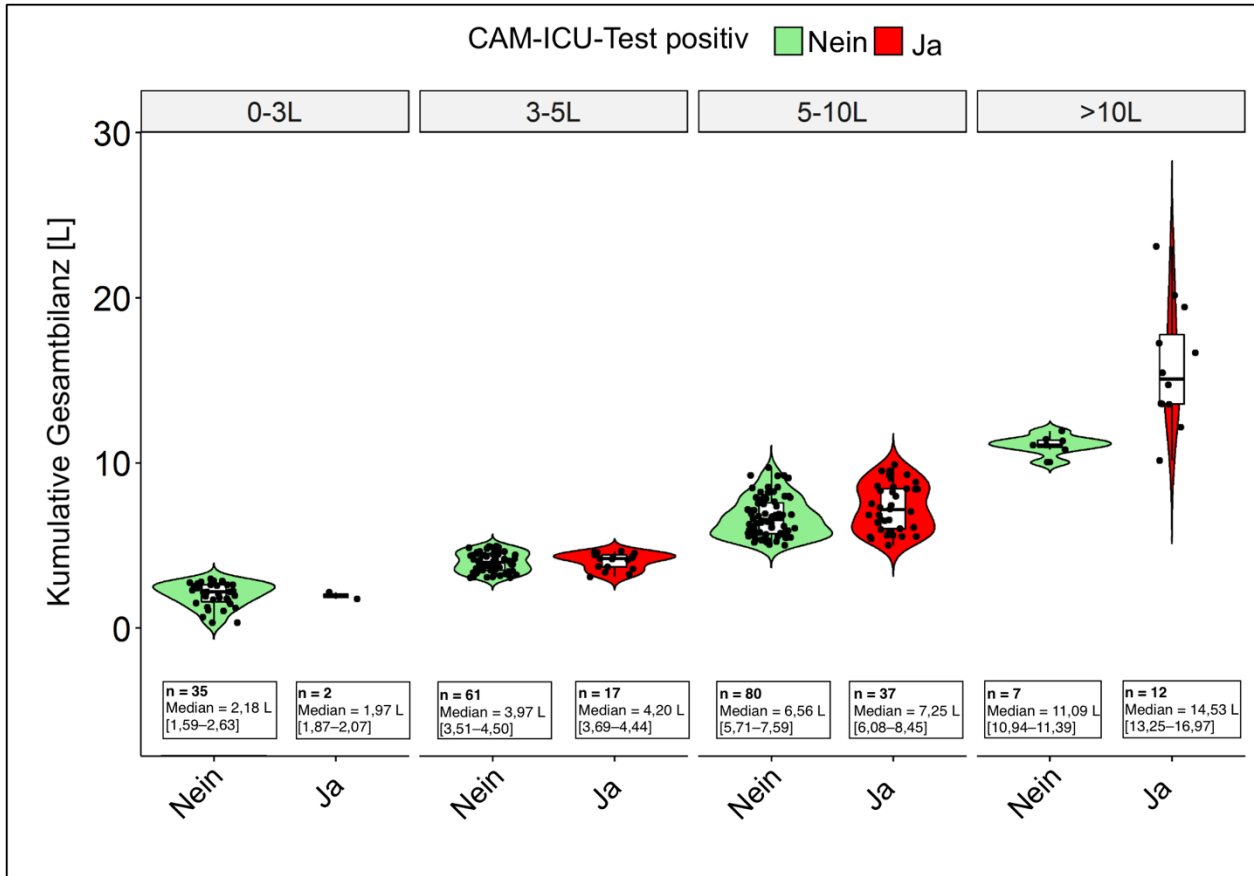


Abb. 6: Beziehung zwischen kumulativer Gesamtbilanz und CAM-ICU innerhalb der untersuchten Gesamtbilanz-Gruppen.

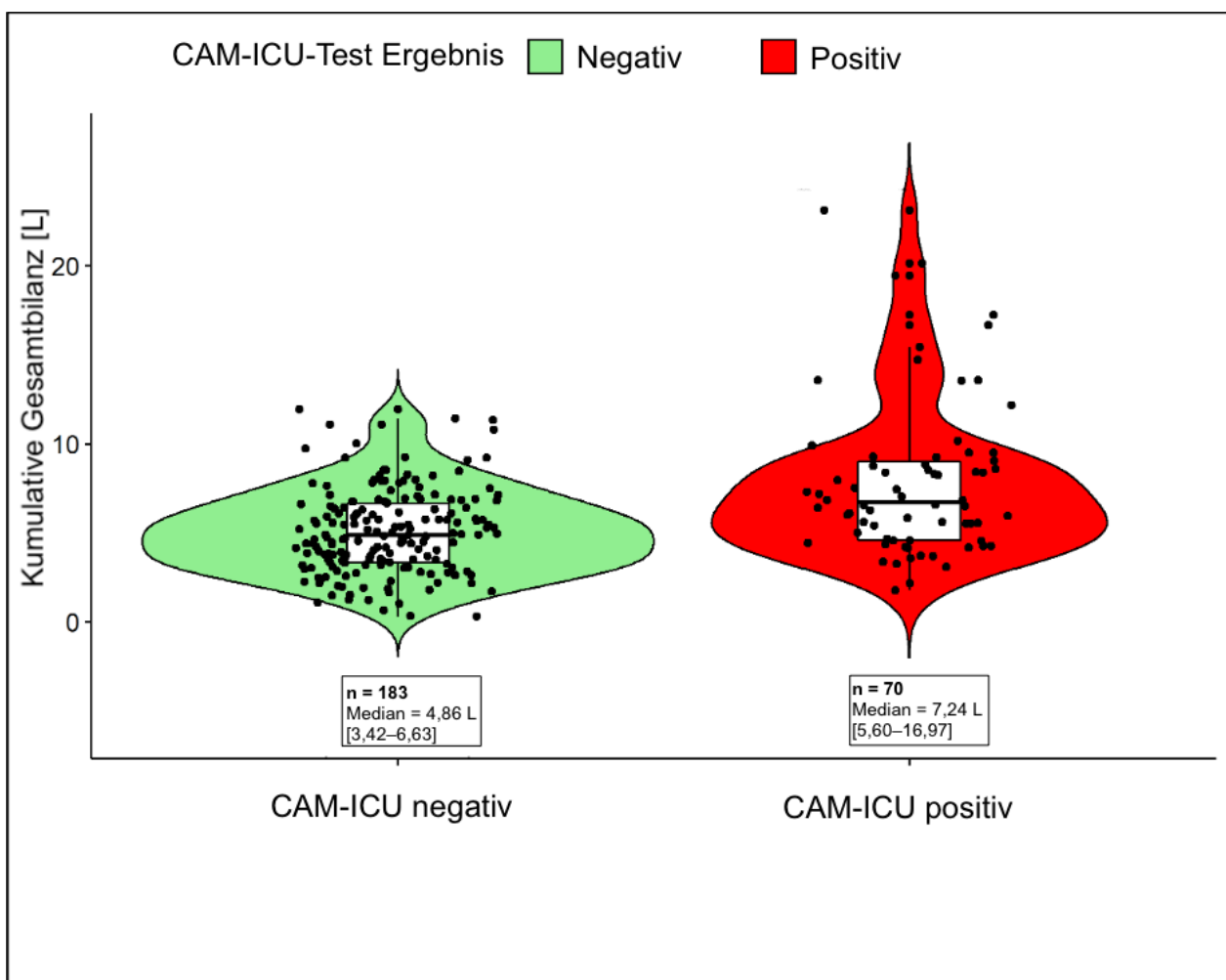


Abb. 7: Verteilung der Patienten mit positivem CAM-ICU in Abhängigkeit von der Gesamtbilanz.

Die Korrelation von Volumenüberladung und behandlungsbedürftigem Delir zeigte sich in der Studie als statistisch signifikant ($p < 0,0005$). Als behandlungsbedürftig galt das Delir dann, wenn neben einem entweder positiven 4AT-Test oder positiven CAM-ICU der Patient mit mindestens einem der oben beschriebenen antipsychotischen bzw. sympatholytischen Medikamente behandelt wurde. In der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 0 bis 3 Litern hatten zwei der 37 Patienten (5,4 % bzw. 0,8 % der Gesamtkohorte) ein behandlungsbedürftiges Delir, während in der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 3 bis 5 Litern bereits 8 der 78 Patienten (10,3 % bzw. 3,2 % der Gesamtkohorte) ein behandlungsbedürftiges Delir entwickelten. In der Gruppe mit einer kumulativen Gesamtbilanz von 5 bis 10 Litern zeigten 27 der 117 Patienten (23,1 % bzw. 10,8 % der Gesamtkohorte) ein behandlungsbedürftiges Delir und in der Gruppe mit

einer kumulativen Gesamtbilanz von über 10 Litern mussten mit 11 der 19 Patienten (57,9 % bzw. 4,4 % der Gesamtkohorte) mehr als die Hälfte der Patienten aufgrund eines Delirs medikamentös behandelt werden (Abb. 8). Insgesamt entwickelten mit 48 der 251 untersuchten Patienten 19,1 % der Patienten ein medikamentös behandlungsbedürftiges Delir. Umgekehrt zeigten diejenigen Patienten mit behandlungsbedürftigem Delir eine statistisch signifikant höhere Volumenüberladung ($p < 0,0005$) (Abb. 9).

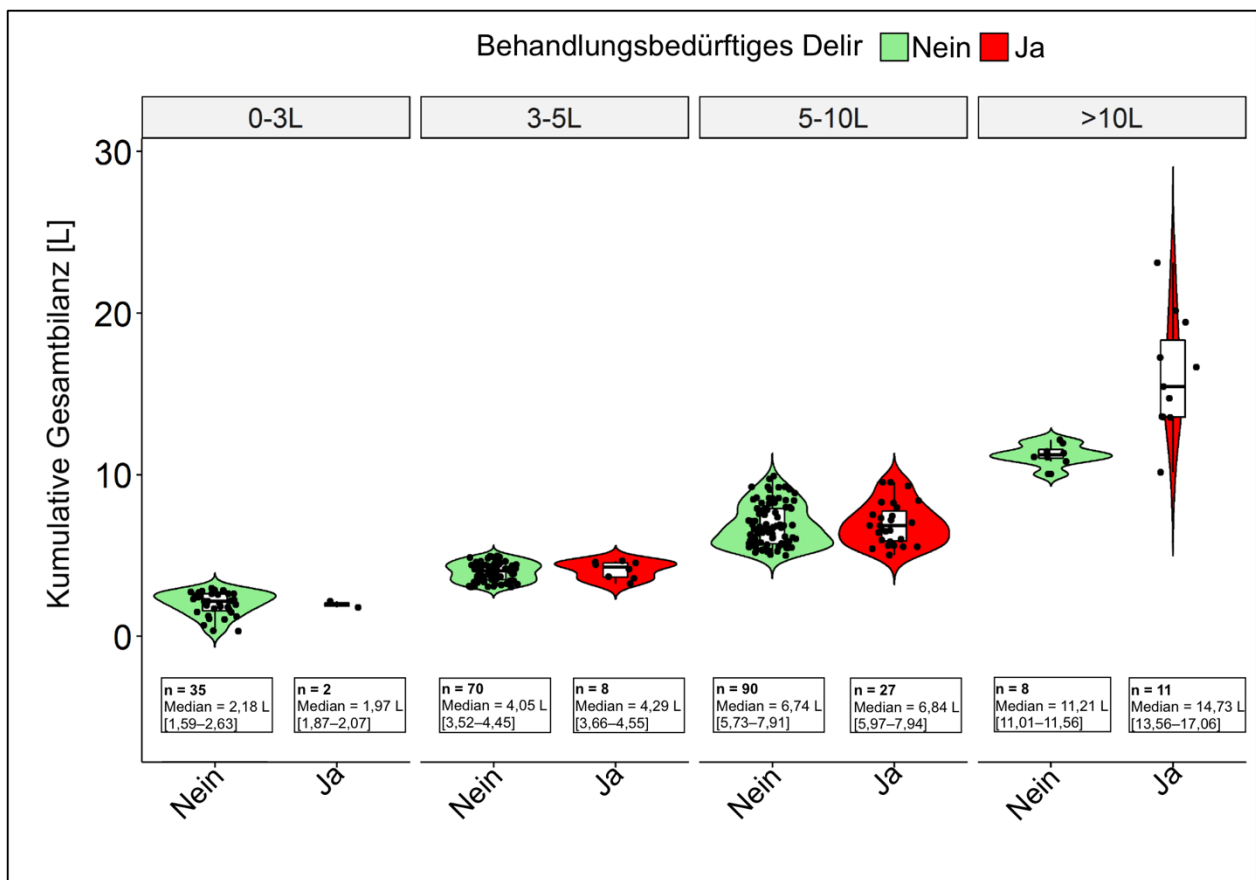


Abb. 8: Beziehung zwischen kumulativer Gesamtbilanz und behandlungsbedürftigem Delir innerhalb der untersuchten Gesamtbilanz-Gruppen.

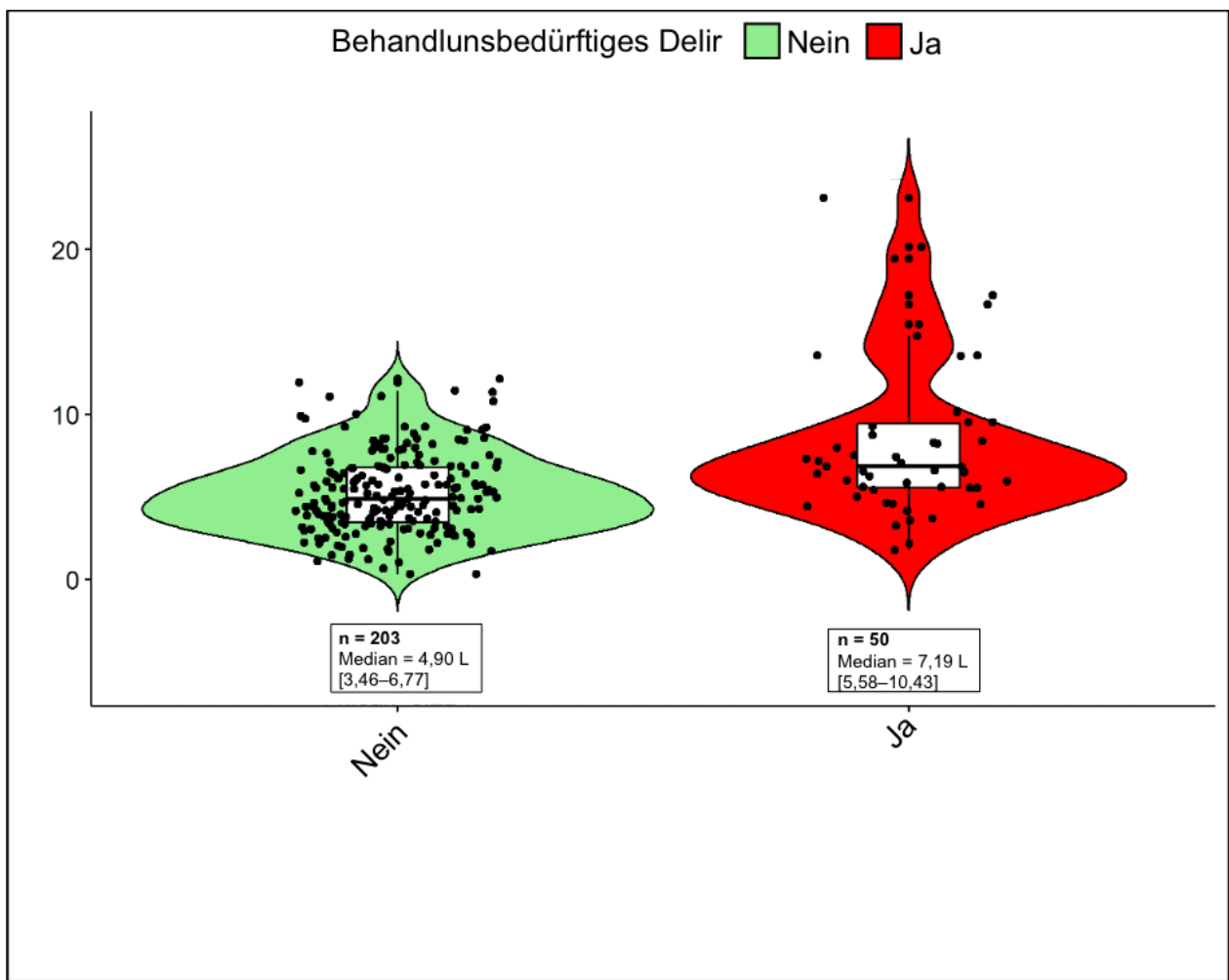


Abb. 9: Verteilung der Patienten mit behandlungsbedürftigem Delir in Abhängigkeit von der Gesamtbilanz.

3.2.2 Multivariate Analyse

Eine multivariate Analyse der statistisch signifikanten univariaten Variablen zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs folgender drei Faktoren: fortgeschrittenes Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation (OR 1,08, 95 % CI, 1,03 bis 1,13; $p = 0,0013$), die Beatmungszeit (OR 1,07, 95 % CI, 1,02 bis 1,12; $p = 0,0057$) sowie die kumulative Gesamtbilanz (OR 1,21, 95 % CI, 1,05 bis 1,39; $p = 0,0094$) (Abb. 10).

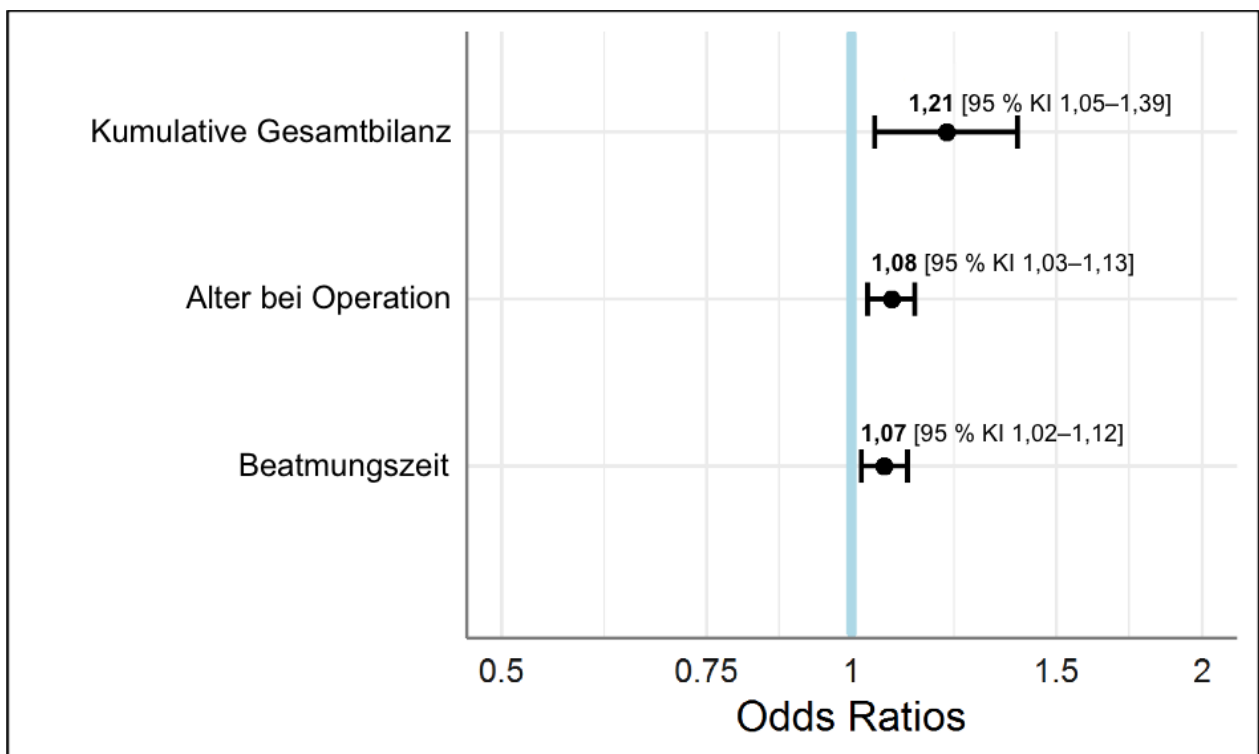


Abb. 10: Darstellung der in der multivariaten Analyse statistisch signifikanter Faktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs.

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Herzchirurgische Prozeduren weisen je nach Eingriff deutlich variierende Morbiditäts- und Mortalitätszahlen auf. Die Mortalität der isolierten CABG-Operation liegt bei 2,5 %, bei der isolierten Herzklappen-Operation liegt sie bei 3,2 %, sobald jedoch ein Kombinationseingriff durchgeführt werden muss, steigen die Mortalitätsraten sprunghaft an (Doppelklappen-Eingriff: 9,0 %; Tripelklappen-Eingriff: 11,1 %; CABG in Kombination mit Doppelklappen-Eingriff: bis zu 18,4 %) (Beckmann et al., 2023). Diese enormen Unterschiede in den Mortalitätsraten verdeutlichen die Spannbreite der Komplexität herzchirurgischer Krankheitsbilder und weisen darauf hin, dass auch das Patientengut sehr heterogen sein kann. Die isolierte CABG-Operation und der isolierte Herzklappen-Eingriff haben ähnliche Mortalitätsraten und gelten heutzutage als Standard-Eingriffe. Da das zugrundeliegende Krankheitsbild im Bereich der Herzklappenvitien jedoch deutlich heterogener als bei KHK-Patienten ist (unterschiedliche Genese einer Herzklappeninsuffizienz, -stenose oder eines kombinierten Vitiums), fiel in der vorliegenden Studie die Wahl auf Patienten, die eine isolierte CABG-Operation erhielten. So sollte ein möglichst homogenes Patientenkollektiv mit ähnlichen Risikofaktoren entstehen, welches gleichzeitig ein realistisches Bild der Patientenverteilung mit sowohl elektiven als auch dringlichen bzw. Notfall-Operationen darstellen sollte. Die Geschlechterverteilung von 40 weibliche Patienten (16 %) und 211 männliche Patienten (84 %) entspricht in etwa der allgemeinen asymmetrischen Geschlechterverteilung bei CABG-Patienten, welche laut dem Herzbericht des Untersuchungsjahrs 2017 bei einem Anteil von 22 % weiblicher und 78 % männlicher Patienten liegt, entspricht (Beckmann et al., 2018). Die Mortalität lag mit 1,9 % (5 von initial 258 Patienten) deutlich unterhalb der Deutschland-weiten Mortalität von 2,7 % im Untersuchungsjahr (Beckmann et al., 2018).

Ein Vorteil der Auswahl des Patientenkollektivs dieser Studie ist die Homogenität in Bezug auf die operative Vorgehensweise. Der weit überwiegende Anteil der Patienten wurde unter Einsatz der HLM operiert, lediglich 10 Patienten (4 %) wurden im OPCAB-Verfahren

versorgt. Auch wurde bei den meisten Patienten (96 %) die Arteria thoracica interna als Bypass-Graft verwendet, bei 9 % der Patienten wurden sie bilateral entnommen. Durch diese insgesamt homogenen operativen Vorgehensweisen erscheinen die Patienten besser miteinander vergleichbar. Gleichzeitig muss jedoch bedacht werden, dass sich diese Verteilung der operativen Vorgehensweise vom deutschlandweiten Durchschnitt unterscheidet. Im Untersuchungsjahr 2017 lag die Rate an OPCAB-Verfahren mit 19,4 % knapp fünfmal so hoch wie in der Studienpopulation (Beckmann et al., 2018). Der Anteil an OPCAB-Verfahren ist in Deutschland seit Jahren steigend, so wurden im Jahr 2022 knapp ein Viertel der isolierten CABG-Operationen (23,9 %) auf diese Weise durchgeführt (Beckmann et al., 2023).

Die Frage, ob das OPCAB-Verfahren der klassischen CABG-Operation mit HLM überlegen ist, wird seit Jahren immer wieder diskutiert. Einerseits erhofft man sich in der OPCAB-Chirurgie durch weniger Manipulationen an der Aorta ascendens (keine Notwendigkeit einer aortalen Kanülierung oder des Querklemmens der Aorta) ein geringeres Schlaganfallrisiko sowie durch den Verzicht auf die HLM weniger negative Effekte durch die extrakorporale Zirkulation (systemische Inflammation, Hämodilution, Blutungen). Andererseits ist die OPCAB-Chirurgie technisch anspruchsvoller und erfordert eine entsprechende Ausbildung und Erfahrung des Operateurs. Gerade distale Anastomosen oder Anastomosen im Bereich der Hinterwand bergen aufgrund der notwendigen Luxation des Herzens die Gefahr einer plötzlichen hämodynamischen Instabilität durch Hypotonie oder Kammerflimmern und können eine komplette Revaskularisation erschweren oder gar unmöglich machen. Die vergleichsweise höheren Raten der inkompletten Revaskularisation und die Sorge vor mangelnder Graft- bzw. Anastomosenqualität wird daher als Achillesverse der OPCAB-Chirurgie angesehen (Mohr, 2010).

Die Studienlage zu diesen Fragestellungen ist widersprüchlich. Groß angelegte randomisiert kontrollierte Studien wie die ROOBY-Studie (Randomized On/Off Bypass) aus dem Jahr 2012 zeigten bezüglich unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen OPCAB- und klassischer CABG-Operation, jedoch schlechtere Offenheitsraten der Bypass-Grafts und eine erhöhte Mortalität sowohl nach einem als auch nach fünf Jahren im OPCAB-Arm der Studie (Hattler et al., 2012; Shroyer et al.,

2017). Kritisiert wurde die ROOBY-Studie allerdings stellenweise für ihr Studiendesign, unter anderem wurde die Erfahrung der Operateure im OPCAB-Verfahren als zu gering angesehen (Zhu et al., 2023). Die erforderte minimale Erfahrung waren 20 durchgeführte Prozeduren in der OPCAB-Technik, im Durchschnitt wiesen die Operateure eine Erfahrung von 120 Prozeduren, im Median 50 Prozeduren auf (Hattler et al., 2012). Andere randomisiert kontrollierte Studien mit höheren Anforderungen an die Operateure wie die GOPCABE-Studie (German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients) mit Erfahrungswerten von durchschnittlich 514 OPCAB-Prozeduren (Median: 322) oder die CORONARY-Studie (CABG Off or On Pump Revascularization) mit der Mindestanforderung einer Erfahrung von 100 OPCAB-Prozeduren zeigten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede unerwünschter kardiovaskulärer Ergebnisse (Diegeler et al., 2013; Lamy et al., 2012). Einzig eine erhöhte Rate an erneut notwendiger Revaskularisation innerhalb der ersten 30 Tage im OPCAB-Arm der Studien wurde sowohl in der GOPCABE- als auch in der CORONARY-Studie nachgewiesen (Diegeler et al., 2013; Lamy et al., 2012). Die CORONARY-Studie zeigte darüber hinaus signifikant niedrigere Raten an notwendigen Bluttransfusionen, Nachblutungen und akuter Nierenschädigung im OPCAB-Studienarm (Lamy et al., 2012). Im Einjahres- und im Fünfjahres-Follow-Up waren zwischen den beiden Studienarmen in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede bezüglich Mortalität, kardiovaskulärer Ereignisse oder einer erneut notwendigen Revaskularisation erkennbar (Diegeler et al., 2019; Lamy et al., 2016). Eine aktuelle Metaanalyse sieht es als gesichert an, dass das perioperative Schlaganfallrisiko beim OPCAB-Verfahren signifikant niedriger ist, was auf die deutlich geringere Manipulation an der Aorta ascendens zurückgeführt wird und entsprechend als einer der Vorteile der OPCAB-Chirurgie gilt (He et al., 2024). Bezüglich langfristiger Mortalitätsunterschiede konnten die Autoren in ihrer Analyse keine eindeutige Aussage treffen, sie halten jedoch eine erhöhte Mortalitätsrate im Bereich der OPCAB-Chirurgie aufgrund der festgestellten häufig geringeren kompletten Revaskularisationsrate für möglich (He et al., 2024). Ein anderes aktuelles systematisches Review und die Metaanalyse von 22 Studien, welche insgesamt über 69.000 Patienten einbezieht, spricht sich hingegen klar gegen eine solche Vermutung aus. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der langfristigen Mortalitätsrate zwischen klassischer CABG- und OPCAB-Chirurgie gibt (Comanici et al.,

2024). Sie merken kritisch an, dass in vielen Studien zur OPCAB-Chirurgie die Erfahrung der Operateure möglicherweise unzureichend gewesen sei und betonen daher die Notwendigkeit eines auf OPCAB-Chirurgie spezialisierten Operationsteams, um den technischen Herausforderungen gerecht zu werden (Comanici et al., 2024).

Zusammenfassend deutet vieles darauf hin, dass die OPCAB-Chirurgie, insbesondere wenn sie durch auf dieses Operationsverfahren spezialisierte Operateure durchgeführt wird, eine sichere Prozedur ist und vergleichbare Ergebnisse wie die konventionelle CABG-Chirurgie erreicht. Vor dem Hintergrund, dass der Einsatz der HLM bei konventioneller CABG-Chirurgie eine deutlich stärkere systemische Inflammation mit all seinen Folgeerscheinungen induzieren kann, stellt sich die Frage, ob der überdurchschnittlich hohe Anteil an konventionell CABG-operierten Patienten in der vorliegenden Studie möglicherweise einen Einfluss auf das Studienergebnis hat.

4.1.2 Datenerhebung

Die für die Studie verwendeten Daten wurden zum Teil manuell und zum Teil automatisiert digital über das PDMS erfasst. Die manuelle Datenerhebung wurde intraoperativ sowie auf der Intensiv- und Intermediate Care Station zur Erfassung der Ein- und Ausfuhr angewendet. Hier besteht eine potenzielle Fehlerquelle der Datenerfassung durch mögliche Fehleinträge. Auf der Intensivstation erfolgte die Bilanzberechnung anhand der manuell eingetragenen Ein- und Ausfuhr automatisiert über das PDMS. Die Bilanzierung intraoperativ sowie auf der Intermediate Care Station erfolgte jedoch manuell, sodass hier durch Berechnungsfehler eine weitere potenzielle Fehlerquelle der korrekten Datenerhebung liegt.

Die Einteilung der Bilanzgruppen erfolgte anhand klinischer Erfahrungswerte zur Volumenüberladung in Kombination mit entsprechend häufig gesehenen Befunden wie einer peripheren Ödembildung oder einer röntgenmorphologisch vorliegenden pulmonalvenösen Stauung. Eine solche Einteilung ist klinisch praktikabel, jedoch wurde sie nicht detailliert quantifiziert und beispielsweise auf mögliche beeinflussende Faktoren (z. B. Differenzialdiagnosen) untersucht.

Die Definition des postoperativen Delirs wurde in der vorliegenden Studie vergleichsweise eng umfasst. Neben einem entweder positiven CAM-ICU oder 4AT-Test war zusätzlich erforderlich, dass vom behandelnden Ärzteteam die Indikation für eine medikamentöse Therapie gestellt wurde. Die Medikation umfasste Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon) und / oder das Sympatholytikum Clonidin. All dies sind Substanzen, die vorwiegend bei agitierten Patienten mit bestehender Eigen- oder Fremdgefährdung eingesetzt werden, also vor allem das hyperaktive Delir behandeln. Durch die enge Definition des Delirs in dieser Studie sind möglicherweise die Patienten mit der subtileren, hypoaktiven Delir-Form unterrepräsentiert, sodass nicht auszuschließen ist, dass die Gesamtinzidenz des Delirs höher liegt.

4.2 Diskussion der statistisch signifikanten Variablen der multivariaten Analyse

4.2.1 Kumulative Gesamtbilanz und Volumenüberladung

Patienten mit Delir zeigten im Median eine Gesamtbilanz von 7 Litern, während Patienten ohne Delir im Median eine Gesamtbilanz von 5 Litern aufwiesen ($p = 0,0094$). Sicherlich ist nicht auszuschließen, dass Patienten mit einer höheren Gesamtbilanz möglicherweise eine insgesamt höhere Morbidität aufweisen. Allerdings erwies sich der EuroSCORE als etablierte Methode zur Einschätzung des operativen Risikos eines herzchirurgischen Eingriffs in der multivariaten Analyse als nicht statistisch signifikant ($p = 0,65$). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine Volumenüberladung möglicherweise einen eigenen, unabhängigen Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs hat. Ein gesteigertes Inflammationsgeschehen und Stress sind wichtige pathogenetische Faktoren des Delirs (Casella et al., 2018). Die Volumenüberladung beruht auf einer gestörten Gefäßpermeabilität. In der jüngeren Forschung rückt hierbei zunehmend die Funktion der endothelialen Glykokalyx insbesondere in der Mikrozirkulation in den Fokus. Die endotheliale Glykokalyx ist Teil der luminalen Seite des Endothels und besteht aus einem Netzwerk von an Zellmembran-Proteine und -Lipide gebundenen Kohlenhydratketten (Woodcock und Woodcock, 2012). Sie spielt für den Volumenhaushalt direkt und indirekt eine wichtige Rolle, da sie die Gefäßpermeabilität verändern und größere Mengen an nicht-zirkulierendem Plasmavolumen und Proteinen binden kann (O'Connor und Prowle, 2015).

Gemäß dem klassischen Starling-Modell von 1896 beruht die treibende Kraft des Filtrationsdrucks in den Kapillaren auf einem hohen hydrostatischen Druck im arteriellen Schenkel der Kapillaren und einem niedrigen kolloidosmotischen Druck im Interstitium, sodass Flüssigkeit dem Druckgradienten folgend ins Interstitium austritt. Im venösen Schenkel der Kapillaren ist durch die Filtration der hydrostatische Druck niedriger und der kolloidosmotische Druck höher, sodass eine Resorption von Flüssigkeit nach intravaskulär stattfindet (Pape et al., 2014a). Neuere Forschungsergebnisse zeigen jedoch, dass der kolloidosmotische Druck innerhalb der Kapillaren weitestgehend konstant bleibt und die Filtration getrieben durch den hydrostatischen Druckgradienten entlang der gesamten Kapillare stattfindet (Adamson et al., 2004). Eine signifikante venöse Resorption erfolgt nicht, der überwiegende Teil der interstitiellen Flüssigkeit wird über das lymphatische System zurückgeführt (Woodcock und Woodcock, 2012). Die Aufrechterhaltung eines konstanten kolloidosmotischen Drucks der Kapillaren erfolgt durch die Funktion der endothelialen Glykokalyx, Plasma-Proteine zu binden. Eine Beeinträchtigung der Glykokalyx-Integrität stellt somit einen entscheidenden pathophysiologischen Mechanismus der Ödembildung dar.

In der Literatur sind viele Faktoren, welche die endotheliale Glykokalyx beschädigen, beschrieben, beispielhaft seien Folgen einer Ischämie, inflammatorische Mediatoren wie TNF- α , Toxine oder auch eine Hyperglykämie genannt (O'Connor und Prowle, 2015). Eine entscheidende Erkenntnis scheint jedoch auch zu sein, dass es durch eine forcierte Volumengabe bzw. Volumenüberladung zu einer Schädigung der Glykokalyx kommt. Eine hohe Volumenlast stimuliert durch die erhöhte Wandspannung in den Herzvorhöfen die Freisetzung von atrialem natriuretischen Peptid (ANP), was direkt schädigend auf die endotheliale Glykokalyx wirkt (Chappell et al., 2014). Über diesen Pathomechanismus hat eine Volumentherapie das Potenzial, die Endothelfunktion negativ zu beeinflussen und so einen Volumenverlust in das Interstitium noch weiter zu aggravieren und darüber hinaus durch die Exposition endothelialer Adhäsionsmoleküle eine (systemische) inflammatorische Reaktion zu initiieren bzw. zu verstärken (O'Connor und Prowle, 2015). Gerade auch im neurovaskulären Endothel spielt die Glykokalyx für die Integrität der Blut-Hirn-Schranke eine entscheidende Rolle (Jin et al., 2021; Zhao et al., 2021). Vor dem Hintergrund einer möglichen Schädigung der Glykokalyx durch eine Volumenüberladung

ergeben sich somit mögliche Erklärungsansätze für die Assoziation einer Volumenüberladung und dem Auftreten kognitiver Störungen.

4.2.2 Beatmungszeit

Die Beatmungszeit war mit im Median 17 Stunden in der Delir-Gruppe gegenüber im Median 12 Stunden in der Gruppe ohne Delir deutlich länger ($p = 0,0057$). Eine genauere Untersuchung über die Gründe der verlängerten Beatmungszeit ist in dieser Studie nicht erfolgt. Einerseits erscheint die erhöhte Delir-Rate nach längerer Beatmungszeit durch die erhöhte Exposition des Patienten gegenüber Sedativa und Analgetika erklärbar. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass ein entstehendes Delir selbst sich in einer prolongierten bzw. inadäquaten Aufwachtendenz äußert und hierüber verlängerte Beatmungszeiten bedingt.

4.2.3 Patientenalter

In der vorliegenden Studie waren die Patienten mit Delir mit im Median 72 Jahren rund 6 Jahre älter als die Patienten ohne Delir ($p = 0,0013$). Dass ein erhöhtes Patientenalter ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs ist, ist in zahlreichen Studien beschrieben worden und gilt als gesichert (Inouye et al., 2014a; The American Geriatrics Society, 2015).

4.3 SIRS in der Herzchirurgie

Die beobachtete Verbindung zwischen einer positiven Flüssigkeitsbilanz und dem Auftreten eines postoperativen Delirs lässt sich plausibel durch eine Schädigung der Gefäßwände und die Einlagerung von Flüssigkeit im Gehirn erklären. Diese Prozesse können die Perfusion stören und inflammatorische Prozesse im Gehirn verstärken. Inflammationsreaktionen, wie sie nach einer Herzoperation im Rahmen eines SIRS auftreten können, verstärken diesen Mechanismus möglicherweise zusätzlich. Wir betonen ausdrücklich, dass diese Vorgänge in unserer Arbeit nicht untersucht wurden. Es handelt sich nur um eine mögliche Erklärung, die unsere Beobachtungen verständlich

macht. Unser zentrales Ergebnis bleibt: Eine positive Flüssigkeitsbilanz steht in Verbindung mit einem höheren Risiko für ein postoperatives Delir.

4.4 Limitationen der Studie

Eine Korrelation zwischen einer Volumenüberladung und dem Auftreten eines postoperativen Delirs bei Patienten nach einer Bypass-Operation wurde in dieser Studie erstmals dargelegt. Der nicht-kontrollierte sowie rein beobachtende Ansatz dieser Studie sowie die begrenzte Patientenzahl und die Durchführung als monozentrische Studie sind jedoch limitierende Faktoren. Eine Kausalität lässt sich aus den Ergebnissen nicht ableiten.

4.5 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Auftreten eines behandlungsbedürftigen Delirs bei herzchirurgischen Patienten nach einer aortokoronaren Bypass-Operation statistisch signifikant mit einer postoperativen Volumenüberladung korreliert. Diese Korrelation zeigt sich insbesondere ab einer Volumenüberladung von über 5 Litern (0,09 L/kg KG). Tritt postoperativ ein Delir auf, ist insbesondere für Hochrisikopatienten eine frühzeitige Diagnose mit Einleitung einer entsprechenden Therapie von großer Bedeutung, um das Delir möglichst schnell zu durchbrechen. Sowohl die CAM-ICU als auch der 4AT-Test sind gut geeignete Mittel, Patienten so früh wie möglich auf ein Delir zu screenen.

Wie aus den Ausführungen in der Einleitung hervorgeht, kann eine Volumenüberladung schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. Dabei sind die Pathomechanismen bei herzchirurgischen Patienten vor dem Hintergrund des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine und dem operativen Eingriff am kardiovaskulären System mit Potenzial für Situationen hämodynamischer Instabilität komplex. Entsprechend erfordert die Vermeidung einer postoperativen Volumenüberladung die Berücksichtigung vieler verschiedener Faktoren. Hierzu gehören die sorgfältige Anamnese und Voruntersuchungen, um bereits präoperativ relevante Risikofaktoren (z. B.

Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz) zu erkennen und eine optimale Strategie zur Vermeidung von intra- und postoperativer Volumenüberladung zu entwickeln. Der frühzeitige Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings bei Risikopatienten und Patienten mit hämodynamischer Instabilität könnte das Volumenmanagement verbessern und so sowohl die Volumentherapie bei Volumenbedarf als auch den Volumenentzug mittels Diuretika oder Hämofiltration besser steuerbar machen.

Das SIRS spielt in der Entwicklung einer Volumenüberladung eine große Rolle. Da beide klinischen Bilder eng miteinander verknüpft sind, ist eine Differenzierung, wie sich beides gegenseitig beeinflusst, schwierig und bedarf weiterer Untersuchungen. Die klinische Relevanz der bestehenden SIRS-Kriterien für die Herzchirurgie sind wie weiter oben ausgeführt fraglich. Eine aktualisierte Definition könnte möglicherweise auch beim Volumenmanagement des postoperativen herzchirurgischen Patienten helfen, zwischen aus anderen Gründen bedingtem Volumenbedarf und einer Inflammation zu unterscheiden, sodass eine Volumenübertherapie im Idealfall vermieden werden könnte.

5. Zusammenfassung

Das postoperative Delir ist ein nach herzchirurgischen Eingriffen häufig gesehenes Syndrom. Patienten, die ein Delir entwickeln, weisen eine höhere Morbidität und Mortalität als Patienten ohne Delir auf und können auch längerfristig unter kognitiven Einbußen leiden. Insbesondere ältere und Hochrisiko-Patienten sind vom Delir betroffen. Eine frühzeitige Diagnose mit Einleitung einer adäquaten Therapie ist entsprechend von großer Bedeutung, um das Delir möglichst schnell zu durchbrechen.

In der vorliegenden retrospektiven monozentrischen klinischen Studie wurden 251 Patienten nach einer aortokoronaren Bypass-Operation eingeschlossen, um den Zusammenhang zwischen einer postoperativen Volumenüberladung und einem erhöhten Auftreten eines behandlungsbedürftigen Delirs zu untersuchen. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation: Patienten mit einer postoperativen Volumenüberladung entwickelten häufiger ein Delir. Insbesondere ab einer kumulativen Gesamtbilanz von mehr als 5 Litern (0,09 L/kg KG) trat ein postoperatives Delir deutlich häufiger auf.

Darüber hinaus konnten in der multivariaten Analyse zwei weitere Risikofaktoren identifiziert werden: Ein höheres Patientenalter stellte sich als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs dar. Zudem war eine verlängerte Dauer der Beatmungszeit ebenfalls statistisch signifikant mit einem erhöhten Auftreten eines postoperativen Delirs assoziiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Entwicklung eines postoperativen Delirs nach einer aortokoronaren Bypass-Operation multifaktoriell bedingt ist. Neben nicht modifizierbaren Risikofaktoren wie dem Patientenalter stellen perioperative Faktoren wie die Beatmungsdauer und insbesondere das Volumenmanagement potenziell beeinflussbare Faktoren der Delirentstehung dar. Dies unterstreicht die Bedeutung eines präzisen hämodynamischen Monitorings und einer individualisierten Volumentherapie für die Prävention eines postoperativen Delirs.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: 4AT Test zur Bewertung von Delir und kognitiver Einschränkung. ©Saller für die deutsche Fassung, basierend auf MacLulich et al, 2015.	37
Abb. 2: Flowchart für die Diagnostik eines Delirs mit Hilfe des CAM-ICU. ©Ely und Günther 2023, www.icudelirium.org .	42
Abb. 3: Verteilung der Gruppen der kumulativen Gesamtbilanz.	47
Abb. 4: Beziehung zwischen kumulativer Gesamtbilanz und 4AT Test innerhalb der untersuchten Gesamtbilanz-Gruppen.	48
Abb. 5: Verteilung der Patienten mit positivem 4AT-Test in Abhängigkeit von der Gesamtbilanz.	49
Abb. 6: Beziehung zwischen kumulativer Gesamtbilanz und CAM-ICU innerhalb der untersuchten Gesamtbilanz-Gruppen.	50
Abb. 7: Verteilung der Patienten mit positivem CAM-ICU in Abhängigkeit von der Gesamtbilanz.	51
Abb. 8: Beziehung zwischen kumulativer Gesamtbilanz und behandlungsbedürftigem Delir innerhalb der untersuchten Gesamtbilanz-Gruppen.	52
Abb. 9: Verteilung der Patienten mit behandlungsbedürftigem Delir in Abhängigkeit von der Gesamtbilanz.	53
Abb. 10: Darstellung der in der multivariaten Analyse statistisch signifikanter Faktoren für das Auftreten eines postoperativen Delirs.	54

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.	34
Tab. 2: Statistisch signifikante untersuchte Variablen gemäß univariater Analyse.	45

8. Literaturverzeichnis

Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol*. 2004; 557: 889-907

Angus DC, Van Der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 840-851

Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, Preiser JC, Outin H, Troché G, Charpentier C, Trouillet JL, Kimmoun A, Forceville X, Darmon M, Lesur O, Reignier J, Abroug F, Berger P, Clec'h C, Cousson J, Thibault L, Chevret S. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama*. 2013; 310: 1809-1817

Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 110: 510-517

BARMER Institut für Gesundheitsforschung (bifg). SIRS bei Bypass-Operation am Herzen. 2023

Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Frie M, Markewitz A, Harringer W. German Heart Surgery Report 2017: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 66: 608-621

Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. German Heart Surgery Report 2022: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2023; 71: 340-355

Berg EM, Fasting S, Sellevold OFM. Serious complications with dextran-70 despite haptan prophylaxis. *Anaesthesia*. 1991; 46: 1033-1035

Berrios GE. Delirium and confusion in the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry*. 1981; 139: 439-449

Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*. 2007; 81: 1-5

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101: 1644-1655

Böttcher W, Woysch H. Die erste erfolgreiche herzchirurgische Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir*. 2006; 20: 248–260

Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lannig C, Wallin L, Iversen LH, Gramkow CS, Okholm M, Blemmer T, Svendsen PE, Rottensten HH, Thage B, Riis J, Jeppesen IS, Teilum D, Christensen AM, Graungaard B, Pott F, Danish Study Group on Perioperative Fluid T. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003; 238: 641-648

Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17: S272-278

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart

K. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358: 125-139

Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen C, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H. S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020; 115: 37-109

Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 5. ed.: Bundesärztekammer, 2021

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2023: Rote-Hand-Brief zu Hydroxyethylstärke (HES)-haltigen Infusionslösungen: Maßnahmen zur Minimierung von Risiken im Zusammenhang mit der Off-Label-Anwendung. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-hes.html?nn=471274> (Zugriffsdatum: 01.03.2024)

Bundgaard Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009; 53: 843-851

Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, Harken AH. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med*. 1999; 27: 1309-1318

Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 398-402

Cascella M, Muzio MR, Bimonte S, Cuomo A, Jakobsson JG. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: updates in pathophysiology, potential translational approaches to clinical practice and further research perspectives. *Minerva Anesthesiol.* 2018; 84: 246-260

Celsus AC. *De Medicina*. Die Medizinische Wissenschaft, Band 1. Eingeleitet, übersetzt und kommentiert von Thomas Lederer. Darmstadt: WBG, 2015

Cerejeira J, Nogueira V, Luís P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The Cholinergic System and Inflammation: Common Pathways in Delirium Pathophysiology. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2012; 60: 669-675

Chanques G, Ely EW, Garnier O, Perrigault F, Eloi A, Carr J, Rowan CM, Prades A, de Jong A, Moritz-Gasser S, Molinari N, Jaber S. The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists. *Ann Intensive Care.* 2018; 8: 33

Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, Conzen P, Becker BF, Rehm M. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Critical Care.* 2014; 18:

Chen H, Mo L, Hu H, Ou Y, Luo J. Risk factors of postoperative delirium after cardiac surgery: a meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2021; 16:

Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 958-964

Claure-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 109

Comanici M, Bulut HI, Raja SG. 10-Year Mortality of Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: An Updated Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Am J Cardiol.* 2024; 219: 77-84

Consiglio J, Cesnjevar RA, Münch F. Update Myokardprotektion. *Kardiotechnik.* 2020: 8-19

Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC. Ischemic contracture of the heart: "stone heart". *Am J Cardiol.* 1972; 29: 575-577

Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain ML. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012; 2: S1

Da Silva SC, Consolim-Colombo FM, Rodrigues RG, Gaiotto FA, Hajjar LA, Moysés RMA, Elias RM. Fluid overload after coronary artery bypass graft in patients on maintenance hemodialysis is associated with prolonged time on mechanical ventilation. *BMC Anesthesiology.* 2020; 20:

Dalfino L, Tullo L, Donadio I, Malcangi V, Brienza N. Intra-abdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 707-713

Davis DH, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, Cunningham C, Polvikoski T, Sulkava R, MacLulich AM, Brayne C. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain.* 2012; 135: 2809-2816

Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg.* 2005; 3: 129-140

Delannoy B, Guye ML, Slaiman DH, Lehot JJ, Cannesson M. Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Crit Care*. 2009; 13: R180

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) DS-GD, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNi), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOÜ), Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), 2020: S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie Erwachsene. (Zugriffsdatum:

Devinney MJ, Wong MK, Wright MC, Marcantonio ER, Terrando N, Browndyke JN, Whitson HE, Cohen HJ, Nackley AG, Klein ME, Ely EW, Mathew JP, Berger M. Role of Blood–Brain Barrier Dysfunction in Delirium following Non-cardiac Surgery in Older Adults. *Annals of Neurology*. 2023; 94: 1024-1035

Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, Rieß F-C, Veeckmann P, Asfoor A, Reents W, Zacher M, Hilker M. Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368: 1189-1198

Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Hilker M, Doenst T, Böning A, Albert M, Färber G, Holzhey D, Conradi L, Rieß F-C, Veeckmann P, Minorics C, Zacher M, Reents W. Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation*. 2019; 139: 1865-1871

Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, ofland J, Diephuis JC, M. Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, an Dijk D. Intraoperative High-Dose Dexamethasone for Cardiac Surgery. *JAMA*. 2012; 308: 1761

Dieleman JM, Peelen LM, Coulson TG, Tran L, Reid CM, Smith JA, Myles PS, Pilcher D. Age and other perioperative risk factors for postoperative systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2017; 119: 637-644

Domingo P, Mur I, Mateo GM, Gutierrez MDM, Pomar V, De Benito N, Corbacho N, Herrera S, Millan L, Muñoz J, Malouf J, Molas ME, Asensi V, Horcajada JP, Estrada V, Gutierrez F, Torres F, Perez-Molina JA, Fortun J, Villar LM, Hohenthal U, Marttila H, Vuorinen T, Nordberg M, Valtonen M, Frigault MJ, Mansour MK, Patel NJ, Fernandes A, Harvey L, Foulkes AS, Healy BC, Shah R, Bensaci AM, Woolley AE, Nikiforow S, Lin N, Sagar M, Shrager H, Huckins DS, Axelrod M, Pincus MD, Fleisher J, Lampa J, Nowak P, Vesterbacka JC, Rasmuson J, Skorup P, Janols H, Niward KF, Chatzidionysiou K, Asgeirsson H, Parke Å, Blennow O, Svensson A-K, Soo, Sönnernborg A, Henter J-I, Horne AC, Al-Beidh F, Angus D, Annane D, Arabi Y, Beane A, Berry S, Bhimani Z, Bonten M, Bradbury C, Brunkhorst F, Buxton M, Cheng A, Cove M, De Jong M, Derde L, Estcourt L, Goossens H, Gordon A, Green C, Haniffa R, Ichihara N, Lamontagne F, Lawler P, Litton E, Marshall J, McArthur C, McAuley D, McGuinness S, McVerry B, Montgomery S, Mouncey P, Murthy S, Nichol A, Parke R, Parker J, Reyes F, Rowan K, Saito H, Santos M, Seymour C, Shankar-Hari M, Turgeon A, Turner A, Van Bentum-Puijk W, Van De Veerdonk F, Webb S, Zarychanski R, Baillie JK, Beasley R, Cooper N, Fowler R, Galea J, Hills T, King A, Morpeth S, Netea M, Ogungbenro K, Pettila V, Tong S, Uyeki T, Youngstein T, Higgins A, Lorenzi E, Berry L, Salama C, Rosas IO, Ruiz-Antorán B, Muñoz Rubio E, Ramos Martínez A, Campos Esteban J, Avendaño Solá C, Pizov R, Sanz Sanz J, Abad-Santos F, Bautista-Hernández A, García-Fraile L, Barrios A, Gutiérrez Liarte Á, Alonso Pérez T, Rodríguez-García SC, Mejía-Abril G, Prieto JC, Leon R, Veiga VC, Scheinberg P, Farias DLC, Prats JG, Cavalcanti AB, Machado FR, Rosa RG, Berwanger O, Azevedo LCP, Lopes RD, Dourado LK, Castro CG, Zampieri FG, Avezum A, Lisboa TC, Rojas SSO, Coelho JC, Leite RT, Carvalho JC, Andrade LEC, Sandes AR, Pintão

MCT, Santos SV, Almeida TML, Costa AN, Gebara OCE, Freitas FGR, Pacheco ES, Machado DJB, Martin J, Conceição FG, Siqueira SRR, Damiani LP, Ishihara LM, Schneider D, De Souza D, Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche Rigon M, Porcher R, Ravaud P, Azoulay E, Cadranel J, Emmerich J, Fartoukh M, Guidet B, Humbert M, Lacombe K, Mahevas M, Pene F, Pourchet-Martinez V, Schlemmer F, Tibi A, Yazdanpanah Y, Dougados M, Bureau S, Horby PW, Landray MJ, Baillie KJ, Buch MH, Chappell LC, Day JN, Faust SN, Haynes R, Jaki T, Jeffery K, Juszczak E, Lim WS, Mafham M, Montgomery A, Mumford A, Thwaites G, Kamarulzaman A, Syed Omar SF, Ponnampalavanar S, Raja Azwa RIS, Wong PL, Kukreja A, Ong HC, Sulaiman H, Basri S, Ng RX, Megat Johari B, Rajasuriar R, Chong ML, Neelamegam M, Syed Mansor SM, Zulhaimi NS, Lee CS, Altice F, Price C, Malinis M, Hasan MS, Wong CK, Chidambaram S, Misnan NA, Mohd Thabit AA, Sim B, Bidin FN, Mohd Abd Rahim MAH, Saravanamuttu S, Tuang WX, Mohamed Gani Y, Thangavelu S, Tay KH, Ibrahim NM, Halid LA, Tan KT, Mukri MNA, Arip M, Koh HM, Syed Badaruddin SNA, Raja Sureja L, Chun GY, Torre-Cisneros J, Merchante N, Leon R, Carcel S, Garrido JC, Galun E, Soriano A, Martínez JA, Castán C, Paredes R, Dalmau D, Carbonell C, Espinosa G, Castro P, Muñoz J, Almuedo A, Prieto S, Pacheco I, Ratain M, Pisano J, Strek M, Adegunsoye A, Karrison T, Jozefien D, Karel F.A VD, Elisabeth DL, Cedric B, Bastiaan M, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, Savovic J, Tierney J, Baron G, Benbenishty JS, Berry LR, Broman N, Cavalcanti AB, Colman R, De Buyser SL, Derde LPG, Domingo P, Omar SF, Fernandez-Cruz A, Feuth T, Garcia F, Garcia-Vicuna R, Gonzalez-Alvaro I, Gordon AC, Haynes R, Hermine O, Horby PW, Horick NK, Kumar K, Lambrecht BN, Landray MJ, Leal L, Lederer DJ, Lorenzi E, Mariette X, Merchante N, Misnan NA, Mohan SV, Nivens MC, Oksi J, Perez-Molina JA, Pizov R, Porcher R, Postma S, Rajasuriar R, Ramanan AV, Ravaud P, Reid PD, Rutgers A, Sancho-Lopez A, Seto TB, Sivapalasingam S, Soin AS, Staplin N, Stone JH, Strohbehn GW, Sunden-Cullberg J, Torre-Cisneros J, Tsai LW, Van Hoogstraten H, Van Meerten T, Veiga VC, Westerweel PE, Murthy S, Diaz JV, Marshall JC, Sterne JAC. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. JAMA. 2021; 326: 499

Doyle AJ, Hunt BJ. Current Understanding of How Extracorporeal Membrane Oxygenators Activate Haemostasis and Other Blood Components. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 352

Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, Lamy A, Dieleman JM, Vincent J, Whitlock RP. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2018; 120: 657-667

Edmunds LH. Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003; 76: S2220-S2223

Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001; 29: 1370-1379

Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*. 2021; 47: 1181-1247

Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, Saß H, Zaudig M. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5® [E-Book]. 2. ed. Göttingen: Hogrefe Verlag, 2018

Fartek W, Gemes G, Hiesmayr M, Kabon B, Kozek-Langenecker S, Likar R, Luckner G, Mitterndorfer W, Torgersen C. Stellenwert von Hydroxyethylstärkelösung in der Volumenersatztherapie. Wiener klinisches Magazin. 2016; 19: 154-169

Ferraboli R, Malheiro PS, Abdulkader RCRM, Yu L, Sabbaga E, Burdmann EA. Anuric Acute Renal Failure Caused by Dextran 40 Administration. Renal Failure. 1997; 19: 303-306

Ferreira LO, Vasconcelos VW, Lima JS, Vieira Neto JR, da Costa GE, Esteves JC, de Sousa SC, Moura JA, Santos FRS, Leitão Filho JM, Protásio MR, Araújo PS, Lemos C, Resende KD, Lopes DCF. Biochemical Changes in Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: New Insights. J Pers Med. 2023; 13:

Fiest KM, Soo A, Hee Lee C, Niven DJ, Ely EW, Doig CJ, Stelfox HT. Long-Term Outcomes in ICU Patients with Delirium: A Population-based Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2021; 204: 412-420

Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. J Thorac Cardiovasc Surg. 1978; 76: 604-619

Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. Nature Reviews Neurology. 2009; 5: 210-220

Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. Intensive Care Med. 2013; 39: 558-568

Gebhard MM, Bretschneider HJ, Gersing E, Preusse CJ, Schnabel PA, Ulbricht LJ. Calcium-free cardioplegia--pro. Eur Heart J. 1983; 4 Suppl H: 151-160

Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, Nappi F, Chello M. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019; 13: 158-173

Gibbison B, Villalobos Lizardi JC, Avilés Martínez KI, Fudulu DP, Medina Andrade MA, Pérez-Gaxiola G, Schadenberg AW, Stoica SC, Lightman SL, Angelini GD, Reeves BC. Prophylactic corticosteroids for paediatric heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020; 2020:

Gibbon JH, Jr. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg.* 1978; 135: 608-619

Giglio M, Dalfino L, Puntillo F, Rubino G, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy in cardiac and vascular surgery. A systematic review and meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2012; 15: 878-887

Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, Garcia PS, Whittington RA, Moitra V. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 1373-1381

Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care.* 2015; 19: 346

Gottschaldt U, Reske AW. Pathophysiologie des Lungenversagens. *Anästh Intensivmed.* 2018; 59: 249-264

Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, Smith AE, Keage HAD. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association.* 2020; 9:

Greaves D, Psaltis PJ, Ross TJ, Davis D, Smith AE, Boord MS, Keage HAD. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. *International Journal of Cardiology*. 2019; 289: 43-49

Habicher M, Zajon T, Bauer A, Böning A, Erb J, Göpfert M, Hackmann C, Haas S, Heller A, Heringlake M, Kastrup M, Kilger E, Kröner A, Loer S, Markewitz A, Reuter D, Schirmer U, Spies C, Treskatsch S, Trummer G, Wiesenack C, Sander M, 2017: S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten - Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. (Zugriffsdatum:

Han JH, Wilson A, Ely EW. Delirium in the Older Emergency Department Patient: A Quiet Epidemic. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2010; 28: 611-631

Hatami S, Hefler J, Freed DH. Inflammation and Oxidative Stress in the Context of Extracorporeal Cardiac and Pulmonary Support. *Front Immunol*. 2022; 13: 831930

Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, Baltz JH, Cleveland JC, Novitzky D, Grover FL. Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery Is Associated With Worse Arterial and Saphenous Vein Graft Patency and Less Effective Revascularization. *Circulation*. 2012; 125: 2827-2835

He L, Tiemuerniyazi X, Chen L, Yang Z, Huang S, Nan Y, Song Y, Feng W. Clinical outcomes of on-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2024:

Hearse DJ, Garlick PB, Humphrey SM. Ischemic contracture of the myocardium: mechanisms and prevention. *Am J Cardiol*. 1977; 39: 986-993

Heinrich PC, Müller M, Graeve L. Löffler/Petrides: Biochemie und Pathobiochemie. Hrsg. 9 Auflage. Heidelberg: Springer, 2014: 408-410

Hensel M, Volk T, Döcke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1998; 89: 93-104

Herold G. Innere Medizin. Hrsg. Köln: Herold, G, 2020: 237-248

Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers G, Leenen L. Trauma: the role of the innate immune system. *World Journal of Emergency Surgery*. 2006; 1: 15

Hill JD. John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg*. 1982; 34: 337-341

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 138-150

Inouye SK. Delirium in Older Persons. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354: 1157-1165

Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet*. 2014a; 383: 911-922

Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet*. 2014b; 383: 911-922

International Classification of Diseases 11th Revision, 2022: ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics, 6D70 Delirium. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/897917531> (Zugriffsdatum: 07.04.2022)

Itagaki K, Riça I, Konecna B, Kim HI, Park J, Kaczmarek E, Hauser CJ. Role of Mitochondria-Derived Danger Signals Released After Injury in Systemic Inflammation and Sepsis. *Antioxid Redox Signal*. 2021; 35: 1273-1290

Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Helfen T, Schuelke A, Jacob B, Burges A, Conzen P, Rehm M. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Critical Care*. 2012; 16: R86

Jin J, Fang F, Gao W, Chen H, Wen J, Wen X, Chen J. The Structure and Function of the Glycocalyx and Its Connection With Blood-Brain Barrier. *Front Cell Neurosci*. 2021; 15: 739699

Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1629-1638

KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012; 2: 1-138

Kirsch U, Rodewald G, Kalmár P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1972; 63: 121-130

Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41: 407-477

Koc V, Delmas Benito L, De With E, Boerma EC. The Effect of Fluid Overload on Attributable Morbidity after Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *Critical Care Research and Practice*. 2020; 2020: 1-7

Koster S, Hensens AG, Schuurmans MJ, Van Der Palen J. Risk Factors of Delirium after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2011; 10: 197-204

Krappweis J, Diesinger C. Hydroxyethylstärke (HES): Start eines europäischen Risikobewertungsverfahrens. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2013; 3-6

Kumpf O, Schumann RR. Genetic Variation in Innate Immunity Pathways and Their Potential Contribution to the SIRS/CARS Debate: Evidence from Human Studies and Animal Models. Journal of Innate Immunity. 2010; 2: 381-394

Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes J-C, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeascoechea PA, Airan B, Sulling T-A, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. New England Journal of Medicine. 2012; 366: 1489-1497

Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, Piegas LS, Avezum A, Akar AR, Lanas Zanetti F, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes J-C, Novick RJ, Tao L, Olavegogeascoechea PA, Airan B, Sulling T-A, Whitlock RP, Ou Y, Gao P, Pettit S, Yusuf S. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. New England Journal of Medicine. 2016; 375: 2359-2368

Landis RC. 20 Years On: Is It Time to Redefine the Systemic Inflammatory Response to Cardiothoracic Surgery? J Extra Corpor Technol. 2015; 47: 5-9

Levrut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1021-1026

Lewkowicz P, Lewkowicz N, Sasiak A, Tchórzewski H. Lipopolysaccharide-activated CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells inhibit neutrophil function and promote their apoptosis and death. J Immunol. 2006; 177: 7155-7163

MacCallum NS, Finney SJ, Gordon SE, Quinlan GJ, Evans TW. Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome improves their utility following cardiac surgery. *Chest*. 2014; 145: 1197-1203

MacLullich AM, Anand A, Davis DH, Jackson T, Barugh AJ, Hall RJ, Ferguson KJ, Meagher DJ, Cunningham C. New horizons in the pathogenesis, assessment and management of delirium. *Age Ageing*. 2013; 42: 667-674

MacLullich AMJ, Ryan T, Cash H. 4AT Assessment test for delirium & cognitive impairment. 2011:

Magee G, Zbrozek A. Fluid overload is associated with increases in length of stay and hospital costs: pooled analysis of data from more than 600 US hospitals. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2013: 289

Mailhot T, Cossette S, Lambert J, Beaubien-Souligny W, Cournoyer A, O'Meara E, Maheu-Cadotte MA, Fontaine G, Bouchard J, Lamarche Y, Benkreira A, Rochon A, Denault A. Delirium After Cardiac Surgery and Cumulative Fluid Balance: A Case-Control Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019; 33: 93-101

Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 2014; 46: 361-380

Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018; 33: 1428-1457

Marik PE. Steroids for sepsis: yes, no or maybe. *J Thorac Dis*. 2018; 10: S1070-s1073

Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol*. 1994; 12: 991-1045

Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007; 449: 819-826

Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. *Critical Care Medicine*. 2020; 48: 1862-1870

Meyer MAS, Wiberg S, Grand J, Meyer ASP, Obling LER, Frydland M, Thomsen JH, Josiassen J, Møller JE, Kjaergaard J, Hassager C. Treatment Effects of Interleukin-6 Receptor Antibodies for Modulating the Systemic Inflammatory Response After Out-of-Hospital Cardiac Arrest (The IMICA Trial). *Circulation*. 2021; 143: 1841-1851

Minnecci PC, Deans KJ, Eichacker PQ, Natanson C. The effects of steroids during sepsis depend on dose and severity of illness: an updated meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009; 15: 308-318

Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochweg B, Theurer P, Gattinoni L, Reinhart K, Hartog CS. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care*. 2016; 35: 75-83

Mohr FW. To beat or not to beat? From one size fits it all to an individual coronary revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2441-2443

Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*. 2009; 136: 102-109

Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SAR. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *New England Journal of Medicine*. 2012; 367: 1901-1911

Neufeld KJ, Thomas C. Delirium: definition, epidemiology, and diagnosis. *J Clin Neurophysiol*. 2013; 30: 438-442

Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, Gao H, Ipaktchi KR, Sun L, Zetoune FS, Su GL, Arbabi S, Sarma JV, Wang SC, Hemmila MR, Ward PA. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006; 203: 53-61

Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A, Uzdavinys G. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J*. 2007; 41: 180-185

O'Connor ME, Prowle JR. Fluid Overload. *Crit Care Clin*. 2015; 31: 803-821

Obermeier KT, Kraus M, Smolka W, Henkel J, Saller T, Otto S, Liokatis P. Postoperative Delirium in Patients with Oral Cancer: Is Intraoperative Fluid Administration a Neglected Risk Factor? *Cancers*. 2022; 14: 3176

Ostermann M, Straaten HMO-V, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Critical Care*. 2015; 19:

Ouchi A, Sakuramoto H, Hoshino H, Matsuishi Y, Sakaguchi T, Enomoto Y, Hoshino T, Shimojo N, Inoue Y. Association between fluid overload and delirium/coma in mechanically ventilated patients. *Acute Medicine & Surgery*. 2020; 7:

Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. Hrsg. 7 Auflage.: Georg Thieme Verlag, 2014a: 235-237

Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. Hrsg. 7 Auflage.: Georg Thieme Verlag, 2014b: 184-187

Patil VP, Salunke BG. Fluid Overload and Acute Kidney Injury. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2020; 24: 94-97

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Søre-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard A-L, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. New England Journal of Medicine. 2012; 367: 124-134

Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettilä V. Fluid management in acute kidney injury. Intensive Care Medicine. 2017; 43: 807-815

Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. J Am Geriatr Soc. 2006; 54: 479-484

Potruch A, Schwartz A, Ilan Y. The role of bacterial translocation in sepsis: a new target for therapy. Therap Adv Gastroenterol. 2022; 15: 17562848221094214

Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Human endothelial cells in culture produce platelet-activating factor (1-alkyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine) when stimulated with thrombin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984; 81: 3534-3538

Rai V, Mathews G, Agrawal DK. Translational and Clinical Significance of DAMPs, PAMPs, and PRRs in Trauma-induced Inflammation. *Arch Clin Biomed Res.* 2022; 6: 673-685

Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 776-787

Rizvi MS, Gallo De Moraes A. New Decade, Old Debate: Blocking the Cytokine Pathways in Infection-Induced Cytokine Cascade. *Crit Care Explor.* 2021; 3: e0364

Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, Rosenczweig E, Flet L, Mahe PJ, Dumont R, Marie Chupin A, Peneau C, Lejus C, Blanloeil Y, Volteau C, Asehnoune K. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Critical Care.* 2013; 17: R77

Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med.* 2009; 24: 35-46

Salahuddin N, Sammani M, Hamdan A, Joseph M, Al-Nemary Y, Alquaiz R, Dahli R, Maghrabi K. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. *BMC Nephrology.* 2017; 18:

Sandler N, Kaczmarek E, Itagaki K, Zheng Y, Otterbein L, Khabbaz K, Liu D, Senthilnathan V, Gruen RL, Hauser CJ. Mitochondrial DAMPs Are Released During Cardiopulmonary Bypass Surgery and Are Associated With Postoperative Atrial Fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2018; 27: 122-129

Saw MM, Chandler B, Ho KM. Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care.* 2012; 40: 17-32

Schmid C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Hrsg. 3 Auflage.: Springer, 2013a: 3-4

Schmid C. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie. Hrsg. 3 Auflage.: Springer, 2013b: 7-9

Schneck E, Edinger F, Hecker M, Sommer N, Pak O, Weissmann N, Hecker A, Reichert M, Markmann M, Sander M, Koch C. Blood Levels of Free-Circulating Mitochondrial DNA in Septic Shock and Postsurgical Systemic Inflammation and Its Influence on Coagulation: A Secondary Analysis of a Prospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9: 2056

Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1338-1344

Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, Bernard GR, Brown SM, Buchman TG, Busse LW, Coopersmith CM, DeWilde C, Ely EW, Eyzaguirre LM, Fowler AA, Gaieski DF, Gong MN, Hall A, Hinson JS, Hooper MH, Kelen GD, Khan A, Levine MA, Lewis RJ, Lindsell CJ, Marlin JS, McGlothlin A, Moore BL, Nugent KL, Nwosu S, Polito CC, Rice TW, Ricketts EP, Rudolph CC, Sanfilippo F, Viele K, Martin GS, Wright DW. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021; 325: 742-750

Shah SK, Uray KS, Stewart RH, Laine GA, Cox CS. Resuscitation-Induced Intestinal Edema and Related Dysfunction: State of the Science. *Journal of Surgical Research*. 2011; 166: 120-130

Shiroishi MS. Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia. *Tex Heart Inst J*. 1999; 26: 71-86

Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland JC, Bishawi M, Grover FL. Five-Year Outcomes after On-Pump

and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. New England Journal of Medicine. 2017; 377: 623-632

Sikora JP, Karawani J, Sobczak J. Neutrophils and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). International Journal of Molecular Sciences. 2023; 24: 13469

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016; 315: 801-810

Statistisches Bundesamt, 2020a: Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland, ausführliche 4-stellige ICD-Klassifikation, 2020. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#_uyfe33arq (Zugriffsdatum: 02.11.2023)

Statistisches Bundesamt, 2020b: Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Geschlecht, 2020. <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/beta/url/f53c3f6c> (Zugriffsdatum: 02.11.2023)

Statistisches Bundesamt, 2020c: Krankenhauspatienten: Deutschland, Jahre, Hauptdiagnose ICD-10 (1-3-Steller Hierarchie), 2020. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1699099739125&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=23131-0001&auswahltext=&nummer=3&variable=3&name=GES025&werteabruf=Werteabruf#a> breadcrumb (Zugriffsdatum: 02.11.2023)

Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Hrsg. 8 Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016a: 83-85

Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. Hrsg. 8 Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016b: 63-66

Suleiman MS, Hancock M, Shukla R, Rajakaruna C, Angelini G. Cardioplegic strategies to protect the hypertrophic heart during cardiac surgery. *Perfusion*. 2011; 26: 48-56

Swain DG, Nightingale PG. Evaluation of a shortened version of the Abbreviated Mental Test in a series of elderly patients. *Clin Rehabil*. 1997; 11: 243-248

Tait SWG, Green DR. Mitochondria and cell signalling. *Journal of Cell Science*. 2012; 125: 807-815

Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunological Reviews*. 2012; 249: 158-175

The American Geriatrics Society. American Geriatrics Society Abstracted Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015; 63: 142-150

Trof RJ, Sukul SP, Twisk JWR, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Medicine*. 2010; 36: 697-701

Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen K-M, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, Laurila JJ, Mildh L, Reinikainen M, Lund V, Parviainen I, Pettilä V. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Critical Care*. 2012; 16: R197

van Lieshout C, Schuit E, Hermes C, Kerrigan M, Frederix GWJ. Hospitalisation costs and health related quality of life in delirious patients: a scoping review. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2022; 169: 28-38

Vasunilashorn SM, Dillon ST, Marcantonio ER, Libermann TA. Application of Multiple Omics to Understand Postoperative Delirium Pathophysiology in Humans. *Gerontology.* 2023; 69: 1369-1384

Vasunilashorn SM, Ngo L, Inouye SK, Libermann TA, Jones RN, Alsop DC, Guess J, Jastrzebski S, McElhaney JE, Kuchel GA, Marcantonio ER. Cytokines and Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2015; 70: 1289-1295

Von Frey M, Gruber M. Untersuchungen über den Stoffwechsel isolierter Organe. Ein Respirations-Apparat für isolierte Organe. *Virchow's Arch Physiol.* 1885; 9: 519-532

Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Critical Care.* 2015; 19:

Ward NS, Casserly B, Ayala A. The Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) in Critically Ill Patients. *Clinics in Chest Medicine.* 2008; 29: 617-625

Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology.* 2009; 111: 187-202

Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, Teoh KH. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2592-2600

Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum Á, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 1243-1253

Whitlock RP, Dieleman JM, Belley-Cote E, Vincent J, Zhang M, Devereaux PJ, Kalkman CJ, van Dijk D, Yusuf S. The Effect of Steroids in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass: An Individual Patient Meta-Analysis of Two Randomized Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 34: 99-105

Whitlock RP, Young E, Noora J, Farrokhyar F, Blackall M, Teoh KH. Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I. *J Surg Res*. 2006; 132: 188-194

Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anaesthesia*. 2012; 108: 384-394

Xiang M, Lu Y, Xin L, Gao J, Shang C, Jiang Z, Lin H, Fang X, Qu Y, Wang Y, Shen Z, Zhao M, Cui X. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 2021: 1-23

Yang TX, Tan AY, Leung WH, Chong D, Chow YF. Restricted Versus Liberal Versus Goal-Directed Fluid Therapy for Non-vascular Abdominal Surgery: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus*. 2023:

Yin J, Chen Y, Huang J-L, Yan L, Kuang Z-S, Xue M-M, Sun S, Xiang H, Hu Y-Y, Dong Z-M, Tong C-Y, Bai C-X, Song Z-J. Prognosis-related classification and dynamic monitoring of immune status in patients with sepsis: A prospective observational study. *World Journal of Emergency Medicine*. 2021; 12: 185

Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *Jama*. 2012; 308: 1566-1572

Zaal IJ, Slooter AJ. Delirium in critically ill patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs*. 2012; 72: 1457-1471

Zahara R, Santoso A, Barano AZ. Myocardial Fluid Balance and Pathophysiology of Myocardial Edema in Coronary Artery Bypass Grafting. *Cardiology Research and Practice*. 2020; 2020: 1-10

Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD. Cardiopulmonary Bypass and Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; 2015: 1-8

Zeevi N, Pachter J, McCullough LD, Wolfson L, Kuchel GA. The Blood–Brain Barrier: Geriatric Relevance of a Critical Brain–Body Interface. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010; 58: 1749-1757

Zhao F, Zhong L, Luo Y. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2021; 27: 26-35

Zhu L, Li D, Zhang X, Wan S, Liu Y, Zhang H, Luo J, Luo Y, An P, Jiang W. Comparative efficacy on outcomes of C-CABG, OPCAB, and ONBEAT in coronary heart disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2023; 109: 4263-4272

Ziemer G, Haverich A, et al. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Hrsg. 3 Auflage.: Springer, 2010a: 102-105

Ziemer G, Haverich A, et al. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Hrsg. 3 Auflage.: Springer, 2010b: 94-95

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Herrn Professor Dr. med. Armin Welz durchgeführt. Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Zaki Kohistani als zweiter Betreuer. Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde vollständig und eigenständig durch mich generiert und durch Herrn Dr. Zaki Kohistani gewürdigt und kontrolliert. Gemeinsam wurden Endpunkte der Studie konkretisiert und das Studienkonzept optimiert. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Herrn PD Dr. med. Sied Kebir durch mich.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Danksagung

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Armin Welz für die Bereitstellung des Themas, die freundliche Beratung sowie die finale Begutachtung dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sied Kebir für die professionelle Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Zaki Kohistani für seine exzellente Betreuung, seine Geduld und unermüdliche Hilfsbereitschaft mit stetigen Ermutigungen. Ohne die vielen konstruktiven Ratschläge und gemeinsamen Diskussionen wäre diese Arbeit nicht in dieser Form zustande gekommen.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die bedingungslose Unterstützung und den Zuspruch. Ich danke meinem Vater für seine Ruhe und analytische Weitsicht, die mir immer wieder einen klaren Kopf verschafft hat. Meiner Mutter danke ich von Herzen für ihr unermüdliches Interesse an dem Thema, dem Fortschritt der Arbeit und das immer offene Ohr - der gemeinsame Austausch hat mir oft neue Perspektiven auf meine Arbeit eröffnet.

„Der effektivste Weg etwas zu tun, ist es zu tun.“

- Amelia Earhart (1897-1937)