

Aus der Klinik für Anaesthesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Einfluss unterschiedlicher Anästhesieverfahren
auf die Entwicklung
eines frühen postoperativen Delirs bei älteren Patienten
nach radikaler Prostatektomie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Susanne Stephanie Braun

aus
München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Vera von Dossow

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Tom-Philipp Zucker

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2015

Meinen Eltern und Großeltern gewidmet
für ihre bedingungslose Unterstützung

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	
1.1 Hintergrund: Demographische Entwicklung in der perioperativen Medizin	6
1.2 Das frühe postoperative Delir	7
1.2.1 Klassifikation	7
1.2.2 Klinische Relevanz	9
1.2.3 Pathogenese des postoperativen Delirs	9
1.3 Das Prostatakarzinom	11
1.4 Anästhesieverfahren bei der radikalen Prostatektomie bei älteren Patienten	12
1.4.1 Allgemeinanästhesie	12
1.4.2 Rückenmarksnahe Anästhesieverfahren	12
1.4.2.1 Die Epiduralanästhesie	13
1.4.2.2 Die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie (CSE)	13
1.5 Anästhesieverfahren und Einfluss auf ein postoperatives Delir	14
2. Fragestellung	16
3. Material und Methoden	18
3.1 Studienkonzept	18
3.2 Studienpopulation	18
3.3 Studienprotokoll	19
3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien	19
3.3.2 Prämedikationsvisite	20
3.3.3 Narkoseeinleitung und Wahl des Anästhesieverfahrens: Gruppeneinteilung	20
3.3.4 Aufwachraum und postoperativer Verlauf	22
3.4 Statistische Auswertung	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und der Basischarakteristika	26
4.2 Prämedikation mit dem Benzodiazepin Midazolam	28
4.3 Intraoperative Hämodynamik, Volumensubstitution und Kreislaufunterstützende Medikamente	28
4.4 Intraoperativ verwendete Anästhetika zur Narkoseführung	29

4.5	Nu-DESC bei Entlassung aus dem Aufwachraum und postoperativer Verlauf	31
4.6	Komplikationen perioperativ	32
4.7	Prozesszeiten	36
4.8	Krankenhausverweildauer	36
4.9	Mortalität	37
5.	Diskussion	38
5.1	Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs	38
5.2	Perioperative Hämodynamik	44
5.3	Blutverlust, Transfusionen und Komplikationen	45
5.4	Perioperative Schmerztherapie	48
5.5	Prozesszeiten und Krankenhausverweildauer	50
5.6	Schlussfolgerung	51
6.	Zusammenfassung und Ausblick	52
7.	Literaturverzeichnis	55
8.	Abbildungsverzeichnis	61
9.	Abkürzungsverzeichnis	62
10.	Danksagung	64
11.	Lebenslauf	66
12.	Eidesstattliche Versicherung	67

1. Einleitung

1.1 Hintergrund: Demographische Entwicklung in der perioperativen Medizin

„Don't have a general anaesthetic once you're 50 – it'll wipe out a quarter of your brain.“ (Barbara Cartland, 1901-2000, englische Autorin) [1]

Ältere Patienten sind die am schnellsten wachsende Bevölkerungsgruppe in der westlichen Welt. Im Jahre 2011 waren bereits 20,6 % der Bevölkerung in Deutschland 65 Jahre und älter [2]. Die Altersentwicklung der Bevölkerung wird sich, unter anderem aufgrund steigender Lebenserwartung, auch in Zukunft weiter in Richtung des älteren Menschen verschieben. So werden im Jahre 2060 Schätzungen zufolge bereits 34 % der Bevölkerung Deutschlands der Altersgruppe ab 65 Jahren angehören (Quelle: Statement von Präsident Roderich Egeler, www.destatis.de). An der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München wurden im Jahre 1997 insgesamt 41984 Narkoseleistungen erbracht. Davon waren 20,7 % der Patienten 66 Jahre und älter. Im Jahre 2011 lag hier der Anteil der Patienten ab dem 66. Lebensjahr bereits bei 28,5 %, bei einer Gesamtzahl von 46782 Narkoseleistungen (Quelle: klinikinterne Datenauswertung Dr. Spitz, Klinik für Anaesthesiologie). Bedingt durch den demographischen Wandel wird auch der Anteil älterer Patienten in der klinischen Versorgung weiter zunehmen. Deshalb wird sich auch die perioperative Medizin in Zukunft neuen Herausforderungen in der Versorgung dieser Patienten stellen müssen, was möglicherweise auch neue perioperative Behandlungspfade erforderlich machen wird.

1.2 Das frühe postoperative Delir

1.2.1 Klassifikation

Der Begriff Delir beschreibt eine vorübergehende, akut auftretende kognitive Störung [3]. Den Goldstandard zur Definition eines Deliriums stellt die Klassifikation der American Psychiatric Association (APA) dar. In der vierten Auflage ihres „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)“ definiert sie ein Delirium wie folgt [4]:

- Bewusstseinsstörung
- Veränderung der kognitiven Funktion
- Entwicklung innerhalb von Stunden bis Tagen
- Feststellung eines medizinischen Krankheitsfaktors

Dagegen lauten die Kriterien der WHO zur Delirdiagnostik in der zehnten Auflage ihrer „International Classification of Diseases“ (ICD-10) wie folgend [3]:

- Psychomotorische Störungen
- Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Affektive Störungen

Nach Art der Störung des Bewusstseins und der Psychomotorik werden drei Subtypen des Deliriums unterschieden [5, 6]:

- Hyperaktives Delir (circa 2 % der Fälle)
- Hypoaktives Delir (circa 44 % der Fälle)
- Mischtyp (circa 55 % der Fälle)

Die Risikofaktoren eines Delirs sind vielfältig und können in prädisponierende, patientenspezifische Faktoren und in Risikofaktoren durch die Behandlung sowie die Krankenhausumgebung selbst unterteilt werden [1, 4, 7-12]:

<p style="text-align: center;">Patientenspezifische Risikofaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (> 65 Jahre) • Schwere der Erkrankung (APACHE II) • Männliches Geschlecht • Substanzabusus (Alkohol, Nikotin, Benzodiazepine, Opiode) • Malnutrition • Kognitive Störungen (Demenz), Depression • Immobilität • Hörschwäche, Sehschwäche • Multiple Komorbiditäten • Großer operativer Eingriff (Herz- und Gefäßchirurgie, Hüftfrakturen) <p style="text-align: center;">⇒ NICHT BEEINFLUSSBAR</p>	<p style="text-align: center;">Iatrogene und Umgebungsfaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz • Analgosedierung und Beatmung • Psychoaktive Medikamente (anticholinerge Medikamente, Opiode, Benzodiazepine) • Polypharmazie • Isolation, fehlender Besuch • Schlafentzug, Mangel an Tageslicht • Transfer zu einer anderen Station • Desorientierung • Fixierung • Präoperative Flüssigkeitskarenz • Metabolische Entgleisungen • Infektionen, Sepsis <p style="text-align: center;">⇒ BEEINFLUSSBAR</p>
---	---

Abbildung 1: Risikofaktoren eines Delirs.

Folgende Medikamente können zu einem Ungleichgewicht der Neurotransmitter führen und somit die Entstehung eines Delirs begünstigen [9, 13, 14]:

<p style="text-align: center;">Zentral anticholinerge Pharmaka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atropin • Benzodiazepine • Opiode • Volatile Anästhetika • Ketamin • Antiparkinsonmedikamente • Antihistaminika • Trizyklische Antidepressiva <p style="text-align: center;">Kardiovaskulär wirksame Medikamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betablocker • Digitalis 	<p style="text-align: center;">Antibiotika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penicilline • Cephalosporine • Gyrasehemmer • Aminoglykoside • Chinolone <p style="text-align: center;">Antiinflammatorische Pharmaka</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAR • Kortikoide • Cyclosporin
---	--

Abbildung 2: Delirogene Medikamente.

1.2.2 Klinische Relevanz

Die Inzidenz, also das Auftreten eines postoperativen Delirs wird in der Literatur mit 10 bis 40 % angegeben [15], nach manchen operativen Eingriffen bei älteren Menschen sogar bis 60 % [7], für beatmete Intensivpatienten werden Häufigkeiten bis 83 % genannt [16]. Gründe für die große Variabilität der Inzidenzangaben sind zum Einen die unterschiedlichen untersuchten Patientenkollektive, zum Anderen aber auch die zur Anwendung gekommenen unterschiedlichen Messinstrumente [7, 16, 17]. Zahlreiche Studien konnten in den letzten Jahren nachweisen, dass ein unerkanntes beziehungsweise unbehandeltes Delir zu einer erhöhten Komplikationsrate mit einer bis zu dreifach erhöhten Krankenhausverweildauer, einer längeren Intensivliegedauer, signifikant längerer Beatmungsdauer und einer bis zu dreifach erhöhten 6-Monats-Mortalität führt [15, 17-19]. Pisani et al. gelang es sogar, eine direkte Proportionalität zwischen der Dauer eines Delirs und der Mortalität aufzuzeigen. In einer Studie an 153 älteren deliranten Intensivpatienten stieg die 1-Jahres-Mortalität des einzelnen Patienten mit jedem weiteren Delirtag um 10 % an [20]. Neben den vielfältigen negativen Folgen für den Patienten verursacht ein postoperatives Delir zudem enorme Kosten für das Gesundheitssystem. Für das US-amerikanische Gesundheitssystem wurden die hierdurch verursachten Kosten auf mehr als 100 Milliarden US-Dollar pro Jahr geschätzt [21].

Diese Zahlen zeigen deutlich die klinische Relevanz eines postoperativen Delirs beim älteren Patienten. Ziele müssen die Vorbeugung, Erkennung und frühzeitige Behandlung sein.

1.2.3 Pathogenese des postoperativen Delirs

Die Empfänglichkeit für ein Delir steigt mit höherem Lebensalter. Als Ursache für das Delir werden Neurotransmitterimbancen vermutet [12]. Allen voran vermutet man einen Acetylcholinmangel sowie einem Dopaminüberschuss. Daneben existieren Interaktionen zwischen beiden Transmittersystemen: Acetylcholinmangel führt ebenso wie Dopaminüberschuss zu Hyperaktivität, Verhaltensauffälligkeiten, kognitiven Defiziten sowie einer generalisierten Verlangsamung des EEG. Des Weiteren zeigt die Gamma-Aminobuttersäure (GABA), welche den wichtigsten hemmenden Neurotransmitter des zentralen Nervensystems darstellt, einen wichtigen Einfluss auf die Entstehung eines Delirs. Besonders viele GABA-Rezeptoren finden sich im Thalamus und sind über verschiedene

Regulationsmechanismen insbesondere an der Steuerung von Schlaf-Wachrhythmus sowie Bewusstseinslage beteiligt. Der Wegfall der hemmenden GABA-ergen Stimulation wird als pathophysiologische Erklärung des durch Benzodiazepinentzug ausgelösten Delirs angenommen. Allerdings können Veränderungen der GABA-Konzentration in beide Richtungen ursächlich für ein Delir sein. Außerdem spielt der Stoffwechselweg von Glutamat, als Vorstufe von GABA ebenso wie als eigenständiger erregender Neurotransmitter, eine Rolle in der Pathogenese. Zusätzlich erfährt das cholinerge System noch Beeinflussung durch die Monoamine Dopamin, Norepinephrin und Serotonin, vor allem steht hier ein Serotoninüberschuss ebenso wie ein Dopaminüberschuss im Verdacht, ein Delir auszulösen [13, 14].

Dieses Ungleichgewicht der Neurotransmitter, allen voran der Acetylcholinmangel und der Dopaminüberschuss, kann auf vielfältige Weise entstehen: Zum Einen direkt medikamentös durch die Anwendung von zentral anticholinergen Substanzen und GABA-Agonisten wie Propofol oder Benzodiazepinen, zum Anderen durch metabolische Entgleisungen wie Hypoxie, Hypoglykämie, Hypovolämie und Thiaminmangel, die wiederum die zerebrale Acetylcholinsynthese einschränken.

Des Weiteren kann das cholinerge Defizit Folge einer systemischen Entzündungsreaktion sein [13]. Im Rahmen einer lokalen Entzündungsreaktion werden in der Peripherie proinflammatorische Zytokine, vor allem TNF- α , Interferon, IL-1 β sowie IL-6 gebildet, welche letztlich zu einer Aktivierung der Mikrogliazellen des ZNS führen. Hierdurch wird der Teufelskreis der Neuroinflammation ausgelöst. Die aktivierten Mikrogliazellen produzieren nun ihrerseits Zytokine, die Blut-Hirn-Schranke wird durchlässig, es resultiert wieder ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter [7]. Acetylcholin selbst wiederum kann die Ausschüttung von Zytokinen im zentralen Nervensystem hemmen. Im weiteren Verlauf kommt es jedoch zum Untergang von cholinergen Neuronen, vor allem im Bereich des basalen Vorderhirns. Mit steigendem Alter sinkt diese inhibitorische Wirkung cholinergischer Neuronen, wodurch die zentrale Immunantwort verstärkt abzulaufen scheint. Diese Ergebnisse der Autoren Gool et al. korrelieren gut mit der klinischen Erkenntnis, dass ältere Patienten anfälliger für die Entwicklung eines Delirs sind [22].

1.3 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist mit derzeit etwa 64000 Neuerkrankungen die häufigste maligne Krebserkrankung des Mannes und mit einem Anteil von 10 % die dritthäufigste Krebstodesursache beim männlichen Geschlecht in Deutschland. Das Erkrankungsalter beim Prostatakarzinom liegt bei durchschnittlich 71 Jahren. Ein Auftreten vor dem 50. Lebensjahr gilt als Rarität [23, 24]. Als Hauptrisikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms scheinen sowohl ein hohes Alter, eine fettreiche und kalorienreiche Ernährung, die ethnische Zugehörigkeit sowie eine genetische Disposition eine große Rolle zu spielen [25]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Prostatakarzinom ist gut und beträgt aktuell 93 % für Deutschland [24].

Bei lokalisiertem Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren ist die Indikation zur radikalen Prostatektomie gegeben, sofern keine Kontraindikationen gegen eine operative Therapie oder die Durchführung einer Narkose vorliegen. Langzeitstudien konnten bereits einen tumorspezifischen Benefit der radikalen Prostatektomie gegenüber konservativen Verfahren belegen [26]. Die tumorbedingte Prognose nach radikaler Prostatektomie ist bei lokalisiertem Karzinom sehr gut, die Metastasierungsrate ist gering, des Weiteren zeigen sich eine geringere lokale Progression und eine reduzierte Mortalität. Daher wird bei Vorliegen der oben genannten Kriterien die radikale Prostatektomie als primäre Behandlungsoption in den aktuellen Guidelines der European Association of Urology (EAU) empfohlen [27]. Die offene retropubische radikale Prostatektomie wurde erstmalig 1945 von Millin beschrieben [28] und gilt heute weltweit als Goldstandard. Dieses Verfahren zeigt die besten Langzeitergebnisse und erfahrene Operateure erreichen damit eine minimale intraoperative und postoperative Morbidität [27, 29, 30].

An der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München werden derzeit etwa 300 bis 400 radikale retropubische Prostatektomien pro Jahr durchgeführt, der Anteil an Patienten über 65 Jahren beträgt hierbei 57 % (Quelle: klinikinterne Datenauswertung Prof. Karl, Urologische Klinik) und stellt somit ein relevantes älteres Patientenkollektiv bei dieser Operation dar.

1.4 Anästhesieverfahren bei der radikalen Prostatektomie bei älteren Patienten

Bei der radikalen Prostatektomie kommen gemäß den Standard Operating Procedures (SOPs) der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum der Universität München zum Einen die Allgemeinanästhesie mit und ohne Epiduralanästhesie sowie die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie zum Einsatz.

1.4.1 Allgemeinanästhesie

Gerade auch für die Anwendung bei geriatrischen Patienten wird zum Gebrauch von Anästhetika mit kurzer Wirkdauer, guter Steuerbarkeit und geringem kardiovaskulärem Nebenwirkungsprofil in reduzierter Dosis geraten [31]. Medikamente wie das kurzwirksame Opioid Remifentanyl, das intravenöse Hypnotikum Propofol sowie inhalative Hypnotika wie Sevofluran werden hier genannt [32]. Es wird empfohlen, auf Benzodiazepine und, soweit möglich, auf Opioide zu verzichten. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass stärkere Schmerzen selbst ebenfalls einen Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs darstellen [33, 34]. Die Vorteile einer auf Remifentanyl basierenden Allgemeinanästhesie lassen sich durch den Einsatz von Nichtopioid-Analgetika, den Einsatz von Regionalanästhesie oder die Anwendung von Lidocain per infusionem im weiteren postoperativen Verlauf besonders gut fortführen [31]. Zur postoperativen Schmerztherapie werden insbesondere Metamizol als potentes Nichtopioidanalgetikum und Paracetamol, sowie unter Beachtung der Nebenwirkungen und möglichen Kontraindikationen, auch Cyclooxygenase-II-Inhibitoren empfohlen [31, 35].

1.4.2 Rückenmarksnahe Anästhesieverfahren

Rückenmarksnahe Anästhesieverfahren sind der systemischen Schmerztherapie mit Opioiden hinsichtlich der postoperativen Analgesie, unabhängig von der Lokalisation und dem verwendeten Lokalanästhetikum, überlegen [36]. Rückenmarksnahe Anästhesieverfahren führen zu einer neuroaxialen Blockade der präganglionären, afferenten Nervenfasern mit daraus resultierender Blockade der Sympathikusaktivierung. Durch die dadurch

hervorgerufene arterielle Vasodilatation bei gleichzeitiger Abnahme des venösen Rückstroms durch venöses Pooling kommt es durch die entstandene relative Hypovolämie zum Blutdruckabfall [37]. Die Arbeitsgruppe um Schostak et al. konnte nachweisen, dass diese kontrollierte Hypotension über eine verminderte Füllung der Gefäße des kleinen Beckens größere Blutverluste bei der radikalen Prostatektomie effektiv vermeidet. Jedoch sollte der angestrebte arterielle Mitteldruck 60 mmHg dabei nicht unterschreiten, um eine ausreichende zerebrale und intestinale Durchblutung perioperativ sicherzustellen [38].

1.4.2.1 Die Epiduralanästhesie

Die präganglionären sympathischen Fasern der Spinalnerven werden bei der Epiduralanästhesie erst durch Diffusion des applizierten Lokalanästhetikums durch die Dura erreicht, wodurch sich ihr verzögerter Wirkungseintritt im Vergleich zur Spinalanästhesie erklärt [39]. Damit treten die hämodynamischen Nebenwirkungen weniger akut auf, die motorische Blockade ist weniger stark ausgeprägt. Das Verfahren benötigt eine größere Menge an Lokalanästhetikum und ist seitens der Punktionstechnik anspruchsvoller. Hinsichtlich der postoperativen Schmerztherapie ist die Patienten-kontrollierte Epiduralanästhesie mittels PCEA der systemischen Patienten-kontrollierten Analgesie (i.v.-PCA) und regionalen Blöcken deutlich überlegen [40].

1.4.2.2 Die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie (CSE)

Die Geburtsstunde der Spinalanästhesie geht zurück auf das Jahr 1898, als der an der Universitätsklinik Kiel tätige Chirurg August Karl Gustav Bier (1861 – 1949) einem jungen Patienten mit Tuberkulose zur Entfernung eines Tumors 3ml Kokain 0,5% mittels einer Quincke Nadel in den Spinalraum applizierte [41]. Seitdem wird diese Anästhesiemethode für unterschiedliche Operationen angewendet und besticht durch einfache Durchführung, den raschen Wirkungseintritt mit guter motorischer Blockade bei nur geringen Dosen an Lokalanästhetika und die hohe Erfolgsrate [42].

Um diese Vorteile mit den Vorteilen der Epiduralanästhesie, wie die Nutzung zur postoperativen Schmerztherapie und die Möglichkeit zur Nachdosierung, zu verbinden und

ihre jeweiligen Nachteile möglichst gering zu halten, entstand eine neue Methode der rückenmarksnahen Regionalanästhesie. Erste Versuche zur Kombination von Spinal- und Sakralanästhesie führte Rodzinski bereits in den Zwanzigerjahren des vorherigen Jahrhunderts durch. Etwa zehn Jahre später beschrieb Angelo Luigi Soresi (1877 – 1951) erstmalig die Methode der „episubduralen Anästhesie“. Die heutzutage gebräuchliche Methode der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie, bei der eine Einzeldosis spinal appliziert wird und die epidurale Medikamentengabe dann über einen eingelegten Katheter erfolgt, wurde jedoch erst im Jahre 1979 von Curelaru in die Praxis umgesetzt. Davon unabhängig wurde die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie im weiteren Verlauf auch von anderen Autoren beschrieben, unter anderem von Sprotte [42]. Das Verfahren kann bei allen chirurgischen Eingriffen verwendet werden, bei denen eine Spinalanästhesie indiziert ist. Heutzutage hat die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie einen hohen Stellenwert vor allem bei orthopädischen, gefäßchirurgischen, urologischen und gynäkologischen Operationen sowie in der Geburtshilfe zur Sectio caesarea. Vorteile des kombinierten Verfahrens sind zum Einen die kurze Anschlagzeit bei geringer Dosis an Lokalanästhetikum sowie die gute motorische Blockade durch die Spinalanästhesie, zum Anderen die Möglichkeit, über den eingelegten Periduralkatheter bei nachlassender spinaler Wirkung die Analgesie bereits perioperativ mittels Bolusgaben oder kontinuierlich auszudehnen, sowie die weitere Verwendung des Katheters zur postoperativen Schmerztherapie [42].

1.5 Anästhesieverfahren und Einfluss auf ein postoperatives Delir

Insgesamt gibt es bislang nur wenige Studien, die den Einfluss der verschiedenen Anästhesieverfahren im Hinblick auf die Entstehung eines postoperativen Delirs für einzelne Patientenkollektive untersucht haben.

Radtke et al. konnten in einer Studie an 1868 postoperativen Patienten ab 18 Jahren zeigen, dass eine Prämedikation mit Benzodiazepinen, die Narkoseeinleitung mit Etomidat, das Patientenalter (< 40 und > 64 Jahre), relevante postoperative Schmerzen mit einem VAS > 6 und vorausgegangene Operation am muskuloskelettalen System zu signifikant erhöhtem Auftreten eines frühen postoperativem Delir im Aufwachraum führen [43]. In einer weiteren Studie konnte die Arbeitsgruppe um Radtke nachweisen, dass bei Verwendung von Remifentanyl statt Fentanyl signifikant weniger Patienten im Aufwachraum und am ersten

postoperativen Tag ein Delir erleiden [44]. Ellard et al. konnten in einer 2014 veröffentlichten retrospektiven Arbeit an 500 gefäßchirurgischen Patienten zeigen, dass das angewendete Narkoseverfahren (Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Allgemeinanästhesie) keinen Einfluss auf das Auftreten eines postoperativen Delirs (Inzidenz über alle Gruppen 19,4 %) hatte [45]. Eine japanische Arbeitsgruppe um Ishii verglich an 109 chirurgischen Patienten ab 75 Jahren Allgemeinanästhesie mit Propofol gegen Sevofluran hinsichtlich dem Auftreten eines postoperativen Delirs, gemessen mit der Confusion Assessment Method, und konnte eine deutlich niedrigere Inzidenz des postoperativen Delirs bei der Propofol-Gruppe aufzeigen (15,8 % versus 38 %) [46]. Eine 2010 publizierte Metaanalyse verglich schließlich 21 Studien zu Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie hinsichtlich postoperativem Delir und postoperativer kognitiver Dysfunktion bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des postoperativen Delirs, allerdings gibt es Hinweise, dass die Allgemeinanästhesie das Risiko, eine postoperative kognitive Dysfunktion zu erleiden, möglicherweise erhöhen kann [47]. Auch hier erfolgte keine Aufschlüsselung nach den einzelnen operativen Eingriffen. In einer 2014 publizierten Metaanalyse untersuchten Zywił et al. 28 Studien zum Einfluss von Narkoseverfahren auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs nach Gelenkersatzoperationen und fanden Hinweise darauf, dass die Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Regionalanästhesie mit erhöhter postoperativer Delirinzidenz in Zusammenhang steht, nach sieben Tagen jedoch keine Hinweise mehr auf vermehrte postoperative kognitive Dysfunktion vorlagen [48].

2. Fragestellung

An der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München werden pro Jahr circa 300 bis 400 radikale retropubische Prostatektomien operiert. Der Anteil der Patienten über 65 Jahre beträgt 57 %.

Die Inzidenz eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten wird in der Literatur mit 15 bis 53 % in Abhängigkeit vom operativen Eingriff angegeben [7]. Bei der Entwicklung des postoperativen Delirs handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Bislang gibt es nur wenige Studien, welche die Wahl des Narkoseverfahrens auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs an unterschiedlichen Patientenkollektiven untersucht haben [43, 45-48]. Während das kurzwirksame Opiat Remifentanyl mit einer geringeren Inzidenz im Vergleich zu Fentanyl assoziiert ist [44], konnten Studien bei einem Vergleich zwischen Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie keinen Unterschied feststellen [45, 47].

Die Standard Operating Procedures (SOPs) der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum der Universität München definieren Standards zur Durchführung von Narkosen bei der offenen radikalen retropubischen Prostatektomie. Diese beinhalten die Allgemeinanästhesie mit und ohne Periduralkatheter sowie die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie (CSE).

Der Einfluss der verschiedenen Anästhesieverfahren auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten nach radikaler retropubischer Prostatektomie ist bislang nicht untersucht worden und war Gegenstand der vorliegenden Studie. Die überwiegende Mehrzahl der Studien, die eine Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie bei der radikalen retropubischen Prostatektomie verglichen haben, beschränken sich auf den intraoperativen Blutverlust, die Komplikationsrate sowie die Mortalität [49-56].

Die Datensammlung für die vorliegende Untersuchung erfolgte im Rahmen der multizentrischen PERATECS-Studie, die in Kooperation mit der Klinik für Anesthesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde.

Primäres Ziel dieser Studie war es festzustellen, ob sich die Entwicklung eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten nach radikaler retropubischer Prostatektomie unter

Verwendung der verschiedenen Anästhesieverfahren (Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralanästhesie versus kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie) unterscheidet.

Als sekundäres Studienziel sollten Outcome-relevante Parameter wie die postoperative Komplikationsrate, Krankenhausverweildauer und Ein-Jahres-Mortalität untersucht werden.

Tertiäres Studienziel war es, die Inzidenz eines frühen postoperativen Delirs im Aufwachraum, die in früheren Untersuchungen mit bis zu 24 % für unterschiedliche Patientenkollektive angegeben wurde [57], bei älteren Patienten nach radikaler retropubischer Prostatektomie zu erheben.

3. Material und Methoden

3.1 Studienkonzept

Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Daten handelt es sich um Teilergebnisse der prospektiven, randomisierten, kontrollierten Nichtarzneimittel-Multicenterstudie „Patienten Empowerment und risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen (PERATECS)“. Genehmigt wurde die Studie durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Nummer EA1/241/08) sowie durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (Nummer 095-11). Die Studie wurde von der Deutschen Krebshilfe e.V. gefördert. Studienzentren waren die Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte (Studienleitung: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies) und das Klinikum der Universität München-Campus Großhadern, Klinik für Anaesthesiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler).

Die Haupthypothesen der Gesamtstudie waren, dass ein risiko-adaptiertes Patienten-Empowerment in Form eines Tagebuchs und vermehrten Informationen (Studiengruppe) die Krankenhausverweildauer sowie die Lebensqualität bei älteren Patienten nach operativer Therapie maligner Tumoren im Vergleich zu Kontrollpatienten (Kontrollgruppe) verbessert.

3.2 Studienpopulation

Für die vorliegende Arbeit wurden ausschließlich die am Studienzentrum München erhobenen Daten der Subgruppe nach radikaler retropubischer Prostatektomie ausgewertet. Da kein Einfluss des Patienten-Empowerments in der Hauptstudie auf das postoperative Delir gezeigt werden konnte [58], wurden die Patienten der Studiengruppe und der Kontrollgruppe zusammengefasst.

3.3 Studienprotokoll

Alle Patienten wurden am Vortag der Operation durch einen Prüfarzt/ eine Prüfarztin über die Studie aufgeklärt. Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung erhielten alle Patienten eine „Mini-Mental State Examination“ [59] sowie die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien.

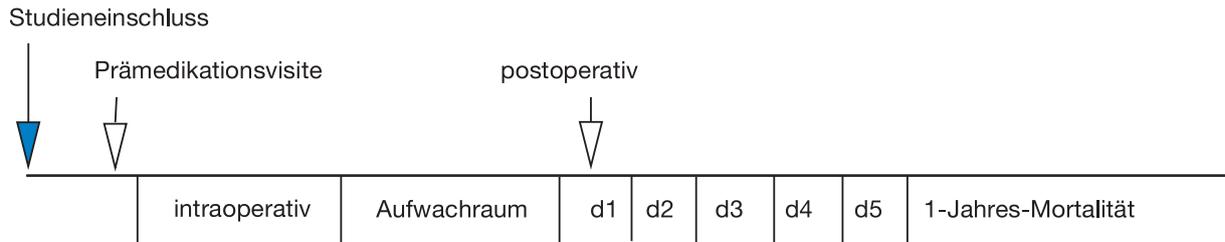


Abbildung 3: Zeitachse Studienprotokoll.

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- Alter ab 65 Jahren
- Durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
- Patienten, die sich aufgrund einer malignen Erkrankung einer Operation unterziehen werden (gastrointestinale, pulmonale oder urogenitale Lokalisation)
- Ergebnis der Mini-Mental State Examination > 23 Punkte
- Lebenserwartung > zwei Monate

Ausschlusskriterien waren:

- Fehlende schriftliche Einverständniserklärung
- Fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Notfalleingriffe und ambulante Patienten
- Mitarbeiter eines der Studienzentren
- Zweitkarzinom oder mehrere Karzinome
- Mangelndes deutsches Sprachverständnis

3.3.2 Prämedikationsvisite

Alle Patienten erhielten am Vortag der Operation ein Prämedikationsgespräch zur Patientenaufklärung sowie zur Evaluation des individuellen Narkoserisikos. Im Rahmen der Visite wurden für die Durchführung der Narkose relevante Nebendiagnosen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Nierenerkrankungen und metabolische Störungen erfasst und das Anästhesierisiko anhand der „American Association of Anesthesiology (ASA)“-Klassifikation beurteilt.

Am Tag der Operation erhielten die Patienten, sofern keine Kontraindikationen vorlagen, 3,75 mg oder 7,5 mg Midazolam per os auf Abruf in den Operationstrakt.

3.3.3 Narkoseeinleitung und Wahl des Anästhesieverfahrens:

Gruppeneinteilung

Alle Patienten erhielten bei Ankunft in der Narkoseeinleitung einen peripheren venösen Zugang und es erfolgte der Anschluss an das Standardbasismonitoring bestehend aus nicht-invasiver Blutdruckmessung, peripherer Sauerstoffsättigung und EKG.

Die Durchführung der Narkose erfolgte gemäß dem internen Klinikstandard zur offenen radikalen retropubischen Prostatektomie. Laut dem klinikinternen Standard sind zwei Anästhesieverfahren möglich, die mit den Patienten in der Prämedikationsvisite alternativ besprochen werden können:

- I. Allgemeinanästhesie mit/ ohne Periduralanästhesie (Gruppe 1)
- II. Kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie (Gruppe 2)

Durchführung der Periduralanästhesie

Die Anlage eines Periduralkatheters erfolgte vor Narkoseeinleitung im Sitzen unter sterilen Kautelen. Nach steriler Hautdesinfektion und Abdecken erfolgte zunächst eine lokale Betäubung der Einstichstelle mittels Mepivacain 1% (2-5 ml). Die Punktion des Periduralraumes erfolgte tief thorakolumbal bis lumbal auf den Höhen zwischen Th 11/Th12 und L3/L4) nach der Widerstandsverlustmethode: Die Spezialnadel wurde mit Mandrin bis zum Ligamentum interspinale vorgeschoben, dann wurde eine mit steriler isotonischer Natriumchloridlösung gefüllte Spritze aufgesetzt und die Kanüle unter kontinuierlichem

Druck auf den Spritzenstempel vorgeschoben, bis der Widerstand nach Passage des Ligamentum flavum nachlässt. Anschließend wurde der Katheter in den Periduralraum eingebracht und mittels Hautnaht fixiert [60]. Nach Aspiration erfolgte die Applikation einer Testdosis Ropivacain 1% 2 ml zum Ausschluss einer intravasalen oder intrathekalen Fehllage. Der eingebrachte Periduralkatheter wurde perioperativ mit Ropivacain 1% (insgesamt 10-18 ml, fraktionierte Bolusgabe) und 10µg Sufentanil beschickt.

Durchführung der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie

Die Anlage einer kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie erfolgte wie die Anlage eines Periduralkatheters im Sitzen unter sterilen Kautelen. Nach steriler Hautdesinfektion und Abdecken erfolgte zunächst die lokale Betäubung der Einstichstelle mittels Mepivacain 1% (2-5 ml). Die Punktion der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie erfolgte auf den Höhen L2/L3 bis L4/L5 mittels Nadel-durch-Nadel-Technik: Zunächst wurde nach der Widerstandsverlustmethode der Periduralraum aufgesucht, dann wurde mit einer Sprötte-Kanüle 27G der Spinalraum punktiert [60]. Nach Identifizierung von Liquor erfolgte die intrathekale Applikation von 3,8 bis 4,6 ml isobarem Ropivacain 0,5% (größenadaptiert). Anschließend wurde der Katheter über die Spezialkanüle in den Periduralraum eingeführt und mittels Hautnaht fixiert.

Zur perioperativen Sedierung erhielten die Patienten bei Bedarf niedrig dosiert Propofol kontinuierlich intravenös (0,5-1 mg/kg/h), Midazolam als Bolusgabe intravenös (1-2 mg i.v.) oder Remifentanil kontinuierlich intravenös (0,025-0,05 µg/kg/min).

Im Falle einer erfolglosen kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie wurde auf eine Allgemeinanästhesie gewechselt.

Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie

Die Narkoseeinleitung erfolgte über den peripher venösen Zugang mittels Bolusinjektion von Sufentanil 0,5 µg/kg Körpergewicht (KG) und Propofol 2,5 bis 3,5 mg/kg KG sowie einem Bolus Cisatracurium (0,15 mg/kg KG). Nach erfolgter endotrachealer Intubation wurde die Aufrechterhaltung der Anästhesie entweder als total-intravenöse Anästhesie mit Propofol (4-8 ml/kg KG) oder als Inhalationsanästhesie mit Sevofluran (endtidale expiratorische Konzentration 1,0-1,5 Vol%) durchgeführt. Zudem erhielten die Patienten

Sufentanilbolusgaben intravenös (0,15-0,5 µg/kg KG) oder additiv Remifentanyl kontinuierlich intravenös (0,1-0,3 µg/kg/min). Zusätzlich zum Standardbasismonitoring wurde bei einer Allgemeinanästhesie das endexpiratorische Kohlendioxid (etCO₂) mittels Kapnometrie sowie die Körpertemperatur gemessen.

Intraoperatives Häodynamikmonitoring und Kreislauftherapie

Perioperativ sollte ein Mitteldruck von 65 mmHg und eine Herzfrequenz über 40 Schlägen pro Minute aufrecht erhalten werden. Bei Hypotonie (Mitteldruck < 65 mmHg) erfolgte eine fraktionierte Gabe von Norepinephrin 5-10 µg intravenös, bei Bedarf auch eine kontinuierliche Gabe von Norepinephrin intravenös über Perfusor. Bei Abfall der Herzfrequenz erhielten die Patienten 0,5 mg Atropin als Bolus intravenös. Die Volumentherapie erfolgte mit kristalloiden Lösungen. In Abhängigkeit vom intraoperativen Blutverlust erhielten die Patienten Kolloide substituiert. Bei stärkeren Blutverlusten mit in Folge kritischem Absinken des Hämoglobinwertes wurden Erythrozytenkonzentrate, im Falle einer zusätzlichen komplexen Gerinnungsstörung auch Frischplasma und Thrombozytenkonzentrate verabreicht.

Es wurden der intraoperativ gemessene minimale Blutdruck sowie der kumulative intraoperative Blutverlust und Substitution von Fremdblut beziehungsweise Gerinnungsfaktoren dokumentiert.

3.3.4 Aufwachraum und postoperativer Verlauf

Alle Patienten wurden zur postoperativen Überwachung in den Aufwachraum verlegt und an das Standardbasismonitoring angeschlossen. Hier erfolgte die regelmäßige Messung der postoperativen Schmerzintensität mit der Visuellen Analogskala (VAS) bis zur Verlegung aus dem Aufwachraum.

Delirdiagnostik

Zur Diagnostik eines postoperativen Delirs wurde die validierte deutsche Version der Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) verwendet [61]. Im Jahre 2005 von Gaudreau et al. veröffentlicht, erlaubt die Nu-DESC die Detektion eines Delirs innerhalb einer Minute. Die Sensitivität wird mit 86 %, die Spezifität mit 87 % angegeben. Die DSM-IV-Kriterien wurden noch um das zusätzliche Kriterium der „psychomotorischen Retardierung“ erweitert [61-63]. Somit setzt sich die Nu-DESC aus insgesamt fünf Symptomen zusammen. Die Symptomintensität je Item wird vom Untersucher mit einem Wert von Null bis zwei Punkten bewertet. Null bedeutet, das Merkmal ist nicht nachweisbar; ein Punkt bedeutet, das Merkmal ist vorhanden; zwei Punkte entsprechen einer starken Ausprägung des jeweiligen Merkmales [62]. Bei einer Gesamtsumme aller fünf Symptome von zwei oder mehr Punkten liegt ein Delir vor, die Gesamtsumme erlaubt zusätzlich eine Aussage über die Schwere eines Delirs.

Vor Entlassung aus dem Aufwachraum wurde bei jedem Patienten die Punktschme der Nu-DESC erhoben und dokumentiert. Im weiteren postoperativen Verlauf erfolgte die tägliche Messung der Nu-DESC bis zum fünften postoperativen Tag.

Nursing Delirium Screening Scale: Nu-DESC			
Symptome	Symptom-Bewertung		
1. Desorientierung Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen	0	1	2
2. Unangemessenes Verhalten Unangemessenes Verhalten zu Ort und/ oder Person, z. B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist usw.	0	1	2
3. Unangemessene Kommunikation Unpassende Kommunikation zu Ort und/ oder Person, z. B. zusammenhangslose oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen	0	1	2
4. Illusionen/ Halluzinationen Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke	0	1	2
5. Psychomotorische Retardierung Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenig oder keine spontane Aktivität/ Äußerung, z. B. wenn der Patient angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/ oder der Patient nicht richtig erweckbar	0	1	2
Punktsumme Nu-DESC: _____			
(DELIR ≥ 2 Punkte JA; < 2 Punkte NEIN)			

Abbildung 4: Nu-DESC nach Gaudreau et al., J Pain Symptom Manage, 2005.

Des Weiteren wurden die bereits präoperativ erhobenen Laborwerte (C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten, Kreatinin, Harnstoff), postoperative Komplikationen (Nachblutung, operative Revision, Aufenthalt auf Intensivstation, Infektionen, kardiopulmonale und neurologische Komplikationen) sowie die Krankenhausverweildauer und Ein-Jahres-Mortalität dokumentiert.

3.4 Statistische Auswertung

Die am Studienzentrum München erhobenen Patientendaten wurden für die Gesamtstudie zunächst mittels CRF in Papierform erhoben und anschließend pseudonymisiert mit einer entsprechenden Randomisierungsnummer in eine zentral von der Universitätsmedizin Berlin zur Verfügung gestellte Online-basierten Datenbank eingegeben. Die eindeutige Zuordnung zu einem Patienten erfolgte schriftlich über einen Papierausdruck und wurde getrennt von den pseudonymisierten Patientendaten sicher verschlossen aufbewahrt. Zur statistischen Datenauswertung wurde die Software SPSS 20 der Firma SPSS, Chicago, IL verwendet. Dieses Programm erlaubt sowohl eine statistische als auch graphische Darstellung der analysierten Patientendaten. Die normalverteilten Daten (demographische Daten, Operationsverlauf, Laborparameter) wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Alle nicht-normalverteilten Daten (Vitalparameter, Medikamentenverbrauch, postoperativer Verlauf) wurden als Median mit Interquartilen angegeben. Für Vergleiche zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Ein P-Wert $< 0,05$ galt als statistisch signifikant. Alle Ergebnisse sind als explorativ zu betrachten.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und der Basischarakteristika

Die Studiendauer am Klinikum der Universität München-Campus Großhadern betrug insgesamt zwei Jahre (April 2011 bis April 2013). Es wurden insgesamt 305 Patienten, davon 171 Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer radikalen retropubischen Prostatektomie unterzogen, für die Studie gescreent. Insgesamt konnten 130 Patienten mit Prostatakarzinom zur radikalen retropubischen Prostatektomie eingeschlossen werden.

41 Patienten mit Prostatakarzinom wurden aufgrund dem Vorliegen eines oder mehrerer Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen.

Von den insgesamt 130 eingeschlossenen Patienten erhielten 60 Patienten eine Allgemeinanästhesie mit/ ohne Epiduralanästhesie (Gruppe 1), bei 65 Patienten führten wir eine kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie (Gruppe 2) durch. Bei weiteren 5 Patienten blieb die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie ohne Erfolg, so dass der Eingriff in Allgemeinanästhesie erfolgte. Diese Patienten wurden keiner der beiden Gruppen zugeordnet.

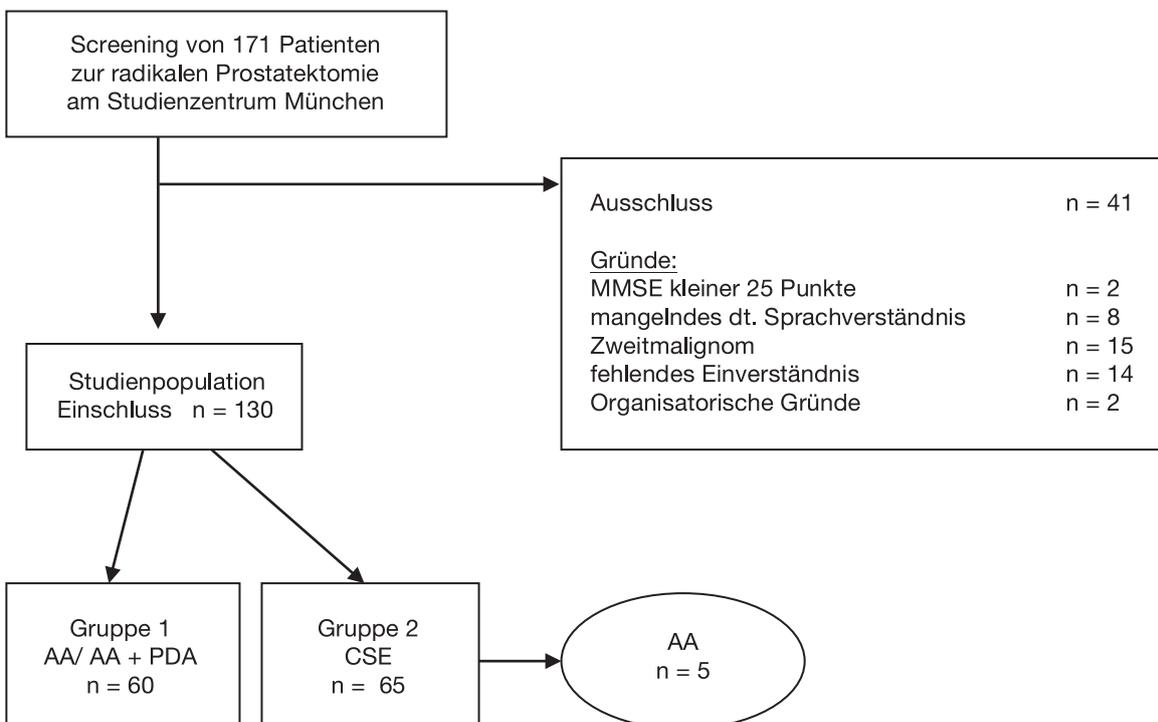


Abbildung 5: Flussdiagramm.

Die zwei Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Basischarakteristika einzig hinsichtlich der zugeordneten ASA-Klassifikation voneinander (siehe Tabelle 1). Fünf Patienten mit Versagen der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie zeigten ein mittleres Alter von 71,0 Jahren, mediane Körpergröße und Körpergewicht waren mit 179,0 cm beziehungsweise 85,0 kg und einem Medianwert des MMSE von 29 Punkten ohne signifikanten Unterschied zu den anderen Gruppen. Alle fünf Patienten wurden präoperativ der ASA-Klassifikation 2 zugeordnet.

	Gruppe 1 (n = 60)	Gruppe 2 (n = 65)	P-Wert
Alter (Jahre)	70,10 ± 3,6	70,86 ± 3,9	0,652
Körpergröße (cm)	176,7 ± 6,0	175,6 ± 6,0	0,560
Körpergewicht (kg)	82,5 ± 11,8	80,4 ± 10,1	0,914
ASA-Klassifikation	2,35 ± 0,5	2,17 ± 0,4	0,023
MMSE	28,7 ± 1,3	29,0 ± 1,1	0,276
Gleason	6,9 ± 1,6	6,8 ± 1,2	0,124

Tabelle 1: Basischarakteristika.

Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben, Signifikanz P-Wert < 0,05.

4.2 Prämedikation mit dem Benzodiazepin Midazolam

Insgesamt wurden 101 Patienten unserer Studienpopulation mit Midazolam prämediziert. Die Tabelle 2 zeigt zum Überblick die Verteilung im Gruppenvergleich 1 und 2.

	Gruppe 1 (n = 60)	Gruppe 2 (n = 65)
Prämedikation mit Midazolam		
3,75 mg p.o.	n = 14 (23,3 %)	n = 21 (32,3 %)
7,5 mg p.o.	n = 35 (58,3 %)	n = 35 (53,8 %)
keine	n = 11 (18,3 %)	n = 9 (13,8 %)

Tabelle 2: Prämedikation mit Midazolam.

4.3 Intraoperative Hämodynamik, Volumensubstitution und Kreislaufunterstützende Medikamente

Die intraoperative Hämodynamik wurde anhand des niedrigsten im Narkoseprotokoll dokumentierten systolischen Blutdruckwertes (in mmHg) sowie anhand des Verbrauches der kreislaufwirksamen Substanzen Atropin und Norepinephrin analysiert. Des Weiteren wurde der perioperative Flüssigkeitsbedarf untersucht. In Gruppe 1 mit Allgemeinanästhesie mit oder ohne Epiduralanästhesie war der minimale systolische Blutdruckwert signifikant niedriger, der Norepinephrinbedarf sowie der Verbrauch von Kristalloiden waren erhöht. Gruppe 2 mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie zeigte hingegen einen signifikant erhöhten Bedarf an Atropin. Bezüglich des Blutverlustes zeigte sich kein Gruppenunterschied. Die perioperative Transfusionsrate ist ebenfalls in Tabelle 3 dargestellt. Ein Patient der Gruppe 1 mit Allgemeinanästhesie und Epiduralanästhesie erhielt nach intraoperativem Blutverlust von circa 1700 ml und Verdünnungsanämie in Folge der Volumensubstitution ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht. Alle Patienten der Gruppe 2 erhielten kein Fremdblut.

	Gruppe 1 (n = 60)	Gruppe 2 (n = 65)	P-Wert
Systolischer Blutdruck min. (mmHg)	81,87 ± 9,7	91,60 ± 13,6	0,005
Blutverlust (ml)	500 (350 – 600)	400 (300 – 600)	0,327
Kristalloide (ml)	2300 (1500 – 2925)	2000 (1500 – 2500)	0,010
Kolloide (ml)	500 (500 – 1000)	500 (500 – 1000)	0,261
Fremdblut	n = 1	n = 0	
Atropin (mg i.v.)	0,0 (0,0 – 0,5)	0,5 (0,0 – 0,5)	0,000
Häufigkeit	n = 18	n = 45	
Norepinephrin max. (mg/h i.v.)	0,3 (0,2 – 0,48)	0,0 (0,0 – 0,08)	0,000

Tabelle 3: Intraoperative Hämodynamik, Volumensubstitution und Kreislauf-unterstützende Medikamente.

Die Werte sind Medianwerte, sowie in Klammern angegeben die 25 und 75 Perzentile.

Minimaler systolischer Blutdruck: Mittelwert ± Standardabweichung.

Signifikanz P-Wert < 0,05. Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben.

4.4 Intraoperativ verwendete Anästhetika zur Narkoseführung

In der Tabelle 4 sind die zur Narkoseführung der beiden Gruppen verwendeten Medikamente aufgeführt.

Das stark wirksame Opioid Piritramid kam in beiden Gruppen zum Einsatz. Zwölf Patienten der Gruppe 1 erhielten im Aufwachraum zur weiteren Schmerztherapie Piritramidboli fraktioniert intravenös. Alle zwölf Patienten der Gruppe 1, davon zehn Patienten nach Allgemeinanästhesie und zwei Patienten nach kombiniertem Verfahren aus Allgemeinanästhesie mit Periduralkatheter bei Versagen der Periduralanästhesie, wurden noch vor Verlegung auf die Normalstation mit Piritramid bestückten PCA-Pumpen (Patient Controlled Analgesia) zur weiteren Schmerztherapie versorgt. In Gruppe 2 mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie wurde Piritramid im Aufwachraum als überbrückende Schmerztherapie zwischen Nachlassen der spinalen Wirkung und Aufspritzen des Periduralkatheters verwendet. Insgesamt erhielten elf Patienten nach kombinierter Spinal-

Epiduralanästhesie im Aufwachraum Piritramid. Kein Patient in dieser Gruppe benötigte im Verlauf eine mit Piritramid bestückte PCA-Pumpe.

	Gruppe 1 (n = 60)		Gruppe 2 (n = 65)
	AA	AA/ PDA	CSE
Ropivacain peridural (ml)		13,0 (12,0 – 15,3)	5,0 (3,0 – 8,0)
Ropivacain 0,5% spinal (ml)			4,0 (4,0 – 4,2)
Sufentanil (µg i.v.)		40,0 (30,0 – 50,0)	
Remifentanil (µg i.v.) kumulativ	0,0 (0 – 718,25)	1075,0 (547,0 – 1980,0)	122,5 (79,75 – 276,25)
Propofol (mg i.v.) kumulativ		903,0 (558,0 – 1261,5)	0,0 (0,0 – 49,1)
Midazolam (mg i.v.)			
Erhalten		n = 4	n = 35
Nicht erhalten		n = 56	n = 30
Flumazenil (mg i.v.)			
Erhalten		n = 9	n = 0
Nicht erhalten		n = 51	n = 65
Sevofluran			
Erhalten		n = 17	
Nicht erhalten		n = 43	
Clonidin (µg i.v.)			
Erhalten		n = 3	n = 0
Nicht erhalten		n = 57	n = 65
Haloperidol (mg i.v.)			
Erhalten		n = 23	n = 3
Nicht erhalten		n = 37	n = 62
Piritramid im AWR (mg i.v.)			
Erhalten		n = 12	n = 11
Nicht erhalten		n = 48	n = 54

Tabelle 4: Intraoperativ verwendete Anästhetika.

4.5 Nu-DESC bei Entlassung aus dem Aufwachraum und postoperativer Verlauf

Bereits bei Verlegung aus dem Aufwachraum zeigte sich bei einem Patienten nach kombinierter Allgemeinanästhesie und Epiduralanästhesie (Gruppe 1) und bei zwei Patienten nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie (Gruppe 2) ein Nu-DESC ≥ 2 Punkte.

Im weiteren postoperativen Verlauf zeigte sich bei einem weiteren Patienten nach Allgemeinanästhesie und bei drei Patienten nach kombiniertem Verfahren mit Allgemeinanästhesie und Periduralanästhesie (Gruppe 1) sowie bei drei weiteren Patienten nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie (Gruppe 2) ein Nu-DESC ≥ 2 Punkte.

In keinem der Fälle wurde aufgrund des postoperativen Delirs die Verlegung auf eine Intensivstation oder Überwachungsstation notwendig. In der Gruppe mit Versagen der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie trat kein postoperatives Delir auf, die Schmerzintensität wurde auf der Visuellen Analogskala mit einem Medianwert von 2 (0-3,5) angegeben.

	Gruppe 1 (n = 60)	Gruppe 2 (n = 65)
Punktsumme des Nu-DESC		
≤ 2 Punkte	n = 55	n = 60
≥ 2 Punkte	n = 5	n = 5
VAS bei Entlassung AWR	0 (0,0 – 1,75)	1,0 (0,0 – 2,0)
Schmerzprofil bei Entlassung AWR		
VAS 0	n = 39 (65,0 %)	n = 21 (32,3 %)
VAS 1	n = 6 (10,0 %)	n = 16 (24,6 %)
VAS 2	n = 8 (13,3 %)	n = 15 (23,1 %)
VAS 3	n = 6 (10,0 %)	n = 6 (9,2 %)
VAS 4	n = 1 (1,7 %)	n = 2 (3,1 %)
VAS 5		n = 4 (6,2 %)
VAS 8		n = 1 (1,5 %)
Gesamtsumme	n = 60 (100,0 %)	n = 65 (100,0 %)

Tabelle 5: Nu-DESC und Schmerzprofil bei Entlassung aus dem Aufwachraum.

Die Werte für VAS sind Medianwerte, sowie in Klammern angegeben die 25 und 75 Perzentile. Schmerzprofil und Nu-DESC sind als Häufigkeiten angegeben.

4.6 Komplikationen perioperativ

Das Auftreten perioperativer Komplikationen ist in Tabelle 6 dargestellt.

Es zeigten sich sechs chirurgische Komplikationen in Gruppe 1. In vier Fällen handelte es sich hierbei um Relaparotomien bei Blutung innerhalb der ersten beiden Tage postoperativ, zwei Patienten bedurften im Anschluss intensivmedizinischer Therapie für einen beziehungsweise für vier Tage. Beide Patienten benötigten des Weiteren Fremdblutpräparate. Der eine Patient erhielt drei Erythrozytenkonzentrate und drei Frischplasmapräparate, dem Anderen wurden vier Erythrozytenkonzentrate, neun Frischplasmakonzentrate sowie ein Thrombozytenkonzentrat verabreicht. Ein weiterer Patient wurde aufgrund kardialer Vorerkrankungen geplant zur weiteren Überwachung für 24 Stunden auf eine Intensivstation verlegt. Ein weiterer Patient benötigte eine operative Lymphozelenfensterung im postoperativen Verlauf, bei einem anderen Patienten kam es postoperativ zu einem prävesikalen Hämatom mit Harnstau, welches konservativ behandelt werden konnte.

Bei einem Patienten der Gruppe 1 war im Rahmen der Testung des Periduralkatheters im Aufwachraum die Aspirationsprobe blutig, der Katheter wurde zurückgezogen, nicht bestückt und der Patient erhielt statt dessen eine intravenöse PCA-Pumpe mit Piritramid. Der Patient war zu jeder Zeit beschwerdefrei.

Jeweils ein Patient beider Gruppen erlitt am ersten postoperativen Tag im Rahmen der Mobilisation auf Normalstation einen Kreislaufkollaps ohne weiteren Interventionsbedarf. Die neurologische Komplikation in der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie bestand in einem generalisierten Krampfanfall am zweiten postoperativen Tag bei bekannter und bereits medikamentös eingestellter Epilepsie.

	Gruppe 1 (n = 60)	Gruppe 2 (n = 65)
Keine Komplikationen	n = 53	n = 63
Chirurgische Komplikationen		
Blutung	n = 4	n = 0
Sonstiges	n = 2	n = 0
Kardiovaskuläre Komplikationen	n = 1	n = 1
Neurologische Komplikationen	n = 0	n = 1
Infektiologische Komplikationen	n = 0	n = 0
Aufenthalt auf Intensivstation	n = 3	n = 0
Gesamtkomplikationen	n = 10	n = 2
		P-Wert 0,023

Tabelle 6: Komplikationen.

Tabelle 7 zeigt den Verlauf der Nierenretentionsparameter sowie der Infektparameter. Es konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

	Gruppe 1 (n = 60)	Gruppe 2 (n = 65)	P-Wert
CRP präop. (mg/dl)	0,31 ± 0,33	0,28 ± 0,30	0,914
Leukozyten präop. (tsd/μl)	7,33 ± 2,24	7,19 ± 2,47	0,857
Kreatinin präop. (mg/dl)	1,19 ± 0,23	1,14 ± 0,23	0,274
CRP Tag 1 postop. (mg/dl)	3,77 ± 3,29	3,40 ± 2,27	0,937
Leukozyten Tag 1 postop. (mg/dl)	9,88 ± 3,15	9,48 ± 4,12	0,450
Kreatinin Tag 1 postop. (mg/dl)	1,20 ± 0,36	1,13 ± 0,24	0,350

Tabelle 7: Verlauf der Nierenretentionsparameter und Infektparameter.

Mittelwert ± Standardabweichung. Signifikanz P-Wert < 0,05.

Betrachtet man unsere gesamte Studienpopulation, so wiesen insgesamt zehn Patienten eine Punktsomme des Nu-DESC ≥ 2 Punkte auf. Dies entspricht einer Häufigkeit des postoperativen Delirs von 8,0 % in unserem Patientenkollektiv. Unterteilt man die Patienten nach Narkoseverfahren, so wies die Gruppe 1 mit Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralanästhesie eine Delirinzidenz von 8,3 % auf, in Gruppe 2 mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie lag die Inzidenz des postoperativen Delirs bei 7,7 %.

Tabelle 8 zeigt die wesentlichen Charakteristika der zehn Patienten mit postoperativem Delir.

Drei Patienten zeigten bereits bei Verlegung aus dem Aufwachraum eine Punktsomme des Nu-DESC ≥ 2 Punkte, welche bei zwei dieser Patienten bereits am ersten postoperativen Tag nicht mehr nachweisbar war. Außerdem fielen bei Betrachtung der Laborwerte bei drei Patienten präoperativ erhöhte Serumkreatininwerte im Sinne einer Niereninsuffizienz auf.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Narkoseverfahren	AA	AA/PDA	AA/PDA	AA/PDA	AA/PDA	CSE	CSE	CSE	CSE	CSE
Alter (Jahre)	75	66	73	67	74	75	74	69	84	74
ASA-Klassifikation	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2
Narkosedauer (min)	171	169	242	142	193	112	97	123	107	105
Schnitt-Naht-Zeit (min)	84	102	165	59	133	66	57	69	60	61
Blutverlust (ml)	1150	400	600	800	700	600	500	400	300	300
Midazolam (mg)	3,75	7,5	3,75	7,5	3,75	0	7,5	7,5	0	3,75
RR min. (mmHg)	80	85	88	60	88	90	120	70	90	83
Atropin (mg)	0	0,5	0	0,5	0	1,0	0	0,5	0,5	0
Haloperidol (mg)	0	0,5	0	0,5	0	0	0	0,5	0	0
Sevofluran (Ja/ 0)	Ja	Ja	0	Ja	0	0	0	0	0	0
VAS Verlegung	0	3	1	0	0	2	0	3	1	2
Nu-DESC Verlegung	0	0	0	3	0	0	2	0	n.e.	2
Nu-DESC Tag 1	1	0	0	0	2	2	3	0	2	0
Nu-DESC Tag 2	2	4	1	0	0	0	0	0	2	0
Nu-DESC Tag 3	5	0	2	0	0	0	0	0	1	0
Nu-DESC Tag 4	4	4	0	0	0	0	0	1	0	0
Nu-DESC Tag 5	6	0	0	0	0	0	0	3	0	0
CRP präop.	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,5	0,3	0,5	0,3	0,1
Leukozyten präop.	6,6	7,2	7,4	5,0	6,2	8,0	6,2	7,5	9,0	5,7
Kreatinin präop.	1,1	1,0	1,1	1,1	1,2	1,0	1,1	1,4	1,6	1,4
CRP Tag 1	0,7	3,7	8,3	4,2	6,1	5,3	5,5	7,9	8,4	4,2
Leukozyten Tag 1	8,8	10,3	12,6	8,2	8,5	10,1	8,3	9,5	9,3	9,5
Kreatinin Tag 1	1,0	0,9	1,1	1,3	0,9	0,8	1,1	1,2	2,1	1,2

Tabelle 8: Übersicht über die zehn Patienten mit postoperativem Delir.

4.7 Prozesszeiten

Betrachtet man die perioperativen Präsenzzeiten, so konnte die Gruppe der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie signifikant schnellere Prozesszeiten hinsichtlich Anästhesiepräsenzdauer, Narkosedauer und Schnitt-Naht-Zeit generieren. Hinsichtlich der Verweildauer im Aufwachraum unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Die fünf Patienten mit Versagen der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie zeigten hinsichtlich der Prozesszeiten mit einer Anästhesiepräsenzdauer von 125,0 min (Min 123,0; Max 144,0), einer Narkosedauer von 119,0 min (Min 117,0; Max 136,0), einer Schnitt-Naht-Zeit von 59,0 min (Min 52,0; Max 64,0) und einer Verweildauer im Aufwachraum von 159,0 min (Min 118,0; Max 215,0) keine signifikanten Unterschiede.

	Gruppe 1 (n = 60)	Gruppe 2 (n = 65)	P-Wert
Anästhesiepräsenzdauer (min)	175,1 ± 53,0	119,7 ± 18,8	0,000
Narkosedauer (min)	165,9 ± 52,2	112,3 ± 18,4	0,000
Schnitt-Naht-Zeit (min)	100,5 ± 42,1	64,2 ± 12,9	0,000
Überwachung Aufwachraum (min)	176,6 ± 78,8	152,0 ± 64,5	0,181

Tabelle 9: Prozesszeiten.

Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben. Signifikanz P-Wert < 0,05.

4.8 Krankenhausverweildauer

Der Gesamtkrankenhausaufenthalt der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie war um einen Tag kürzer (siehe Tabelle 10).

Die Gruppe mit Versagen der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie (n = 5) zeigte eine Krankenhausverweildauer von 11,0 Tagen (Min 8,0; Max 13,0).

	Gruppe 1 (n = 60)		Gruppe 2 (n = 65)
	AA	AA/ PDA	CSE
Krankenhausverweildauer (Tage)	11,0 (10,0 – 13,75)		10,0 (9,0 – 11,0)
	P-Wert 0,041		

Tabelle 10: Krankenhausverweildauer.

Die Werte sind Medianwerte, in Klammern angegeben sind die 25 und 75 Perzentile.

4.9 Mortalität

Während des Krankenhausaufenthaltes kam es, ebenso wie in einer Datenerhebung ein Jahr nach Operation, zu keinem Todesfall.

5. Diskussion

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Studie waren:

- Die Delirinzidenz bei älteren Patienten nach radikaler Prostatektomie lag in beiden Gruppen unter 10 %. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant untereinander.
- Die Delirinzidenz nach radikaler Prostatektomie unmittelbar postoperativ bei Verlegung aus dem Aufwachraum lag in unserem Patientenkollektiv bei 2,4 %.
- In der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie traten die wenigsten postoperativen Komplikationen auf.
- Die Krankenhausverweildauer der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie war im Vergleich zur Allgemeinanästhesiegruppe um einen Tag kürzer.
- Die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie zeigte signifikant kürzere Prozesszeiten für Anästhesie-Präsenzdauer, Narkosedauer und Schnitt-Naht-Zeit. Die Verweildauer im Aufwachraum unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

5.1 Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs

In der vorliegenden prospektiven Untersuchung wurden erstmalig an einem urologischen Patientenkollektiv ab 65 Jahren, das sich einer offenen radikalen retropubischen Prostatektomie unterzog, die Anästhesieverfahren und deren Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs überprüft. Es wurden die Allgemeinanästhesie mit und ohne Periduralkatheter (Gruppe 1) versus der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie (Gruppe 2) verglichen. Es konnte kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren in Bezug auf die Delirinzidenz postoperativ festgestellt werden.

Bislang ist der Einfluss des Narkoseverfahrens auf die Delirinzidenz bei älteren Patienten noch unzureichend untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind aufgrund unterschiedlicher Studienprotokolle und Patientenkollektive nur eingeschränkt mit früheren Studien vergleichbar [43-48, 64].

So konnten die Autoren um Ellard et al. in einer 2014 veröffentlichten retrospektiven Studie an 500 gefäßchirurgischen Patienten ebenfalls zeigen, dass das angewendete Narkoseverfahren keinen Einfluss auf das Auftreten eines postoperativen Delirs hatte. In dieser Arbeit wurden die Allgemeinanästhesie, die Regionalanästhesie sowie eine Durchführung des operativen Eingriffes in Lokalanästhesie verglichen. Die Delirinzidenz lag in dieser Untersuchung über alle Gruppen bei 19,4 % [45]. Eine 2010 von den Autoren Mason et al. publizierte Metaanalyse verglich 21 Studien zu Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie hinsichtlich dem Auftreten eines postoperativen Delirs bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr ohne Aufschlüsselung der Art des operativen Eingriffes. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Auftreten eines postoperativen Delirs, allerdings existieren Hinweise, dass die Allgemeinanästhesie das Risiko, eine postoperative kognitive Dysfunktion zu erleiden, möglicherweise erhöhen kann [47]. Auch die Autoren um Strom et al. konnten im Jahre 2014 beim Vergleich von Regionalanästhesie versus Allgemeinanästhesie keinen Vorteil eines bestimmten Narkoseverfahrens auf das Auftreten eines postoperativen Delirs oder einer postoperativen kognitiven Dysfunktion feststellen [64]. Alle diese Arbeiten konnten an unterschiedlichen Patientenkollektiven und mit anderem Studiendesign ähnliche Ergebnisse generieren. Jedoch sind alle diese Arbeiten nicht mit unserem Patientenkollektiv vergleichbar, welches ausschließlich Patienten nach radikaler Prostatektomie untersuchte.

Dagegen konnten Zywiell et al. in einer 2014 veröffentlichten Metaanalyse zum Einfluss des Narkoseverfahrens auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs nach Gelenkersatzoperationen zeigen, dass die Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Regionalanästhesie mit erhöhter postoperativer Delirinzidenz in Zusammenhang stand [48]. Die Autoren um Sieber et al. verglichen schließlich an 114 Patienten ab 65 Jahren, die sich der operativen Versorgung einer Hüftkopf-nahen Fraktur in Spinalanästhesie unterziehen mussten, den Einfluss von leichter ($BIS \geq 80$) und tiefer Sedierung (BIS circa 50) mittels Propofol auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs. In der Gruppe mit tiefer Sedierung entwickelten 40 % der Patienten ein postoperatives Delir, wohingegen die Inzidenz in der Gruppe mit leichter Sedierung bei 19 % lag [34]. Des Weiteren konnten Chan et al. in der prospektiven, randomisierten, doppelblinden CODA Studie (Cognitive Dysfunction after Anesthesia) an 921 allgemeinchirurgischen Patienten ab 60 Jahren zeigen, dass in Abhängigkeit von der Narkosetiefe das Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Delirs steigt. Mittels Monitoring des Bispectralindex (BIS) waren in dieser Studie zur

Erreichung der Ziel-Narkosetiefe signifikant geringere Dosierungen von Propofol (21 % Dosisreduktion) beziehungsweise volatilen Anästhetika (30 % Dosisreduktion) notwendig. Die Entwicklung eines postoperativen Delirs konnte in der Studiengruppe auf 15,6 % gesenkt werden. Die Delirinzidenz der Kontrollgruppe lag dagegen bei 24,1 % [65].

Im Gegensatz zu den vorgestellten Studien konnte in der vorliegenden Untersuchung kein Unterschied in Bezug auf die Delirinzidenz in Abhängigkeit vom Narkoseverfahren festgestellt werden. Möglicherweise hatten die beiden Gruppen in der vorliegenden Untersuchung weniger Risikofaktoren im Vergleich zu anderen Studienpopulationen. Zum Anderen betrug die Operationsdauer in beiden Gruppen weniger als 120 Minuten im Durchschnitt, so dass der Risikofaktor Operationsdauer bei der vorliegenden Untersuchung keinen Einfluss hat.

In 12 – 39 % der Fälle konnte in der Literatur ein einzig Medikamenten-assoziiertes Effekt auf die Entwicklung eines Delirs nachgewiesen werden [33].

Benzodiazepine wirken zentral über eine Aktivierung von GABA-ergen Rezeptoren [13]. In der Literatur wird ihr Stellenwert als Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs kontrovers diskutiert, vor allem scheinen aber ein vorbestehender Benzodiazepinabusus sowie längerfristige Sedierung auf Intensivstation mit einer Risikoerhöhung behaftet [8, 13, 14, 33, 66, 67]. Der Großteil unserer Patienten in beiden Gruppen erhielt zur medikamentösen Prämedikation Midazolam, die Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie in 35 Fällen zusätzlich auch perioperativ intravenös. In unserer Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der applizierten Menge an Midazolam und dem Auftreten eines postoperativen Delirs.

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine Korrelation zwischen einem postoperativen Delir und Prämedikation mit Benzodiazepinen festgestellt werden. Dies steht im Gegensatz zu einer früheren Studie von Radtke et al. [43], der an 1868 Patienten feststellen konnte, dass die Prämedikation mit Benzodiazepinen zu einem signifikanten Auftreten eines frühen postoperativen Delirs führen kann. Die unterschiedlichen Ergebnisse liegen möglicherweise an der deutlich höheren Fallzahl der Studienpopulation und an einem gemischten Patientenkollektiv, während in der vorliegenden Untersuchung nur Patienten ab 65 Jahren mit einer offenen radikalen retropubischen Prostatektomie untersucht wurden. Des Weiteren hatten die Patienten unserer Studie überwiegend einen ASA 2 Status und möglicherweise weniger Komorbiditäten als in der Studie der Autoren um Radtke.

Auch Propofol wirkt als Agonist an zentralen GABA-Rezeptoren, seine Wirkung ist besser steuerbar [13]. Gemäß unserem Klinikstandard erhielten alle Patienten mit Allgemeinanästhesie zur Narkoseeinleitung Propofol und zur Aufrechterhaltung Propofol oder Sevofluran. Eine Studie aus Japan untersuchte 2011 den Einfluss von Sevofluran und Propofol auf ein postoperatives Delir in der Patientengruppe ab 75 Jahren. Die Kollegen um Ishii stellten dabei in der Gruppe nach Propofolnarkose eine geringere Delirinzidenz fest [46]. Kritisch anzumerken sei hierbei, dass in dieser Arbeit 71 Patienten nach Sevoflurananästhesie nur 38 Patienten mit Propofolnarkose gegenübergestellt wurden. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Auftretens eines postoperativen Delirs. Die Autoren Lin und Zuo konnten im Rahmen einer tierexperimentellen Arbeit zeigen, dass volatile Anästhetika zu erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β und Caspase 3 im Hippocampus der Ratte führen und so an Neuroinflammation beteiligt sein können. Die Konzentration von TNF- α zeigte sich dagegen in dieser Arbeit nach Inhalationsanästhesie nicht erhöht. Nach 29 Tagen waren keine Unterschiede mehr zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe nachweisbar [68]. Aus diesen in-vitro Ergebnissen schlossen die Autoren, dass das Auftreten einer postoperativen kognitiven Dysfunktion möglicherweise mit Verwendung volatiler Anästhetika assoziiert sein könnte. Allerdings fehlen bis dato diesbezügliche Studien am Menschen. Des Weiteren sei anzumerken, dass sich die vorgestellten Daten ausschließlich auf den Einfluss von Inhalationsanästhetika auf die Entwicklung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) beschränkten und nicht, wie im Rahmen unserer Studie untersucht, auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs.

Die Autoren um Green et al. untersuchten in einer erst Anfang dieses Jahres veröffentlichten kleineren Studie (n = 63) den Einfluss von volatilen Anästhetika an älteren Frauen nach vorwiegend ambulanten urologischen Eingriffen auf die Gedächtnisleistung und konnten anhand verschiedener Testbatterien keine signifikanten postoperativen kognitiven Dysfunktionen an diesem Patientenkollektiv feststellen. Einschränkend wiesen die Autoren darauf hin, dass aufgrund des relativ kleinen operativen Eingriffs eine nur geringe Inflammationsreaktion zu erwarten sei, welche eher ursächlich für die Entwicklung kognitiver Störungen sei als die Verwendung volatiler Anästhetika zur Narkoseführung [69]. POCD haben wir in unserer Studie nicht untersucht. Somit ist mit unserer Studie hierzu keine Aussage möglich.

Der Einfluss von Opioiden auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs wird in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert. Hierbei ist einerseits eine dosisabhängige Risikoerhöhung möglich, jedoch ist andererseits zu bedenken, dass stärkerer Schmerz selbst einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung eines postoperativen Delirs darstellt [8, 13, 33, 34]. Radtke et al. konnten in einer Studie an 752 Patienten zeigen, dass bei Verwendung von Remifentanyl statt Fentanyl signifikant weniger Patienten im Aufwachraum (12,2 % nach Fentanyl versus 7,7 % nach Remifentanyl) und am ersten postoperativen Tag (5,8 % nach Fentanyl versus 1,9 % nach Remifentanyl) ein Delir entwickelten [44]. In unserer Studie wurde Remifentanyl in beiden Gruppen verwendet. Gruppe 2 mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie blieb intraoperativ frei von länger wirksamen Opioiden, elf Patienten dieser Gruppe erhielten jedoch überlappend postoperativ im Aufwachraum Piritramid. Gruppe 1 mit Allgemeinanästhesie erhielt perioperativ Sufentanyl, zwölf Patienten benötigten im Aufwachraum ebenfalls Piritramid. Alle Patienten mit Periduralkatheter erhielten für die postoperative Schmerztherapie eine Patienten-kontrollierte Schmerzpumpe, welche nach unserem Klinikstandard mit Ropivacain 0,2 % und Sufentanyl beschickt wurde. Betrachtet man die Schmerzscores bei Verlegung aus dem Aufwachraum, zeigte unser Patientenkollektiv wenig postoperative Schmerzen gemessen anhand der Visuellen Analogskala.

Das Parasympatholytikum Atropin verdrängt Acetylcholin an muskarinergen Acetylcholinrezeptoren, wirkt so zentral hemmend und kann damit die Entstehung eines anticholinergen Delirs begünstigen [13, 14]. In der Literatur finden sich sogar Arbeiten, die eine Korrelation zwischen Serumspiegel anticholinergere Medikamente und Ausprägung eines Delirs aufzeigen konnten, der mit Abklingen der Symptomatik ebenfalls wieder abfällt [3, 70, 71]. In unserer Studie erhielten 69 % der Patienten (n = 45) in der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie mindestens 0,5 mg Atropin intravenös appliziert. Obwohl diese Subgruppe einen signifikant höheren Atropinbedarf im Vergleich zur Gruppe mit Allgemeinanästhesie (n = 18, entsprechend 30 %) aufwies, war in der vorliegenden Arbeit die Delirinzidenz nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie nicht erhöht.

Betrachtet man nun unsere gesamte Studienpopulation, so erlitten insgesamt zehn Patienten ein postoperatives Delir. Dies entspricht einer Häufigkeit des postoperativen Delirs von 8,0 % in unserem Patientenkollektiv. Unterteilt man die untersuchten Patienten nach

Narkoseverfahren, so wies die Gruppe mit Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralkatheter eine Delirinzidenz von 8,3 % auf, in der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie lag die Inzidenz bei 7,7 %.

Das Durchschnittsalter der zehn Patienten war mit 73 Jahren geringfügig höher, sieben der Patienten mit postoperativem Delir waren präoperativ ASA-Status 2 klassifiziert. Fünf der zehn Patienten, davon drei in der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie, hatten bei einem perioperativen Abfall der Herzfrequenz Atropin erhalten. Zwei Patienten zeigten einen kurzzeitigen Abfall des systolischen Blutdrucks auf Werte unter 80 mmHg. Drei Patienten zeigten bereits bei Verlegung aus dem Aufwachraum eine positive Punktschmerzsumme der Nu-DESC an, welche bei zwei dieser Patienten bereits am ersten postoperativen Tag nicht mehr nachzuweisen war. Außerdem fielen bei Betrachtung der Laborwerte bei drei Patienten präoperativ erhöhte Serumkreatininwerte im Sinne einer Niereninsuffizienz auf. Jedoch ist hier anzumerken, dass in einer Arbeit von Pisani et al. erst Serumkreatininwerte größer als 2,0 mg/dl als Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs auf Intensivstation identifiziert werden konnten [8].

In unserer Studie lag die Delirinzidenz nach offener radikaler retropubischer Prostatektomie mit durchschnittlich 8,0 % deutlich unter den in der Literatur für ältere Patienten angegebenen Häufigkeiten von 15 bis 53 % [7]. Gründe hierfür mögen einerseits der Einschluss einer Studienpopulation mit relativ wenigen oder zumindest gut kompensierten Komorbiditäten sein, was sich an der großen Anzahl an ASA 2 klassifizierten Patienten zeigt, andererseits scheint die offene radikale retropubische Prostatektomie mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Delirs behaftet zu sein als beispielsweise orthopädische Eingriffe oder die Kardiochirurgie. In der Pathogenese des postoperativen Delirs werden Neurotransmitterimbilanzen sowie eine systemische Entzündungsreaktion mit folgendem cholinergen Defizit vermutet [13, 14, 64]. Betrachtet man die Entwicklung des Leukozytenwertes sowie die Werte des C-reaktiven Proteins unseres Patientenkollektives, so scheint die radikale Prostatektomie möglicherweise eine geringere inflammatorische Reaktion auszulösen.

Des Weiteren gaben die Patienten nach radikaler Prostatektomie in unserer Studie wenig postoperative Schmerzen an. Ein weiterer Grund für die niedrigen Delirinzidenzen mag in den Ausschlusskriterien der PERATECS-Studie selbst liegen, in deren Rahmen die Datenerfassung erfolgte, da Patienten mit einer Punktschmerzsumme in der präoperativen Mini-

Mental Status Examination < 23 Punkten im Sinne einer vorbestehenden Demenz ausgeschlossen wurden. Im urologischen Bereich findet sich eine Untersuchung an einem kleinen Kollektiv älterer Patienten (n = 49, Alter ab 65 Jahren) nach radikaler Zystektomie, die einen niedrigeren Punktwert in der präoperativen Mini-Mental Status Examination sowie höheres Lebensalter als Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Delirs beschreiben konnte. Die Inzidenz eines postoperativen Delirs lag in dieser Studie bei 29 %. Bei allen Patienten wurde eine Allgemeinanästhesie ohne Regionalverfahren durchgeführt [72].

In der hier vorliegenden Studie konnten wir erstmalig zeigen, dass das verwendete Narkoseverfahren keinen Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten nach offener radikaler retropubischer Prostatektomie hat. Bei diesem Tumorkollektiv scheinen die Narkoseform und die verwendeten Substanzen alleine keine Rolle zu spielen. Beide an unserer Klinik standardmäßig verwendeten Narkoseverfahren zeigten ein gutes Outcome und wenige Komplikationen. Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse unserer Studie, sowie die einzelne Betrachtung der zehn Patienten mit postoperativem Delir, die aktuelle Datenlage, dass es sich bei der Entstehung eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten um ein multifaktorielles Geschehen handelt, welches erst durch das Zusammentreffen patientenspezifischer Faktoren und verschiedener Einflüsse im Rahmen der ärztlichen Behandlung beginnt [3, 7, 13, 73].

5.2 Perioperative Hämodynamik

Die Gruppe 2 mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie zeigte im Vergleich zur Gruppe 1 mit Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralkatheter einen signifikant erhöhten Bedarf an Atropin, jedoch zugleich einen signifikant niedrigeren Noradrenalinverbrauch. Der erhöhte Bedarf an Atropin erklärt sich durch die bei der Spinalanästhesie im Vergleich zur Periduralanästhesie schnellere neuroaxiale Blockade der präganglionären, afferenten Nervenfasern mit daraus resultierender pharmakologischer Blockade der Sympathikusaktivierung und somit Abfall der Herzfrequenz. Da in Zusammenschau sowohl der Norepinephrinbedarf als auch der Flüssigkeitsbedarf an Kristalloiden dabei erniedrigt waren, interpretierten wir dies im Sinne einer höheren hämodynamischen Stabilität beim

Verfahren der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie. Dies unterstreicht auch der signifikant höhere Mittelwert des minimalen dokumentierten systolischen Blutdruckwertes in Gruppe 2. Die Gabe von Atropin, Norepinephrin sowie der minimale systolisch gemessene Blutdruck zeigten in unserem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs. Unsere Datenauswertung bestätigt die Ergebnisse der Studie von Hirsch et al., die in einer prospektiven Kohortenstudie an 540 Patienten nach großen operativen Eingriffen (ausgenommen Herzchirurgie) in Allgemeinanästhesie zeigen konnten, dass eine intraoperative Hypotension bis zu einem Blutdruckabfall mit mittleren arteriellen Blutdruckwerten (MAP) unter 50 mmHg zu keinem signifikanten Unterschied in der postoperativen Delirinzidenz führte. Am postoperativen Tag 1 detektierten die Autoren bei 33 % der Patienten ein Delir, am postoperativen Tag 2 war bei 64 % der Patienten von Tag 1 das Delir noch nachweisbar, weitere 32 % entwickelten zudem erstmalig einen positiven Wert des CAM-ICU am Tag 2. Die Untersuchung konnte des Weiteren zeigen, dass die Patienten, welche ein postoperatives Delir entwickelten, signifikant älter (73,05 Jahre versus 74,71 Jahre, $p < 0,001$) und gehäuft weiblichen Geschlechts waren sowie eine signifikant längere OP-Dauer (4,73 h versus 5,39 h, $p < 0,01$) und einen höheren Blutverlust (651,03 ml versus 833,38 ml, $p < 0,001$) aufwiesen [74].

Der Bedarf an Kolloiden war hingegen über beide Gruppen identisch. Die Verabreichung kolloidaler Flüssigkeiten im Rahmen der radikalen Prostatektomie spiegelte unseres Erachtens die zu diesem Zeitpunkt noch gültige Praxis in deren Verwendung wider. Nach aktueller Studienlage würden im gleichen operativen Setting weniger kolloidale Lösungen verwendet werden [75].

5.3 Blutverlust, Transfusionen und Komplikationen

Der Blutverlust zeigte sich über beide Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Dieses Ergebnis korrespondiert mit einer im Jahre 2007 publizierten Studie. Wong et al. verglichen in einer retrospektiven Analyse 1084 Patienten, die sich in einem Zeitraum von sechs Jahren einer radikalen Prostatektomie durch einen erfahrenen und gleichbleibenden Operateur unterzogen hatten. Es wurde entweder eine Allgemeinanästhesie oder eine Spinalanästhesie durchgeführt und die Autoren konnten keine Unterschiede hinsichtlich des perioperativen

Blutverlustes in Abhängigkeit vom Narkoseverfahren feststellen [56]. Weitere Arbeiten, welche sich mit der Abhängigkeit des Blutverlustes bei radikaler Prostatektomie vom Narkoseverfahren beschäftigten, zeigten zum Teil widersprüchliche Aussagen. Im Rahmen einer prospektiven Studie verglichen die Autoren um Nakano et al. jeweils 20 Patienten eines Chirurgen mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie und der Kombinationsvariante aus Allgemeinanästhesie und Epiduralanästhesie und konnten in der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie eine Reduktion des Blutverlustes, geringere intraoperative Blutdruckschwankungen und eine raschere postoperative Erholung der Darmperistaltik nachweisen [52]. Salonia et al. verglichen im Jahre 2004, ebenfalls im Rahmen einer prospektiven Untersuchung, Spinalanästhesie mit Allgemeinanästhesie und konnten für die Spinalanästhesie einen signifikant reduzierten Blutverlust sowie eine Verkürzung der Verweildauer mit Reduktion der Schmerzintensität im Aufwachraum nachweisen [49]. In einer weiteren prospektiven randomisierten Arbeit zwei Jahre später untersuchte die Arbeitsgruppe um Salonia 121 Patienten zur radikalen Prostatektomie in Allgemeinanästhesie oder Spinalanästhesie mit unterschiedlichen Sedierungsmodellen und fand erneut einen geringeren Blutverlust bei allen Patienten mit Spinalanästhesie [50]. Shir et al. konnten einen geringeren Blutverlust bei Durchführung einer lumbalen Mono-Periduralanästhesie nachweisen. In den beiden Subgruppen mit Allgemeinanästhesie und kombiniertem Verfahren aus Allgemeinanästhesie mit Periduralanästhesie zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Blutverlustes. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Allgemeinanästhesie selbst ursächlich für den erhöhten Blutverlust sei [55].

Die unterschiedlichen rückenmarksnahen Verfahren bewirken über eine medikamentös bedingte Herabsetzung des Sympathikotonus einen lokalen Blutdruckabfall sowie durch venöses Pooling eine Abnahme des venösen Rückstroms. Somit kann der Blutfluss in den periprostatistischen Venen und damit der Blutverlust im Rahmen der radikalen Prostatektomie verringert werden [76].

Bei der Durchsicht aller vorgestellten Studien fällt jedoch auf, dass sich der Blutverlust auf Mittelwerte von mindestens circa 850 ml beläuft [49, 50, 52, 55, 56]. Unsere Studienpopulation unterschritt in beiden Gruppen den in vorhergehenden Studien angegebenen Blutverlust. In unserer Untersuchung konnten wir keine Abhängigkeit des Blutverlustes vom angewendeten Narkoseverfahren und keinen Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs feststellen.

In unserer Studie mussten deutlich mehr Patienten ($n = 4$) in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie aufgrund einer postoperativen Nachblutung revidiert werden. Die Fremdblutkonserven in dieser Gruppe wurden bis auf einen Fall alle im Rahmen der Revisionsoperation verabreicht. Ein Patient benötigte bereits perioperativ ein Erythrozytenkonzentrat. Dies ist im Rahmen einer Verdünnungsanämie bei Blutverlust und Volumensubstitution zu sehen. In der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie kam es insgesamt zu signifikant weniger Komplikationen (3,1 % in Gruppe 2 versus 16,7 % in Gruppe 1).

Die radikale retropubische Prostatektomie zeigt chirurgisch eine sehr geringe Morbidität und Mortalität. In einer Metaanalyse der Autoren um Augustin zeigten 80,2 % der Patienten keinerlei Komplikationen, leichtere Komplikationen traten in 15,8 % der Fälle auf [30]. In unserer Studienpopulation erlitten zehn Patienten nach Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralkatheter und zwei Patienten nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie eine Komplikation. Dies entspricht einer Gesamtkomplikationsrate von 9,6 %.

Es traten keine schwerwiegenden kardiovaskulären, infektiologischen oder neurologischen Komplikationen während des stationären Aufenthaltes in beiden Gruppen auf. Alle vier Relaparotomien aufgrund von Blutungskomplikationen, eine Lymphozelenfensterung sowie ein konservativ behandeltes prävesikales Hämatom mit Harnstau traten in Gruppe 1 mit Allgemeinanästhesie auf. In Gruppe 2 mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie trat in unserer Studienpopulation keine chirurgische Komplikation auf. Für ältere Patienten mit kolorektalem Karzinom konnte in einer Untersuchung gezeigt werden, dass die Rate an perioperativen Komplikationen kardialer, respiratorischer und thrombembolischer Genese mit höherem Patientenalter zwar zunehmen, aber dennoch ein großer Anteil an Patienten über 65 Jahren nach dem operativen Eingriff zwei oder mehr Jahre überlebt. Die Krankenhausverweildauer erwies sich in dieser Arbeit als Indikator für die postoperative Morbidität [77].

An unserem Patientenkollektiv zeigte sich in der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie eine signifikant niedrigere Komplikationsrate (3,1 % in Gruppe 2 versus 16,7 % in Gruppe 1). Die Ursachen hierfür sind mit unserer Studie nicht zu beantworten. Mögliche Gründe könnten die weniger vorerkrankten Patienten entsprechend der vermehrten

ASA 2-Klassifikation in Gruppe 2 sein, jedoch sind auch Einflüsse durch bestimmte Operateure oder das Narkoseverfahren selbst nicht sicher auszuschließen. Hinsichtlich der Gesamtkomplikationsrate von 9,6 % unterschritt das in unserer Studie vorgestellte Patientenkollektiv die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten. Dennoch traten in der Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie signifikant weniger Komplikationen auf, in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralkatheter zeigte sich die Komplikationsrate dagegen vergleichbar mit den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten.

Als Kritikpunkt an unserer Studie sei hier angemerkt, dass an der Urologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München die Operationen variabel von mehreren Chirurgen durchgeführt wurden. Hier ist nicht sicher auszuschließen, ob das Anästhesieverfahren der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie von einzelnen Operateuren präferiert wurde. Des Weiteren kann auch ein besserer Allgemeinzustand der Patienten mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie, gemessen an einer signifikant besseren Einstufung anhand der ASA-Klassifikation, zu diesem Ergebnis beigetragen haben. Um hierzu weiterführende Aussagen treffen zu können, wäre eine prospektive Folgerhebung an einem größeren Patientenkollektiv zu empfehlen.

Während des Krankenhausaufenthaltes kam es in unserer Studienpopulation zu keinem Todesfall. Im Rahmen des 1-Jahres-Follow-ups im Rahmen der PERATECS-Studie kam es in der Gruppe nach radikaler Prostatektomie ebenfalls zu keinem Todesfall. Die Mortalität wurde in unserer Studienpopulation durch das Narkoseverfahren somit nicht beeinflusst.

5.4 Perioperative Schmerztherapie

In der vorliegenden Untersuchung zeigten beide Gruppen bei Verlegung aus dem Aufwachraum ein vergleichbares Schmerzprofil, da bei beiden Gruppen die postoperative Schmerztherapie weitestgehend mittels Epiduralkatheter durchgeführt wurde. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Autoren um Pöpping, die in einer großen prospektiven Arbeit zeigen konnten, dass Patienten-kontrollierte peridurale Schmerzpumpen postoperativen Schmerz besser behandeln als patientengesteuerte intravenöse Verfahren [40]. Dieses Ergebnis bestätigte auch die Metaanalyse der Autoren um

Block et al. [36]. Auch Shir et al. wiesen bereits im Jahre 1994 darauf hin, dass sich eine Periduralanästhesie günstig auf die postoperative Schmerztherapie nach radikaler Prostatektomie auswirkt [54].

Alle unsere Studienpatienten mit kombiniertem Narkoseverfahren oder nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie wurden im Aufwachraum mit Patienten-kontrollierten Schmerzpumpen versorgt. Diese wurden entsprechend unserem Klinikstandard mit Ropivacain 0,2 % und 0,2 µg/ml Sufentanil bestückt. Zehn Patienten erhielten nach Allgemeinanästhesie eine patientengesteuerte Schmerzpumpe (i.v.-PCA) mit Piritramid. Auch zwei Patienten nach kombiniertem Verfahren erhielten eine i.v.-PCA, einmal aufgrund blutiger Aspiration des Periduralkatheters, einmal aufgrund klinisch fehlender Wirksamkeit der Periduralanästhesie im Aufwachraum. Alle Patienten wurden kontinuierlich durch einen qualifizierten Schmerzdienst der Klinik für Anaesthesiologie auf Normalstation weiterbetreut. In der Regel wurden die Periduralkatheter am zweiten oder dritten postoperativen Tag durch den Schmerzdienst entfernt und die Schmerztherapie mit Metamizol oder anderen Nichtopioidanalgetika nach Bedarf weitergeführt. Unser Patientenkollektiv zeigte insgesamt sehr geringe Medianwerte für Schmerzen an. Gemäß den QM-Qualitätskriterien der Klinik für Anaesthesiologie wird für die Verlegung aus dem Aufwachraum eine suffiziente Analgesie, gemessen anhand eines Punktwertes auf der Visuellen Analogskala von maximal 3 gefordert. Betrachtet man unser Patientenkollektiv und die erhobenen VAS-Werte vor Verlegung im Einzelnen, so fallen insgesamt acht Patienten auf, bei denen dieses Qualitätskriterium nicht erfüllt war. Die angegebenen Werte lagen hierbei zwischen VAS 4 und VAS 8. Bemerkenswert war hierbei, dass von diesen acht Patienten sieben Patienten eine kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie erhalten hatten. Keiner dieser Patienten zeigte jedoch Hinweise auf ein postoperatives Delir oder sonstige Komplikationen im weiteren stationären Verlauf.

Eine mögliche Erklärung für die relativ hohen Schmerzscores bei Verlegung wäre eine abwartende Haltung zur Rückbildung der spinalen Wirkung vor Anschließen des Periduralkatheters und somit eine Schmerzlücke im Verlegungszeitraum, in der die spinale Wirkung nachgelassen hatte, die Wirkung der Periduralanalgesie jedoch noch nicht vollständig ausgebreitet war. Diesem Punkt sollte im Rahmen der Optimierung des Aufwachraummanagements künftig mehr Bedeutung geschenkt werden.

5.5 Prozesszeiten und Krankenhausverweildauer

In der vorliegenden Untersuchung analysierten wir unter anderem die perioperativen Prozesszeiten. Dabei zeigten sich für die Gruppe mit kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie signifikant kürzere Durchlaufzeiten im Vergleich zur Gruppe mit Allgemeinanästhesie. Dies betraf sowohl die Anästhesiepräsenzdauer und Narkosedauer als anästhesiologisch bedingte Prozesszeiten, jedoch zudem die Schnitt-Naht-Zeit als chirurgische Zeitmarke. Die Überwachungszeit im Aufwachraum zeigte sich in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede.

Einschränkend sei hier kritisch angemerkt, dass es in unserer Studie nicht auszuschließen ist, dass die unterschiedlichen Schnitt-Naht-Zeiten in den beiden Gruppen durch unterschiedliche Operateure bedingt sein könnten. In ihrer 2005 veröffentlichten Arbeit gaben die Autoren um Schuster die Kosten für eine Anästhesieiminute in der Urologie mit € 3,33 an [78]. Damit ergeben sich für unsere Studienpopulation bis zum Erreichen des Aufwachraumes durchschnittliche Kosten zwischen € 583,10 (\pm € 176,49) für die Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralkatheter und € 398,60 (\pm € 62,60) für die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie. Neben dem offensichtlichen ökonomischen Vorteil existiert ein weniger offensichtlicher, im Kontext der vorliegenden Arbeit jedoch entscheidender Vorteil der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie: Radtke et al. konnten in einer Studie an 154 erwachsenen Patienten mit im Aufwachraum diagnostiziertem postoperativen Delir zeigen, dass bei diesen Patienten die OP-Dauer signifikant länger (Mittelwert 102 versus 71 min, P-Wert 0,042), die präoperative ASA-Klassifikation signifikant höher (ASA 3: 42,9 % (9/21) versus 22,6 % (30/133), P-Wert 0,047) und die postoperative Krankenhausverweildauer signifikant länger (Mittelwert 5,8 versus 4,5 Tage, P-Wert 0,011) war [57]. Im Jahre 2010 veröffentlichten ebenfalls Radtke et al., dass Patienten, die innerhalb sechs Tagen nach Allgemeinanästhesie ein Delir entwickelten (n = 17 mit Delir, n = 71 kein Delir), eine signifikant längere Narkosedauer hatten [15]. Tatsächlich konnten wir für unser untersuchtes Patientenkollektiv zeigen, dass die Krankenhausverweildauer nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie im Vergleich zu Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralkatheter um einen Tag und damit signifikant kürzer war. Ob dieser Effekt auf die kürzere Schnitt-Naht-Zeit oder auf die kürzere Durchlaufzeit zurückzuführen war, kann unsere Studie aktuell nicht sicher beantworten. Hierzu wären weiterführende Untersuchungen notwendig.

5.6 Schlussfolgerung

An einem kleinen urologischen Tumorkollektiv von 130 Patienten konnten wir erstmalig zeigen, dass das verwendete Narkoseverfahren nicht ausschlaggebend für die Entwicklung eines postoperativen Delirs nach radikaler Prostatektomie bei Patienten ab 65 Jahren ist.

Beide vorgestellten Narkoseverfahren zeigten bei älteren Patienten ab 65 Jahren nach radikaler Prostatektomie eine insgesamt niedrige Delirinzidenz von 8,0 %, ein gutes Outcome und wenig postoperative Schmerzen. Nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie traten bei diesem Patientenkollektiv signifikant weniger Komplikationen auf. Des Weiteren zeigten sich für das Verfahren der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie signifikant kürzere Prozesszeiten für Anästhesie-Präsenzdauer, Narkosedauer sowie für die Schnitt-Naht-Zeit. Für das Verfahren der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie konnten wir erstmalig eine um einen Tag verkürzte Krankenhausverweildauer nach radikaler Prostatektomie zeigen.

Limitationen der Studie:

Als Limitation unserer Studie können wir keine sichere Aussage darüber treffen, ob es sich hierbei um einen Bias bedingt durch unterschiedliche Operateure, oder tatsächlich um einen Vorteil des Narkoseverfahrens selbst, handelt. Da unser Patientenkollektiv von unterschiedlichen Chirurgen behandelt wurde, wäre zur Bestätigung dieser Ergebnisse eine größere prospektiv randomisierte Studie mit möglichst einem vorbenannten Chirurgen für das gesamte Patientenkollektiv sinnvoll.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Aufgrund steigender Lebenserwartung wird sich die Altersentwicklung der Bevölkerung der Industrienationen in den nächsten Jahren weiter in Richtung des älteren Menschen verschieben. Bedingt durch den demographischen Wandel wird auch der Anteil älterer Patienten in der operativen Medizin steigen und somit weiter an Bedeutung zunehmen.

Das postoperative Delir tritt beim älteren Menschen besonders häufig auf. In der Literatur wird seine Inzidenz mit 15 bis 53 % in Abhängigkeit vom operativen Eingriff angegeben und ist vergesellschaftet mit einer erhöhten Rate an Komplikationen, einer bis zu dreifach erhöhten Krankenhausverweildauer sowie bis zu dreifach erhöhter 6-Monats-Mortalität [7, 15-19].

Das Prostatakarzinom ist mit einem Anteil von 10 % die dritthäufigste Krebstodesursache des Mannes in Deutschland und mit derzeit etwa 64000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigste maligne Krebserkrankung beim männlichen Geschlecht. Das Erkrankungsalter liegt bei durchschnittlich 71 Jahren. Die offene retropubische radikale Prostatektomie gilt derzeit weltweit als Goldstandard in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms [23, 24, 27, 29, 30]. Gemäß den SOPs der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum der Universität München sind die Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralanästhesie sowie die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie als Standardnarkoseverfahren zur radikalen Prostatektomie definiert.

Bis dato finden sich in der Literatur nur wenige Studien, welche die Wahl des Narkoseverfahrens auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs an unterschiedlichen Patientenkollektiven untersucht haben. Der Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten nach radikaler Prostatektomie war bislang noch nicht untersucht worden und war erstmalig Gegenstand der vorliegenden Studie.

Die Datensammlung erfolgte prospektiv über einen Zeitraum von zwei Jahren im Rahmen der multizentrischen PERATECS-Studie am Studienzentrum München. Insgesamt konnten in diesem Zeitraum 130 Patienten nach radikaler Prostatektomie an der Urologischen Klinik des

Klinikums der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief) eingeschlossen werden. Die Patienten wurden entsprechend dem durchgeführten Narkoseverfahren in zwei Gruppen unterteilt, bei Gruppe 1 (n = 60) wurde eine Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralanästhesie durchgeführt, Gruppe 2 (n = 65) erhielt eine kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie. Bei fünf Patienten wurde der Eingriff aufgrund Versagens der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

In unserer Studienpopulation zeigte sich eine Inzidenz des postoperativen Delirs von 8,0 %, unterteilt nach Anästhesieverfahren entsprach dies einer Häufigkeit von 8,3 % nach Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralanästhesie und einer Inzidenz von 7,7 % nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie. Drei Patienten, davon ein Patient nach Allgemeinanästhesie und zwei nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie, zeigten bereits bei Verlegung aus dem Aufwachraum ein mildes postoperatives Delir mit Werten des erhobenen Nu-DESC von drei Punkten nach Allgemeinanästhesie und jeweils zwei Punkten nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie. Nach Allgemeinanästhesie war der minimale systolische Blutdruckwert signifikant niedriger, der Bedarf an Norepinephrin sowie der Verbrauch von Kristalloiden waren signifikant erhöht. Dagegen benötigte Gruppe 2 nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie signifikant mehr Atropin. Die Prämedikation mit dem Benzodiazepin Midazolam zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die Delirinzidenz unseres Patientenkollektivs. Nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie traten signifikant weniger postoperative Komplikationen auf (P-Wert 0,023). Der Verlauf der Infektparameter und Nierenretentionsparameter unterschied sich nicht voneinander. Hinsichtlich der perioperativen Prozesszeiten konnte ebenfalls die Gruppe der kombinierten Spinal-Epiduralanästhesie signifikant schnellere Werte für Anästhesiepräsenzdauer, Narkosedauer und Schnitt-Naht-Zeit erzielen, zudem war die Krankenhausverweildauer einen Tag und damit signifikant kürzer.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass die Wahl des Narkoseverfahrens zur radikalen Prostatektomie keinen Einfluss auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs bei älteren Patienten hat. Das Tumorkollektiv unserer Studie zeichnete sich durch viele präoperativ ASA 2 eingestufte und damit altersentsprechend wenig vorerkrankte Patienten, eine kurze Operationsdauer unter zwei Stunden, geringen perioperativen Blutverlust und wenig postoperative Schmerzen bei Verlegung aus dem

Aufwachraum aus. Des Weiteren konnten wir in dieser Arbeit zeigen, dass in unserem Tumorkollektiv die Krankenhausverweildauer nach kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie im Vergleich zur Allgemeinanästhesie um einen Tag und damit signifikant kürzer war.

Zusammenfassend können weiterhin sowohl die Allgemeinanästhesie mit oder ohne Periduralanästhesie als auch die kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie zur radikalen Prostatektomie nebeneinander verwendet werden. Die radikale Prostatektomie zeigte bei unserem älteren Patientenkollektiv mit einer Inzidenz von 8,0 % ein geringes Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Delirs und kann bei älteren Patienten weiterhin sicher durchgeführt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Strom, C., L.S. Rasmussen, and F.E. Sieber, *Should general anaesthesia be avoided in the elderly?* Anaesthesia, 2014. **69 Suppl 1**: p. 35-44.
2. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Statistisches Jahrbuch Deutschland und Internationales. Oktober 2013, Wiesbaden: <http://www.destatis.de>.
3. Gallinat, J., et al., [*Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment*]. Anaesthesist, 1999. **48**(8): p. 507-18.
4. Luetz, A., et al., [*Delirium in the intensive care unit : Overview for nurses and physicians*]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2012. **107**(4): p. 289-97; quiz 298-9.
5. O'Keefe, S.T., *Clinical subtypes of delirium in the elderly*. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(5): p. 380-5.
6. Pandharipande, P., et al., *Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients*. Intensive Care Med, 2007. **33**(10): p. 1726-31.
7. Inouye, S.K., *Delirium in older persons*. N Engl J Med, 2006. **354**(11): p. 1157-65.
8. Pisani, M.A., et al., *Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit*. Arch Intern Med, 2007. **167**(15): p. 1629-34.
9. Hestermann, U., C. Thomas, and P. Oster, [*"FRAGILE"-Old people and surgery*]. Chirurg, 2005. **76**(1): p. 28-34.
10. Pandharipande, P. and E.W. Ely, *Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill*. Crit Care Clin, 2006. **22**(2): p. 313-27, vii.
11. Radtke, F.M., et al., *Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium*. Eur J Anaesthesiol, 2010. **27**(5): p. 411-6.
12. Herminghaus, A., S. Loser, and W. Wilhelm, [*Anesthesia for geriatric patients. Part 1: age, organ function and typical diseases*]. Anaesthesist, 2012. **61**(2): p. 163-74; quiz 175-6.
13. von Haken, R., et al., [*Delirium in the intensive care unit*]. Anaesthesist, 2010. **59**(3): p. 235-47.
14. Iglseder, B., et al., [*Drug-related delirium in elderly patients*]. Wien Med Wochenschr, 2010. **160**(11-12): p. 281-5.

15. Radtke, F.M., et al., *A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward*. World J Surg, 2010. **34**(3): p. 487-94.
16. Ely, E.W., et al., *Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)*. JAMA, 2001. **286**(21): p. 2703-10.
17. Ely, E.W., et al., *Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit*. JAMA, 2004. **291**(14): p. 1753-62.
18. Ely, E.W., et al., *Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1370-9.
19. Luetz, A., et al., *Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use?* Crit Care Med, 2010. **38**(2): p. 409-18.
20. Pisani, M.A., et al., *Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(11): p. 1092-7.
21. Crosby, G., D.J. Culley, and E.R. Marcantonio, *Delirium: a cognitive cost of the comfort of procedural sedation in elderly patients?* Mayo Clin Proc, 2010. **85**(1): p. 12-4.
22. van Gool, W.A., D. van de Beek, and P. Eikelenboom, *Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide*. Lancet, 2010. **375**(9716): p. 773-5.
23. Haberland, J., et al., *[Future cancer incidents in Germany]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2006. **49**(5): p. 459-67.
24. RKI, *Prostatakrebs (Prostatakarzinom) ICD-10 C61*. Stand: 25.03.2015.
25. R. Paul, F.Z., P. Dettmar et al., *Prostatakarzinom*, in *MANUAL Urogenitale Tumore*. 2008, Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München.
26. Bill-Axelson, A., et al., *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(18): p. 1708-17.
27. Heidenreich, A., et al., *EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease*. Eur Urol, 2011. **59**(1): p. 61-71.
28. JE, A., *Prostatakarzinom*, in *Rübben H. "Uroonkologie"*. 2003, Springer Verlag. p. 169 ff.

29. Lepor, H., A.M. Nieder, and M.N. Ferrandino, *Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases*. J Urol, 2001. **166**(5): p. 1729-33.
30. Augustin, H., et al., *Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002*. Eur Urol, 2003. **43**(2): p. 113-8.
31. Herminghaus, A., S. Loser, and W. Wilhelm, [*Anesthesia for geriatric patients : Part 2: anesthetics, patient age and anesthesia management*]. Anaesthesist, 2012. **61**(4): p. 363-74.
32. Hensel, M., et al., [*The role of anesthesiology in fast track concepts in colonic surgery*]. Anaesthesist, 2006. **55**(1): p. 80-92.
33. Clegg, A. and J.B. Young, *Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review*. Age Ageing, 2011. **40**(1): p. 23-9.
34. Sieber, F.E., et al., *Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair*. Mayo Clin Proc, 2010. **85**(1): p. 18-26.
35. Laufenberg-Feldmann, R. and J. Jage, [*Acute pain management in the elderly - Pharmaceuticals and psychosocial approaches*]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2011. **46**(5): p. 354-62; quiz 363.
36. Block, B.M., et al., *Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis*. JAMA, 2003. **290**(18): p. 2455-63.
37. Degoute, C.S., *Controlled hypotension: a guide to drug choice*. Drugs, 2007. **67**(7): p. 1053-76.
38. Schostak, M., et al., *New perioperative management reduces bleeding in radical retropubic prostatectomy*. BJU Int, 2005. **96**(3): p. 316-9.
39. Roewer, T., *Taschenatlas der Anästhesie. 2., aktualisierte Auflage 2004*, Georg Thieme Verlag Stuttgart. p. 222 ff.
40. Popping, D.M., et al., *Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data*. Br J Anaesth, 2008. **101**(6): p. 832-40.
41. dos Reis, A., Jr., *Eulogy to August Karl Gustav Bier on the 100th anniversary of intravenous regional block and the 110th anniversary of the spinal block*. Rev Bras Anesthesiol, 2008. **58**(4): p. 409-24.

42. Neruda, B., [*Development and current status of combined spinal epidural anaesthesia*]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2005. **40**(8): p. 459-68.
43. Radtke, F.M., et al., *Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence*. *Minerva Anesthesiol*, 2010. **76**(6): p. 394-403.
44. Radtke, F.M., et al., *Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium*. *J Int Med Res*, 2010. **38**(4): p. 1225-32.
45. Ellard, L., et al., *Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014. **28**(3): p. 458-61.
46. Ishii, K., et al., [*Influence of general anesthetics on the incidence of postoperative delirium in the elderly*]. *Masui*, 2011. **60**(7): p. 856-8.
47. Mason, S.E., A. Noel-Storr, and C.W. Ritchie, *The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis*. *J Alzheimers Dis*, 2010. **22 Suppl 3**: p. 67-79.
48. Zywił, M.G., et al., *The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review*. *Clin Orthop Relat Res*, 2014. **472**(5): p. 1453-66.
49. Salonia, A., et al., *General versus spinal anesthesia in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: results of a prospective, randomized study*. *Urology*, 2004. **64**(1): p. 95-100.
50. Salonia, A., et al., *General versus spinal anesthesia with different forms of sedation in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: results of a prospective, randomized study*. *Int J Urol*, 2006. **13**(9): p. 1185-90.
51. Brown, D.R., et al., *Intrathecal anesthesia and recovery from radical prostatectomy: a prospective, randomized, controlled trial*. *Anesthesiology*, 2004. **100**(4): p. 926-34.
52. Nakano, M., et al., [*Comparison of radical retropubic prostatectomy under combined lumbar spinal and epidural anesthesia with that under combined general and epidural anesthesia*]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 2005. **96**(1): p. 11-6.
53. Tikūsis, R., et al., *Epidural and general anesthesia versus general anesthesia in radical prostatectomy*. *Medicina (Kaunas)*, 2009. **45**(10): p. 772-7.

54. Shir, Y., S.N. Raja, and S.M. Frank, *The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy*. *Anesthesiology*, 1994. **80**(1): p. 49-56.
55. Shir, Y., et al., *Intraoperative blood loss during radical retropubic prostatectomy: epidural versus general anesthesia*. *Urology*, 1995. **45**(6): p. 993-9.
56. Wong, R.P., et al., *Use of spinal anesthesia does not reduce intraoperative blood loss*. *Urology*, 2007. **70**(3): p. 523-6.
57. Radtke, F.M., et al., *Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room*. *Br J Anaesth*, 2008. **101**(3): p. 338-43.
58. M. Schmidt, R.E., K. Scholtz, B. Neuner, V. von Dossow, J. Sehouli, C. Stief, KD. Wernecke, C. Spies on behalf of the PERATECS Group, *Patient empowerment improved perioperative quality of care in cancer patients aged ≥ 65 years - a randomized controlled trial*. *PLoS One*, 04/2015 (under review).
59. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. *J Psychiatr Res*, 1975. **12**(3): p. 189-98.
60. Rossaint, W., Zwißler, *Die Anästhesiologie*. 2. Auflage 2008, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 620 ff., 1050 ff.
61. Lutz, A., et al., *[The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2008. **43**(2): p. 98-102.
62. Gaudreau, J.D., et al., *Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale*. *J Pain Symptom Manage*, 2005. **29**(4): p. 368-75.
63. Neufeld, K.J., et al., *Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly*. *Br J Anaesth*, 2013. **111**(4): p. 612-8.
64. Strom, C. and L.S. Rasmussen, *Challenges in anaesthesia for elderly*. *Singapore Dent J*, 2014. **35C**: p. 23-29.
65. Chan, M.T., et al., *BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline*. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2013. **25**(1): p. 33-42.
66. Frontera, J.A., *Delirium and sedation in the ICU*. *Neurocrit Care*, 2011. **14**(3): p. 463-74.
67. Salluh, J.I., et al., *Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study*. *Crit Care*, 2010. **14**(6): p. R210.

68. Lin, D. and Z. Zuo, *Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats*. *Neuropharmacology*, 2011. **61**(8): p. 1354-9.
69. Green, M.S., et al., *Recovery following desflurane versus sevoflurane anesthesia for outpatient urologic surgery in elderly females*. *Anesth Pain Med*, 2015. **5**(1): p. e22271.
70. Plaschke, K., et al., *The influence of preoperative serum anticholinergic activity and other risk factors for the development of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. **145**(3): p. 805-11.
71. Hshieh, T.T., et al., *Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008. **63**(7): p. 764-72.
72. Large, M.C., et al., *Incidence, risk factors, and complications of postoperative delirium in elderly patients undergoing radical cystectomy*. *Urology*, 2013. **81**(1): p. 123-8.
73. Inouye, S.K., R.G. Westendorp, and J.S. Saczynski, *Delirium in elderly people*. *Lancet*, 2014. **383**(9920): p. 911-22.
74. Hirsch, J., et al., *Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery*. *Br J Anaesth*, 2015.
75. Zwissler, B. and R. Rossaint, *[Decision of the European Medicines Agency on hydroxyethyl starch : Important step towards therapeutic and legal security]*. *Anaesthesist*, 2013. **62**(11): p. 869-70.
76. Strang, C.M. and T. Hachenberg, *[Current strategies to minimize of blood loss during radical prostatectomy]*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2013. **48**(7-8): p. 494-9; quiz 500-1.
77. *Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review*. *Colorectal Cancer Collaborative Group*. *Lancet*, 2000. **356**(9234): p. 968-74.
78. Schuster, M., et al., *A retrospective comparison of costs for regional and general anesthesia techniques*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(3): p. 786-94, table of contents.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren eines Delirs.	8
Abbildung 2: Delirogene Medikamente.	8
Abbildung 3: Zeitachse Studienprotokoll.	19
Abbildung 4: Nu-DESC nach Gaudreau et al., J Pain Symptom Manage, 2005.	24
Abbildung 5: Flussdiagramm.	26

9. Abkürzungsverzeichnis

27G	27 Gauge
µg	Mikrogramm
AA	Allgemeinanästhesie
APA	American Psychiatric Association
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ASA	American Association of Anesthesiology
BIS	Bispectralindex
CAM	Confusion Assessment Method
CRF	Case Report Form
CSE	kombinierte Spinal-Epiduralanästhesie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ICD-10	International Classification of Diseases
IL-1β	Interleukin-1 Beta
IL-6	Interleukin-6
i.v.	intravenös
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
Nu-DESC	Nursing Delirium Screnning Scale
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
PCEA	Patienten-kontrollierte Epiduralanalgesie
PCA	Patienten-kontrollierte Analgesie
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
QM	Qualitätsmanagement

SOP's	Standard Operating Procedures
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen Menschen danken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Vera von Dossow für die engagierte und hervorragende Betreuung der vorliegenden Arbeit, ihre unermüdliche Unterstützung und Beratung bei allen im Laufe der Zeit angefallenen Fragen, sowie für die prompte kritische Durchsicht des Manuskriptes. Unter ihrer freundschaftlichen und erfahrenen akademischen Obhut habe ich mich seit Beginn der Datenerhebung wohl gefühlt und hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler danke ich dafür, diese Dissertation an der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums der Universität München anfertigen zu können sowie für die Möglichkeit, meine klinische Ausbildung an seiner Abteilung zu absolvieren.

Danken möchte ich des Weiteren Herrn Dr. med. Richard Spitz und dem IT-Team der Klinik für Anaesthesiologie für die Bereitstellung und Auswertung der klinikinternen Daten sowie meinen Kolleginnen und Kollegen für ihre stete Hilfsbereitschaft in technischen Fragen und wertvollen Anregungen.

Der gesamten Arbeitsgruppe, welche an der PERATECS-Studie beteiligt war, möchte ich ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit und die exakte Datenerhebung danken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Stief, Direktor der Urologischen Klinik, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Karl, dem Sekretariatsteam der Urologischen Klinik sowie dem gesamten Pflegepersonal der urologischen Stationen für ihre Kooperation bei der Datenerhebung sowie bei organisatorischen Belangen.

Ferner danke ich allen Patienten, die durch ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, die Entstehung dieser Dissertation erst ermöglicht haben.

Mein allergrößter Dank gilt von Herzen meinen Eltern und Großeltern für ihre liebevolle und bedingungslose Unterstützung in allen Lebensphasen, für die aufmunternden Worte und ihren unerschütterlichen Glauben an mich und meinen Weg, das Erreichen meiner Ziele und die erfolgreiche Fertigstellung dieser Arbeit über alle Entstehungsphasen hinweg. Ohne sie wäre dies alles nicht möglich gewesen. Danke für Alles.

11. Lebenslauf

Zur Person

Name: Susanne Stephanie Braun
Geboren am: 28.10.1981 in München

Hochschulbildung

2001 – 2009 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Im letzten Studienjahr Ableistung des Praktischen Jahres an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Martha-Maria München (Chefarzt: Prof. Dr. Dr. med. Heinrich Fürst), an der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler) und an der Medizinischen Klinik des Spitals Uster (CH) (Chefärztin: PD Dr. med. Esther Bächli)

17.06.2009 Approbation als Ärztin

Berufliche Tätigkeit

Seit 01.10.2009 Assistenzärztin an der Klinik für Anaesthesiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler) des Klinikums der Universität München

Mitgliedschaften

Seit Mai 2011 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin

12. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Susanne Stephanie Braun, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Einfluss unterschiedlicher Anästhesieverfahren auf die Entwicklung eines frühen postoperativen Delirs bei älteren Patienten nach radikaler Prostatektomie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.“

München, den 09. Juni 2015
