

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Leiter: Prof. Dr. med. Benedikt Pannen

**Assoziation zwischen intra-prozeduraler Hypoxämie, Hypokapnie und
postoperativem Delir in hospitalisierten Patienten ≥ 60 Jahre: Eine retrospektive
Kohortenstudie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Elena Ahrens
2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Maximilian Sebastian Schäfer

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Martin Neukirchen

Drittgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kranke

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Ahrens, E., Tartler, T. M., Suleiman, A., Wachtendorf, L. J., Ma, H., Chen, G., Kendale, S. M., Kienbaum, P., Subramaniam, B., Wagner, S., Schaefer, M. S., 2023, Dose-dependent relationship between intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia and postoperative delirium in older patients. *British Journal of Anaesthesia*. 130(2), pp. e298-e306.

Zusammenfassung

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass eine eingeschränkte zerebrale Perfusion beim gesunden Menschen das Risiko für kognitive Dysfunktion erhöht. Es ist jedoch unklar, ob und in welchem Ausmaß dies für ältere Patienten gilt, die sich chirurgischen Interventionen in Anästhesie unterziehen, nach welcher postoperative kognitive Dysfunktion, besonders das Delir, eine häufige Komplikation darstellt. Die vorliegende Studie untersucht die Assoziation zwischen intra-prozeduraler Hypoxämie, Korrelat zerebraler Oxygenierung, und Hypokapnie, welche die Gehirnpfusion maßgeblich beeinflusst, mit dem Neuauftreten eines postoperativen Delirs. Hospitalisierte Patienten im Alter von mindestens 60 Jahren, welche sich zwischen 2009 und 2020 einer chirurgischen Intervention in Allgemeinanästhesie an einem tertiären akademischen Lehrkrankenhaus in Boston, Massachusetts, Vereinigte Staaten von Amerika, unterzogen, wurden in eine retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Die primäre unabhängige Variable war eine periphere Sauerstoffsättigung von $<90\%$ für mehr als zwei konsekutive Minuten. Die sekundäre unabhängige Variable war ein end-tidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck von ≤ 25 mmHg für mehr als fünf konsekutive Minuten zwischen In- und Extubation. Die abhängige Variable war die Diagnose eines Delirs innerhalb der sieben unmittelbar auf den Eingriff folgenden Tage, definiert anhand von Diagnosecodes der International Classification of Diseases (9th/10th Revision, Clinical Modification) oder einem Positivbefund der Confusion Assessment Method auf der Intensivstation. 71 717 Patienten wurden in die Studienkohorte eingeschlossen. 1 702 (2.4%) entwickelten ein postoperatives Delir, während 2 532 (3.5%) Patienten intra-prozedurale Hypoxämie erlitten. Von 42 894 Patienten, die eine Allgemeinanästhesie mit maschineller Beatmung erhielten, hatten 532 (1.2%) intra-prozedurale Hypokapnie. Sowohl Hypoxämie (adjustierte Odds Ratio [OR_{adj}] 1.71; 95% Konfidenzintervall [CI], 1.40-2.07; $P<0.001$) als auch Hypokapnie (OR_{adj} 1.77; 95% CI, 1.30-2.41; $P<0.001$) waren unabhängige Risikofaktoren für das Neuauftreten eines Delirs innerhalb von sieben Tagen. Beide Assoziationen waren dosis-abhängig von Schweregrad und Dauer der jeweiligen Episode (OR_{adj} 1.03; 95% CI, 1.02-1.04; $P<0.001$ und OR_{adj} 1.01; 95% CI, 1.00-1.01; $P=0.005$, jeweils pro eine Minute in der längsten konsekutiven Episode). Hyperkapnie hingegen war nicht mit postoperativem Delir assoziiert (OR_{adj} 1.24; 95% CI, 0.90-1.71; $P=0.181$). Zusammenfassend sind intra-prozedurale Hypoxämie und and Hypokapnie dauer- und schweregradabhängig mit dem Auftreten eines Delirs nach operativen Eingriffen assoziiert. Anästhesisten sollten einen normwertigen intraoperativen Gasaustausch anstreben, um das Risiko für postoperatives Delir zu minimieren.

Summary

Previous experimental studies in animals and humans linked impaired cerebral perfusion to neurological dysfunction. It remains unclear whether these findings are relevant for patients undergoing anesthesia for surgery or interventional procedures, where many factors can impair cerebral perfusion and postoperative neurological dysfunction, such as postoperative delirium, is a common and devastating complication. We investigated whether intra-procedural hypoxemia, which closely correlates with tissue oxygenation, or hypocapnia, which modifies cerebral perfusion, are associated with postoperative delirium in patients of advanced age. We conducted a retrospective cohort study including hospitalized patients aged 60 years or older who underwent anesthesia for surgical or interventional procedures at an academic healthcare network in Boston, Massachusetts, United States of America, between 2009 and 2020. The primary exposure, intra-procedural hypoxemia, was defined as the occurrence of a peripheral oxygen saturation $<90\%$ for more than two cohering minutes. The co-primary exposure, hypocapnia during general anesthesia with mechanical ventilation, was defined as the occurrence of an end-tidal carbon dioxide pressure ≤ 25 mmHg for more than five cohering minutes. Delirium within seven days after the index surgery, identified using previously published International Classification of Diseases (9th/10th Revision, Clinical Modification) diagnostic codes and positive Confusion Assessment Method assessments, was the primary outcome. 71,717 patients were included in the primary study cohort. 1,702 (2.4%) patients developed postoperative delirium, while hypoxemia occurred in 2,532 (3.5%) cases. 42,894 patients underwent general anesthesia with mechanical ventilation, of which 532 (1.2%) experienced hypocapnia. The occurrence of both hypoxemia (adjusted odds ratio [OR_{adj}] 1.71; 95% confidence interval [CI], 1.40-2.07; $P<0.001$) and hypocapnia (OR_{adj} 1.77; 95% CI, 1.30-2.41; $P<0.001$) was associated with a higher risk of delirium within seven days. Both associations were magnified with an increasing degree of hypoxemia or hypocapnia, and increased with event duration (OR_{adj} 1.03; 95% CI, 1.02-1.04; $P<0.001$ and OR_{adj} 1.01; 95% CI, 1.00-1.01; $P=0.005$, for each minute increase in the longest continuous episode, respectively). The occurrence of hypercapnia was not associated with postoperative delirium (OR_{adj} 1.24; 95% CI, 0.90-1.71; $P=0.181$). In conclusion, intra-procedural hypoxemia and hypocapnia were dose- and magnitude-dependently associated with a higher risk of delirium after surgery. Anesthesia providers should aim to maintain normal intraoperative gas exchange to help prevent delirium after surgery or interventional procedures.

Abkürzungsverzeichnis

Die hier aufgeführten Abkürzungen beziehen sich auf die Kurzzusammenfassungen sowie die Abschnitte 1 („Einleitung“) und 3 („Diskussion“). Das Abkürzungsverzeichnis der dieser Dissertation zugrundeliegenden Originalarbeit (Abschnitt 2) ist der Publikation zu entnehmen.

%	Prozent
±	Plusminus
BOLD	Blood oxygenation level-dependent
CAM-ICU	Confusion Assessment Method auf der Intensivstation beziehungsweise Confusion Assessment Method in the intensive care unit
CI	Konfidenzintervall beziehungsweise Confidence Interval
CONFOCAL	Cerebral Oxygenation and Neurological Outcomes Following Critical Illness
etCO₂	End-tidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
ENGAGES	Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes
ICD-9/10-CM	International Classification of Diseases (9 th /10 th Revision, Clinical Modification)
LAS VEGAS	Local ASsessment of VEntilatory management during General Anaesthesia for Surgery
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
OR_{adj}	Adjustierte Odds Ratio beziehungsweise adjusted odds ratio
SpO₂	Periphere Sauerstoffsättigung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
U.S.-Dollar	United States-Dollar

Zum Erhalt des Leseflusses wird im Text dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet, gemeint sind jedoch immer alle Personen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Postoperatives Delir	1
1.1.1	Definition und Abgrenzung	1
1.1.2	Klinische Implikationen und Gesundheitskosten.....	1
1.1.3	Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.2	Intra-prozedurale Hypoxämie und Hypokapnie.....	4
1.3	Ethikvotum	5
1.4	Ziele der Arbeit	6
2	Dose-dependent relationship between intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia and postoperative delirium in older patients, Ahrens, E., Tartler, T. M., Suleiman, A., Wachtendorf, L. J., Ma, H., Chen, G., Kendale, S. M., Kienbaum, P., Subramaniam, B., Wagner, S., Schaefer, M. S., British Journal of Anaesthesia, 130(2): e298-e306, (2023)	7
3	Diskussion	8
3.1	Ergebniszusammenfassung	8
3.2	Intra-prozedurale Hypoxämie	8
3.3	Intra-prozedurale Hypokapnie.....	11
3.4	Limitationen und Methodenkritik.....	15
3.5	Klinische Implikationen	16
3.6	Ausblick.....	17
3.7	Schlussfolgerungen.....	19
4	Literatur- und Quellenverzeichnis	20
5	Publikationsverzeichnis der Autorin	30

1 Einleitung

1.1 Postoperatives Delir

1.1.1 Definition und Abgrenzung

Postoperatives Delir ist eine für Patienten und deren Angehörige verheerende Komplikation, welche bis zu 64% der hospitalisierten, chirurgischen Patienten betrifft (Inouye et al., 2014). Die *International Classification of Diseases* definiert das Delir als ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, welches durch das Vorhandensein einer Bewusstseinsstörung und begleitender Störung von Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Denken, Gedächtnis, Psychomotorik, Emotionalität oder zirkadianem Rhythmus mit variabler Dauer und Schwere gekennzeichnet ist (World Health Organization, 2016). Bedingt durch systemische Inflammation als Reaktion auf den operativen Stimulus (Brattinga et al., 2022; Pasqui et al., 2022) und den Überhang perioperativ verabreichter Medikamente (Marcantonio et al., 1994) tritt das Delir meist innerhalb der ersten Tage nach chirurgischen Eingriffen unter Anästhesie auf (Lee et al., 2018). Dabei kann die klinische Präsentation stark variieren, wobei verschiedene Subtypen beschrieben worden sind (Kumar et al., 2015; Lütz et al., 2010). Während das hyperaktive Delir durch eine motorische Überaktivität, Reizbarkeit bis hin zu Fremdaggressivität charakterisiert ist, zeigen Patienten im prävalenteren hypoaktiven Delir eine psychomotorische Retardierung, Apathie und Vigilanzminderung (Lütz et al., 2010). Der Mischtyp, der mit einem Anteil von etwa 50% klinisch häufigste Subtyp, vereinigt beide Entitäten (O’Keeffe & Lavan, 1999).

Vom Delir abzugrenzen ist das postoperative kognitive Defizit, eine wichtige Differenzialdiagnose bei Verwirrheitszuständen nach Anästhesie (Daiello et al., 2019). Das postoperative kognitive Defizit ist im Durchschnitt häufiger (Daiello et al., 2019), und wird im Kontrast zum Delir erst nach einer Woche bis zu mehreren Monaten durch neuropsychologische Tests wie das *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* festgestellt (Funder et al., 2010; Zhao et al., 2024). Klinisch kann sich die Differenzialdiagnostik schwierig darstellen, da die Krankheitsbilder eine erhebliche Überschneidung vorweisen, gemeinsam auftreten, und sich bedingen können (Daiello et al., 2019; Hudetz et al., 2009).

1.1.2 Klinische Implikationen und Gesundheitskosten

Das Auftreten eines akuten Delirs nach chirurgischen Eingriffen ist mit einer Reihe unmittelbarer und längerfristiger Konsequenzen für Patienten, ihr soziales Umfeld, sowie das Gesundheitssystem verbunden. So verlängert das Delir die Krankenhausverweildauer

um durchschnittlich zwei Tage (Brown et al., 2016). Es erhöht das Risiko für die ungeplante Aufnahme auf eine Intensivstation (Yan et al., 2023) und prolongiert den Intensivaufenthalt der Betroffenen, abhängig vom Schweregrad, um etwa 37 Stunden (Brown et al., 2016). Diese Verlängerung der Dauer der Hospitalisierung und intensivmedizinischen Betreuung kann unter anderem durch eine erhöhte Inzidenz kardialer und pulmonaler Komplikationen erklärt werden (Yan et al., 2023).

Neben einem erhöhten Risiko für die Entlassung ins nicht-häusliche Umfeld (Neufeld et al., 2013) wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines Delirs und funktionellen (Gleason et al., 2015) sowie kognitiven Langzeiteinbußen (Goldberg et al., 2020) demonstriert. Das Delir ist ein unabhängiger Risikofaktor für ein postoperatives kognitives Defizit (Daiello et al., 2019) und verachtfacht die Odds für die Neuentwicklung eines demenziellen Syndroms in orthopädischen Patienten (Lee et al., 2020). Schließlich ist das Delir mit bis zu vierfach erhöhter Fünf-Jahres-Mortalität nach Diagnose assoziiert (Moskowitz et al., 2017).

Auch die wirtschaftlichen Implikationen des postoperativen Delirs gewinnen für Patienten und Akteure des Gesundheitssystems zunehmend an Bedeutung (Leslie & Inouye, 2011). Pro Fall, berechnet auf die Dauer der Index-Hospitalisierung, beläuft sich der ökonomische Schaden des Delirs in Deutschland auf 1 200 Euro (Weinrebe et al., 2016). Kostenanalysen variieren in ihren Ergebnissen stark in Abhängigkeit von geographischer Region und jeweiligem Gesundheitssystem (van Lieshout et al., 2022). Eine amerikanische Studie demonstrierte mehr als zweieinhalbfach erhöhte Gesundheitskosten für delirante Patienten innerhalb eines Jahres nach Diagnose, welche bis zu 64 000 U.S.-Dollar pro Fall betrugen (Leslie et al., 2008). Der durch postoperatives Delir direkt und über Folgekomplikationen indirekt entstehende wirtschaftliche Schaden beläuft sich in westlichen Gesellschaften demnach auf mehrere Milliarden U.S.-Dollar pro Jahr (Leslie et al., 2008).

Diese sozialen und ökonomischen Implikationen des postoperativen Delirs verdeutlichen die Relevanz von Prävention und Management der Erkrankung, welche für Patienten oft am Beginn einer Abwärtsspirale steht, sowie Adressierung modifizierbarer Risikofaktoren.

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des postoperativen Delirs ist multifaktoriell (Inouye, 1999), was Prävention und Behandlung der Erkrankung erschwert. Experimentelle Evidenz suggeriert eine Assoziation zwischen Neuroinflammation, quantifizierbar durch erhöhte

Plasmakonzentrationen proinflammatorischer Mediatoren wie Interleukin-6 oder Tumornekrosefaktor-alpha, und der Entwicklung eines postoperativen Delirs (Lozano-Vicario et al., 2023). Auch eine Imbalance verschiedener Neurotransmittersysteme (van der Mast & Fekkes, 2000) und gestörte Integrität der Blut-Hirn-Schranke (Devinney et al., 2023) wurden bei deliranten Patienten festgestellt.

Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahrzehnte konnten verschiedene klinische Faktoren, die für die Entwicklung eines Delirs entscheidend sind, identifizieren.

Zu den nicht-modifizierbaren, patientenabhängigen Risikofaktoren gehören neben fortgeschrittenem Lebensalter vorbestehende neurologische Grundleiden wie demenzielle Syndrome (Liu et al., 2023) oder milde kognitive Einschränkungen (Wang et al., 2022).

Auch systemische Vorerkrankungen wie Anämie (Joosten et al., 2006) oder Einschränkungen der Nierenfunktion (Pang et al., 2022) prädisponieren für das postoperative Delir (Ormseth et al., 2023). Unsere Forschungsgruppe konnte zudem das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in Patienten, welche sich chirurgischen Eingriffen moderater bis hoher Komplexität unterzogen, als Risikofaktor für das postoperative Delir identifizieren (Wagner et al., 2023).

Die Gesamtheit der patientenabhängigen Faktoren, welche die Vulnerabilität gegenüber endogenen und exogenen Stressoren wie der Anästhesie erhöhen und somit für das postoperative Delir prädisponieren, kann sich phänotypisch als geriatrisches *Frailty*-Syndrom präsentieren (Fried et al., 2001; Proietti & Cesari, 2020). Dabei wurde das Konzept *Frailty*, zu Deutsch „Gebrechlichkeit“, von Fried und Kollegen im Jahre 2001 anhand klinischer Kriterien wie ungewolltem Gewichtsverlust, langsamer Gehgeschwindigkeit, und geringer Griffkraft, abgesteckt (Fried et al., 2001).

Zu den modifizierbaren Risikofaktoren des Delirs gehört die Art des operativen Eingriffs, wobei besonders orthopädische, viszeralchirurgische und kardiochirurgische Interventionen (Igwe et al., 2023), vor allem unter Nutzung einer Herz-Lungen-Maschine (O’Neal et al., 2017), als Hochrisiko-Eingriffe gelten. Neben der Art erhöht auch die Dauer des Eingriffs das Delirrisiko um durchschnittlich 6% pro 30 Minuten in Risikopatienten (Ravi et al., 2019). Auch aus anästhesiologischer Perspektive modifizierbare Faktoren konnten identifiziert werden. Die Allgemeinanästhesie wurde gegenüber Regionalanästhesieverfahren mit dem vermehrten Auftreten des Delirs assoziiert (Ravi et al., 2019; Weinstein et al., 2018). Das intraoperative hämodynamische und Schmerzmanagement spielt ebenfalls eine Schlüsselrolle: Die intraoperative Gabe von

Ketamin oder Opioiden ist in adjustierten Analysen mit bis zu 27% erhöhten Odds für postoperatives Delir in orthopädischen Patienten assoziiert worden (Weinstein et al., 2018). Daten zu Beatmungsstrategien und ihren Konsequenzen für postoperative kognitive Komplikationen bleiben lückenhaft.

Die Prävention des Delirs endet nicht mit Abschluss des operativen Eingriffs (Zhang et al., 2013). Vor allem für nicht-pharmakologische Interventionen der verbalen Reorientierung, Frühmobilisierung (Olotu et al., 2022), sowie Förderung der Schlafqualität und Erhalt des zirkadianen Rhythmus (Li et al., 2024), aber auch für adäquates Schmerzmanagement (Lynch et al., 1998) im unmittelbaren postoperativen Verlauf konnte ein delirpräventiver Effekt nachgewiesen werden. Während diese Dissertation sich schwerpunktmäßig mit intraoperativ modifizierbaren Risikofaktoren des Delirs beschäftigt, sollte die multifaktorielle Genese der Erkrankung auf jeder Stufe der perioperativen Therapie Bemühungen der Risikominimierung beinhalten (Zhang et al., 2013).

1.2 Intra-prozedurale Hypoxämie und Hypokapnie

Periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2) und end-tidaler Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (etCO_2) sind durch Pulsoxymeter beziehungsweise Kapnometer gemessene Parameter, die routinemäßig und nicht-invasiv im Rahmen des Anästhesiemonitorings erhoben werden (Jubran, 1999; Ortega et al., 2012). SpO_2 wird auch bei spontan atmenden Patienten im Rahmen der prozeduralen Sedierung erfasst (Sharma et al., 2009). Die Ableitung des etCO_2 erfolgt hingegen im perioperativen Kontext häufig bei Patienten mit invasiv gesichertem Atemweg, beispielsweise durch einen endotrachealen Tubus oder eine Larynxmaske, für eine Allgemeinanästhesie. Während interindividuelle Ausgangswerte bei verschiedenen Patientenpopulationen bestehen (Jo et al., 2020; Kapur et al., 2013), können SpO_2 und etCO_2 über die Modifikation von Beatmung und Beatmungsparametern maßgeblich durch das verantwortliche Anästhesiepersonal mitbeeinflusst werden.

Prospektive Evidenz hat einen Zusammenhang von relativem und absolutem Abfall regionaler zerebraler Gewebeoxygenierung während der Narkose mit der Neuentwicklung postoperativer kognitiver Defizite nach elektiven Eingriffen demonstriert (He et al., 2022; Kim et al., 2016). Gleichzeitig wiesen verschiedene retrospektive Studien in sowohl kardiochirurgischen (Ushio et al., 2022) als auch nicht-kardiochirurgischen Patienten (Maheshwari et al., 2020; Wachtendorf et al., 2022) auf eine Assoziation zwischen

intraoperativer arterieller Hypotension und dem Auftreten des postoperativen Delirs hin. Diese Datenlage suggeriert, dass eine Einschränkung der zerebralen Perfusion und Oxygenierung das Delir präzipitieren.

SpO₂ als Marker der peripheren Sauerstoffversorgung korreliert eng mit zerebraler Gewebeoxygenierung (Alevizakos et al., 2024). Dem arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruck wiederum kommt eine Schlüsselposition bei der Steuerung der zerebralen Autoregulation und somit des Gefäßwiderstandes zu; so induziert Hypokapnie eine zerebrale Vasokonstriktion und Reduktion des Blutflusses (Battisti-Charbonney et al., 2011). EtCO₂, welcher in Abhängigkeit der individuellen Totraumventilation mit dem arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruck zusammenhängt (McSwain et al., 2010), wurde darüber hinaus in einer kleinen Studie als unabhängiger Prädiktor des Schweregrades des postoperativen Delirs beschrieben (Mutch et al., 2018). SpO₂ und etCO₂ sind somit potentielle, modifizierbare Risikofaktoren des postoperativen Delirs, dennoch gibt es wenige Empfehlungen für Beatmungsstrategien, welche die zentrale Rolle dieser Parameter im Rahmen der Prävention postoperativen Delirs adressieren.

1.3 Ethikvotum

Das Forschungsprojekt beinhaltet durch sein Design als retrospektive Studie die Auswertung von Patientendaten, welche am Beth Israel Deaconess Medical Center im Rahmen der medizinischen Regelversorgung erhoben wurden. Der von der Doktorandin angefertigte und von Herrn Privatdozent Dr. Schäfer eingereichte Ethikantrag (*Institutional Review Board Protocol Number 2021P000877*) wurde am 14.11.2021 vom *Comitee on Clinical Investigations*, der Ethikkommission der zuständigen Institution, genehmigt. Entsprechend der sich an der *United States Common Rule* orientierenden Standards des *Comitee on Clinical Investigations* für klinische Forschungsprojekte mit bereits erhobenen Patientendaten wurde die Studie von der Notwendigkeit einer schriftlichen Einwilligungserklärung der Studienteilnehmer befreit. Da im Rahmen des Prozesses der Einreichung zur Publikation ein weiteres Ethikvotum mit zum Manuskript identischem Titel notwendig war, wurde ein weiterer, inhaltlich und bezüglich der abgedeckten Daten identischer Ethikantrag (*Institutional Review Board Protocol Number 2021P000291*) vom *Comitee on Clinical Investigations* eingereicht und am 08.04.2022 genehmigt. Die Beschreibung der Studie und ihrer Ergebnisse erfolgte gemäß den Vorgaben des

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement (von Elm et al., 2007).

1.4 Ziele der Arbeit

Diese wissenschaftliche Arbeit hatte zum Ziel, die Assoziationen zwischen intra-prozeduraler Hypoxämie und Hypokapnie mit dem Neuauftreten eines Delirs innerhalb von sieben Tagen nach einem chirurgischen Eingriff unter Anästhesie anhand von im klinischen Routinebetrieb dokumentierten Patientendaten zu untersuchen. Die Arbeitshypothese der Studie ist, dass sowohl Hypoxämie als auch Hypokapnie jeweils unabhängige Risikofaktoren für ein postoperatives Delir sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu dienen, das Anästhesiepersonal auf das Beatnungsmanagement-assoziierte Delirrisiko aufmerksam zu machen. So ist es auch ein Ziel dieser Arbeit, frühzeitige Interventionen zur Prävention und Therapie von Hypoxämie und Hypokapnie und somit der Delirprävention zu fördern.

Dose-dependent relationship between intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia and postoperative delirium in older patients

Elena Ahrens^{1,2}, Tim M. Tartler^{1,2}, Aiman Suleiman^{1,2,3}, Luca J. Wachtendorf^{1,2,4}, Haobo Ma¹, Guanqing Chen^{1,2}, Samir M. Kendale¹, Peter Kienbaum⁵, Balachundhar Subramaniam^{1,6}, Soeren Wagner^{1,7,8} and Maximilian S. Schaefer^{1,2,5,*}

¹Department of Anesthesia, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, ²Center for Anesthesia Research Excellence (CARE) Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, ³Department of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine, University of Jordan, Amman, Jordan, ⁴Department of Anesthesiology, Montefiore Medical Center and Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA, ⁵Department of Anesthesiology, Duesseldorf University Hospital, Duesseldorf, Germany, ⁶Sadhguru Center for a Conscious Planet, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, ⁷Department of Anesthesiology and Intensive Care, Technical University of Munich, School of Medicine, Klinikum Rechts der Isar, Munich, Germany and ⁸Department of Anesthesiology, Katharinenhospital Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany

*Corresponding author. E-mail: msschaefer@bidmc.harvard.edu

Prior presentation: An abstract was submitted for presentation at the American Society of Anesthesiologists Annual Meeting (October 2022, New Orleans, LA, USA).

Abstract

Background: Previous studies indicated an association between impaired cerebral perfusion and post-procedural neurological disorders. We investigated whether intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia are associated with delirium after surgery.

Methods: Inpatients ≥ 60 yr of age undergoing anaesthesia for surgical or interventional procedures between 2009 and 2020 at an academic healthcare network in the USA (Massachusetts) were included in this hospital registry study. The primary exposure was intra-procedural hypoxaemia, defined as peripheral oxygen saturation $< 90\%$ for > 2 cohering min. The co-primary exposure was hypocapnia during general anaesthesia, defined as end-tidal carbon dioxide pressure ≤ 25 mm Hg for > 5 cohering min. The primary outcome was delirium within 7 days after surgery.

Results: Of 71 717 included patients, 1702 (2.4%) developed postoperative delirium, and hypoxaemia was detected in 2532 (3.5%). Of 42 894 patients undergoing general anaesthesia, 532 (1.2%) experienced hypocapnia. The occurrence of either hypoxaemia (adjusted odds ratio [OR_{adj}]=1.71; 95% confidence interval [CI], 1.40–2.07; $P < 0.001$) or hypocapnia (OR_{adj}=1.77; 95% CI, 1.30–2.41; $P < 0.001$) was associated with a higher risk of delirium within 7 days. Both associations were dependent on the magnitude, and increased with event duration (OR_{adj}=1.03; 95% CI, 1.02–1.04; $P < 0.001$ and OR_{adj}=1.01; 95% CI, 1.00–1.01; $P = 0.005$, for each minute increase in the longest continuous episode, respectively). There was no association between occurrence of hypercapnia and postoperative delirium (OR_{adj}=1.24; 95% CI, 0.90–1.71; $P = 0.181$).

Conclusions: Intra-procedural hypoxaemia and hypocapnia were dose-dependently associated with a higher risk of postoperative delirium. These findings support maintaining normal gas exchange to avoid postoperative neurological disorders.

Keywords: haemodynamics; hypocapnia; hypoxaemia; mechanical ventilation; postoperative cognitive complications; postoperative delirium

Received: 11 May 2022; Accepted: 26 August 2022

© 2022 British Journal of Anaesthesia. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

For Permissions, please email: permissions@elsevier.com

Editor's key points

- Evidence supports an association between impaired cerebral oxygenation and perfusion, which is affected by peripheral hypoxaemia and hypocapnia, and post-procedural neurological disorders.
- A large retrospective data analysis was conducted to investigate whether intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia was associated with delirium after surgery in older patients.
- Of 71 717 included patients, occurrence of either hypoxaemia or hypocapnia was associated with a higher risk of delirium within 7 days in a duration- and degree-dependent manner.
- Strategies to avoid or limit intraoperative peripheral oxygen desaturation and hypocapnia should be prospectively studied for reducing the relatively high risk of postoperative delirium in older patients.

Delirium after surgery is a devastating event, occurring in 29–64% of hospitalised older patients.¹ Patients experiencing postoperative delirium are at greater risk of institutionalisation² and accelerated cognitive decline after surgery.^{3–5} Postoperative delirium has been associated with a prolonged hospital stay and a 1.5-fold increased 1-yr mortality,^{6,7} imposing an estimated annual financial burden on the US healthcare system US\$38 to US\$152 billion.⁸

There is a growing body of evidence for identified risk factors of delirium after surgery.^{9–11} However, few intraoperative strategies are known that reduce the risk of this unfavourable outcome, and recent interventional studies are inconclusive.¹² Previous studies linked intraoperative hypotension¹⁰ and cerebral oxygen desaturation^{13,14} to postoperative delirium in patients undergoing surgery. These results suggest that maintaining cerebral perfusion and oxygen delivery are important strategies to improve postoperative neurological function. Two key factors that anaesthesiologists can control are intra-procedural peripheral oxygen saturation, which is closely associated with cerebral oxygenation,¹⁵ and end-tidal carbon dioxide partial pressure (etCO₂) during general anaesthesia and mechanical ventilation, which directly impacts cerebral perfusion.¹⁶ However, there is limited evidence whether maintaining sufficient peripheral oxygen saturation and etCO₂ prevents postoperative delirium.

We investigated whether intra-procedural hypoxaemia and hypocapnia were associated with an increased risk of delirium in hospitalised older patients. We hypothesised that occurrence of a low peripheral oxygen saturation, and a low etCO₂, are associated with a higher risk of post-procedural delirium.

Methods**Study design**

Cases of patients undergoing anaesthesia care performed within the Beth Israel Lahey Health network in Boston, MA, USA, between 2009 and 2020 were retrospectively analysed. This study was approved by the Committee on Clinical Investigations, the Institutional Review Board (IRB) affiliated with the Beth Israel Lahey Health network (protocol number: 2022P000291; Supplemental Digital Content 1), and the

requirement for informed consent was waived. Details related to the data sources are described in Supplemental Digital Content 2, Section S1.1. This manuscript adheres to Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.

Patient selection

Hospitalised patients aged 60 yr and older who underwent general anaesthesia or monitored anaesthesia care for interventional procedures or noncardiac, non-neurological surgeries were eligible for inclusion in this study. We excluded patients with an International Classification of Diseases (9th/10th Revision, Clinical Modification [ICD-9/10-CM]) diagnostic code based diagnosis of dementia, mild cognitive impairment,³ or delirium billed within 1 yr before the index procedure, and patients with an ASA physical status classification of >4. The primary analysis was conducted using the complete-case method.

Exposure and outcome measures

The primary exposure was occurrence of intra-procedural hypoxaemia, defined as a peripheral oxygen saturation of <90% for an episode of >2 cohering min during the index procedure. The co-primary exposure was occurrence of end-tidal hypocapnia, defined as etCO₂ ≤25 mm Hg¹⁷ for an episode of >5 cohering min during the index procedure. Peripheral oxygen saturation and etCO₂ were derived from intra-procedural recordings, which were stored at 15-s and 1-min intervals, respectively.

The primary outcome was diagnosis of delirium within 7 days after the index procedure. We identified delirium based on ICD-9/10-CM diagnostic codes¹⁰ and on available Confusion Assessment Method (CAM)¹⁸ assessments in patients admitted to the ICU after surgery. Our primary outcome variable was validated through a chart review as described detailed in Supplemental Digital Content 2, Section S1.2. Further details on the exposure and outcome measures including strategies on data cleaning and potential artifact removal are described in Supplemental Digital Content 2, Sections S1.2 and S2.

Confounder model

Adjustment for *a priori* defined potential confounding variables based on available literature and clinical plausibility was applied. Confounding variables included patient characteristics (age,¹⁹ ethnicity and race, sex, BMI, ASA physical status), pre-existing comorbidities (ICD-9/10-CM diagnostic code based alcohol abuse, drug abuse, anaemia, schizoaffective disorders, smoking, stroke, and the Charlson comorbidity index), and procedural characteristics and anaesthesia-related factors, such as the duration and type of procedure (based on Clinical Classifications Software codes), emergency status, work relative value units (based on Current Procedural Terminology codes) as a surrogate for surgical complexity, units of packed red blood cells transfused during the procedure, crystalloid and colloid infusions, age-adjusted mean alveolar concentration of inhalation anaesthetics, minutes of MAP <55 mm Hg,¹⁰ and intra-procedural doses of short- and long-acting opioids, non-depolarising neuromuscular blocking agents (expressed as median effective dose required to achieve a 95%

reduction in maximal twitch response from baseline), neostigmine, midazolam, and vasopressors. We also considered type of anaesthesia as a confounding variable. To address potential bias resulting from trends over time, we adjusted for the year in which the procedure was performed. The co-primary analysis was further adjusted for ventilatory parameters as described in Supplemental Digital Content 2, Section S1.3. Variables demonstrating a non-linear relationship with the primary outcome were categorised into quintiles or clinically relevant categories before inclusion in the model. Details on the categorisation of the confounding variables are provided in Supplemental Digital Content 2, Section S1.3.

Primary analysis

In the primary analysis, we tested the association of intra-procedural hypoxaemia with delirium within 7 days after general anaesthesia or procedural sedation (monitored anaesthesia care). As a co-primary analysis, we evaluated whether intra-procedural hypocapnia was associated with 7-day post-procedural delirium in a subgroup of patients undergoing general anaesthesia. Multivariable logistic regression models adjusted for *a priori* defined confounding variables were applied. Further details related to the primary analysis are provided in Supplemental Digital Content 2, Section S2.

Secondary analyses

In secondary analyses, we studied whether the duration and magnitude of intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia were associated with an increased risk of 7-day delirium. First, we assessed the association of each 1-min increase in the longest cohering episode of hypoxaemia or hypocapnia with post-procedural delirium, respectively. Then, we investigated the association of the total time under the threshold of hypoxaemia or hypocapnia with post-procedural delirium, respectively. To combine the factors duration and magnitude and assess the association with post-procedural delirium, we calculated the area under the threshold (AUT) for hypoxaemia and hypocapnia in a subgroup of patients who had at least one critically low reading of peripheral oxygen saturation or etCO_2 , respectively.¹³ The formulas $\text{AUT}_{\text{Hypoxaemia}} = (\text{Threshold}_{\text{Hypoxaemia}} [\%] - \text{Reading}_{\text{Hypoxaemia}} [\%]) \times \text{time (min)}$ and $\text{AUT}_{\text{Hypocapnia}} = (\text{Threshold}_{\text{Hypocapnia}} [\text{mm Hg}] - \text{Reading}_{\text{Hypocapnia}} [\text{mm Hg}]) \times \text{time (min)}$ were applied to calculate the AUTs for both intra-procedural hypoxaemia and hypocapnia, respectively.¹³

Exploratory and sensitivity analyses

With an exploratory intent, we assessed potential effect modifications of the association of intra-procedural hypoxaemia and hypocapnia with delirium by testing the interaction with different factors selected based on clinical relevance and biological plausibility, including intra-procedural hypotension, morbid obesity, pre-existing cerebrovascular disease, hypertension, and ASA physical status >2 . The fraction of inspired oxygen in patients undergoing general anaesthesia was further selected as a potential effect modifier of the association between intra-procedural hypoxaemia and delirium. We further investigated the timing of intra-procedural hypoxaemia in relation to tracheal intubation and the endpoint major postoperative complications within 30 days.

To confirm the robustness of our findings, we conducted several sensitivity analyses, including (1) additional adjustment of the primary analysis for hypocapnia, and of the co-primary analysis for hypoxaemia, to demonstrate that both associations are independent, and additional confounding adjustment for ICU admission within 7 days after the procedure to address potential bias arising from the inhomogeneity of the composite outcome. Next, we adjusted our analyses for hospital length of stay and post-extubation hypoxaemia. We further performed (2) analyses in subgroups, such as of patients without a pre-procedural diagnosis of stroke or congenital heart disease, in patients who were screened for delirium using the CAM assessment, and cases that represented the first procedure during the patient's index hospital stay. In addition, we performed (3) multiple imputation of missing data for confounding variables in the cohort after application of exclusion criteria and used (4) propensity score methods, including propensity score matching and inverse probability of treatment weighting. We also (5) redefined our exposure variables and chose different durations as time cut-offs. Finally, (6) we calculated the E-value of our primary and co-primary analysis.²⁰ Further details related to exploratory and sensitivity analyses are provided in Supplemental Digital Content 2, Sections S3 and S4.

Statistical analyses

We applied multivariable logistic regression analyses adjusted for the above mentioned confounders. Adjusted odds ratios (OR_{adj}) and adjusted absolute risk differences (ARD_{adj}) with 95% confidence intervals (95% CI) and alpha set to 0.05 are reported. In our co-primary analysis, we adjusted for multiple testing using the Bonferroni method, and 0.025 was set as the critical P-value to determine statistical significance. Calibration and the discriminative ability were assessed for both primary models (Supplemental Digital Content 2, Section S2.2). All analyses were performed in Stata (version SE 16.0; StataCorp LLC, College Station, TX, USA) and R Statistical Software (version 4.2.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

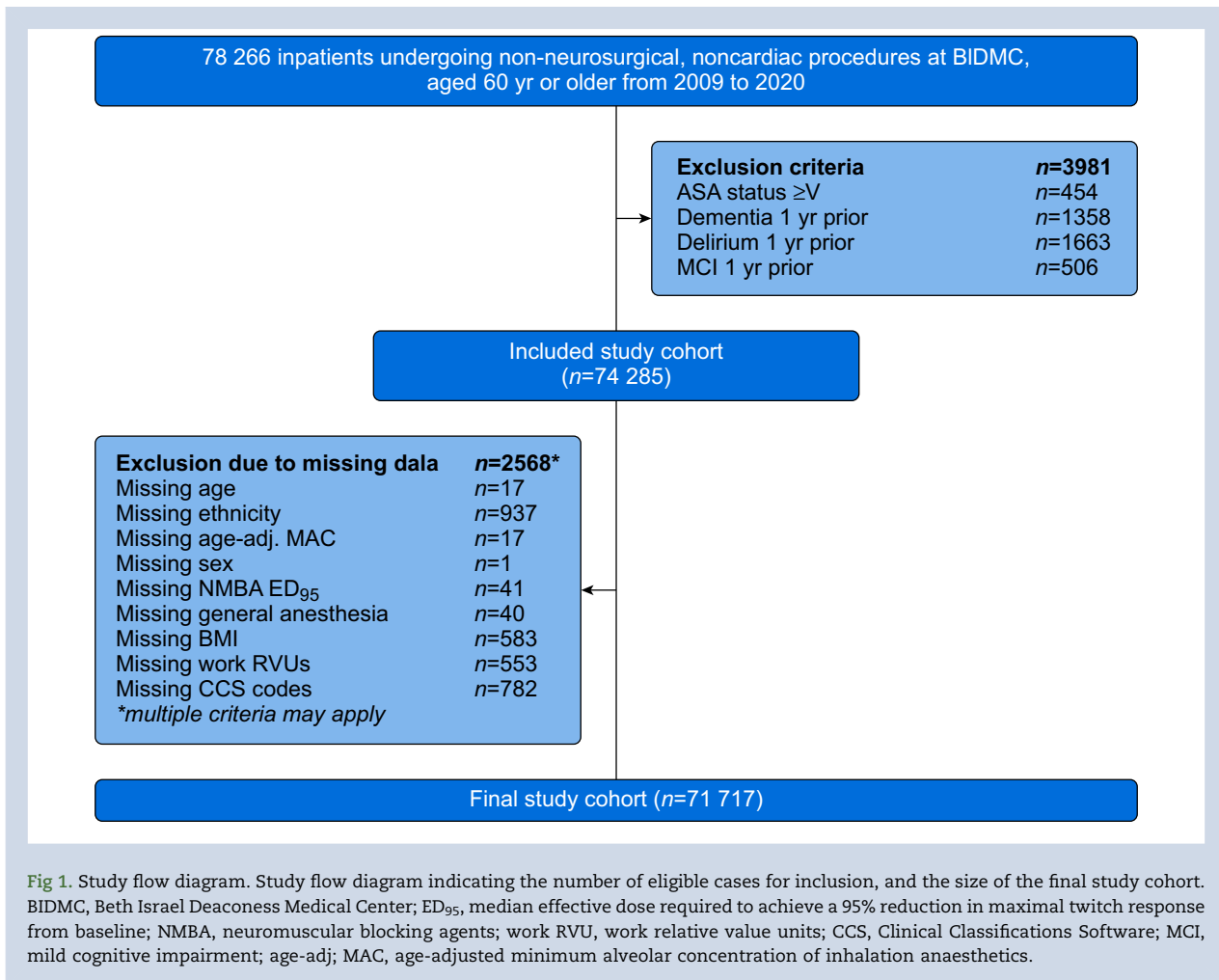
Power statement

A previous study reported an incidence of postoperative delirium based on ICD-9/10-CM diagnostic codes of 1.9%.²¹ Assuming a two-sided alpha of 0.05 and the aforementioned baseline risk of postoperative delirium, the sample size of 71 717 patients included in this study provided a power of $>99.9\%$ to detect a difference in the risk of delirium of at least 15.0% ¹⁰ between patients who experienced intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia, and those who did not (effect size = 0.021). Power analysis was conducted using G*Power (Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Duesseldorf, Germany) (version 3.1.9.4).²²

Results

Study cohort and characteristics

There were 78 266 hospitalised patients aged 60 yr and older who underwent non-neurosurgical, noncardiac procedures within the Beth Israel Lahey Health network between 2009 and 2020 eligible for inclusion. After application of exclusion



criteria and exclusion of patients with missing data, 71 717 patient cases were included in the final study cohort (Fig 1). Of these, 2532 (3.5%) patients experienced hypoxaemia (peripheral oxygen saturation of <90% for an episode of >2 cohering min). Among these, 591 (23.3%) underwent monitored anaesthesia care, and 1941 (76.7%) underwent general anaesthesia. Of the 71 717 included cases, 532 (1.2%) experienced hypocapnia (etCO₂ ≤25 mm Hg) for an episode of >5 cohering min) during their procedures. Further details on patient characteristics and the distribution of variables by the occurrence of post-procedural delirium are provided in Table 1.

Primary analysis

Patients experienced on average (mean [standard deviation, sd]) 0.4 (2.0) cohering min of hypoxaemia and 0.8 (5.0) cohering min of hypocapnia during surgery. A total of 1702 (2.4%) patients experienced delirium within 7 days, 151 (6.0%) with and 1551 (2.2%) patients without intra-procedural hypoxaemia, and 74 (13.9%) patients with and 947 (2.2%) patients without intra-procedural hypocapnia. Intra-procedural hypoxaemia was associated with a significantly higher risk of post-procedural delirium (OR_{adj}=1.71; 95% CI, 1.40–2.07; P<0.001; ARD_{adj}=1.4%; 95% CI, 0.8–2.0%; P<0.001). Intra-procedural etCO₂ data were available in 42 894 patients undergoing general anaesthesia. Intra-procedural hypocapnia was associated

with a significantly higher risk of post-procedural delirium (OR_{adj}=1.77; 95% CI, 1.30–2.41; P<0.001; ARD_{adj}=1.5%; 95% CI, 0.5–2.5%; P=0.003). Model calibration and discriminative ability were assessed for both primary models, which indicated good model fit and excellent discrimination in both cases. Further details related to the primary analyses are provided in Supplemental Digital Content 2, Section S2.

Secondary analyses

Intra-procedural hypoxaemia and hypocapnia were associated with a higher risk of delirium in a duration-dependent manner, with a magnified association in patients experiencing lower oxygen saturations and etCO₂ for a prolonged duration (Figs 2 and 3). An increase in the longest cohering episode of hypoxaemia or hypocapnia was associated with an increased risk of delirium (OR_{adj}=1.03; 95% CI, 1.02–1.04; P<0.001 and OR_{adj}=1.01; 95% CI, 1.00–1.01; P=0.005, per each minute, respectively).

An increase in total time of hypoxaemia or hypocapnia was associated with increased odds for delirium (OR_{adj}=1.11; 95% CI, 1.07–1.15; P<0.001 and OR_{adj}=1.05; 95% CI, 1.02–1.09; P=0.001, per each 10 min, respectively). An increase in AUT for hypoxaemia (SpO₂×min) or hypocapnia (mm Hg×min) was associated with increased odds for delirium (OR_{adj}=1.01; 95% CI, 1.00–1.01; P<0.001 and OR_{adj}=1.01; 95% CI, 1.00–1.02;

Table 1 Patient characteristics and distribution of variables. Data are expressed as n (%), or median (inter-quartile range [25th–75th percentile]). Comorbidities were defined using International Classification of Diseases (9th/10th Revision, Clinical Modification [ICD-9/10-CM]) diagnostic codes. CCS, Clinical Classifications Software; ED₉₅, median effective dose required to achieve a 95% reduction in maximal twitch response from baseline; HEENT, head, eyes, ear, nose and throat; NMBA, neuromuscular blocking agents; OME, oral morphine equivalents.

	No delirium (n=70 015)	Delirium (n=1702)	Standardised difference
<i>Characteristics</i>			
Age (yr)	70 (65–77)	75 (68–83)	−0.468
BMI (kg m ^{−2})	27.3 (23.8–31.6)	26.2 (23.1–31.1)	0.090
Sex			0.011
Male	34 466 (49.2)	847 (49.8)	
Female	35 549 (50.8)	855 (50.2)	
Ethnicity and race			−0.109
Asian	1959 (2.8)	31 (1.8)	
Black	5625 (8.0)	113 (6.6)	
Hispanic	2114 (3.0)	43 (2.5)	
Other	188 (0.3)	2 (0.1)	
Two or more	28 (0.0)	1 (0.1)	
White	51 002 (72.8)	1235 (72.6)	
Unspecified	9099 (13.0)	277 (16.3)	
<i>Preoperative factors</i>			
Smoking	13 247 (18.9)	281 (16.5)	0.063
Alcohol abuse	2423 (3.5)	58 (3.4)	0.003
Drug abuse	1035 (1.5)	19 (1.1)	0.032
Anaemia	21 714 (31.0)	511 (30.0)	0.021
Schizoaffective disorders	7556 (10.8)	246 (14.5)	−0.110
Stroke	1315 (1.9)	32 (1.9)	0.000
Emergency surgery	9266 (13.2)	702 (41.2)	−0.663
Surgical service, CCS codes			0.081
Musculoskeletal	13 857 (19.8)	302 (17.7)	
HEENT	1891 (2.7)	47 (2.8)	
Mediastinal	4953 (7.1)	145 (8.5)	
Vascular	6324 (9.0)	289 (17.0)	
Haemolymphatic	521 (0.7)	6 (0.4)	
Peritoneal	25 734 (36.8)	610 (35.8)	
Genitourinary	3277 (4.7)	43 (2.5)	
Reproductive	3933 (5.6)	27 (1.6)	
Trauma	5343 (7.6)	162 (9.5)	
Integumentary	4182 (6.0)	71 (4.2)	
<i>Intraoperative factors</i>			
Duration of surgery (min)	130 (69–199)	148 (96–237)	−0.301
Work relative value units	14.5 (5.9–21.8)	17.3 (8.5–23.5)	−0.293
Crystalloid and colloid infusion (ml)	1000 (500–1500)	1200 (600–2250)	−0.403
Units of packed red blood cells			−0.322
0	66 720 (95.3)	1408 (82.7)	
1	1547 (2.2)	93 (5.5)	
>1	1748 (2.5)	201 (11.8)	
Age-adjusted minimum alveolar concentration (MAC) of inhalation anaesthetics	0.9 (0.0–1.1)	0.9 (0.6–1.1)	−0.131
Short-acting opioid dose (mg OME)	25.0 (0.0–50.0)	25.0 (0.0–62.5)	−0.079
Long-acting opioid dose (mg OME)	0.0 (0.0–13.6)	0.0 (0.0–10.2)	0.027
Midazolam administration	38 270 (54.7)	768 (45.1)	0.192
Non-depolarising NMBA, ED ₉₅	1.4 (0.0–2.8)	2.3 (0.4–3.9)	−0.436
Neostigmine dose (mg kg ^{−1})	0.0 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–2.0)	0.216
Vasopressor dose (mg norepinephrine equivalents)	0.0 (0.0–60.2)	0.2 (0.0–0.8)	−0.110
Minutes of mean arterial pressure <55 mm Hg	0 (0–2)	1 (0–5)	−0.244
<i>Postoperative factors</i>			
Opioid administration within 7 days	7093 (10.1)	85 (5.0)	0.195
Benzodiazepine administration within 7 days	923 (1.3)	32 (1.9)	−0.045

P=0.015, per each unit, respectively) (Supplemental Digital Content 2, [Figures S5 and S6](#)).

Exploratory and sensitivity analyses

We found no significant modification of the association of hypoxaemia or hypocapnia with delirium by any of the

potential effect modifiers mentioned above. The intra-procedural occurrence of either hypoxaemia (OR_{adj}=1.54; 95% CI, 1.34–1.76; P<0.001) or hypocapnia (OR_{adj}=1.70; 95% CI, 1.32–2.20; P<0.001) was associated with a higher risk of major postoperative complications within 30 days. Our findings remained robust across several sensitivity analyses. Results of E-value calculations imply that considerable unmeasured

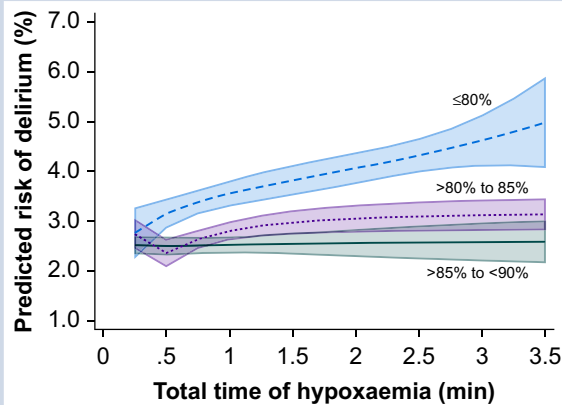


Fig 2. Predicted risk of postoperative delirium by total cumulative time of hypoxaemia. Predicted risk of postoperative delirium with 95% confidence intervals as a function of total cumulative minutes of hypoxaemia. Dashed line: peripheral oxygen saturation of $\leq 80\%$; dotted line: peripheral oxygen saturation of $>80\%$ – 85% ; solid line: peripheral oxygen saturation of $>85\%$ to $<90\%$. Analyses were adjusted for *a priori* defined confounding variables.

confounding would be necessary to explain away the observed effect estimate.²⁰ Further details on the exploratory and sensitivity analyses are provided in Supplemental Digital Content 2, Sections S3 and S4.

Discussion

We observed that occurrence of intra-procedural hypoxaemia was associated with a higher risk of delirium within 7 days

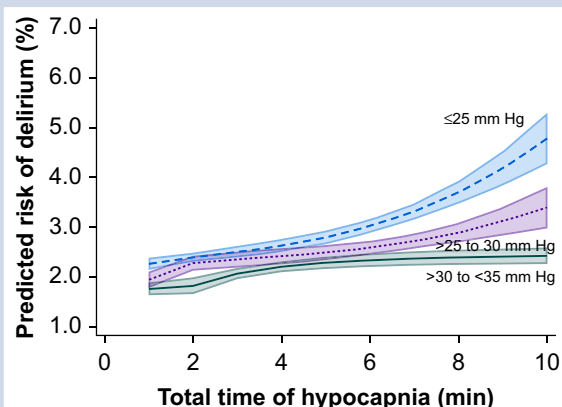


Fig 3. Predicted risk of postoperative delirium by total cumulative time of hypocapnia. Predicted risk of postoperative delirium with 95% confidence intervals as a function of total cumulative minutes of hypocapnia. Dashed line: end-tidal CO_2 of ≤ 25 mm Hg; dotted line: end-tidal CO_2 of >25 – 30 mm Hg; solid line: end-tidal CO_2 of >30 to <35 mm Hg. Analyses were adjusted for *a priori* defined confounding variables.

after surgery in hospitalised patients older than 60 yr undergoing anaesthesia care. In patients undergoing general anaesthesia, postoperative delirium was more likely to occur when intraoperative hypocapnia was observed. Both associations were characterised by a dose-dependent relationship, and a longer duration and a larger magnitude of hypoxaemia or hypocapnia further increased the risk of delirium.

Our findings are corroborated by previous studies that identified intraoperative cerebral oxygen desaturation as a predictor of postoperative cognitive disorders. Further investigations in patients undergoing cardiac¹³ and orthopaedic¹⁴ surgery reported a dose–response relationship between cerebral oxygen desaturation and postoperative neurocognitive disorders. Our study adds to these findings that peripheral oxygen saturation, a readily available measure of systemic hypoxaemia, predicts postoperative delirium. A recent study suggested that postoperative cognitive disorders and delirium after surgery are distinct clinical manifestations of neurocognitive deficits,²³ and a meta-analysis of 23 studies concluded that postoperative cognitive disorders are strongly associated with postoperative delirium, even after accounting for baseline cognitive function.²⁴ Although a cerebral oximetry threshold $<65\%$ has been suggested for specific patient populations,²⁵ our study indicated that even mild systemic hypoxaemia could predispose patients to an increased risk of delirium. Of note, in cardiac surgery patients, a strategy utilising hyperoxia was not associated with an increased risk of delirium.²⁶

Our findings of an increased risk of post-procedural delirium with the occurrence of intraoperative hypocapnia support previous reports of an association between lower end-tidal carbon dioxide and prolonged hospitalisation, and increased mortality after noncardiac surgery.²⁷ They are further supported by a small, secondary analysis of 101 patients from a randomised controlled trial in which hypocapnia was an independent predictor of postoperative delirium after adjustment for factors including age, psychiatric illness, and cognitive disorders.²⁸

In healthy volunteers, hypoxic stimuli involving deoxyhaemoglobin as the principal mediating response effector provoke endothelium-dependent dilatation in cerebral vessels and lead to an increase in cerebral blood flow.²⁹ Disparate reactivity of cerebral vessels, and therefore variability in compensation of cerebral hypoxia, have been shown, suggesting a higher susceptibility of cortical than of phylogenetically older brain regions to hypoxaemia.²⁹ There is growing evidence showing that hippocampal and frontal brain areas, which are subject to atrophy in patients suffering from delirium,^{30,31} are particularly susceptible to neuronal damage related to oxygen deprivation.^{32,33} Our findings can further be explained by transient impairment of cognitive ability after exposure to hypoxaemia in randomised studies.³⁴ Further studies are required to elucidate a potential underlying pathophysiological mechanism of the connection between intra-procedural hypoxaemia and delirium.

Previous experimental studies have demonstrated cerebrovascular responsiveness to altered arterial partial pressure of CO_2 in animal models.^{16,35} A critical decrease in arterial partial pressure of CO_2 leads to vasoconstriction mediated by alterations of extracellular pH,³⁵ thereby increasing cerebrovascular resistance and minimising cerebral blood flow,¹⁶ a mechanism that is commonly utilised in clinical neuroanaesthesia.³⁶ However, when a reduction in cerebral blood flow is unwarranted, systemic hypocapnia can be detrimental,

leading to a cerebral decrease in oxyhaemoglobin and total haemoglobin and an increase in deoxyhaemoglobin in animal models.³⁷ Our findings might therefore be explained by restricted cerebral oxygen supply during exposure to hypocapnia, which has been shown in blood oxygenation level-dependent (BOLD) MRI,³⁸ and resulting anaerobic cerebral metabolism.³⁹

Our data suggest that an important approach to decrease the risk of delirium after anaesthesia might be initiation of prophylactic measures to prevent hypoxaemia and hypocapnia, or to keep any episodes of these events as short as possible. Despite the paucity of supporting evidence, mild hypocapnia is still accepted in clinical practice. Clinicians might aim for hypocapnia based on proposed claims of reduction in neuromuscular blocking drug dose and hypnotic requirements.⁴⁰ In addition, some clinicians might induce mild hypocapnia owing to concerns related to hypertension and tachycardia with hypercapnia, which can increase myocardial oxygen demand and lead to myocardial ischaemia.⁴¹ We found that the average ventilatory frequency within 3 min preceding hypocapnic events was 14 per minute, compared with an average of 11 per minute in patients without hypocapnia, suggesting that ventilatory frequency (and subsequently, minute ventilation) might be a modifiable factor to avoid hypocapnia in clinical practice. Our data further stress the importance of avoiding hypoxaemia and the detrimental effects of its occurrence even for short durations. Adequate mechanical ventilation strategies have been suggested to reduce the risk of postoperative delirium, although it remains unclear whether this is attributable to improved control of arterial oxygen and carbon dioxide tensions, or to a reduction in systemic inflammation.⁴²

Our analysis, which was adjusted for intra-procedural hypotension,¹⁰ suggests that hypoxaemia and hypocapnia were not simply a reflection of a low blood pressure, but rather independently increased the risk of delirium. Based on our findings, prospective studies should now investigate the associations between hypoxaemia, hypocapnia and delirium.

Limitations

The retrospective nature of this study implies several limitations. Although the large study cohort permitted adjustment for a wide range of clinically relevant and biologically plausible confounders, unidentified confounding cannot be ruled out. Our choice of potential confounding variables was limited by the availability of electronically recorded parameters. Data from a limited geographical region in the USA were analysed, and our results might not necessarily be generalised to other settings.

In addition to CAM questionnaires routinely performed in the ICU, we used ICD-9/10-CM diagnostic codes with additional chart review to identify delirium after surgery. Although ICD-9/10-CM diagnostic codes of delirium are very specific, some patients, especially patients with hypoactive delirium are typically unidentified.⁴³ Therefore, unidentified patients suffering from, mainly hypoactive, delirium might have been counted as not having the outcome. However, this would imply underestimation of the effect of hypocapnia or hypoxaemia. Future, prospective studies should investigate these effects utilising validated screening methods for delirium not only in the ICU, but also in the surgical ward. To address this limitation in our study, we conducted a separate analysis only in patients in the ICU who were exposed to a validated

screening instrument, the CAM questionnaire, which confirmed the results from our primary analysis.

Intra-procedural hypoxaemia and hypocapnia were equally rare events with overall incidences of 3.5% and 1.2%, respectively. However, these events were more common during high-risk procedures. Of the 525 patients who developed delirium after high-risk surgery for postoperative respiratory complications,⁴⁴ 22% experienced either intra-procedural hypoxaemia, hypocapnia, or both. We therefore believe that these are important, potentially avoidable events that might contribute to the development of delirium after surgery.

In summary, in hospitalised patients of advanced age undergoing anaesthesia, intra-procedural hypoxaemia and hypocapnia were associated with delirium within 7 days after the index procedure. Strategies to avoid or limit intraoperative oxygen desaturation and hypocapnia may be beneficial in reducing the risk of postoperative delirium.

Authors' contributions

Study concept and design: SMK, PK, BS, SW, MSS

Data collection: EA

Data analysis: EA, TMT, AS, MSS

Data interpretation: EA, LJW, HM, GC, BS, SW, MSS

Drafting of the manuscript: EA, MSS

Critical revision of the manuscript: all authors

All authors approved the final manuscript version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

The corresponding author attests that all listed authors meet authorship criteria and that no others meeting the criteria have been omitted.

The manuscript's guarantor is MSS. He affirms that this manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported. No important aspects of the study have been omitted.

Acknowledgements

We thank M. Eikermann, Department of Anesthesiology, Montefiore Medical Center and Albert Einstein College of Medicine (Bronx, NY, USA) for serving as a senior advisor to this project.

Declarations of interest

EA conducted this work in partial fulfilment of the requirements for an MD thesis. HM received a SEAd Grant from the Society for Education in Anesthesia. BS receives US National Institutes of Health (NIH) funding (R01AG065554; R01GM098406) and is a consultant for MASIMO. MSS has received funding for investigator-initiated studies unrelated to this manuscript from Merck & Co. He is an associate editor for *BMC Anesthesiology*.

Funding

Institutional funding by the Department of Anesthesia, Critical Care & Pain Medicine at Beth Israel Deaconess Medical Center.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.08.032>.

References

- Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; **383**: 911–22
- Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; **304**: 443–51
- Evered L, Silbert B, Knopman DS, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery—2018. *Br J Anaesth* 2018; **121**: 1005–12
- Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012; **367**: 30–9
- Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth* 2017; **119**: 316–23
- Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br J Anaesth* 2020; **125**: 492–504
- Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the elderly. *Psychiatr Clin North Am* 2018; **41**: 1–17
- Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 2008; **168**: 27–32
- Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; **340**: 669–76
- Wachtendorf LJ, Azimaraghi O, Santer P, et al. Association between intraoperative arterial hypotension and postoperative delirium after noncardiac surgery: a retrospective multicenter cohort study. *Anesth Analg* 2021; **134**: 822–33
- Mashour GA, Woodrum DT, Avidan MS. Neurological complications of surgery and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2015; **114**: 194–203
- Brown CH, Edwards C, Lin C, et al. Spinal anesthesia with targeted sedation based on bispectral index values compared with general anesthesia with masked bispectral index values to reduce delirium: the SHARP randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2021; **135**: 992–1003
- Slater JP, Guarino T, Stack J, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; **87**: 36–45
- Kim J, Shim J-K, Song JW, Kim E-K, Kwak YL. Postoperative cognitive dysfunction and the change of regional cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing spinal surgery. *Anesth Analg* 2016; **123**: 436–44
- Lu Y, Di M, Li C, Chen M, Yuan K, Shangguan W. Comparing the response of pulse oximetry and regional cerebral oxygen saturation to hypoxia in preschool children. *Exp Ther Med* 2020; **19**: 353–8
- Reivich M. Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 1964; **206**: 25–35
- Luyt K, Wright D, Baumer JH. Randomised study comparing extent of hypocarbia in preterm infants during conventional and patient triggered ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; **84**: F14–7
- Ely EW, Margolin R, Francis J, 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**: 1370–9
- Burkhardt CS, Rossi A, Dell-Kuster S, et al. Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *Br J Anaesth* 2011; **107**: 742–8
- VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the E-value. *Ann Intern Med* 2017; **167**: 268–74
- Boone MD, Sites B, von Recklinghausen FM, Mueller A, Taenzer AH, Shaefi S. Economic burden of postoperative neurocognitive disorders among US Medicare patients. *JAMA Netw Open* 2020; **3**: e208931
- Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner AG. *Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; **39**: 175–91
- Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, et al. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: overlap and divergence. *Anesthesiology* 2019; **131**: 477–91
- Goldberg TE, Chen C, Wang Y, et al. Association of delirium with long-term cognitive decline: a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020; **77**: 1373–81
- Tang L, Kazan R, Taddei R, Zaouter C, Cyr S, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation during thoracic surgery predicts early postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2012; **108**: 623–9
- Shaefi S, Shankar P, Mueller AL, et al. Intraoperative oxygen concentration and neurocognition after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2021; **134**: 189–201
- Dony P, Dramaix M, Boogaerts JG. Hypocapnia measured by end-tidal carbon dioxide tension during anesthesia is associated with increased 30-day mortality rate. *J Clin Anesth* 2017; **36**: 123–6
- Mutch WAC, El-Gabalawy R, Girling L, Kilborn K, Jacobsohn E. End-tidal hypocapnia under anesthesia predicts postoperative delirium. *Front Neurol* 2018; **9**: 678
- Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, et al. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol* 2012; **590**: 3261–75
- Gunther ML, Morandi A, Krauskopf E, et al. The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Crit Care Med* 2012; **40**: 2022–32
- White MF, Tanabe S, Casey C, et al. Relationships between preoperative cortical thickness, postoperative electroencephalogram slowing, and postoperative delirium. *Br J Anaesth* 2021; **127**: 236–44
- Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; **310**: R398–413
- Schmidt-Kastner R, Freund TF. Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia. *Neuroscience* 1991; **40**: 599–636
- Turner CE, Barker-Collo SL, Connell CJW, Gant N. Acute hypoxic gas breathing severely impairs cognition and task learning in humans. *Physiol Behav* 2015; **142**: 104–10

35. Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels. *Stroke* 1977; **8**: 358–60
36. Hayes GJ, Slocum HC. The achievement of optimal brain relaxation by hyperventilation technics of anesthesia. *J Neurosurg* 1962; **19**: 65–70
37. Kamei A, Ozaki T, Takashima S. Monitoring of the intracranial hemodynamics and oxygenation during and after hyperventilation in newborn rabbits with near-infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1994; **35**: 334–8
38. Weckesser M, Posse S, Olthoff U, Kemna L, Dager S, Müller-Gärtner HW. Functional imaging of the visual cortex with bold-contrast MRI: hyperventilation decreases signal response. *Magn Reson Med* 1999; **41**: 213–6
39. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ. Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat. *Pediatr Res* 1997; **42**: 24–9
40. Way M, Hill GE. Intraoperative end-tidal carbon dioxide concentrations: what is the target? *Anesthesiol Res Pract* 2011; **2011**, 271539
41. Mas A, Saura P, Joseph D, et al. Effect of acute moderate changes in PaCO₂ on global hemodynamics and gastric perfusion. *Crit Care Med* 2000; **28**: 360–5
42. Wang J, Zhu L, Li Y, Yin C, Hou Z, Wang Q. The potential role of lung-protective ventilation in preventing postoperative delirium in elderly patients undergoing prone spinal surgery: a preliminary study. *Med Sci Monit* 2020; **26**, e926526
43. Sepulveda E, Franco JG, Trzepacz PT, et al. Delirium diagnosis defined by cluster analysis of symptoms versus diagnosis by DSM and ICD criteria: diagnostic accuracy study. *BMC Psychiatry* 2016; **16**: 167
44. Brueckmann B, Villa-Urbe JL, Bateman BT, et al. Development and validation of a score for prediction of postoperative respiratory complications. *Anesthesiology* 2013; **118**: 1276–85

Handling editor: Hugh C Hemmings Jr

3 Diskussion

3.1 Ergebniszusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie, welche auf im klinischen Alltag gesammelten Daten von 71 717 chirurgischen Patienten fortgeschrittenen Alters basiert, trat postoperatives Delir innerhalb von sieben Tagen in 1 702 (2.4%) Fällen auf (Ahrens et al., 2023). Sowohl intra-prozedurale Hypoxämie als auch Hypokapnie waren unabhängig von einer Reihe bekannter Risikofaktoren mit dem Neuauftreten eines Delirs assoziiert (Ahrens et al., 2023). Beide Assoziationen waren prononcierter mit zunehmendem Schweregrad und Dauer der jeweiligen Episode, und unabhängig von der die präoperative Morbidität quantifizierenden *American Society of Anesthesiologists* Klassifikation des Patienten und dem Auftreten intra-prozeduraler arterieller Hypotension (Ahrens et al., 2023).

3.2 Intra-prozedurale Hypoxämie

Als metabolisch hochgradig aktives Organ verbraucht das Gehirn bei einem Anteil von nur etwa zwei Prozent am Körpergewicht (Hartmann et al., 1994) in Ruhe etwa 20% des verfügbaren Sauerstoffangebots (Rolfe & Brown, 1997). Dabei machen Neurone selbst den Großteil dieses Verbrauches aus (Hyder et al., 2013), was die starke Sauerstoffabhängigkeit dieser Zellen unterstreicht.

Die experimentelle Provokation einer Hypoxämie mit SpO₂-Werten von 80% führt beim gesunden Erwachsenen, mediiert durch endothelial synthetisiertes Stickstoff-Monoxid, zur Abnahme des zerebrovaskulären Widerstandes und verstärkter Perfusion des Gehirns (Van Mil et al., 2002). So zeigten Gupta und Kollegen doppler-sonografisch eine Zunahme der maximalen Flussgeschwindigkeit der Arteria cerebri media bei einer Abnahme des SpO₂ unter 90% (Gupta et al., 1997); dem Wert, welcher in der primären Analyse der vorliegenden Studie als Grenzwert definiert wurde. Spätere Untersuchungen verschiedener hirnversorgender Gefäße demonstrierten regionale Unterschiede im Ausmaß der Hypoxämie-induzierten Vasodilatation (Willie et al., 2012). So liegt eine im Vergleich zum Neocortex stärkere Zunahme der Perfusion in phylogenetisch älteren Hirnregionen wie dem Hirnstamm, Putamen, und Nucleus Caudatus vor (Binks et al., 2008), was eine differentielle Suszeptibilität verschiedener Hirnregionen gegenüber Hypoxämie nahelegt. Bei Patienten mit postoperativem Delir konnte die Atrophie dieser sauerstoffsensiblen Hirnregionen, beispielsweise Teile des Frontallappens und Hippocampus, gezeigt werden (Gunther et al., 2012). Darüber hinaus wurde der Grad der Hirnatrophie, quantifiziert über Restvolumen und kortikale Dicke, mit Dauer und Ausprägung des Delirs assoziiert (Gunther et al., 2012;

White et al., 2021). Diese Daten stützen die Hypothese, dass eine Sauerstoffdeprivation der relevanten Areale schweregradabhängig zu der Entwicklung eines Delirs beitragen können.

Eine Vielzahl experimenteller Studien im Bereich des Alpinismus zeigte in den vergangenen Jahrzehnten, dass Höhengaufenthalte, und somit Hypoxämie durch einen Abfall des inhalativen Sauerstoffpartialdrucks, in freiwilligen Probanden auch schon nach kürzerer Dauer zu kognitiven Defiziten führt (Bliemsrieder et al., 2022; Lieberman et al., 1995). Diese Ergebnisse aus Versuchen am gesunden Menschen konnten auf frühe kognitive Endpunkte kritisch kranker Patienten übertragen werden. Die *Cerebral Oxygenation and Neurological Outcomes Following Critical Illness (CONFOCAL) Research Group* demonstrierte in 104 Patienten den Zusammenhang zwischen nahinfrarotspektroskopisch gemessener Gewebeoxygenierung des Gehirns innerhalb der ersten 24 Stunden eines Intensiv Aufenthaltes mit dem Auftreten und der Dauer eines Delirs (Cerebral Oxygenation and Neurological Outcomes Following Critical Illness (CONFOCAL) Research Group et al., 2017).

Studien zur Assoziation zwischen regionaler zerebraler Sauerstoffsättigung während einer Allgemeinanästhesie für operative Eingriffe und der Entwicklung eines postoperativen Delirs bleiben hingegen lückenhaft. Eine prospektive Observationsstudie in 231 Patienten, welche sich notfallmäßigen oder dringlichen kardiochirurgischen Eingriffen unter Nutzung einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen, dokumentierte einen niedrigeren Nadir der intraoperativen zerebralen Sauerstoffsättigung in später deliranten Patienten (55.1% versus 48.6% in Patienten ohne Delir) (Schoen et al., 2011). Während kein Zusammenhang zwischen geringgradiger zerebraler Gewebhypoxie (definiert als die Fläche unterhalb des Grenzwertes, eines Abfalls auf weniger als 80% des Ausgangswertes) und Delir innerhalb von drei Tagen bestand, war ein drastischerer Abfall auf weniger als 50% des Ausgangswertes in nicht-parametrischen Tests mit einer erhöhten Inzidenz postoperativen Delirs assoziiert (Schoen et al., 2011). Unsere Studie konnte demonstrieren, dass in einem deutlich breiteren Patientenkollektiv und nach Adjustierung für eine Reihe patientenabhängiger und prozeduraler Faktoren auch Episoden peripherer Sauerstoffentsättigung von bereits geringer Dauer und Schwere das Risiko für postoperatives Delir erhöhen (Ahrens et al., 2023).

Lin und Kollegen berichteten in einer prospektiven Studie in 280 kardiochirurgischen Patienten mit Aortendissektion von einem um 85% erhöhten Risiko für postoperatives Delir in Studienteilnehmern mit intraoperativer zerebraler Hypoxie nach Adjustierung für Alter,

Body Mass Index, und die Dauer der mechanischen Beatmung (Lin et al., 2020). Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte Studie ist unserer Erkenntnis nach die erste, welche mit SpO₂ einen Marker systemischer Hypoxämie als unabhängigen Risikofaktor für postoperatives Delir identifizieren konnte. Darüber hinaus bietet unsere Studie neben der von Lin et al. und weiteren Autoren implementierten dichotomen Definition der intra-prozeduralen Hypoxämie mit der Untersuchung von Dauer und Schwere der jeweiligen Episoden einen nuancierten, biologisch plausiblen Gradienten der vorliegenden Assoziation. Den Bradford-Hill-Kriterien zufolge stärkt dieser die Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie im Sinne eines Kausalzusammenhangs (Hill, 1965). Darüber hinaus schlossen Lin und Kollegen Patienten mit Intensivaufenthalt von Dauer unter 24 Stunden nach dem Indexeingriff von der Studienteilnahme aus (Lin et al., 2020). Während die gezieltere Detektion und Dokumentation des postoperativen Delirs im intensivmedizinischen Setting bekanntermaßen in einer verhältnismäßig hohen Inzidenz von bis zu 50% resultiert (Spronk et al., 2009), hat die Intensivmedizin in einkommensstarken Ländern wie den Vereinigten Staaten von Amerika einen Anteil von etwa 15% der insgesamt verfügbaren Krankenhausbetten (Halpern et al., 2016). Dies unterstreicht die Relevanz unserer Studie, welche auch Fälle postoperativen Delirs auf regulären Stationen miteinschließt und somit für eine Vielzahl elektiver Eingriffe generalisierbare Ergebnisse liefert (Ahrens et al., 2023).

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie (Ahrens et al., 2023) werden durch prospektive Evidenz kleinerer Studien gestützt. Eine randomisierte, kontrollierte Studie in 120 thoraxchirurgischen Patienten mit Einlungenventilation konnte demonstrieren, dass mechanische Beatmung, welche sich an relativen Zielwerten der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung orientiert (Abfall von höchstens 10% vom Ausgangswert), zur geringeren Expression hypoxischer Biomarker führt, und das absolute Risiko für postoperatives Delir um 14.8% senkt (Teng et al., 2024). Trotz fehlender Evidenz zur Effektivität einer SpO₂-gesteuerten Beatmung unter dynamischer Anpassung der Ventilationsparameter unterstreicht die Arbeit von Teng und Kollegen, dass regionale zerebrale Sauerstoffsättigung ein direkt modifizierbarer Faktor ist, der entscheidend zur Entwicklung des postoperativen Delirs beiträgt (Teng et al., 2024).

3.3 Intra-prozedurale Hypokapnie

Bereits Mitte der 1940er Jahre demonstrierten Kety und Schmidt die Effekte eines kritisch verringerten arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdrucks auf eine reduzierte zerebrale Perfusion beim gesunden Menschen (Kety & Schmidt, 1946). Zwei Jahrzehnte später lieferte dann eine tierexperimentelle Studie an Rhesusaffen, bei welcher der zerebrale Blutfluss in Abhängigkeit variierender arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke gemessen wurde, Evidenz für eine maximale hypokapnische Vasokonstriktion bei Werten zwischen 10 und 15 mmHg (Reivich, 1964). Veränderungen des extrazellulären pH-Wertes konnten in weiteren experimentellen Studien als Mediatoren der zerebrovaskulären Reaktivität auf arterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke identifiziert werden (Kontos et al., 1977).

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie könnten wiederum durch die unmittelbaren Konsequenzen der verringerten Hirnperfusion während Phasen der Hypokapnie für Oxygenierung und metabolische Aktivität erklärt werden. Eine Studie in maschinell beatmeten Kaninchen demonstrierte während Hyperventilation unter Narkose eine nahinfrarotspektroskopisch detektierte Zunahme zerebralen deoxygenierten Hämoglobins, begleitet von einer Abnahme des Gesamt- und des oxygenierten Hämoglobins (Kamei et al., 1994). Sowohl der direkte Nachweis einer verminderten Oxygenierung des Blutes in einer *blood oxygenation level-dependent (BOLD)* Magnetresonanztomographie (Weckesser et al., 1999) als auch der Anfall anaerober Stoffwechselprodukte wie Lactat (van Hulst et al., 2004; Vannucci et al., 1997) suggerieren eine gestörte Sauerstoffversorgung des Gehirns während Phasen der Hypokapnie.

In bio-physiologischen Kontexten wie dem menschlichen Herz-Kreislauf-System lassen sich Faktoren selten isoliert betrachten. Neben der beschriebenen regional variierenden Reagibilität der hirnversorgenden Gefäße auf hypoxische Stimuli (Gupta et al., 1997) spielen der arterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (Reivich, 1964) sowie der systemische arterielle Blutdruck (Paulson et al., 1989) und deren Zusammenspiel (Ogoh et al., 2010) für den zerebralen Gefäßwiderstand eine zentrale Rolle. Arterielle Hypotension unterhalb der durch die zerebrale Autoregulation kompensierbaren Drücke, welche beim Menschen, mit starker interindividueller Variabilität, zwischen 60 und 150 mmHg liegen (Lassen, 1959), resultiert in einer vasomotorisch passiven, druckabhängigen Perfusion und somit etwa linearen Abnahme des zerebralen Blutflusses (Vu et al., 2024) (Abb. 1). Darüber hinaus modifizieren Hyper- und Hypokapnie sowohl das Plateau des durch zerebrale

Autoregulation erhaltenen Blutflusses, als auch die unteren und oberen Grenzwerte für deren Effektivität (Häggendal & Johansson, 1965; Meng & Gelb, 2015) (Abb. 1). Die Daten der im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Studie unterstreichen die Unabhängigkeit der beiden untersuchten Risikofaktoren, da in einer Sensitivitätsanalyse die Assoziationen von intra-prozeduraler Hypoxämie und Hypokapnie mit postoperativem Delir nach jeweils reziproker Adjustierung weiterhin bestanden (Ahrens et al., 2023). Darüber hinaus wurde über eine Effektmodifikationsanalyse mit nicht-signifikantem Ergebnis (p-für-Interaktion von 0.689 und 0.325) die Unabhängigkeit beider Assoziationen von dem Auftreten intra-prozeduraler Hypotension (definiert als mittlerer arterieller Blutdruck unter 55 mmHg) demonstriert (Ahrens et al., 2023).

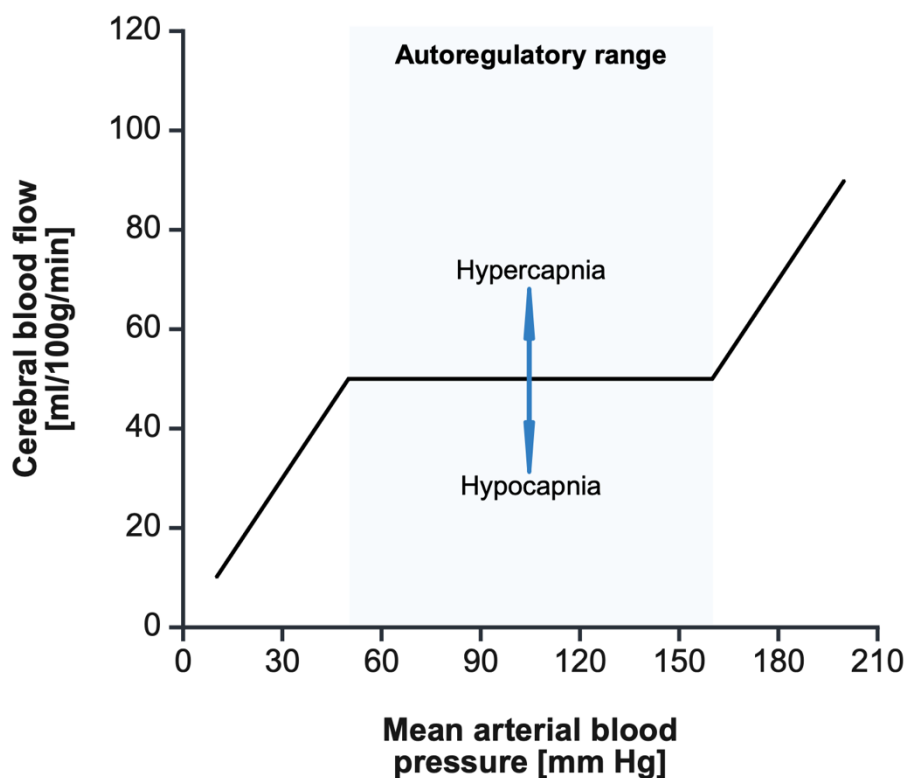


Abb. 1: Schematische Darstellung intakter zerebraler Autoregulation, adaptiert nach Wang and Payne (Wang & Payne, 2024).

Der Wirkungsbereich der zerebralen Autoregulation liegt zwischen 60 und 150 mmHg, mit ausgeprägter inter-individueller Variabilität (blau schraffierte Fläche). Schwankungen arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdrücke beeinflussen diesen Zusammenhang (vertikale blaue Pfeile). Abkürzungen: mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; ml: Milliliter; g: Gramm; min: Minute. Abbildung erstellt in BioRender (Science Suite Inc., Toronto, ON, Canada).

Unsere Studie zeigte eine Assoziation zwischen intraoperativer Hypokapnie und dem Auftreten kardialer, pulmonaler und renaler postoperativer Komplikationen (Ahrens et al.,

2023). Diese Ergebnisse werden gestützt durch die in der Literatur dokumentierten Implikationen geringer etCO₂-Werte für postoperative Morbidität und Mortalität (Laffey & Kavanagh, 2002; Wax et al., 2010). So demonstrierten Dony und Kollegen in einer retrospektiven Studie verdoppelte Odds für Mortalität innerhalb von 30 Tagen sowie eine um einen Tag verlängerte Krankenhausverweildauer in Patienten mit etCO₂-Werten von unter, verglichen zu mindestens 35 mmHg (Dony et al., 2017). Eine sekundäre Analyse der prospektiven, multizentrischen *Local ASsessment of VEntilatory management during General Anaesthesia for Surgery* (LAS VEGAS) Studie demonstrierte unter Beachtung desselben Grenzwertes die Assoziation zwischen Hypokapnie und dem Auftreten schwerer postoperativer pulmonaler Komplikationen (Nasa et al., 2024). Die Autoren zeigten darüber hinaus eine inverse dosisabhängige Beziehung zwischen dem etCO₂-Nadir und diesem Endpunkt, was im Einklang mit unseren Ergebnissen einer schweregradabhängigen Beziehung zwischen Hypokapnie und postoperativem Delir steht (Nasa et al., 2024).

Nur wenige bisherige Studien haben sich konkret der Fragestellung nach der Assoziation zwischen intraoperativer Hypokapnie mit postoperativem Delir angenommen. Eine randomisierte, kontrollierte Studie in 78 Patienten, welche eine Allgemeinanästhesie für perkutane Nephrolithotomien erhielten, demonstrierte eine höhere Inzidenz postoperativer Agitiertheit (11.5% versus 8.0%) in Patienten mit hypokapnischen (31 ± 1 mmHg), verglichen mit normokapnischen (38 ± 1 mmHg) etCO₂-Zielwerten (Nasa et al., 2024). Diese Assoziation erreichte in univariaten Analysen jedoch keine statistische Signifikanz, und auch das Fehlen einer systematisierten Erfassung und fehlenden Abgrenzung des postoperativen Delirs limitieren die Aussagekraft dieser Ergebnisse.

Eine sekundäre Analyse des *Electroencephalography Guidance of Anesthesia to Alleviate Geriatric Syndromes (ENGAGES)-Canada trial* in 101 nicht-kardiochirurgischen Patienten konnte intraoperative Hypokapnie als unabhängigen Risikofaktor für den Schweregrad postoperativen Delirs innerhalb von fünf Tagen nachweisen (Mutch et al., 2018). Mutch und Kollegen demonstrierten dabei durch die Berechnung der Fläche unter der Kurve, dass sowohl Dauer als auch Schweregrad der Hypokapnie das Ausmaß des postoperativen Delirs voraussagten (Mutch et al., 2018). Unsere Studie supplementiert diese Ergebnisse, da sie in einem großen Patientenkollektiv anhand von Daten aus dem klinischen Routinebetrieb die Assoziation zwischen intraoperativer Hypokapnie mit postoperativem Delir aufzeigt (Ahrens et al., 2023). Dieser große Stichprobenumfang von über 70 000 Patienten ermöglichte die Kontrolle für eine Reihe an potentiellen Störfaktoren (Ahrens et al., 2023),

die weit über die durch Mutch et al. berücksichtigten Faktoren Alter, kognitive Dysfunktion (quantifiziert via *Short Blessed Test*), und psychiatrische Vorerkrankungen (quantifiziert via *Patient Health Questionnaire*) hinausgehen (Mutch et al., 2018).

Intraoperative Hyperkapnie war in der vorliegenden Studie nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Delirs innerhalb von sieben Tagen assoziiert (Ahrens et al., 2023). Dies steht im Einklang mit den Resultaten einer prospektiven Studie in 119 Patienten, welche sich bronchoskopischen Interventionen unter Allgemeinanästhesie unterzogen (Cheng et al., 2019). Hyperkapnie war in einer multivariablen logistischen Regression nicht mit Delir, identifiziert basierend auf durch geschultes Personal durchgeführten diagnostischen Interviews, assoziiert (Cheng et al., 2019). Diese Studie war jedoch, auch aufgrund der geringen Stichprobengröße, limitiert durch die statistische Integration des arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdrucks als kontinuierliche Variable statt als kategorisiert basierend auf klinischer Relevanz oder experimenteller Evidenz, was potentielle nicht-lineare Zusammenhänge außer Acht lässt. Unsere Studie liefert mit dem etCO₂ darüber hinaus ein einfacheres Surrogat für den arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, welches auch in Abwesenheit regelmäßig durchgeführter Blutgasanalysen als belastbarer Prädiktor für postoperatives Delir identifiziert werden konnte.

Zwei weitere randomisierte, kontrollierte Studien in laparoskopisch operierten Patienten untersuchten die Assoziation zwischen permissiver Hyperkapnie und postoperativem Delir. Xi et al. teilten Studienpatienten verblindet in eine hyperkapnische (arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck von 50 ± 5 mmHg) und eine normokapnische (arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck von 40 ± 5 mmHg) Gruppe ein, wobei kein Effekt der Intervention auf die Inzidenz des Delirs festgestellt wurde (Xi et al., 2024). Lv und Kollegen hingegen randomisierten 80 Hepatektomie-Patienten zu milder Hyperkapnie (etCO₂ von 45 ± 5 mmHg) beziehungsweise Normokapnie (etCO₂ von 30 ± 5 mmHg) (Lv et al., 2023). Während eine verbesserte regionale zerebrale Sauerstoffsättigung in der Hyperkapnie-Gruppe nachweisbar war, ergab sich kein Unterschied in der Inzidenz des Delirs innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden (16.7% versus 11.1%, $p=0.496$) (Lv et al., 2023). Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte Studie (Ahrens et al., 2023) erweitert diese Erkenntnisse, da eine große Zahl verschiedenster chirurgischer Eingriffe mit variierender Komplexität eingeschlossen wurde. Darüber hinaus erlaubte der Stichprobenumfang die direkte Gegenüberstellung der Hyper- gegenüber Normo- und Hypokapnie.

3.4 Limitationen und Methodenkritik

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind im Kontext von Limitationen zu interpretieren. Das Design als retrospektive Kohortenstudie, welche auf im klinischen Routinebetrieb erhobenen Patientendaten basiert, birgt das Risiko für Verzerrung durch residuale Störfaktoren. Obwohl der große Stichprobenumfang die Kontrolle einer Vielzahl an klinisch relevanten Störfakten ermöglichte, war die Auswahl dieser Faktoren durch die Verfügbarkeit elektronisch dokumentierter Daten limitiert (Ahrens et al., 2023).

Eine weitere Limitation ist die Identifikation des postoperativen Delirs. Lediglich Patienten, die infolge ihres Eingriffs intensivmedizinisch betreut wurden, erhielten regelmäßig dokumentierte und gezielte Untersuchungen durch geschultes Personal, welche als sensitives Diagnostikum gelten (Wei et al., 2008). Um einen großen Stichprobenumfang zu erreichen, berücksichtigen wir neben dem CAM-ICU ebenfalls in institutionellen Abrechnungsdaten dokumentierte Diagnosen eines postoperativen Delirs auf Basis zuvor publizierter ICD-9/10-CM-Diagnosecodes (Wachtendorf et al., 2022). Während diese über eine hohe Spezifität verfügen, ist das Verfahren der Deliridentifikation mittels ICD-9/10-CM-Diagnosecodes bekanntermaßen wenig sensitiv (Sepulveda et al., 2016). Die tatsächliche Delirinzidenz liegt wahrscheinlich über 2.4%, da gerade Fälle hypoaktiven Delirs im klinischen Alltag oft nicht erkannt werden (van Velthuisen et al., 2018). Eine Sensitivitätsanalyse in einer Subgruppe von Patienten mit verfügbaren CAM-ICU-Daten sowie nach Adjustierung für postoperativen Intensivaufenthalt bestätigte jedoch unsere Ergebnisse, sodass die Missklassifikation des Delirs als Quelle einer substantiellen Verzerrung unwahrscheinlich ist.

Zuletzt liegen der Studie Daten aus einem tertiären akademischen Lehrkrankenhaus aus einer limitierten geographischen Region der Vereinigten Staaten von Amerika zugrunde (Ahrens et al., 2023), sodass die Ergebnisse nicht zwangsläufig auf andere Gesundheitssysteme inner- und außerhalb des U.S.-amerikanischen Bundesstaates Massachusetts übertragbar sind.

Trotz der genannten Limitationen bietet unsere Studie wertvolle Einblicke in die Assoziation zwischen intra-prozeduraler Hypoxämie, Hypokapnie und postoperativem Delir, welche sowohl für das Design zukünftiger Studien als auch für die direkte Patientenversorgung wichtige Impulse geben.

3.5 Klinische Implikationen

Unsere Ergebnisse unterstreichen das Hypokapnie-assoziierte Risiko neurologischer und systemischer Komplikationen in maschinell beatmeten Patienten, welches selbst bei milderen und kurzen Episoden eine klinisch relevante Größe annimmt (Ahrens et al., 2023). Basierend auf den Erkenntnissen der vorliegenden Studie sollten Anästhesisten das Atemminutenvolumen, welches wiederum die effektive alveoläre Ventilation und somit die Elimination von Kohlenstoff-Dioxid determiniert (Petersson & Glenny, 2014), an den individuellen Patienten und die klinische Situation anpassen. Tidalvolumen und Atemfrequenz, welche im Produkt das Atemminutenvolumen bilden (Silva & Rocco, 2018), sind dabei direkt modifizierbare Faktoren. So zeigte sich in der vorliegenden Studie eine Atemfrequenz von 14 pro Minute in den drei die hypokapnische Episode präzedierenden Minuten, verglichen mit durchschnittlich elf pro Minute in Patienten ohne Hypokapnie. Diese und weitere Beatmungsparameter sollten jedoch auch im Kontext der individualisierten lungenprotektiven Beatmung angepasst werden (Tartler et al., 2024, 2023), um Baro- und Volutrauma als Formen des *ventilator induced lung injury* und zusätzliche Auslöser systemischer Inflammation zu vermeiden (Hoegl et al., 2008; Madahar & Beitler, 2020).

Die therapeutische, kontrollierte Hyperventilation von maschinell beatmeten Patienten mit einem kritisch erhöhten intrakraniellen Druck ist eine in der Neuroanästhesie seit Jahrzehnten etablierte Methode (Heffner & Sahn, 1983). Die resultierende Hypokapnie mit Zielwerten zwischen 25 und 30 mmHg führt zur verminderten zerebralen Perfusion und somit Senkung des intrakraniellen Blutvolumens (Heffner & Sahn, 1983), welche im Sinne der Monro-Kellie-Doktrin zur Druckentlastung des Hirngewebes führt (Wilson, 2016). Studien demonstrierten jedoch Nachteile im langfristigen neurologischen Outcome (Muizelaar et al., 1991) sowie eine erhöhte Ausschüttung anaerober Stoffwechselprodukte und Mediatoren sekundären Hirnschadens nach Hyperventilation (Marion et al., 2002). Aktuelle Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie empfehlen den Verzicht auf routinemäßige therapeutische Hyperventilation bei erhöhtem intrakraniellen Druck (Huttner et al., 2023). Das Leitlinienkomitee kommt außerdem zum Schluss, dass außerhalb kurzfristiger Krisensituationen eine strikte Normokapnie mit Zielwerten für den arteriellen Kohlenstoffdioxid-Partialdrücken zwischen 35 und 45 mmHg angestrebt werden sollten (Huttner et al., 2023). Im Kontext dieser Datenlage und der Ergebnisse der vorliegenden Studie (Ahrens et al., 2023) bleibt die kontrollierte Hyperventilation ein Verfahren mit

klinischem Stellenwert, welches einer individualisierten Entscheidung und Indikationsstellung bedarf.

Auch intraoperative Episoden der Hypoxämie bleiben trotz routinemäßigen Monitorings häufige Ereignisse (Ehrenfeld et al., 2010). Die klinischen Konsequenzen intraoperativer Hypoxämie unter 90% für Organsysteme wie die Niere sind in der Literatur gut dokumentiert (Knight et al., 2022), und dieser Grenzwert ist als Qualitätsindikator perioperativer Medizin durch die Weltgesundheitsorganisation festgelegt und weitestgehend etabliert (World Health Organization, 2011). Unsere Studie demonstriert, dass bereits kurze Episoden nur leichtgradiger Sauerstoffentsättigung einen klinisch relevanten Einfluss auf das Risiko für postoperatives Delir besitzen (Ahrens et al., 2023).

3.6 Ausblick

Die Beantwortung der sich aus den vorliegenden Resultaten neu ergebenden Fragestellungen sollte Ziel zukünftiger wissenschaftlicher Untersuchungen sein. Es bleibt offen, welche intraoperativen Messmethoden die präziseste Früherkennung und Prävention zerebraler Perfusionsstörungen unter geringem Kosten- und Zeitaufwand erlauben. Prospektive, randomisierte Studien sollten dazu die Effektivität der SpO₂- und etCO₂-gesteuerten intraoperativen mechanischen Beatmung im Hinblick auf die Prävention des postoperativen Delirs untersuchen.

Die Ergebnisse unserer Studie (Ahrens et al., 2023) haben darüber hinaus Implikationen für das perioperative pharmakologische Management. Die Interaktion intraoperativer Hypoxämie und Hypokapnie mit der Wahl des primären Anästhetikums, welches individuelle hämodynamische Effekte erzeugt, sollte in künftigen Studien untersucht werden. Die Rolle kreislaufstabilisierender Medikamente wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie unserer Arbeitsgruppe demonstriert: In nicht-kardiochirurgischen Patienten zeigten wir die dosisabhängige Assoziation zwischen der Administration der Vasopressoren Phenylephrin, verglichen mit Ephedrin, und postoperativem Delir (Ma et al., 2024). Ephedrin ist ein indirekt wirkender alpha- und beta-adrenerger Agonist, welcher die zerebrale Oxygenierung und Perfusion verbessert (Koch et al., 2021), während Phenylephrin über alpha-1-adrenerge Rezeptoren auch eine Vasokonstriktion zerebraler Gefäße vermittelt (Ogoh et al., 2011). Intraoperative arterielle Hypotension selbst ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs (Wachtendorf et al., 2022). Trotz höherer mittlerer

arterieller Blutdruckwerte während der chirurgischen Eingriffe unter Allgemeinanästhesie konnten wir in adjustierten Analysen erhöhte Odds für Delir innerhalb von sieben Tagen bei Patienten, deren intraoperatives Blutdruckmanagement Phenylephrin, verglichen zu Ephedrin, beinhaltete, demonstrieren (Ma et al., 2024). Neben diesen Resultaten zu Vasopressoren konnte unsere Arbeitsgruppe eine u-förmige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen intraoperativ verabreichtem Ketamin und postoperativem Delir demonstrieren (Kaiser et al., 2025). Dies kann im Kontext der dosisabhängigen Wirkung auf Blutdruck, Herzfrequenz, und unerwünschter psychischer Nebenwirkungen (Serpa Neto et al., 2025) als weiterer Hinweis auf eine perfusionsabhängige Pathophysiologie des Delirs interpretiert werden, die pharmakologischen Einflüssen unterliegt. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Relevanz der intraoperativen zerebralen Perfusion und Oxygenierung für das neurokognitive Outcome chirurgischer Patienten.

In den beschriebenen Studien und weiteren Arbeiten unserer Gruppe erweiterten wir die Methode der Deliridentifikation über eine Schlüsselwort-basierte Freitextsuche der Entlassungsberichte mit anschließender manueller Sichtung der extrahierten Arzt- und Pflegenotizen (Ma et al., 2024; Puelle et al., 2015; Ahrens et al., 2025). Während dieses Verfahren zu einer mehr als verdoppelten Inzidenz von 4.2% führte, bleibt die Identifikation postoperativen Delirs in retrospektiven Studien eine Herausforderung. Die geringe Qualität der Diagnostik und Dokumentation des Delirs im klinischen Alltag resultiert in einer inhomogenen und ungenauen Definition dieses wichtigen Endpunktes in retrospektiven Studien (Hope et al., 2014). Standardisierte Tests und Screening-Instrumente sollten mehrfach täglich durch geschultes Personal angewandt werden, um eine zuverlässige Identifikation auch hypoaktiver Delirien zu gewährleisten (O'Hanlon et al., 2014). Künftige Studien sollten zusätzlich *Machine Learning*- oder *Deep Learning*-Algorithmen zur zuverlässigeren Identifikation des Delirs basierend auf elektronischen Patientendaten implementieren (Kim et al., 2022).

Zunehmendes Interesse besteht neben der Detektion auch in der Vorhersage postoperativen Delirs in Patienten, welche sich elektiven chirurgischen Eingriffen unterziehen (Chen et al., 2023). Unsere Ergebnisse (Ahrens et al., 2023) appellieren zur Echtzeit-Nutzung granulärer, perioperativer Beatmungs- und Vitalparameter in *Machine Learning*-Algorithmen, um das postoperative Delir präzise vorherzusagen und noch vor Eintreten der Symptome delirpräventive Maßnahmen umzusetzen.

3.7 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden retrospektiven Studie (Ahrens et al., 2023), welche über 70 000 chirurgische Patienten in einem Zeitraum von elf Jahren einschloss, wurde die Assoziation zwischen intra-prozeduraler Hypoxämie und Hypokapnie mit der Neuentwicklung postoperativen Delirs innerhalb von sieben Tagen untersucht. Das Auftreten intra-prozeduraler Hypoxämie und Hypokapnie für mehr als zwei beziehungsweise fünf konsekutive Minuten war in adjustierten Analysen mit einem erhöhten Delirrisiko assoziiert. Beide Assoziationen waren darüber hinaus abhängig von Schweregrad und Dauer der jeweiligen Episoden. Der zugrundeliegende Gesundheitszustand des Patienten oder das Auftreten intra-prozeduraler arterieller Hypotension beeinflusste die Assoziationen nicht, was die Bedeutung von Hypoxämie und Hypokapnie als unabhängige, modifizierbare Risikofaktoren unterstreicht. Anästhesisten sollten einen normwertigen intraoperativen Gasaustausch anstreben und Episoden der Hypoxämie oder Hypokapnie vermeiden, um zur Delirprävention beizutragen. Künftige, prospektive Studien sollten basierend auf den Ergebnissen dieser Dissertation weitere Interventionen zum bestmöglichen Erhalt der intra-prozeduralen zerebralen Oxygenierung und Perfusion untersuchen, um weitere einfach implementierbare Strategien der Delirprävention in der Anästhesiologie zu etablieren.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Ahrens, E., Tartler, T., Suleiman, A., Wachtendorf, L.J., Ma, H., Chen, G., Kendale, S.M., Kienbaum, P., Subramaniam, B., Wagner, S. & Schaefer, M.S. (2023) 'Dose-dependent relationship between intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia and postoperative delirium in older patients', *British Journal of Anaesthesia*, 130(2), pp. e298–e306.
- Ahrens, E., Wachtendorf, L.J., Shay, D., Tenge, T., Paschold, B.-S., Rudolph, M.I., Redaelli, S., Kaiser, L., Suleiman, A., Ma, H., Fassbender, P.J. & Schaefer, M.S. (2025) 'Association Between Neuromuscular Blockade and Its Reversal With Postoperative Delirium in Older Patients: A Hospital Registry Study', *Anesthesia and Analgesia*, 141(2), pp. 363–372.
- Alevizakos, V., Werner, A., Schiller, L.-M., von See, C. & Schiller, M. (2024) 'Comparing NIRS and Pulse Oximetry for Cerebral Oxygen Saturation During Hypoxia Testing', *Medical Sciences (Basel, Switzerland)*, 12(4), p. 59.
- Battisti-Charbonney, A., Fisher, J. & Duffin, J. (2011) 'The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans', *The Journal of Physiology*, 589(12), pp. 3039–3048.
- Binks, A.P., Cunningham, V.J., Adams, L. & Banzett, R.B. (2008) 'Gray matter blood flow change is unevenly distributed during moderate isocapnic hypoxia in humans', *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 104(1), pp. 212–217.
- Bliemsrieder, K., Weiss, E.M., Fischer, R., Brugger, H., Sperner-Unterweger, B. & Hüfner, K. (2022) 'Cognition and Neuropsychological Changes at Altitude-A Systematic Review of Literature', *Brain Sciences*, 12(12), p. 1736.
- Brattinga, B., Plas, M., Spikman, J.M., Rutgers, A., de Haan, J.J., Absalom, A.R., van der Wal-Huisman, H., de Bock, G.H. & van Leeuwen, B.L. (2022) 'The association between the inflammatory response following surgery and post-operative delirium in older oncological patients: a prospective cohort study', *Age and Ageing*, 51(2), p. afab237.
- Brown, C.H., Laflam, A., Max, L., Lyman, D., Neufeld, K.J., Tian, J., Shah, A.S., Whitman, G.J. & Hogue, C.W. (2016) 'The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use', *The Annals of Thoracic Surgery*, 101(5), pp. 1663–1669.
- Cerebral Oxygenation and Neurological Outcomes Following Critical Illness (CONFOCAL) Research Group, Canadian Critical Care Trials Group, Wood, M.D., Maslove, D.M., Muscedere, J.G., Day, A.G. & Gordon Boyd, J. (2017) 'Low brain tissue oxygenation contributes to the development of delirium in critically ill patients: A prospective observational study', *Journal of Critical Care*, 41, pp. 289–295.
- Chen, D., Wang, W., Wang, S., Tan, M., Su, S., Wu, J., Yang, J., Li, Q., Tang, Y. & Cao, J. (2023) 'Predicting postoperative delirium after hip arthroplasty for elderly patients using machine learning', *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(6), pp. 1241–1251.
- Cheng, Q., Li, L., Yang, M., Sun, L., Li, R., Huang, R. & Ma, J. (2019) 'Moderate hypercapnia may not contribute to postoperative delirium in patients undergoing bronchoscopic intervention', *Medicine*, 98(22), p. e15906.
- Daiello, L.A., Racine, A.M., Yun Gou, R., Marcantonio, E.R., Xie, Z., Kunze, L.J., Vlassakov, K.V., Inouye, S.K., Jones, R.N., Alsop, D., Travison, T., Arnold, S., Cooper, Z., Dickerson, B., Fong, T., Metzger, E., Pascual-Leone, A., Schmitt, E.M., Shafi, M., et al. (2019) 'Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence', *Anesthesiology*, 131(3), pp. 477–491.

- Devinney, M.J., Wong, M.K., Wright, M.C., Marcantonio, E.R., Terrando, N., Browndyke, J.N., Whitson, H.E., Cohen, H.J., Nackley, A.G., Klein, M.E., Ely, E.W., Mathew, J.P., Berger, M., & MADCO-PC & INTUIT Study Groups (2023) 'A Role for Blood-brain Barrier Dysfunction in Delirium following Non-Cardiac Surgery in Older adults', *medRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*, p. 2023.04.07.23288303.
- Dony, P., Dramaix, M. & Boogaerts, J.G. (2017) 'Hypocapnia measured by end-tidal carbon dioxide tension during anesthesia is associated with increased 30-day mortality rate', *Journal of Clinical Anesthesia*, 36, pp. 123–126.
- Ehrenfeld, J.M., Funk, L.M., Van Schalkwyk, J., Merry, A.F., Sandberg, W.S. & Gawande, A. (2010) 'The incidence of hypoxemia during surgery: evidence from two institutions', *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 57(10), pp. 888–897.
- von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C., Vandenbroucke, J.P., & STROBE Initiative (2007) 'The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies', *PLoS medicine*, 4(10), p. e296.
- Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W.J., Burke, G., McBurnie, M.A., & Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group (2001) 'Frailty in older adults: evidence for a phenotype', *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), pp. M146–156.
- Funder, K.S., Steinmetz, J. & Rasmussen, L.S. (2010) 'Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research', *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 14(2), pp. 119–122.
- Gleason, L.J., Schmitt, E.M., Kosar, C.M., Tabloski, P., Saczynski, J.S., Robinson, T., Cooper, Z., Rogers, S.O., Jones, R.N., Marcantonio, E.R. & Inouye, S.K. (2015) 'Effect of Delirium and Other Major Complications on Outcomes After Elective Surgery in Older Adults', *JAMA surgery*, 150(12), pp. 1134–1140.
- Goldberg, T.E., Chen, C., Wang, Y., Jung, E., Swanson, A., Ing, C., Garcia, P.S., Whittington, R.A. & Moitra, V. (2020) 'Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis', *JAMA neurology*, 77(11), pp. 1373–1381.
- Gunther, M.L., Morandi, A., Krauskopf, E., Pandharipande, P., Girard, T.D., Jackson, J.C., Thompson, J., Shintani, A.K., Geevarghese, S., Miller, R.R., Canonico, A., Merkle, K., Cannistraci, C.J., Rogers, B.P., Gatenby, J.C., Heckers, S., Gore, J.C., Hopkins, R.O., Ely, E.W., et al. (2012) 'The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study', *Critical Care Medicine*, 40(7), pp. 2022–2032.
- Gupta, A.K., Menon, D.K., Czosnyka, M., Smielewski, P. & Jones, J.G. (1997) 'Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers', *Anesthesia and Analgesia*, 85(4), pp. 817–820.
- Häggendal, E. & Johansson, B. (1965) 'Effects of arterial carbon dioxide tension and oxygen saturation on cerebral blood flow autoregulation in dogs', *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, 258, pp. 27–53.
- Halpern, N.A., Goldman, D.A., Tan, K.S. & Pastores, S.M. (2016) 'Trends in Critical Care Beds and Use Among Population Groups and Medicare and Medicaid Beneficiaries in the United States: 2000-2010', *Critical Care Medicine*, 44(8), pp. 1490–1499.

- Hartmann, P., Ramseier, A., Gudat, F., Mihatsch, M.J. & Polasek, W. (1994) 'Normal weight of the brain in adults in relation to age, sex, body height and weight', *Der Pathologe*, 15(3), pp. 165–170.
- He, K.-Q., Wang, S., Zhang, W., Liu, Q. & Chai, X.-Q. (2022) 'What is the impact of perioperative cerebral oxygen desaturation on postoperative delirium in old population: a systemic review and meta-analysis', *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(8), pp. 1761–1770.
- Heffner, J.E. & Sahn, S.A. (1983) 'Controlled hyperventilation in patients with intracranial hypertension. Application and management', *Archives of Internal Medicine*, 143(4), pp. 765–769.
- Hill, A.B. (1965) 'THE ENVIRONMENT AND DISEASE: ASSOCIATION OR CAUSATION?', *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58(5), pp. 295–300.
- Hoegl, S., Boost, K.A., Flondor, M., Scheiermann, P., Muhl, H., Pfeilschifter, J., Zwissler, B. & Hofstetter, C. (2008) 'Short-term exposure to high-pressure ventilation leads to pulmonary biotrauma and systemic inflammation in the rat', *International Journal of Molecular Medicine*, 21(4), pp. 513–519.
- Hope, C., Estrada, N., Weir, C., Teng, C.-C., Damal, K. & Sauer, B.C. (2014) 'Documentation of delirium in the VA electronic health record', *BMC research notes*, 7, p. 208.
- Hudetz, J.A., Patterson, K.M., Byrne, A.J., Pagel, P.S. & Warltier, D.C. (2009) 'Postoperative delirium is associated with postoperative cognitive dysfunction at one week after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass', *Psychological Reports*, 105(3), pp. 921–932.
- van Hulst, R.A., Lameris, T.W., Haitsma, J.J., Klein, J. & Lachmann, B. (2004) 'Brain glucose and lactate levels during ventilator-induced hypo- and hypercapnia', *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 24(4), pp. 243–248.
- Huttner, H., Bardutzky, J., Beck, J. & Bele, S. (2023) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Intrakranieller Druck (ICP)*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie.
- Hyder, F., Rothman, D.L. & Bennett, M.R. (2013) 'Cortical energy demands of signaling and nonsignaling components in brain are conserved across mammalian species and activity levels', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(9), pp. 3549–3554.
- Igwe, E.O., Nealon, J., O'Shaughnessy, P., Bowden, A., Chang, H.-C.R., Ho, M.-H., Montayre, J., Montgomery, A., Rolls, K., Chou, K.-R., Chen, K.-H., Traynor, V. & Smerdely, P. (2023) 'Incidence of postoperative delirium in older adults undergoing surgical procedures: A systematic literature review and meta-analysis', *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 20(3), pp. 220–237.
- Inouye, S.K. (1999) 'Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients', *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10(5), pp. 393–400.
- Inouye, S.K., Westendorp, R.G.J. & Saczynski, J.S. (2014) 'Delirium in elderly people', *Lancet (London, England)*, 383(9920), pp. 911–922.
- Jo, T., Inomata, M., Takada, K., Yoshimura, H., Tone, M., Awano, N., Kuse, N. & Izumo, T. (2020) 'Usefulness of Measurement of End-tidal CO₂ Using a Portable Capnometer in Patients with Chronic Respiratory Failure Receiving Long-term Oxygen Therapy', *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 59(14), pp. 1711–1720.
- Joosten, E., Lemiengre, J., Nelis, T., Verbeke, G. & Milisen, K. (2006) 'Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population?', *Gerontology*, 52(6), pp. 382–385.

- Jubran, A. (1999) 'Pulse oximetry', *Critical Care (London, England)*, 3(2), pp. R11–R17.
- Kaiser, L., Paschold, B.-S., Wachtendorf, L.J., Ahrens, E., Tenge, T., Redaelli, S., Hentges, M., Sahli, S.D., Chen, G., Novack, V., Eikermann, M., Ma, H. & Schaefer, M.S. (2025) 'Dose-dependent relationship between intra-operative ketamine administration and postoperative delirium: a retrospective cohort study', *Anaesthesia*, 80(11), p. 1360–1369.
- Kamei, A., Ozaki, T. & Takashima, S. (1994) 'Monitoring of the intracranial hemodynamics and oxygenation during and after hyperventilation in newborn rabbits with near-infrared spectroscopy', *Pediatric Research*, 35(3), pp. 334–338.
- Kapur, V.K., Wilsdon, A.G., Au, D., Avdalovic, M., Enright, P., Fan, V.S., Hansel, N.N., Heckbert, S.R., Jiang, R., Krishnan, J.A., Mukamal, K., Yende, S. & Barr, R.G. (2013) 'Obesity is associated with a lower resting oxygen saturation in the ambulatory elderly: results from the cardiovascular health study', *Respiratory Care*, 58(5), pp. 831–837.
- Kety, S.S. & Schmidt, C.F. (1946) 'THE EFFECTS OF ACTIVE AND PASSIVE HYPERVENTILATION ON CEREBRAL BLOOD FLOW, CEREBRAL OXYGEN CONSUMPTION, CARDIAC OUTPUT, AND BLOOD PRESSURE OF NORMAL YOUNG MEN', *The Journal of Clinical Investigation*, 25(1), pp. 107–119.
- Kim, J., Shim, J.-K., Song, J.W., Kim, E.-K. & Kwak, Y.L. (2016) 'Postoperative Cognitive Dysfunction and the Change of Regional Cerebral Oxygen Saturation in Elderly Patients Undergoing Spinal Surgery', *Anesthesia and Analgesia*, 123(2), pp. 436–444.
- Kim, J.H., Hua, M., Whittington, R.A., Lee, J., Liu, C., Ta, C.N., Marcantonio, E.R., Goldberg, T.E. & Weng, C. (2022) 'A machine learning approach to identifying delirium from electronic health records', *JAMIA open*, 5(2), p. ooac042.
- Knight, J., Hill, A., Melnyk, V., Doney, L., D'Cunha, J., Kenkre, T., Subramaniam, K. & Howard-Quijano, K. (2022) 'Intraoperative Hypoxia Independently Associated With the Development of Acute Kidney Injury Following Bilateral Orthotopic Lung Transplantation', *Transplantation*, 106(4), pp. 879–886.
- Koch, K.U., Mikkelsen, I.K., Espelund, U.S., Angleys, H., Tietze, A., Oettingen, G.V., Juul, N., Østergaard, L. & Rasmussen, M. (2021) 'Cerebral Macro- and Microcirculation during Ephedrine versus Phenylephrine Treatment in Anesthetized Brain Tumor Patients: A Randomized Clinical Trial Using Magnetic Resonance Imaging', *Anesthesiology*, 135(5), pp. 788–803.
- Kontos, H.A., Raper, A.J. & Patterson, J.L. (1977) 'Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels', *Stroke*, 8(3), pp. 358–360.
- Kumar, A., Bakhla, A.K., Gupta, S., Raju, B.M.S.V.K. & Prasad, A. (2015) 'Etiologic and Cognitive Differences in Hyperactive and Hypoactive Delirium', *The primary care companion for CNS disorders*, 17(6), pp. 10.4088/PCC.15br01810.
- Laffey, J.G. & Kavanagh, B.P. (2002) 'Hypocapnia', *The New England Journal of Medicine*, 347(1), pp. 43–53.
- Lassen, N.A. (1959) 'Cerebral blood flow and oxygen consumption in man', *Physiological Reviews*, 39(2), pp. 183–238.
- Lee, H., Ju, J.-W., Oh, S.-Y., Kim, J., Jung, C.W. & Ryu, H.G. (2018) 'Impact of timing and duration of postoperative delirium: a retrospective observational study', *Surgery*, pp. S0039-6060(18)30035–7.
- Lee, S.J., Jung, S.H., Lee, S.-U., Lim, J.-Y., Yoon, K.-S. & Lee, S.Y. (2020) 'Postoperative delirium after hip surgery is a potential risk factor for incident dementia: A

- systematic review and meta-analysis of prospective studies', *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 87, p. 103977.
- Leslie, D.L. & Inouye, S.K. (2011) 'The importance of delirium: economic and societal costs', *Journal of the American Geriatrics Society*, 59 Suppl 2, pp. S241-243.
- Leslie, D.L., Marcantonio, E.R., Zhang, Y., Leo-Summers, L. & Inouye, S.K. (2008) 'One-year health care costs associated with delirium in the elderly population', *Archives of Internal Medicine*, 168(1), pp. 27–32.
- Li, J., Fan, Y., Luo, R., Yin, N., Wang, Y., Jing, J. & Zhang, J. (2024) 'The Impact of Non-Pharmacological Sleep Interventions on Delirium Prevention and Sleep Improvement in Postoperative ICU Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis', *Intensive & Critical Care Nursing*, 87, p. 103925.
- Lieberman, P., Protopapas, A. & Kanki, B.G. (1995) 'Speech production and cognitive deficits on Mt. Everest', *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 66(9), pp. 857–864.
- van Lieshout, C., Schuit, E., Hermes, C., Kerrigan, M. & Frederix, G.W.J. (2022) 'Hospitalisation costs and health related quality of life in delirious patients: a scoping review', *Zeitschrift Fur Evidenz, Fortbildung Und Qualitat Im Gesundheitswesen*, 169, pp. 28–38.
- Lin, Y., Chen, Q., Zhang, H., Chen, L.-W., Peng, Y., Huang, X., Chen, Y., Li, S. & Lin, L. (2020) 'Risk factors for postoperative delirium in patients with triple-branched stent graft implantation', *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 15(1), p. 171.
- Liu, X.-H., Zhang, Q.-F., Liu, Y., Lu, Q.-W., Wu, J.-H., Gao, X.-H. & Chen, Z.-Y. (2023) 'Risk factors associated with postoperative delirium in elderly patients undergoing hip surgery', *Frontiers in Psychiatry*, 14, p. 1288117.
- Lozano-Vicario, L., García-Hermoso, A., Cedeno-Veloz, B.A., Fernández-Irigoyen, J., Santamaría, E., Romero-Ortuno, R., Zambom-Ferraresi, F., Sáez de Asteasu, M.L., Muñoz-Vázquez, Á.J., Izquierdo, M. & Martínez-Velilla, N. (2023) 'Biomarkers of delirium risk in older adults: a systematic review and meta-analysis', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, p. 1174644.
- Lütz, A., Heymann, A., Radtke, F.M. & Spies, C.D. (2010) 'If delirium is not monitored it will often be not detected', *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*, 45(2), pp. 106–111.
- Lv, H., Xiong, C., Wu, B., Lan, Z., Xu, D., Duan, D., Huang, X., Guo, J. & Yu, S. (2023) 'Effects of targeted mild hypercapnia versus normocapnia on cerebral oxygen saturation in patients undergoing laparoscopic hepatectomy under low central venous pressure: a prospective, randomized controlled study', *BMC anesthesiology*, 23(1), p. 257.
- Lynch, E.P., Lazor, M.A., Gellis, J.E., Orav, J., Goldman, L. & Marcantonio, E.R. (1998) 'The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium', *Anesthesia and Analgesia*, 86(4), pp. 781–785.
- Ma, H., Ahrens, E., Wachtendorf, L.J., Suleiman, A., Shay, D., Munoz-Acuna, R., Tartler, T.M., Teja, B., Wagner, S., Subramaniam, B., Rhee, J. & Schaefer, M.S. (2024) 'Intraoperative Use of Phenylephrine versus Ephedrine and Postoperative Delirium: A Multicenter Retrospective Cohort Study', *Anesthesiology*, 140(4), pp. 657–667.
- Madahar, P. & Beitler, J.R. (2020) 'Emerging concepts in ventilation-induced lung injury', *F1000Research*, 9, p. F1000 Faculty Rev-222.
- Maheshwari, K., Ahuja, S., Khanna, A.K., Mao, G., Perez-Protto, S., Farag, E., Turan, A., Kurz, A. & Sessler, D.I. (2020) 'Association Between Perioperative Hypotension

- and Delirium in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis', *Anesthesia and Analgesia*, 130(3), pp. 636–643.
- Marcantonio, E.R., Juarez, G., Goldman, L., Mangione, C.M., Ludwig, L.E., Lind, L., Katz, N., Cook, E.F., Orav, E.J. & Lee, T.H. (1994) 'The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications', *JAMA*, 272(19), pp. 1518–1522.
- Marion, D.W., Puccio, A., Wisniewski, S.R., Kochanek, P., Dixon, C.E., Bullian, L. & Carlier, P. (2002) 'Effect of hyperventilation on extracellular concentrations of glutamate, lactate, pyruvate, and local cerebral blood flow in patients with severe traumatic brain injury', *Critical Care Medicine*, 30(12), pp. 2619–2625.
- van der Mast, R.C. & Fekkes, D. (2000) 'Serotonin and amino acids: partners in delirium pathophysiology?', *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, 5(2), pp. 125–131.
- McSwain, S.D., Hamel, D.S., Smith, P.B., Gentile, M.A., Srinivasan, S., Meliones, J.N. & Cheifetz, I.M. (2010) 'End-tidal and arterial carbon dioxide measurements correlate across all levels of physiologic dead space', *Respiratory Care*, 55(3), pp. 288–293.
- Meng, L. & Gelb, A.W. (2015) 'Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide', *Anesthesiology*, 122(1), pp. 196–205.
- Moskowitz, E.E., Overbey, D.M., Jones, T.S., Jones, E.L., Arcomano, T.R., Moore, J.T. & Robinson, T.N. (2017) 'Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality', *American Journal of Surgery*, 214(6), pp. 1036–1038.
- Muizelaar, J.P., Marmarou, A., Ward, J.D., Kontos, H.A., Choi, S.C., Becker, D.P., Gruemer, H. & Young, H.F. (1991) 'Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial', *Journal of Neurosurgery*, 75(5), pp. 731–739.
- Mutch, W.A.C., El-Gabalawy, R., Girling, L., Kilborn, K. & Jacobsohn, E. (2018) 'End-Tidal Hypocapnia Under Anesthesia Predicts Postoperative Delirium', *Frontiers in Neurology*, 9, p. 678.
- Nasa, P., van Meenen, D.M.P., Paulus, F., de Abreu, M.G., Bossers, S.M., Schober, P., Schultz, M.J., Neto, A.S., Hemmes, S.N.T., LAS VEGAS-investigators, PROVE Network, ESAIC CTN, & LAS VEGAS collaborators (2024) 'Associations of intraoperative end-tidal CO₂ levels with postoperative outcome-secondary analysis of a worldwide observational study', *Journal of Clinical Anesthesia*, 101, p. 111728.
- Neufeld, K.J., Leoutsakos, J.-M.S., Sieber, F.E., Wanamaker, B.L., Gibson Chambers, J.J., Rao, V., Schretlen, D.J. & Needham, D.M. (2013) 'Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly', *Anesthesia and Analgesia*, 117(2), pp. 471–478.
- Ogoh, S., Nakahara, H., Ainslie, P.N. & Miyamoto, T. (2010) 'The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia', *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 108(3), pp. 538–543.
- Ogoh, S., Sato, K., Fisher, J.P., Seifert, T., Overgaard, M. & Secher, N.H. (2011) 'The effect of phenylephrine on arterial and venous cerebral blood flow in healthy subjects', *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 31(6), pp. 445–451.
- O'Hanlon, S., O'Regan, N., MacLulich, A.M.J., Cullen, W., Dunne, C., Exton, C. & Meagher, D. (2014) 'Improving delirium care through early intervention: from bench to bedside to boardroom', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85(2), pp. 207–213.
- O'Keeffe, S.T. & Lavan, J.N. (1999) 'Clinical significance of delirium subtypes in older people', *Age and Ageing*, 28(2), pp. 115–119.
- Olotu, C., Ascone, L., Wiede, J., Manthey, J., Kuehn, S., Scherwath, A. & Kiefmann, R. (2022) 'The effect of delirium preventive measures on the occurrence of

- postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing cardiovascular surgery. The DelPOCD randomised controlled trial', *Journal of Clinical Anesthesia*, 78, p. 110686.
- O'Neal, J.B., Billings, F.T., Liu, X., Shotwell, M.S., Liang, Y., Shah, A.S., Ehrenfeld, J.M., Wanderer, J.P. & Shaw, A.D. (2017) 'Risk factors for delirium after cardiac surgery: a historical cohort study outlining the influence of cardiopulmonary bypass', *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthesie*, 64(11), pp. 1129–1137.
- Ormseth, C.H., LaHue, S.C., Oldham, M.A., Josephson, S.A., Whitaker, E. & Douglas, V.C. (2023) 'Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium: A Systematic Review', *JAMA network open*, 6(1), p. e2249950.
- Ortega, R., Connor, C., Kim, S., Djang, R. & Patel, K. (2012) 'Monitoring ventilation with capnography', *The New England Journal of Medicine*, 367(19), p. e27.
- Pang, H., Kumar, S., Ely, E.W., Gezalian, M.M. & Lahiri, S. (2022) 'Acute kidney injury-associated delirium: a review of clinical and pathophysiological mechanisms', *Critical Care (London, England)*, 26(1), p. 258.
- Pasqui, E., de Donato, G., Brancaccio, B., Casilli, G., Ferrante, G., Cappelli, A. & Palasciano, G. (2022) 'The Predictive Role of Inflammatory Biochemical Markers in Post-Operative Delirium After Vascular Surgery Procedures', *Vascular Health and Risk Management*, 18, pp. 747–756.
- Paulson, O.B., Waldemar, G., Schmidt, J.F. & Strandgaard, S. (1989) 'Cerebral circulation under normal and pathologic conditions', *The American Journal of Cardiology*, 63(6), pp. 2C–5C.
- Petersson, J. & Glenny, R.W. (2014) 'Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung', *The European Respiratory Journal*, 44(4), pp. 1023–1041.
- Proietti, M. & Cesari, M. (2020) 'Frailty: What Is It?', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1216, pp. 1–7.
- Puelle, M.R., Kosar, C.M., Xu, G., Schmitt, E., Jones, R.N., Marcantonio, E.R., Cooper, Z., Inouye, S.K. & Saczynski, J.S. (2015) 'The Language of Delirium: Keywords for Identifying Delirium from Medical Records', *Journal of Gerontological Nursing*, 41(8), pp. 34–42.
- Ravi, B., Pincus, D., Choi, S., Jenkinson, R., Wasserstein, D.N. & Redelmeier, D.A. (2019) 'Association of Duration of Surgery With Postoperative Delirium Among Patients Receiving Hip Fracture Repair', *JAMA network open*, 2(2), p. e190111.
- Reivich, M. (1964) 'ARTERIAL PCO₂ AND CEREBRAL HEMODYNAMICS', *The American Journal of Physiology*, 206, pp. 25–35.
- Rolfe, D.F. & Brown, G.C. (1997) 'Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals', *Physiological Reviews*, 77(3), pp. 731–758.
- Saghaei, M., Matin, G. & Golparvar, M. (2014) 'Effects of intra-operative end-tidal carbon dioxide levels on the rates of post-operative complications in adults undergoing general anesthesia for percutaneous nephrolithotomy: A clinical trial', *Advanced Biomedical Research*, 3, p. 84.
- Schoen, J., Meyerrose, J., Paarmann, H., Heringlake, M., Hueppe, M. & Berger, K.-U. (2011) 'Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial', *Critical Care (London, England)*, 15(5), p. R218.
- Sepulveda, E., Franco, J.G., Trzepacz, P.T., Gaviria, A.M., Meagher, D.J., Palma, J., Viñuelas, E., Grau, I., Vilella, E. & de Pablo, J. (2016) 'Delirium diagnosis defined

- by cluster analysis of symptoms versus diagnosis by DSM and ICD criteria: diagnostic accuracy study', *BMC psychiatry*, 16, p. 167.
- Serpa Neto, A., Young, M., Chan, J.W., Holmes, N.E., Kishore, K., Pandey, D., Jahanabadi, H., Casamento, A. & Bellomo, R. (2025) 'Association of low-dose ketamine with hallucinations in critically ill patients: a target trial emulation', *Intensive Care Medicine*, 51(6), pp. 1011–1021.
- Sharma, S.K., Maharjan, D.K., Thapa, P.B., Adhikari, S.B., Byenjanekar, B., Khadka, S. & Gurung, R. (2009) 'The role of sedation and pulse oximetry during upper gastrointestinal endoscopy', *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, 48(174), pp. 92–98.
- Silva, P.L. & Rocco, P.R.M. (2018) 'The basics of respiratory mechanics: ventilator-derived parameters', *Annals of Translational Medicine*, 6(19), p. 376.
- Spronk, P.E., Riekerk, B., Hofhuis, J. & Rommes, J.H. (2009) 'Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care', *Intensive Care Medicine*, 35(7), pp. 1276–1280.
- Tartler, T.M., Ahrens, E., Munoz-Acuna, R., Azizi, B.A., Chen, G., Suleiman, A., Wachtendorf, L.J., Costa, E.L.V., Talmor, D.S., Amato, M.B.P., Baedorf-Kassis, E.N. & Schaefer, M.S. (2024) 'High Mechanical Power and Driving Pressures are Associated With Postoperative Respiratory Failure Independent From Patients' Respiratory System Mechanics', *Critical Care Medicine*, 52(1), pp. 68–79.
- Tartler, T.M., Wachtendorf, L.J., Suleiman, A., Blank, M., Ahrens, E., Linhardt, F.C., Althoff, F.C., Chen, G., Santer, P., Nagrebetsky, A., Eikermann, M. & Schaefer, M.S. (2023) 'The association of intraoperative low driving pressure ventilation and nonhome discharge: a historical cohort study', *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthesie*, 70(3), pp. 359–373.
- Teng, P., Liu, H., Xu, D., Feng, X., Liu, M. & Wang, Q. (2024) 'Effect of optimizing cerebral oxygen saturation on postoperative delirium in older patients undergoing one-lung ventilation for thoracoscopic surgery', *The Journal of International Medical Research*, 52(9), p. 3000605241274604.
- Ushio, M., Egi, M., Fujimoto, D., Obata, N. & Mizobuchi, S. (2022) 'Timing, Threshold, and Duration of Intraoperative Hypotension in Cardiac Surgery: Their Associations With Postoperative Delirium', *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 36(11), pp. 4062–4069.
- Van Mil, A.H.M., Spilt, A., Van Buchem, M.A., Bollen, E.L.E.M., Teppema, L., Westendorp, R.G.J. & Blauw, G.J. (2002) 'Nitric oxide mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans', *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 92(3), pp. 962–966.
- Vannucci, R.C., Brucklacher, R.M. & Vannucci, S.J. (1997) 'Effect of carbon dioxide on cerebral metabolism during hypoxia-ischemia in the immature rat', *Pediatric Research*, 42(1), pp. 24–29.
- van Velthuisen, E.L., Zwakhalen, S.M.G., Mulder, W.J., Verhey, F.R.J. & Kempen, G.I.J.M. (2018) 'Detection and management of hyperactive and hypoactive delirium in older patients during hospitalization: a retrospective cohort study evaluating daily practice', *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), pp. 1521–1529.
- Vu, E.L., Brown, C.H., Brady, K.M. & Hogue, C.W. (2024) 'Monitoring of cerebral blood flow autoregulation: physiologic basis, measurement, and clinical implications', *British Journal of Anaesthesia*, 132(6), pp. 1260–1273.
- Wachtendorf, L.J., Azimaraghi, O., Santer, P., Linhardt, F.C., Blank, M., Suleiman, A., Ahn, C., Low, Y.H., Teja, B., Kendale, S.M., Schaefer, M.S., Houle, T.T., Pollard, R.J.,

- Subramaniam, B., Eikermann, M. & Wongtangman, K. (2022) 'Association Between Intraoperative Arterial Hypotension and Postoperative Delirium After Noncardiac Surgery: A Retrospective Multicenter Cohort Study', *Anesthesia and Analgesia*, 134(4), pp. 822–833.
- Wagner, S., Ahrens, E., Wachtendorf, L.J., Suleiman, A., Tartler, T.M., Shay, D., Azimaraghi, O., Munoz-Acuna, R., Chen, G., Ma, H., Eikermann, M. & Schaefer, M.S. (2023) 'Association of Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Delirium in Procedures of Moderate-to-High Complexity: A Hospital-Registry Study', *Anesthesia and Analgesia*, 138(3), pp. 626–634.
- Wang, B., Mu, C., Tang, X., Wang, F., Zhang, G., Wang, J., Dong, R., Lin, X. & Bi, Y. (2022) 'The relationship between mild cognitive impairment and postoperative delirium undergoing total knee arthroplasty: The PNDABLE study', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, p. 959510.
- Wang, Y. & Payne, S.J. (2024) 'Static autoregulation in humans', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 44(11), pp. 1191–1207.
- Wax, D.B., Lin, H.-M., Hossain, S. & Porter, S.B. (2010) 'Intraoperative carbon dioxide management and outcomes', *European Journal of Anaesthesiology*, 27(9), pp. 819–823.
- Weckesser, M., Posse, S., Olthoff, U., Kemna, L., Dager, S. & Müller-Gärtner, H.W. (1999) 'Functional imaging of the visual cortex with bold-contrast MRI: hyperventilation decreases signal response', *Magnetic Resonance in Medicine*, 41(1), pp. 213–216.
- Wei, L.A., Fearing, M.A., Sternberg, E.J. & Inouye, S.K. (2008) 'The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage', *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(5), pp. 823–830.
- Weinreb, W., Johannsdottir, E., Karaman, M. & Füsgen, I. (2016) 'What does delirium cost? An economic evaluation of hyperactive delirium', *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 49(1), pp. 52–58.
- Weinstein, S.M., Poultides, L., Baaklini, L.R., Mörwald, E.E., Cozowicz, C., Saleh, J.N., Arrington, M.B., Poeran, J., Zubizarreta, N. & Memtsoudis, S.G. (2018) 'Postoperative delirium in total knee and hip arthroplasty patients: a study of perioperative modifiable risk factors', *British Journal of Anaesthesia*, 120(5), pp. 999–1008.
- White, M.F., Tanabe, S., Casey, C., Parker, M., Bo, A., Kunkel, D., Nair, V., Pearce, R.A., Lennertz, R., Prabhakaran, V., Lindroth, H. & Sanders, R.D. (2021) 'Relationships between preoperative cortical thickness, postoperative electroencephalogram slowing, and postoperative delirium', *British Journal of Anaesthesia*, 127(2), pp. 236–244.
- Willie, C.K., Macleod, D.B., Shaw, A.D., Smith, K.J., Tzeng, Y.C., Eves, N.D., Ikeda, K., Graham, J., Lewis, N.C., Day, T.A. & Ainslie, P.N. (2012) 'Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases', *The Journal of Physiology*, 590(14), pp. 3261–3275.
- Wilson, M.H. (2016) 'Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure', *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(8), pp. 1338–1350.
- World Health Organization (2016) *ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision*. Fifth edition. Vol. Volume 1. Geneva: World Health Organization.

- World Health Organization (2011) *Pulse oximetry training manual*. Geneva: World Health Organization.
- Xi, Y.-Z., Wei, X.-L., Xie, L., Jia, X.-Y., Li, Z.-P. & Zhou, Q.-H. (2024) 'Impact of Permissive Hypercapnia on Postoperative Early Plasma Neurofilament Light Chain in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Surgery: A Prospective, Randomized Controlled Trial', *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 20, pp. 749–759.
- Yan, E., Veitch, M., Saripella, A., Alhamdah, Y., Butris, N., Tang-Wai, D.F., Tartaglia, M.C., Nagappa, M., Englesakis, M., He, D. & Chung, F. (2023) 'Association between postoperative delirium and adverse outcomes in older surgical patients: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Clinical Anesthesia*, 90, p. 111221.
- Zhang, H., Lu, Y., Liu, M., Zou, Z., Wang, L., Xu, F.-Y. & Shi, X.-Y. (2013) 'Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials', *Critical Care (London, England)*, 17(2), p. R47.
- Zhao, Q., Wan, H., Pan, H. & Xu, Y. (2024) 'Postoperative cognitive dysfunction-current research progress', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 18, p. 1328790.

5 Publikationsverzeichnis der Autorin

- Ahrens, E., Caputo, G., Planinsic, R., Zanza, C. & Longhitano, Y. (2025) 'The role of venovenous bypass in liver transplant', *Current Opinion in Anaesthesiology*, 38(4), pp. 478–484.
- Ahrens, E., Ratajczak, N. & Schaefer, M.S. (2025) 'Acetaminophen 5-HT₃ Antagonist Interaction: Reply', *Anesthesiology*, 144(1), pp. 246–247. (als geteilte Erstautorenschaft)
- Ahrens, E., Schaefer, M.S. & Wachtendorf, L.J. (2025) 'Race, Ethnicity, and Antiemetic Management: Comment', *Anesthesiology*, 143(4), pp. 1134–1135.
- Ahrens, E., Tartler, T.M., Suleiman, A., Wachtendorf, L.J., Ma, H., Chen, G., Kendale, S.M., Kienbaum, P., Subramaniam, B., Wagner, S. & Schaefer, M.S. (2022) 'Dose-dependent relationship between intra-procedural hypoxaemia or hypocapnia and postoperative delirium in older patients', *British Journal of Anaesthesia*, pp. e298–e306.
- Ahrens, E., Wachtendorf, L.J., Chiarella, L.S., Ashrafian, S., Suleiman, A., Tartler, T.M., Azizi, B.A., Chen, G., Berger, A.A., Shay, D., Teja, B., Banner-Goodspeed, V., Ma, H., Eikermann, M., Hill, K.P. & Schaefer, M.S. (2023) 'Prevalence and association of non-medical cannabis use with post-procedural healthcare utilisation in patients undergoing surgery or interventional procedures: a retrospective cohort study', *EClinicalMedicine*, 57, p. 101831. (als geteilte Erstautorenschaft)
- Ahrens, E., Wachtendorf, L.J., Hill, K.P. & Schaefer, M.S. (2024) 'Considerations for Anesthesia in Older Adults with Cannabis Use', *Drugs & Aging*, 41(12), pp. 933–943.
- Ahrens, E., Wachtendorf, L.J., Shay, D., Tenge, T., Paschold, B.-S., Rudolph, M.I., Redaelli, S., Kaiser, L., Suleiman, A., Ma, H., Fassbender, P.J. & Schaefer, M.S. (2025) 'Association Between Neuromuscular Blockade and Its Reversal With Postoperative Delirium in Older Patients: A Hospital Registry Study', *Anesthesia and Analgesia*, 141(2), pp. 363–372. (als geteilte Erstautorenschaft)
- Ahrens, E., von Wedel, D., Redaelli, S., Tenge, T., Wachtendorf, L.J., Munoz-Acuna, R., Chen, G., Schaefer, M.S. & Shay, D. (2025) 'Comparison of established comorbidity scores using administrative data of patients undergoing surgery or interventional procedures in Massachusetts', *Journal of Clinical Epidemiology*, 185, p. 111869. (als geteilte Erstautorenschaft)
- Ashrafian, S., Ahrens, E., Wachtendorf, L.J., Munoz-Acuna, R., Shay, D., Suleiman, A., Redaelli, S., von Wedel, D., Chen, G., Wolff, G., Hill, K.P. & Schaefer, M.S. (2025) 'Association of cannabis use with major cardiovascular and cerebrovascular events after surgery or interventional procedures', *The American Journal on Addictions*, 34(5), pp. 517–527. (als geteilte Erstautorenschaft)
- Azimaraghi, O., Ahrens, E., Wongtangman, K., Witt, A.S., Rupp, S., Suleiman, A., Tartler, T.M., Wachtendorf, L.J., Fassbender, P., Choice, C., Houle, T.T., Eikermann, M. & Schaefer, M.S. (2023) 'Association of sugammadex reversal of neuromuscular block and postoperative length of stay in the ambulatory care facility: a multicentre hospital registry study', *British Journal of Anaesthesia*, 130(3), pp. 296–304. (als geteilte Erstautorenschaft)
- Azizi, B.A., Munoz-Acuna, R., Suleiman, A., Ahrens, E., Redaelli, S., Tartler, T.M., Chen, G., Jung, B., Talmor, D., Baedorf-Kassis, E.N. & Schaefer, M.S. (2023) 'Mechanical power and 30-day mortality in mechanically ventilated, critically ill patients with and without Coronavirus Disease-2019: a hospital registry study', *Journal of Intensive Care*, 11(1), p. 14.

- Beier, J., **Ahrens, E.**, Rufino, M., Patel, J., Azimaraghi, O., Kumar, V., Houle, T.T., Schaefer, M.S., Eikermann, M. & Wongtangman, K. (2023) 'The impact of residency training level on early postoperative desaturation: A retrospective multicenter cohort study', *Journal of Clinical Anesthesia*, 90, p. 111238. **(als geteilte Erstautorenschaft)**
- Blank, M., Robitaille, M.J., Wachtendorf, L.J., Linhardt, F.C., **Ahrens, E.**, Strom, J.B., Azimaraghi, O., Schaefer, M.S., Chu, L.M., Moon, J.-Y., Tarantino, N., Nair, S.R., Thalappilil, R., Tam, C.W., Leff, J., Di Biase, L. & Eikermann, M. (2023) 'Loss of Independent Living in Patients Undergoing Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: A Retrospective Cohort Study', *Anesthesia and Analgesia*, 137(3), pp. 618–628.
- Breitkopf, M., **Ahrens, E.**, Herrmann, M.L., Heinemann, S., Kuester, O., Ma, H., Walther, A., Thomas, C., Eschweiler, G.W., von Arnim, C.A.F. & Wagner, S. (2025) 'Preoperative hypoxic biomarkers and postoperative delirium in patients with obstructive sleep apnea', *Journal of Anesthesia*, 39(1), pp. 31–40.
- Kaiser, L., Paschold, B.-S., Wachtendorf, L.J., **Ahrens, E.**, Tenge, T., Redaelli, S., Hentges, M., Sahli, S.D., Chen, G., Novack, V., Eikermann, M., Ma, H. & Schaefer, M.S. (2025) 'Dose-dependent relationship between intra-operative ketamine administration and postoperative delirium: a retrospective cohort study', *Anaesthesia*, 80(11), pp. 1360–1369.
- La Via, L., **Ahrens, E.**, Voza, A., Tesauro, M., Zanza, C. & Longhitano, Y. (2025) 'Hepatopulmonary syndrome: pathophysiological mechanisms and clinical implications', *Current Opinion in Anaesthesiology*, 38(4), pp. 485–491.
- Ma, H., **Ahrens, E.**, Wachtendorf, L.J., Chen, G., Rhee, J. & Schaefer, M.S. (2024) 'Intraoperative Vasopressors and Delirium: Reply', *Anesthesiology*, 141(6), pp. 1211–1212.
- Ma, H., **Ahrens, E.**, Wachtendorf, L.J., Suleiman, A., Shay, D., Munoz-Acuna, R., Tartler, T.M., Teja, B., Wagner, S., Subramaniam, B., Rhee, J. & Schaefer, M.S. (2024) 'Intraoperative Use of Phenylephrine versus Ephedrine and Postoperative Delirium: A Multicenter Retrospective Cohort Study', *Anesthesiology*, 140(4), pp. 657–667. **(als geteilte Erstautorenschaft)**
- Munoz-Acuna, R., **Ahrens, E.**, Suleiman, A., Wachtendorf, L.J., Azizi, B.A., Redaelli, S., Tartler, T.M., Chen, G., Baedorf-Kassis, E.N., Schaefer, M.S. & Siddiqui, S. (2024) 'Impact of the COVID-19 pandemic on lung-protective ventilation practice in critically ill patients with respiratory failure: a retrospective cohort study from a New England healthcare network', *Critical Care (London, England)*, 28(1), p. 219.
- Munoz-Acuna, R., Tartler, T.M., Azizi, B.A., Suleiman, A., **Ahrens, E.**, Wachtendorf, L.J., Linhardt, F.C., Chen, G., Tung, P., Waks, J.W., Schaefer, M.S. & Sehgal, S. (2024) 'Recovery and safety with prolonged high-frequency jet ventilation for catheter ablation of atrial fibrillation: A hospital registry study from a New England healthcare network', *Journal of Clinical Anesthesia*, 93, p. 111324.
- Obeidat, S.S., Suleiman, A., **Ahrens, E.**, Needham, M.J., Stewart, C., Khany, M., Tartler, T.M., Zucco, L., Pandit, J.J., Schaefer, M.S. & Ramachandran, S.K. (2025) 'Real-World Evaluation of i-gel Introduction on Intraoperative Airway-Related Safety Events: A Retrospective Cohort Study From a New England Hospital Network', *Anesthesia and Analgesia*, 140(2), pp. 253–261.
- Ratajczak, N., **Ahrens, E.**, Wachtendorf, L.J. & Schaefer, M.S. (2025) 'Acetaminophen 5-HT₃ Antagonist Interaction: Reply', *Anesthesiology*, 142(5), pp. 952–954.

- Ratajczak, N., Munoz-Acuna, R., Redaelli, S., Suleiman, A., Seibold, E.-L., von Wedel, D., Shay, D., Ashrafian, S., Chen, G., Sundar, E., **Ahrens, E.**, Wachtendorf, L.J. & Schaefer, M.S. (2024) 'Increased Postoperative Opioid Consumption in the Presence of Coadministration of 5-Hydroxytryptamine Type 3 Antagonists with Acetaminophen: A Hospital Registry Study', *Anesthesiology*, 141(2), pp. 326–337.
- Rupp, S., **Ahrens, E.**, Rudolph, M.I., Azimaraghi, O., Schaefer, M.S., Fassbender, P., Himes, C.P., Anand, P., Mirhaji, P., Smith, R., Freda, J., Eikermann, M. & Wongtangman, K. (2023) 'Development and validation of an instrument to predict prolonged length of stay in the postanesthesia care unit following ambulatory surgery', *Canadian Journal of Anaesthesia, Journal Canadien D'anesthesie*, 70(12), pp. 1939–1949. (als geteilte Erstautorenschaft)
- Schaefer, M.S., **Ahrens, E.** & Butler, T. (2023) 'Hyperventilation Before Apneic Oxygenation During Pulmonary Vein Isolation May Be Unnecessary and Potentially Harmful', *JACC. Clinical electrophysiology*, 9(6), p. 871.
- Suleiman, Aiman, Azizi, B.A., Munoz-Acuna, R., **Ahrens, E.**, Tartler, T.M., Wachtendorf, L.J., Linhardt, F.C., Santer, P., Chen, G., Wilson, J.L., Gangadharan, S.P. & Schaefer, M.S. (2023) 'Intensity of one-lung ventilation and postoperative respiratory failure: A hospital registry study', *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 42(5), p. 101250.
- Suleiman, A., Munoz-Acuna, R., Azimaraghi, O., Houle, T.T., Chen, G., Rupp, S., Witt, A.S., Azizi, B.A., **Ahrens, E.**, Shay, D., Wongtangman, K., Wachtendorf, L.J., Tartler, T.M., Eikermann, M. & Schaefer, M.S. (2023) 'The effects of sugammadex vs. neostigmine on postoperative respiratory complications and advanced healthcare utilisation: a multicentre retrospective cohort study', *Anaesthesia*, 78(3), pp. 294–302.
- Suleiman, A., Munoz-Acuna, R., Redaelli, S., **Ahrens, E.**, Tartler, T.M., Ashrafian, S., Hashish, M.M., Santarisi, A., Chen, G., Riedel, S., Talmor, D., Baedorf Kassis, E.N., Schaefer, M.S. & Goodspeed, V. (2024) 'Previous Coronavirus Disease-2019 Infection and Lung Mechanics in Surgical Patients: A Hospital Registry Study', *Anesthesia and Analgesia*, 139(5), pp. 997–1005.
- Tartler, T.M., **Ahrens, E.**, Munoz-Acuna, R., Azizi, B.A., Chen, G., Suleiman, A., Wachtendorf, L.J., Costa, E.L.V., Talmor, D.S., Amato, M.B.P., Baedorf-Kassis, E.N. & Schaefer, M.S. (2024) 'High Mechanical Power and Driving Pressures are Associated With Postoperative Respiratory Failure Independent From Patients' Respiratory System Mechanics', *Critical Care Medicine*, 52(1), pp. 68–79.
- Tartler, T.M., Wachtendorf, L.J., Suleiman, A., Blank, M., **Ahrens, E.**, Linhardt, F.C., Althoff, F.C., Chen, G., Santer, P., Nagrebetsky, A., Eikermann, M. & Schaefer, M.S. (2023) 'The association of intraoperative low driving pressure ventilation and nonhome discharge: a historical cohort study', *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthesie*, 70(3), pp. 359–373.
- Tenge, T., Hadler, R., Mahal, E., **Ahrens, E.**, Wachtendorf, L.J., Redaelli, S., Riesemann, S., Paschold, B.-S., Chen, G., Khan, S., Schwartz, J., Schallenburger, M., Allain, R.M., Lee, K., Neukirchen, M. & Schaefer, M.S. (2025) 'Development and validation of a prediction score for early identification of palliative care needs for patients in the intensive care unit: a multicentre retrospective cohort study', *EClinicalMedicine*, 89, p. 103519.
- Tenge, T., Roth, S., **Ahrens, E.**, Wachtendorf, L.J., Paschold, B.-S., Chen, G., M'Pembele, R., Kindgen-Milles, D., Katsiampoura, A., Kienbaum, P., Buse, G.L. & Schaefer, M.S. (2025) 'Preoperative SGLT-2 inhibitor use and risk of adverse postoperative

- events: a single-centre retrospective observational study', *British Journal of Anaesthesia*, 134(4), pp. 1214–1217.
- Wachtendorf, L.J., **Ahrens, E.**, Suleiman, A. & Schaefer, M.S. (2023) 'Monitoring depth of neuromuscular blockade and adequacy of reversal: Clinical and pharmacoeconomic implications', *Current Anesthesiology Reports*, doi: 10.1007/s40140-023-00581-1.
- Wachtendorf, L.J., **Ahrens, E.**, Suleiman, A., von Wedel, D., Tartler, T.M., Rudolph, M.I., Redaelli, S., Santer, P., Munoz-Acuna, R., Santarisi, A., Calderon, H.N., Kiyatkin, M.E., Novack, L., Talmor, D., Eikermann, M. & Schaefer, M.S. (2024) 'The association between intraoperative low driving pressure ventilation and perioperative healthcare-associated costs: A retrospective multicenter cohort study', *Journal of Clinical Anesthesia*, 98, p. 111567. (**als geteilte Erstautorenschaft**)
- Wachtendorf, L.J., Kaiser, L., **Ahrens, E.**, Tenge, T., Rieseemann, S., Xu, X., Shay, D., von Wedel, D., Paschold, B.-S., Chen, G., Kiziltug, H., Ramachandran, S.K., Fassbender, P.J., Kienbaum, P., Eikermann, M. & Schaefer M.S. (2025) 'Changes in intraoperative rocuronium dosing following the introduction of sugammadex and association with postoperative respiratory complications: A retrospective cohort study', *Anesthesiology*, Online ahead of print.
- Wachtendorf, L.J., Tartler, T.M., **Ahrens, E.**, Witt, A.S., Azimaraghi, O., Fassbender, P., Suleiman, A., Linhardt, F.C., Blank, M., Nabel, S.Y., Chao, J.Y., Goriacko, P., Mirhaji, P., Houle, T.T., Schaefer, M.S. & Eikermann, M. (2023) 'Comparison of the effects of sugammadex versus neostigmine for reversal of neuromuscular block on hospital costs of care', *British Journal of Anaesthesia*, 130(2), pp. 133–141.
- Wagner, S., **Ahrens, E.**, Wachtendorf, L.J., Suleiman, A., Tartler, T.M., Shay, D., Azimaraghi, O., Munoz-Acuna, R., Chen, G., Ma, H., Eikermann, M. & Schaefer, M.S. (2023) 'Association of Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Delirium in Procedures of Moderate-to-High Complexity: A Hospital-Registry Study', *Anesthesia & Analgesia*, 138(3), pp. 626–634.
- Wagner, S., Breitkopf, M., **Ahrens, E.**, Ma, H., Kuester, O., Thomas, C., von Arnim, C.A.F. & Walther, A. (2023) 'Cognitive function in older patients and their stress challenge using different anesthesia regimes: a single center observational study', *BMC Anesthesiology*, 23(1), p. 6.
- von Wedel, D., Redaelli, S., Wachtendorf, L.J., **Ahrens, E.**, Rudolph, M.I., Shay, D., Chiarella, L.S., Suleiman, A., Munoz-Acuna, R., Ashrafian, S., Seibold, E.-L., Woloszynek, S., Chen, G., Talmor, D., Banner-Goodspeed, V., Eikermann, M., Oriol, N.E. & Schaefer, M.S. (2024) 'Association of anaesthesia provider sex with perioperative complications: a two-centre retrospective cohort study', *British Journal of Anaesthesia*, 133(3), pp. 628–636.

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater und Mentor Herrn Privatdozent Dr. med. Maximilian S. Schaefer für seine exzellente wissenschaftlich-methodologische und zwischenmenschliche Unterstützung während der gesamten Dauer des Promotionsvorhabens und darüber hinaus. Das von ihm betreute Forschungslabor bot zu jedem Zeitpunkt ein herausragendes Arbeitsumfeld und ideale Rahmenbedingungen für klinische Forschung, welche Grundlage für diese Dissertation und meine weitere wissenschaftliche Arbeit waren. Die Zusammenarbeit mit Herrn Privatdozent Dr. med. Maximilian S. Schaefer hat meine klinisch-wissenschaftlichen Fertigkeiten nachhaltig geprägt und einen großen Teil zu meiner professionellen und persönlichen Entwicklung beigetragen, wofür ich tiefste Dankbarkeit empfinde.

Mein Dank für die großartige Zusammenarbeit gilt den auch Koautoren der dieser Dissertation zugrundeliegenden Publikation, Tim M. Tartler, Dr. Aiman Suleiman, Dr. med. Luca J. Wachtendorf, Dr. Haobo Ma, Dr. Guanqing Chen, Dr. Samir M. Kendale, Prof. Dr. med. Peter Kienbaum, Dr. Balachundhar Subramaniam, und Dr. med. Sören Wagner. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle bedanken, welcher mir im Rahmen dieser Arbeit als Ko-Betreuer unterstützend zur Verfügung stand. Ich danke außerdem allen Koautoren und Kollaboratoren der weiteren, aus meiner Arbeit hervorgegangenen Publikationen sowie allen Beteiligten des Center for Anesthesia Research Excellence, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine des Beth Israel Deaconess Medical Center, insbesondere Prof. Daniel Talmor, Valerie Banner-Goodspeed, Dr. Elias Baedorf-Kassis und Dr. Alexander Shtifman.

Zutiefst empfundene Dankbarkeit und Respekt gelten allen Patienten, die ihre Daten im Rahmen ihrer Behandlung am Beth Israel Deaconess Medical Center für die klinische Forschung zur Verfügung stellen. Sie handeln im Dienst der Allgemeinheit und motivieren mich jeden Tag, die Prävention und Behandlung ihrer Erkrankungen zu verbessern.

Zuletzt möchte ich mich bei der Studienstiftung des deutschen Volkes bedanken, die mir die Kontaktaufnahme zu Herrn Privatdozent Dr. med. Maximilian S. Schaefer ermöglichte und meinen Auslandsaufenthalt in den Vereinigten Staaten von Amerika vollumfänglich unterstützte. Die finanzielle und ideelle Förderung der Studienstiftung des deutschen Volkes war der Grundstein meines bisherigen akademischen Werdeganges.

Ein Dank jenseits aller Worte gilt meinen Eltern.