

Aus dem Institut/der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss von Dauer und Schweregrad eines postoperativen
Deliriums auf die Mortalität betroffener Patienten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Moa Elisabet Wåström

aus Sundsvall/ Schweden

Datum der Promotion: 30.05.15

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abstract	5
Background and aims of this study	5
Methods	5
Results	5
Conclusions.....	6
Zusammenfassung	7
Hintergrund und Fragestellung.....	7
Methoden	7
Ergebnisse	7
Schlussfolgerung.....	8
1 Einleitung	9
1.1 Definition eines Delirs	9
1.2 Einteilung eines Delirs	9
1.3 Das klinische Bild.....	10
1.4 Bedeutung eines Delirs.....	10
1.5 Epidemiologie	11
1.6 Pathophysiologie	12
1.6.1 <i>Die Hypothese der Neurotransmitter</i>	12
1.6.2 <i>Die Hypothese der Entzündungsprozesse</i>	12
1.6.3 <i>Die Hypothese des chronischen Stresses</i>	13
1.6.4 <i>Zusammenfassung</i>	14
1.7 Risikofaktoren eines Delirs	14
1.8 Diagnosestellung und Schwierigkeiten der Diagnosestellung	16
1.9 Prävention, Therapie und Managementkonzepte des Delirs.....	17
2 Stand der Forschung und Fragestellung	21
3 Patienten und Methoden	23
3.1 Settings.....	23
3.2 Studiendesign	23
3.3 Studienpopulation	24
3.3.1 <i>Einschlusskriterien</i>	24
3.3.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	24
3.4 Basisdaten	24
3.5 Einordnung des Delirs	25
3.5.1 <i>Nu-DESC</i>	25
3.6 Einteilung des Schweregrades des Delirs	26
3.7 Delirdauer und Anzahl der Episoden	26
3.8 Überlebenszeitanalyse	27
3.9 Statistische Analysen.....	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Basischarakteristika der Gesamtpopulation	30
4.2 Basischarakteristika der verschiedenen Schweregradgruppen.....	32
4.3 Verlauf eines Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades	33
4.3.1 <i>Dauer eines Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades</i>	33
4.3.2 <i>Anzahl der Delirepisoden in Abhängigkeit des Schweregrades</i>	35
4.4 Delirdauer und Mortalität	37
4.5 Episodenanzahl und Mortalität	39
4.6 Schweregrad und Mortalität.....	41
4.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Schweregrades eines Delirs.....	43

4.7.1 Einfluss anderer Risikofaktoren auf die Überlebenszeit.....	45
5 Diskussion.....	46
5.1 Charakteristika eines Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades.....	46
5.2 Delirdauer und Mortalität	47
5.3 Episodenanzahl und Mortalität	48
5.4 Schweregrad und Mortalität.....	48
5.5 Outcome	50
5.6 Relevanz für die klinische Praxis	51
5.7 Testgüte des verwendeten NuDESC-Tests.....	52
5.8 Methodenkritik	52
5.8.1 Die Bias-Problematik.....	52
5.8.2 Die Confounder-Problematik	54
5.8.3 Zufall.....	54
6 Referenzen	55
7 Abbildungsverzeichnis	68
8 Tabellenverzeichnis.....	69
9 Erklärung an Eides Statt	71
10 Lebenslauf.....	72
11 Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACh	Acetylcholin
Achir	Allgemeinchirurgie
AMG-Studie	Arzneimittelgesetz
APA	American Psychiatric Association
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
AWR	Aufwachraum
B	Regressionskoeffizient
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BIS™-Monitoring	Bispectral Index Monitoring
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CCM	Campus Charité Mitte
CI	Konfidenzintervall
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CVK	Campus Virchow Klinikum
D	Delirant
DRS-R-98	Delirium Rating Scale Revised 98
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
D2-Rezeptoren	Dopamin 2-Rezeptoren
etc.	et cetera
Exp(B)	Hazardwert
Gchir	Gefäßchirurgie
HIV	human immunodeficiency virus, Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrindenachse
HR	Hazard-Ratio/ Hazardwert
ICD-10	International Classification of Diseases
IL	Interleukin
ITS	Intensivstation
MMSE	Mini mental state examination
n	number = Patientenzahl
ND	Nicht delirant
NHS	National Institute for Health and Clinical Excellence
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
O ₂	Sauerstoff
P	Punkte
poL	Postoperative Liegedauer
SD	Schwer delirant
SF	Standardfehler
sog.	so genannte
sig.	Signifikanz
SS	Subsyndromal
Tab.	Tabelle

TF	exakter Test nach Fisher
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
u.a.	unter anderem
Uchir	Unfallchirurgie
usw.	und so weiter
vs.	versus
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
%	Prozentzahl

Abstract

Background and aims of this study

Postoperative delirium is accompanied by a higher mortality among the patients. In order to improve the prevention and therapy of postoperative delirium, it is essential to gain more knowledge about the course of delirium. In this thesis I tried to characterize the course of delirium and used what we chose to call characteristics of devolution to describe how delirium progresses depending on its severity. In addition I looked at the effect of each characteristic of devolution on the mortality of delirious patients.

Methods

In this study patients who underwent elective surgery were screened for postoperative delirium 60 min after surgery and thereafter twice daily for the first seven postoperative days (or longer if the delirium endured). The patients were divided into groups and analysed, depending on severity, length and number of experienced episodes of delirium.

Results

1135 patients were screened for delirium. Our findings suggest significant to highly significant differences over the severity groups in terms of length and number of episodes of delirium (Tab. 7-9, Tab. 11-13).

The mortality rate over all groups and between the first two delirium length groups was significantly different (0 days vs. 0,5 to 1 day, $p=0,03$), while the difference between the remaining groups was not (0,5 to 1 day vs. 1,5 to 4 days, $p=0,15$; 1,5 to 4 days vs. $\geq 4,5$ days, $p=1,782$, Fig. 6, Tab. 13).

The mortality rate over and between the different delirium episode groups was significantly different (over the groups $p<0,001$, Fig. 16; no episodes vs. one episode, $p=0,008$; one episode vs. two or more episodes, $p=0,032$, Tab. 15, Fig.7).

The difference in mortality rate over all severity groups and between the last two groups was significant (D vs. SD, $p=0,006$), while the mortality rate between the rest

of the groups did not differ significantly (ND vs. SS, $p=0,09$; SS vs. D, $p=0,58$, Fig. 8, Tab. 17).

Conclusions

Our findings suggest that length and number of delirium episodes significantly increase as a function of delirium severity. Furthermore all characteristics of devolution seem to increase the mortality in affected patients. Consequently, the severity scores seem to provide important information in an early stage of delirium (since the number of episodes and the length of delirium are only post-hoc measures).

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Das postoperative Delir ist eine der häufigsten Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen und geht mit erhöhter Morbidität und Mortalität der Betroffenen einher. Um die Prävention und der Therapieplanung von Delirien zu optimieren ist es essentiell, den Verlauf eines Delirs in Anhängigkeit des Schweregrades sowie die Auswirkung der sog. Verlaufscharakteristika auf die Mortalität zu kennen. Ziel dieser Doktorarbeit war es, diese Zusammenhänge zu beschreiben.

Methoden

In der Studie wurden Patienten 60 Minuten nach Operationsende, sowie zwei mal täglich in den sieben darauffolgenden Tagen (oder bei Delir noch länger) im AWR, auf ITS oder auf peripherer Station auf Delir mittels des NuDESC-Tests geprüft. Die Patienten wurden dann anhand von Schweregrad, Dauer und Anzahl der Episoden ihres Delirs in Gruppen eingeteilt und analysiert.

Ergebnisse

1135 Patienten wurden in der Studie analysiert. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es zwischen den Gruppen unterschiedlichen Schweregrades signifikante bis hoch signifikante Unterschiede in Delirdauer und Episodenanzahl gab (Tab 7-9, Tab 11-13).

In Abhängigkeit von der Delirdauer fand sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität über alle Gruppen und zwischen den ersten beiden Gruppen (0 Tage vs. 0,5 bis 1 Tag, $p=0,039$), zwischen den übrigen Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied (0,5 bis 1 Tag vs. 1,5 bis 4 Tage, $p=0,15$; 1,5 bis 4 Tage vs. $\geq 4,5$ Tage, $p=1,782$, Abb. 6, Tab. 13).

In Abhängigkeit der erlittenen Episoden fanden sich zwischen allen Gruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Mortalität (über die Gruppen, $p<0,001$, Fig. 16; keine Episode vs. eine Episode, $p=0,008$; eine Episode vs. ≥ 2 Episoden, $p=0,032$, Abb.7, Tab. 15).

Bei der Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Schweregrad eines Delirs und Mortalität zeigten sich signifikante Unterschiede über alle Gruppen und zwischen deliranten und schwer deliranten Patienten (D vs. SD, $p=0,006$), zwischen übrigen Gruppen zeigten sich keinen signifikanten Unterschied (ND vs. SS, $p=0,09$; SS vs. D, $p=0,58$, Abb. 8, Tab. 17).

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass mit jeder Schweregradsstufe eines Delirs die Dauer und die Anzahl der Delirepisoden signifikant zunehmen. Zudem scheinen alle Verlaufscharakteristika für die erhöhte Mortalität deliranten Patienten entscheidend zu sein. Auch wenn keine hundertprozentige Korrelation zwischen den Verlaufscharakteristika und der Mortalität besteht, scheinen die Severity Scores früh im Verlauf eines Delirs wichtige Informationen zu liefern (wenn Delirdauer und Episodenanzahl noch nicht bekannt sind). Der genaue prädiktive Wert der Severity Scores sollte durch weitere Studien untersucht und quantifiziert werden, sowie die Frage, inwiefern sich die Verlaufcharakteristika hinsichtlich der erhöhten Mortalität, gegenseitig addieren oder anderweitig interagieren.

1 Einleitung

1.1 Definition eines Delirs

Das Delir ist charakterisiert durch eine Störung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der kognitiven Funktionen (Sprache, Gedächtnis, Orientierung). Die Symptome beginnen akut und fluktuieren in ihrem Verlauf. Zu dem Symptombild können weiter Halluzinationen, Affektlabilität, eingeschränkte Wahrnehmung, veränderte Psychomotorik, ein alternierender Schlaf-Wach-Rhythmus sowie vegetative Entgleisungen gehören (American Psychiatric Association, 1999).

1.2 Einteilung eines Delirs

Das Delir wird unterteilt in vier Subtypen. Das hyperaktive Delir macht ca. 21% aller Delirien aus (O'Keeffe, 1999; O'Keeffe and Lavan, 1999) und ist gekennzeichnet durch psychomotorische Unruhe bis hin zu Hyperaktivität, durch erhöhte Irritierbarkeit sowie ausgeprägte vegetative Symptome. Zudem können Störungen der Aufmerksamkeit, Halluzinationen und ausgeprägte Angstzustände dazu kommen.

Demgegenüber macht das hypoaktive Delir einen Anteil von ca. 29% (O'Keeffe, 1999; O'Keeffe and Lavan, 1999) aus und ist charakterisiert durch eine allgemeine Verlangsamung mit verminderter Aufmerksamkeit und Aktivität sowie ein gestörter Schlaf-Wachrhythmus, der bis hin zu stuporösen Zuständen reichen kann. Vegetative Anzeichen bestehen kaum.

Des Weiteren unterscheidet man noch das gemischte Delir, was ca. 43% (O'Keeffe, 1999; O'Keeffe and Lavan, 1999) aller Delirien ausmacht. Das Symptombild beinhaltet eine Kombination aus Symptomen des hyper- und hypoaktiven Delirs, die sich im Verlauf abwechseln.

Als letztes gibt es die Gruppen von Patienten, ca. 7%, die keine psychomotorische Pathologien aufweisen.

Neue Daten u.a. von einer prospektiven Kohortenstudie zeigen, dass Delir mit einer Dauer von mehreren Tage nur zu 13% einen einzigen Subtyp aufweist, während 86,7% einen variablen Kurs nehmen (Slor et al., 2013).

1.3 Das klinische Bild

Das klinische Bild eines Delirs ist sehr vielfältig und unterscheidet sich in der Symptomkonstellation, der Intensität der Symptome sowie im Verlauf. Das Delir beginnt häufig akut und fluktuiert im weiteren Verlauf. Typischerweise dauern die Symptome Tage bis Wochen, aber auch Verläufe über mehrere Monate sind beschrieben worden (American Psychiatric Association, 1999). Der Schweregrad des Delirs wird bestimmt durch die Ausprägung der Symptome: Bewusstseinsstörung, Beeinträchtigung der Wahrnehmung, Kognition, Aufmerksamkeit und der Psychomotorik, sowie Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und Affektivität. Damit verbunden können auch Halluzinationen sowie vegetative Entgleisungen auftreten. Die Störung des Bewusstseins reicht von leicht reduziertem bis hin zum komatösen Zustand. Die kognitiven Funktionen sind im Bereich der Sprache, der Orientierung, des Gedächtnisses sowie des formalen und inhaltlichen Denkens beeinträchtigt. Störungen des Kurzzeitgedächtnisses sind wesentlich häufiger bei deliranten Patienten als Störungen des Langzeitgedächtnisses. Je nach Subtyp des Delirs (siehe Abschnitt 1.2) ist die Psychomotorik in unterschiedlicher Ausprägung entweder vermindert oder gesteigert. Die Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus reichen von verkürztem nächtlichen Schlaf bis hin zum Fehlen des Nachtschlafes oder sogar ein komplett umgekehrter Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Affektlabilität kann sich in einer depressiven Verstimmung sowie Angstzuständen, vermehrter Reizbarkeit, Rastlosigkeit oder Euphorie äußern. Vegetative Begleitsymptome sind häufig und reichen von leichtem Schwitzen über Tachykardie bis hin zu Stuhl- und Harninkontinenz. Eine Anzahl von Symptomen eines Delirs ist bekannt, aber nur noch wenig über den Verlauf des Delirs. Diagnosekriterium C des DSM-IV-Schemas setzt einen fluktuierenden Verlauf voraus, jedoch wurde nie versucht, den Verlauf des Delirs zu beschreiben. Dies wäre wichtig, um mögliche Alarmzeichen erhöhter Mortalität im Verlauf zu entdecken.

1.4 Bedeutung eines Delirs

Aufgrund seiner Häufigkeit und potentiellen Folgen ist es wichtig, Delirien frühzeitig und zuverlässig zu erkennen. Zudem ist es teils vermeidbar und behandelbar, sodass die Prävention und Früherkennung im Fokus stehen sollten (National Clinical Guideline Centre, 2010). Die Bedeutung eines Delirs ist von zweierlei verschiedenen

Standpunkten aus zu betrachten: einerseits aus der Sicht des Patienten und andererseits aus gesundheitsökonomischer Sicht. Das Delir geht einher mit Problemen wie vermehrten Komplikationen (Marcantonio et al., 2005), längerer Verweildauer in Krankenhaus (O'Keeffe and Lavan, 1997), höheren Rehospitalisierungsraten (Marcantonio et al., 2005), erhöhten Behandlungskosten (Inouye et al., 2006; Leslie et al., 2008), verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit (Girard et al., 2010; McCusker et al., 2001) sowohl als auch höherer Morbidität und Mortalität (Leslie et al., 2005; Marcantonio et al., 2005; McCusker et al., 2002; Tsai et al., 2012) im Vergleich zu nicht deliranten Patienten. Die Mortalitätsrate liegt mit etwa 6-18% etwa doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung (National Clinical Guideline Centre, 2010). Auf Intensivstation kommen Probleme wie längere Beatmungsdauer, versehentliche Entfernung von Beatmungstubi und / oder Kathetern dazu (Dubois et al., 2001; Shehabi et al., 2010). Für das Gesundheitssystem resultiert dies in immens hohen Kosten. Für den Patienten bedeutet dies nicht nur eine physische, sondern vor allem auch eine große psychische Belastung (Grover and Shah, 2011). Es ist somit (wie unter Abschnitt 1.3 beschrieben), nicht nur dringend notwendig, das Delir frühzeitig zu erkennen, sondern auch Kenntnis über die Verlaufscharakteristika zu gewinnen, um die Therapie optimieren zu können.

1.5 Epidemiologie

Aus methodischem Grunde ist es schwer, die Epidemiologie des Delirs zu untersuchen. Die geschätzte Prävalenz eines Delirs in der Bevölkerung liegt bei 0,4% und bei den über 55 jährigen bei 1,1% (Folstein et al., 1991). In einem Review-Artikel, welcher 42 Studien umfasst, wurde eine Delirprävalenz bei Krankenhausaufnahme zwischen 10 und 31% angegeben (Siddiqi et al., 2006). Die Prävalenz sowie die Inzidenz nach chirurgischen Eingriffen liegen noch höher. Innerhalb der ersten drei Tage nach kolorektaler Chirurgie entwickelten 35% der Patienten ein Delir (Mangnall et al., 2010), während die Delirinzenz im Aufwachraum (AWR) nach Hüftchirurgie 45% beträgt (Sharma et al., 2005). Noch höher liegt die Delirinzenz nach operativer Versorgung von Hüftfrakturen (Bruce et al., 2007). Die Spannweite der Delirinzenz variiert aber nicht nur in Abhängigkeit des

chirurgischen Eingriffes, sondern auch in Abhängigkeit der Zusammensetzung der Studienpopulation, des Studiendesigns und der Diagnosekriterien.

1.6 Pathophysiologie

Obwohl das Delir ein sehr häufiges Krankheitsbild ist, wurden die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge bisher nur wenig untersucht und sind dementsprechend wenig verstanden. Heute stehen drei Hypothesen der Delirentstehung im Vordergrund: die Hypothese der Neurotransmitter, die Hypothese eines entzündlichen Geschehens und die Hypothese des chronischen Stresses (Hypothese der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [HPA-Achse]).

1.6.1 Die Hypothese der Neurotransmitter

Die Hypothese der Neurotransmitter ist die am besten belegte Hypothese. Im zentralen Nervensystem (ZNS) interagieren Neurone miteinander in einem komplex aufgebauten System, welches durch zahlreiche positive wie auch negative Feedback-Mechanismen reguliert wird. Diese Hypothese geht davon aus, dass es im ZNS zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen den Neurotransmittern Acetylcholin (ACh) und Dopamin kommt. Vor allem im präfrontalen Kortex und im Temporallappen entsteht ein cholinerges Defizit und ein monoaminerges (dopaminerges, noradrenerges und serotonerges) Überschuss (Trzepacz, 2000). Sowohl Anticholinergika als auch Dopaminagonisten oder Kokain, als Reuptake-Inhibitor an dopaminergen, serotonergen, noradrenergen Nervenzellen (Wetli et al., 1996), können delirante Zustände begünstigen oder sogar auslösen (Han et al., 2001; Plaschke et al., 2007; Trzepacz, 2000). Diese Hypothese würde auch erklären, warum Neuroleptika (Dopaminrezeptorblocker) als Therapie geeignet sind. Es konnte in Ratten gezeigt werden, dass Neuroleptika wie Haloperidol nicht nur D2-Rezeptoren blockieren, sondern parallel dazu auch die Ausschüttung von ACh stimulieren können (Ikarashi et al., 1997).

1.6.2 Die Hypothese der Entzündungsprozesse

Die Hypothese basiert einerseits auf der Infiltration des ZNS von Leukozyten und Entzündungsmediatoren (Zytokinen), andererseits auf der Idee einer GABA-ergen Modulation, die beide wiederum in Ischämie, neuronaler Apoptose und Hirnödemen

resultieren (Alexander et al., 2008; Cerejeira et al., 2010; Morandi et al., 2011; Pan et al., 2008). Die Wirkungsweise von Zytokinen wie z.B. den Interleukinen (IL) -1, -2 und -6 und dem Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) ist vielfältig. Sie werden bei entzündlichen Prozesse überall im Körper, peripher und im ZNS gebildet und beeinflussen u.a. die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BHS). Des Weiteren sind sie an der Neurotransmitter-Regulation (Broadhurst and Wilson, 2001; Venters et al., 2001), sowie an der Regulation der HPA-Achse beteiligt. Beispielsweise stimuliert IL-1 die Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) (Turnbull and Rivier, 1999; Wichers et al., 2007) während IL-1 β postoperativ sowie bei Infektionen und Sepsis zu kognitiven Dysfunktionen führen kann (Cibelli et al., 2010; Imamura et al., 2011). Weiterhin steigert es die Expression von GABA-ergen Rezeptoren und die GABA-erge Grundaktivität (Serantes et al., 2006) mit folglich inhibitorischem Effekt auf das ZNS. In-vitro-Studien zeigten, dass IL-2 und IL-6 Neurone zur Dopamin-Freisetzung anregen (Hama et al., 1991). Ferner konnte auch in vivo gezeigt werden, dass IL-2 im frontalen Kortex bei Ratten zudem die ACh-Sekretion hemmt (Araujo et al., 1989). Damit übereinstimmend haben delirante Patienten signifikant höhere IL-6-Werte im Blut im Vergleich zu nicht-deliranten Patienten (de Rooij et al., 2007), zudem weisen Ergebnisse darauf hin, dass präoperative Plasmawerte von Acetylcholinesterase und IL-6 bei deliranten Patienten, aber nicht in der Kontrollgruppe mit dem CRP hoch-signifikant korrelieren (Cerejeira et al., 2012). In älteren Mäusen (Chen et al., 2008) und in Mäusen mit vorausgehenden neurodegenerativen Pathologien (Murray et al., 2012) konnte niedrig dosiertes Lipopolysaccharid (in Studien benutzt, um Sepsis vorzurufen) akute und bleibende kognitive Einschränkungen verursachen.

1.6.3 Die Hypothese des chronischen Stresses

In Stresssituationen, wie bei Trauma, schwerer Erkrankung, oder bei deliranten Patienten (Fassbender et al., 1994; Robertsson et al., 2001), wird die HPA-Achse aktiviert und es kommt zu einem Hyperkortisolismus (Robertsson et al., 2001). Dies bewirkt u.a. einen dopaminergen Überschuss im präfrontalen Kortex und Amygdala (Vermetten and Bremner, 2002).

1.6.4 Zusammenfassung

Schlussfolgernd muss betont werden, dass momentan keine der oben aufgeführten Hypothesen die Frage der Delirentstehung allein beantworten kann. Es scheint vielmehr ein komplexes Zusammenspiel aller Faktoren zu geben, die den drei Hypothesen zugrunde legen. Dieses Zusammenspiel muss durch Studien weiter aufgeklärt werden, um eine gezieltere und bessere Prävention und Behandlung deliranter Patienten zu ermöglichen.

1.7 Risikofaktoren eines Delirs

Die Entstehung eines Delirs ist typischerweise multifaktoriell und wie oben beschrieben, liegen dem Delir sehr komplexe pathophysiologische Mechanismen zugrunde, was bedeutet, dass die Risikofaktoren eines Delirs umso vielfältiger sein können. Schon im Jahr 1996 wurde ein Modell zur Beschreibung der Interaktionen zwischen sg. prädisponierenden (patientenbezogenen bzw. individuellen) und präzipitierenden Faktoren (von Außen auf den Patienten wirkend, wie beispielsweise die Gabe von Benzodiazepine oder eine Operation) entwickelt (Inouye and Charpentier, 1996). Die prädisponierenden Faktoren eines Patienten ergeben seine Vulnerabilität gegenüber präzipitierenden Faktoren. Das heißt, die individuelle Vorbelastung sowie die von Außen wirkenden Stressoren sind entscheidend für die Delirentstehung. Beispielsweise haben chronisch Kranke ein höheres Risiko, ein Delir zu entwickeln, als gesunde Menschen (Young and Inouye, 2007). Das Erfassen von Risikofaktoren und deren Zusammenhänge sind entscheidend für das Erkennen von Hochrisikopatienten und die Weiterentwicklung von Präventionsstrategien (Inouye and Charpentier, 1996; Inouye et al., 2007; O'Keeffe and Lavan, 1996). In den letzten zehn bis fünfzehn Jahren wurde eine Anzahl von Studien zur Erfassung von Risikofaktoren durchgeführt, allerdings nicht immer mit einheitlichem Ergebnis. Ein Artikel, der die Risikofaktoren eines post-kardiochirurgischen Delirs zusammenfasst wurde 2011 publiziert (Siegemund et al., 2011) und werden in Tabelle 1 und 2 dargestellt.

Demographische Faktoren	Alter > 60 Jahre Geschlecht männlich
Kognitiver Status	Demenz Kognitive Beeinträchtigung Delir in der Vorgeschichte Depression
Allgemeinzustand	Pflegebedürftigkeit Immobilität Niedriger Aktivitätszustand Stürze in der Vorgeschichte
Sensorium	Reduzierter Visus Reduziertes Hörvermögen
Ernährungszustand	Dehydratation Malnutrition
Medikamente	Polypharmazie Behandlung mit mehreren psychoaktiven Medikamente Anticholinerge Medikamente Alkohol- und Nikotinabusus
Zusätzliche medizinische Faktoren	Schwere Erkrankungen Multimorbidität Chronische renale oder hepatische Erkrankungen Neurologische Erkrankungen inkl. Schlaganfälle Metabolische Veränderungen Frakturen oder Trauma Terminale Erkrankungen HIV-Infektion

Tabelle 1: Prädisponierende Risikofaktoren eines post-kardiochirurgischen Delirs nach Siegemund et al., 2011

Perioperativ eingesetzte Medikamente mit delirogener Wirkung	Pethidin, Fentanyl, Morphin, Atropin, Glukokortikoide, Digitoxin, Lidocain, Amiodaron, Furosemid, Thiazide, Nifedipin, Captopril, Atenolol, Warfarin, Benzodiazepine
Laborveränderungen	Azidose, Hyponaträmie, Hyper- und Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Urikämie, Hypokalzämie
Sauerstoffmangel	Hypoxämie, Anämie
Intensivtherapie	Unzureichende Schmerztherapie, Fixierung, hohe Anzahl an Untersuchungen
Katheter	Intensivkatheter, Blasenkatheeter, Magensonde
Intraoperative Faktoren	Intraoperative Hämofiltration, Operationsdauer > drei Stunden, großer Blutverlust

Tabelle 2: Präzipitierende Faktoren eines post-kardiochirurgischen Delirs nach Siegemund et al., 2011

Inwiefern sich unterschiedliche anästhesiologische Verfahren, beispielsweise Allgemein-, Regional-, Spinal- und Kombinationsanästhesien, sowie die Auswahl der Anästhetika und Opioide das Risikobild des Patienten ändert werden aus Platzgründen hier nicht erörtert.

1.8 Diagnosestellung und Schwierigkeiten der Diagnosestellung

Die zurzeit wichtigsten Klassifikationssysteme zur Diagnosestellung eines Delirs ist einerseits das Klassifikationssystem von der American Psychiatric Association, das sg. „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*“ (DSM-IV) und andererseits das von der WHO ausgearbeitete „*International Classification of Diseases*“ (ICD-10). Heute werden beide Systeme als Goldstandards der Diagnosestellung angesehen. Die Diagnose eines Delirs wird klinisch mit Hilfe eines dieser Klassifikationssysteme gestellt. Es besteht bis jetzt keine paraklinische diagnostische Untersuchungsmethode, die zu Hilfe genommen werden kann. Dies erklärt teilweise, warum das Delir so häufig übersehen wird und die Diagnose verspätet oder sogar nie gestellt wird. In einem Patientenkollektiv wo Kliniker 40,3% der Patienten als delirant diagnostisierten fanden sich in den Pflegenotizen genügend Informationen, um zu vermuten, dass über 80% der Patienten delirant waren (Laurila et al., 2004). Sicherlich gibt es mehrere Ursachen dafür, dass ein Delir oft nicht diagnostiziert wird. Möglicherweise könnten mangelndes Wissen oder mangelhafte Kommunikation innerhalb des Teams sowie mit den Angehörigen eine Rolle spielen (Yanamadala et al., 2013). Desweiteren könnte das Fehlen von routinemäßigem Delirscreening eine Ursache sein (Barr et al., 2013; Brummel et al., 2013; Ely et al., 2004; Rice et al., 2011). Dabei steht eine Anzahl an Delir-Screening Scores, inklusive Severity Scores (Scores, die erarbeitet wurden, um den Schweregrad des Delirs zu bestimmen) zur Verfügung und ermöglichen das Screening von großen Patientenpopulationen. Zusätzlich ermöglichen sie uns, den Verlauf des Delirs zu eruieren. Die Leistungsfähigkeit der Scores variiert je nach klinischem Einsatzbereich. Beispielsweise konnten gezeigt werden, dass die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) sich am besten für das Screening im AWR und auf chirurgischen Bettenstationen eignet (Radtko et al., 2008), weshalb wir uns in der vorliegenden Studie für den Nu-DESC-Test entschieden haben.

1.9 Prävention, Therapie und Managementkonzepte des Delirs

Eine effektive Prävention (siehe Abschnitt 1.4) ist essentiell, um die Delirinzidenz und -prävalenz zu senken und das Outcome der Patienten zu verbessern (Lundstrom et al., 2005b; Marcantonio et al., 2001; Milisen et al., 2001; Naughton et al., 2005; Tabet et al., 2005). Damit Patienten mit hohem Risikoprofil identifiziert werden können, müssen alle Patienten auf Risikofaktoren geprüft und evaluiert werden (Kobayashi et al., 2013; Vochteloo et al., 2011). Anschliessend müsste eruiert werden, ob und welche frühzeitig präventiven Maßnahmen sinnvoll wären. Die Vorhergehensweise bei der Prävention und Therapie deliranter Patienten wurde von der American Psychiatric Association, zum letzten Mal 2004, in praktischen Leitlinien zusammengefasst. Sowohl bei der Prävention als auch als supportive Maßnahmen bei der Therapie ist es wichtig, Wasser- und Elektrolytverschiebungen auszugleichen, auf eine ausgewogene Ernährung des Patienten zu achten, eine ausreichende Hypoxietherapie sowie eine adäquate Schmerztherapie zu gewährleisten. Wenn möglich, sollten Medikamente mit einem anticholinergen Effekt vermieden werden, Kommunikationshindernisse (Brille, Hörgeräte etc.) beseitigt werden und eine Frühmobilisierung unterstützt werden. Im Zentrum der Delirtherapie stehen zudem das Aufrechterhalten der Patientensicherheit, die Klärung der Ätiologie und die medikamentöse Therapie (National Clinical Guideline Centre, 2010).

Lange war Haloperidol das Arzneimittel der Wahl zu medikamentöser Therapie eines Delirs. Zudem konnte in einer prospektiven, doppel-verblindeten, placebo-kontrollierten Studie gezeigt werden, dass eine tägliche Gabe von 1,5 mg Haloperidol, eingesetzt vor bevorstehender Hüftoperation und fortgesetzt bis zum dritten postoperativen Tag, Dauer und Schweregrad des Delirs sowie Liegedauer der Patienten reduzieren konnte (Kalisvaart et al., 2005), während die Delirinzidenz gleich blieb. Im Einklang dazu wurde von Wang et al. gezeigt, dass eine Haloperidol-Prophylaxe nach chirurgischen Eingriffe die Delirinzidenz auf Intensivstation signifikant senken kann (Lin et al., 2012a; Wang et al., 2012). Demgegenüber wurde von Vochteloo et al. in einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 445 Patienten gezeigt, dass eine peripooperative Haldolprophylaxe bei Hochrisikopatienten

erfasst durch, von der gleichen Gruppe entwickelte, Risk Model for Delirium Score mit Hüftfrakturen die Delirinzidenz nicht senken konnte (Vochteloo et al., 2011).

Im Vergleich dazu wurden in einer Doppelblind-Studie 495 Patienten in randomisierter Weise vor und nach elektiver Knie- oder Hüftchirurgie entweder 5mg Olanzapin oder ein Placebo verabreicht. Im Vergleich zum Placebo konnte die Delirinzidenz signifikant gesenkt werden, während Schweregrad und Dauer des Delirs ausgeprägter waren (Larsen et al., 2010). Risperdal, als weiteres atypisches Neuroleptikum, wurde als Delirprophylaxe in zwei Studien in der Herzchirurgie eingesetzt. In der ersten Studie wurden Patienten nach dem Aufwachen aus der Narkose 1mg Risperidon oral oder ein Placebo randomisiert verabreicht. Die Delirinzidenz konnte von 32% auf 11% gesenkt werden (Prakanrattana and Prapaitrakool, 2007). In der zweiten Studie wurden postoperativ subsyndromale Patienten Risperidon oder ein Placebo randomisiert verabreicht. Die Inzidenz in der Placebo war 34% und in die Risperidongruppe 13% (Hakim et al., 2012). Alternativ zu der Medikation mit Haloperidol, Olanzapin oder Risperdal unterstützen mehrere case-reports, case-series und open-label Studien den Einsatz atypischer Neuroleptika, wie Quetiapin (Al-Samarrai et al., 2003; Kim et al., 2003; Rea et al., 2007; Schwartz and Masand, 2000; Torres et al., 2001), Ziprasidon (Leso and Schwartz, 2002) und Aripiprazol (Boettger et al., 2011) in der Delirtherapie. Im Gegensatz dazu stehen Studien, die keine eindeutigen Vorteile von Quetiapin gegenüber Placebogabe bei intensivpflichtigen Patienten gezeigt haben (Devlin et al., 2010; Girard et al., 2010). Des Weiteren wurde der Effekt von Cholinesterasehemmer an postoperativem Delir untersucht. In zwei randomisierten und kontrollierten Studien in der Orthopädie wurde keine signifikanten Unterschiede in der Delirinzidenz gefunden, wenn Donepezil gegen ein Placebo getestet wurde (Liptzin et al., 2005; Sampson et al., 2007). Eine intensivmedizinische Studie aus den Niederlanden verabreichte deliranten und mit Haldol therapierten Patienten zusätzlicher Rivastigmin oder ein Placebo. Aufgrund einer höheren Mortalität in der Interventionsgruppe musste die Studie frühzeitig abgebrochen werden (van Eijk et al., 2010).

Es gibt zudem mehrere Studien die prophylaktische Melatonin- (Al-Aama et al., 2011; Sultan, 2010) oder Gabapentin-/Pergabaingaben (Leung et al., 2006) perioperativ mit gutem Ergebnis getestet haben.

Der Effekt von Dexmedetomidin an der Delirinzidenz auf Intensivstation wurde in einer Metaanalyse von Tan et al. als nicht bewiesen erklärt (Tan and Ho, 2010), während Lin et al. in zwei Metaanalysen, mit 11 respektive 25 Studien, eine Reduktion der Delirinzidenz in der Herzchirurgie fand (Lin et al., 2012a; Lin et al., 2012b). Im Einklang dazu empfehlen die Autoren der Guidelines for Management of Pain, Agitation and Delirium Dexmedetomidin nicht als Prophylaxe, aber als Therapie eines Delirs auf Intensivstation (Barr et al., 2013).

Benzodiazepine werden aktuell nur für die Behandlung eines Alkohol- oder Benzodiazepinenzugsdelirs empfohlen (Barr et al., 2013; Lonergan et al., 2009).

Es gibt eine Mehrzahl von Interventionsstudien, die die Auswirkung verschiedener Präventions-, Management- und Therapieansätze eines Delirs untersucht haben (Inouye et al., 1999; Jeffs et al., 2013; Lundstrom et al., 2005; Marcantonio et al., 2001; Siddiqi et al., 2011). Die Mehrheit dieser Studien haben einen positiven Effekt nicht-pharmakologischer Interventionen gefunden. Beispielsweise wurden in einer Studie mit 400 über 70-jährigen Patienten nach Aufnahme entweder auf eine Interventionsstation oder auf eine Kontrollstation verlegt. Auf der Interventionsstation wurde besonderen Wert auf Delirschulung, professionelle Betreuung des Pflegepersonals und Förderung der Patienten-Pflege-Interaktion gelegt. Die Delirinzidenz bei Aufnahme war in beiden Gruppen gleich, allerdings war die Delirdauer, die Liegedauer und die Mortalität deliranter und nicht deliranter Patienten niedriger auf der Interventionsstation als auf der Kontrollstation (Lundstrom et al., 2005).

In einer anderen Interventionsstudie zeigten Tabet et al., dass es allein durch ein Delirschulungsprogramm für Pflegepersonal und Ärzte möglich ist, die Delirerkennung zu verbessern (Tablet et al., 2005). Dagegen wurden in einer randomisierten Studie mit 648 Patienten kein Vorteil körperlicher Übungen und täglicher formaler und informaler Orientierungshilfe bezüglich Delirinzidenz in der Interventionsgruppe gefunden (Jeffs et al., 2013).

Eine weitere Möglichkeit die Delir-Detektion zu verbessern ist, Severity-Scores anzuwenden (Ely et al., 2004), wie z.B. den Delirium Rating Scale Revised 98 (DRS-R-98) (Trzepacz, 1999; Trzepacz et al., 2001).

An dieser Stelle muss noch betont werden, dass es für die Prävention essentiell wäre, die Kenntnis über den Verlauf der Delirien in Abhängigkeit von deren Schweregrade zu verbessern. Zudem müssten die Auswirkung der Verlaufscharakteristika auf die Mortalität weiter eruiert werden. Nur so könnte man noch

besser präventiv arbeiten um die Mortalität zu senken. Angenommen es gäbe einen Zusammenhang zwischen oben genannten Parametern, dann wären die Severity Scores prädiktiv für das Outcome und weitere Studien müssten die Prävention- und Therapieoptimierung anhand der Verlaufscharakteristika untersuchen.

2 Stand der Forschung und Fragestellung

Das Delir hat eine sehr vielfältige Symptomatik mit fluktuierendem Verlauf. Die Symptome variieren somit nicht nur in ihrer Konstellation, sondern auch in ihrer Ausprägung. Dadurch entsteht ein sehr breites Symptomspektrum von unterschiedlichem Schweregrad, Episodenanzahl und Dauer (hier als Verlaufscharakteristika zusammengefasst). Unter einem schweren Delir wurde bisher in der Literatur nur das Vorhandensein unterschiedlicher Symptome sowie ihre Ausprägung bzw. Schweregrad verstanden. Die Dauer und die Anzahl der Delirepisoden wurde dagegen nicht in die Beurteilung mit einbezogen. Eventuell ist die aktuelle Definition des Begriffes „schweres Delir“ unzureichend und lässt die Dauer und die Anzahl der Delirepisoden ungenügend berücksichtigen. Insbesondere ist es in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung, ob die erhöhte Mortalität deliranter Patienten durch die einzelnen Verlaufscharakteristika bedingt ist. Derzeit ist die Studienlage wie folgt:

1. Der Zusammenhang zwischen Dauer eines Delirs und erhöhter Mortalität wurde bisher durch einige Studien untersucht. Die Ergebnisse deuten auf einen engen Zusammenhang zwischen Dauer des Delirs auf Intensivstation, respektive in Rehabilitationskliniken und einer erhöhten Mortalitätsrate der Patienten hin (Kiely et al., 2009; Pisani et al., 2009). Lee et al. untersuchte den Zusammenhang in 232 Patienten nach Hüftchirurgie und fand nach 24 Monaten einen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen nicht deliranten Patienten und Patienten mit anhaltendem Delir. Allerdings waren die Statistiken nicht vollständig, u.a. fehlte der Cox-Regression-Test nach der Kaplan Meier Analyse, so dass die Studie folglich nur begrenzte Aussagekraft hat. Es fehlen grössere Studien, die in postoperativen Patienten diesen Zusammenhang untersuchen haben.

2. Bis jetzt fehlen Studien, die sich mit der Auswirkung der Fluktuationen und die dadurch entstehenden Delirepisoden auf die Mortalität der Patienten befasst haben. Dabei sind bei anderen in Episoden verlaufenden psychiatrischen Erkrankungen wie bipolaren Störungen oder bei Schizophrenie gerade der Verlauf und die Anzahl der Erkrankungsepisoden entscheidend für das Outcome bzw. die Prognose. Bei der Verlaufsprädiktion nach Delir werden Fluktuationen im Delirverlauf bislang nicht berücksichtigt, obwohl sie Teil der DSM-IV-Diagnosekriterien sind.

3. In den letzten zehn Jahren wurden einige Studien publiziert, die einen Zusammenhang zwischen Schweregrad und Mortalität nahelegen. Eine erste Studie zeigte, dass das subsyndromale Delir bei medizinisch-geriatrischen Patienten gegenüber nicht-deliranten Patienten eine signifikant erhöhte 2-, 6- und 12-Monats-Mortalität zur Folge hat (Cole et al., 2003). In einer anderen Studie wurden bei 558 intensivmedizinischen Patienten signifikante Unterschiede in der Mortalität auf Intensivstation zwischen deliranten, subsyndromalen und nicht-deliranten Patienten gefunden; die Ein-Jahres-Mortalität bei dem gleichen Patientenkollektiv zeigte aber nur einen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen den deliranten und nicht-deliranten Patienten, nicht in der Mortalität zwischen den subsyndromalen und nicht-deliranten Patienten (Ouimet et al., 2007). Beide Studien versuchten, das Symptomspektrum des Delirs näher zu kategorisieren und legen nahe, dass die Prognose subsyndromaler Patienten sich intermediär zu nicht-deliranten und deliranten Patienten verhält. Es gab aber keine eindeutig signifikanten Ergebnisse, zudem wurde nicht das ganze Symptomspektrum untersucht. Marcantonio et al. waren die ersten, die das ganze Spektrum in einer kleinen Gruppe postchirurgischer Patienten untersuchte und einen Unterschied in Mortalität feststellen konnte (Marcantonio et al., 2002a). Grössere Studien fehlen jedoch zu diesem Thema.

Zusammengefasst, fehlen Studien, die den Verlauf eines postoperativen Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades und die Auswirkung der Verlaufscharakteristika auf die Mortalität untersucht haben. Bei einem deutlichen Zusammenhang hätte das Erheben von Severity Scores prädiktiven Wert für das Outcome. Die Informationen könnten helfen, die Therapieplanung und -optimierung des postoperativen Delirs zu verbessern. Somit stehen zwei sehr wichtige Ansätze im Zentrum dieser Arbeit: Der erste Ansatz ist, zu versuchen, den Verlauf eines postoperativen Delirs anhand von Charakteristika wie Schweregrad, Dauer und Episodenanzahl genauer zu beschreiben. Im Zuge dieser Charakterisierung sollen folgende Fragen beantwortet werden: Wie unterscheidet sich z.B. ein schweres Delir von einem moderaten oder einem subsyndromalen Delir? Wirkt sich der Schweregrad des Delirs auf die Dauer und die Anzahl der Episoden aus? Fluktuiert ein schweres Delir mehr oder weniger stark im Verlauf als ein weniger stark ausgeprägtes Delir? Der zweite Ansatz ist, die Beziehung dieser Verlaufscharakteristika zur Mortalität deliranten postoperativen Patienten zu klären. Im Rahmen dieses Ansatzes untersuchen wir die Überlebenszeit in Abhängigkeit des Schweregrades.

3 Patienten und Methoden

3.1 Settings

Die Studie wurde am Campus Mitte (CCM) und Campus Virchow (CVK) der Charité-Universitätsmedizin Berlin im Jahre 2009 und 2010 durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurde sie durch die lokale Ethikkommission der *Charité-Universitätsmedizin Berlin* genehmigt. Patienten von Stationen der Inneren Medizin, der Allgemeinchirurgie (Achir) und Gefäßchirurgie (Gchir), der Gynäkologie, der Urologie, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO), der Dermatologie sowie der Orthopädie und Unfallchirurgie (Uchir) wurden rekrutiert.

3.2 Studiendesign

Dieser prospektiven Observationsstudie lag das Ziel zugrunde, die Charakteristika eines Delirs bzw. den Verlauf eines Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades zu untersuchen sowie die Auswirkung von Dauer, Episodenanzahl und Schweregrad eines Delirs auf die Mortalität der betroffenen Patienten zu prüfen. Das Studienteam aus wissenschaftlichen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin arbeitete unter der Leitung von drei erfahrenen Intensivmedizinern und einer Psychologin. Anhand des Operationsprotokolls des darauffolgenden Tages wurden Patienten ausgesucht und das Studienteam untersuchte die Patienten auf ihre Eignung als Studienteilnehmer. Geeignete Patienten wurden ausführlich über das Studiendesign und Studienziel aufgeklärt. Bei Bereitschaft zur Teilnahme wurde dieses schriftlich festgelegt und der Patient in die Studie eingeschlossen. Postoperativ wurde dann das Delir-Scoring bei allen Studienpatienten zu folgenden Zeitpunkte erhoben: nach 60 Minuten Aufenthalt im AWR, am Abend des Operationstages und an den weiteren sieben postoperativen Tage einmal morgens und einmal abends (weitere Visiten folgten zwei Mal täglich bei Patienten, deren Delir sich über eine Woche dehnte). Die Morgenvisite wurde zwischen 7:30 und 10:30 Uhr und die Abendvisite zwischen 17:00 und 20:30 Uhr durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurden alle Teammitglieder zum Thema Delir geschult. Besonderer Wert wurde auf die vielfältige Symptomatik des Delirs und die Erhebung der in der Studie verwendeten Delirtests, hier weiterhin „Scores“ genannt, gelegt. Jedes Teammitglied hatte die Möglichkeit, unter Aufsicht erfahrener Kollegen die

Erhebung der Scores zu üben, bevor er oder sie die Visiten eigenständig durchführte.

3.3 Studienpopulation

Der Einschluss der 1288 Patienten in die Studie erfolgte präoperativ, wenn alle Einschlusskriterien und keine der Ausschlusskriterien erfüllt waren (siehe Kriterien unten). Patientenbezogene Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand der Daten des Operationsprotokolls und der Patientenakte überprüft. Das Vorhandensein ausreichender Sprachkenntnisse wurde im Rahmen des präoperativen Einschlussgesprächs beurteilt. Zum Ausschluss weiter fortgeschrittener demenziellen Erkrankungen wurde das Screening-Verfahren Mini Mental State Examination (MMSE) durchgeführt.

3.3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllt haben: Eine erfolgte Patientenaufklärung und die schriftliche Einwilligung des Patienten sowie eine geplante Operationsdauer von länger als 60 Minuten, Alter ≥ 60 Jahre und eine MMSE-Punktzahl ≥ 24 .

3.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: mangelndes deutsches Sprachverständnis, fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten, Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung, dementielle Erkrankung, Notwendigkeit eines nicht-verblindeten BIS™-Monitoring (z.B. bei intraoperativer Awareness in der Anamnese), Mitarbeiter der Charité und Teilnahme an einer AMG-Studie bis vor weniger als einem Monat vor Einschluss oder die geplante Teilnahme innerhalb einer Woche nach der Operation.

3.4 Basisdaten

Es wurden folgende Basisdaten aus den Protokollbögen der präoperativen Visite, den Narkose- bzw. Aufwachraumprotokollen erhoben: Patientenalter, Geschlecht, Größe, Gewicht, MMSE, Fachabteilung, Dringlichkeit des Eingriffes, Mortalität,

postoperative Liegedauer und die Klassifikation entsprechend der American Society of Anesthesiologists (ASA), die sog. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA-PS).

3.5 Einordnung des Delirs

Zur Diagnose und klinischen Bewertung eines Delirs wurden bei jeder Visite der Goldstandard DSM-IV (siehe Abschnitt 1.1) wie auch der Nu-DESC Test erhoben. Die Ärzte und das Pfl egeteam im AWR, auf Intensiv- und peripherer Station hatten keinen Zugriff auf die Testergebnisse und waren mit dem Studienpersonal nicht identisch.

3.5.1 Nu-DESC

Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) ist eine von Gaudreau entwickelte Tool zu Delirerkennung (Gaudreau et al., 2005). Das Besondere an diesem Score ist, dass es für das Pflegepersonal entwickelt wurde und in weniger als einer Minute erhoben werden kann. Bei dem Test wird das Vorhandensein von fünf verschiedenen Symptomkomplexen beurteilt (Tab. 3). Jeder Symptomkomplex wird mit einer Punktzahl von 0 bis 2 bewertet. 0 bedeutet, dass die Eigenschaft nicht vorhanden ist, 1 bedeutet, dass die Eigenschaft vorhanden ist und 2, dass die Eigenschaft stark ausgeprägt ist. Der Test ist positiv, wenn der Test 2 oder mehr Punkte in der Summe ergibt.

Symptome		Symptom Bewertung		
1	Desorientierung Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
2	Unangemessenes Verhalten Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person: z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist und so weiter.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
3	Unangemessene Kommunikation Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose- oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
4	Illusionen / Halluzinationen Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
5	Psychomotorische Retardierung Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität /Äußerung, z.B. wenn der Patient angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Summe		≥ 2		
Delir		<input type="checkbox"/> ja	< 2 <input type="checkbox"/> nein	

Tabelle 3: Der Nu-DESC-Test nach (Gaudreau et al., 2005) und (Luetz et al., 2008)

3.6 Einteilung des Schweregrades des Delirs

Anhand des NuDESC Scores wurden vor Beginn der Studie vier Schweregradstufen festgelegt. 0 Punkte entspricht einem nicht deliranten Patienten (ND), 1 Punkt entspricht einem subsyndromalen (SS), 2 bis 4 Punkte entspricht einem deliranten (D) und 5 bis 10 Punkte entspricht einem schwer deliranten Patienten (SD). Je nach ihrer höchst erreichten Punktzahl in der postoperativen Woche wurden die Patienten in jeweils eine dieser Gruppen eingeteilt.

3.7 Delirdauer und Anzahl der Episoden

Die Dauer des Delirs wurde bei dem Delir-Screening als Zeitraum zwischen der ersten und der letzten positiven Testung festgelegt. Jeder Screening-Zeitpunkt wurde als ein halber Tag definiert. Eine Delirepisode wurde definiert als der Zeitraum zwischen zwei erhobenen Nullwerten im NuDESC-Test.

3.8 Überlebenszeitanalyse

In einer Teilstudie wurde die zweite Hälfte des in der Studie erfassten Patientenkollektivs nicht nur während des stationären Aufenthaltes, sondern während der ersten drei postoperativen Monate beobachtet. Dieses Patientenkollektiv (538 Patienten) wurde für die Überlebenszeitanalyse berücksichtigt. Die resultierenden Patientenpopulationen aus der Studie und Teilstudie sind somit überlappend.

3.9 Statistische Analysen

Für alle untersuchten Studienvariablen wurde eine deskriptive Statistik erstellt. Kategorische Variablen werden als Zahlen in Prozent aufgeführt, während kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung (bei Normalverteilung der Werte) und als Mediane mit 25- und 75%-Perzentilen (bei nicht normal verteilten Werten) dargestellt werden. Kategorische Variablen wurden über die verschiedenen Gruppen mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Bei signifikantem Ergebnis folgte der exakte Test nach Fisher mit anschließender Bonferronikorrektur für multiples Testen. Um nicht-normalverteilte kontinuierliche Variablen über die verschiedenen Gruppen zu vergleichen, wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test benutzt. Anschliessend folgte ein paarweiser Vergleich aller Gruppen und eine Korrektur für multiples Testen mit Hilfe des Dunn-Tests bzw. des Dunn-Bonferroni-Tests wurde durchgeführt.

Die Überlebenszeit der verschiedenen Gruppen in den ersten drei postoperativen Monaten wurde mittels Überlebenszeitanalyse untersucht. Der Log-Rank-Test wurde benutzt, um die vier Kurven der Kaplan-Meier-Analyse zu vergleichen. Bei signifikantem Ergebnis wurde die Kurven auch paarweise miteinander verglichen mittels des Log-Rank-Tests mit Bonferronikorrektur. Um eine mögliche Beeinflussung der univariaten Testergebnisse (Log-Rank-Test) durch weitere Variablen (Risikofaktoren) abzuschätzen, wurde das multivariate Cox-Regressionsmodell eingesetzt. Hazard-Ratios (HR) mit Standardabweichung und die korrespondierenden p-Werte wurden für jeden einzelnen Risikofaktor berechnet. Generell gilt als signifikantes Ergebnis ein (2-seitiger) Wahrscheinlichkeitswert von $p \leq 0,05$, als hoch signifikant gilt $p \leq 0,01$.

4 Ergebnisse

Es wurden zwischen March 2009 und August 2010 schätzungsweise 13605 Patienten auf ihre Eignung zur Studienteilnahme geprüft (7200 Patienten am Campus CCM und 6405 Patienten auf dem Campus CVK). 11478 Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien und 850 Patienten wünschten keine Studienteilnahme. Von den 1277 Patienten, die in die Studie erfasst wurden, verstarb ein Patient vor der ersten Delirtestung und wurde somit aufgrund von einer fehlenden Datensatz, aus der Studie ausgeschlossen. Desweiteren wurden 141 Patienten final ausgeschlossen (die jeweiligen Kriterien sind in Abbildung 1-3 detailliert aufgelistet). Insgesamt wurden 1135 Patienten in der Studie analysiert. Der Ablauf sowie die Gruppeneinteilung inklusive der Patientenzahlen sind in den folgenden Flussdiagrammen detailliert dargestellt (Abb. 1 bis Abb. 3).

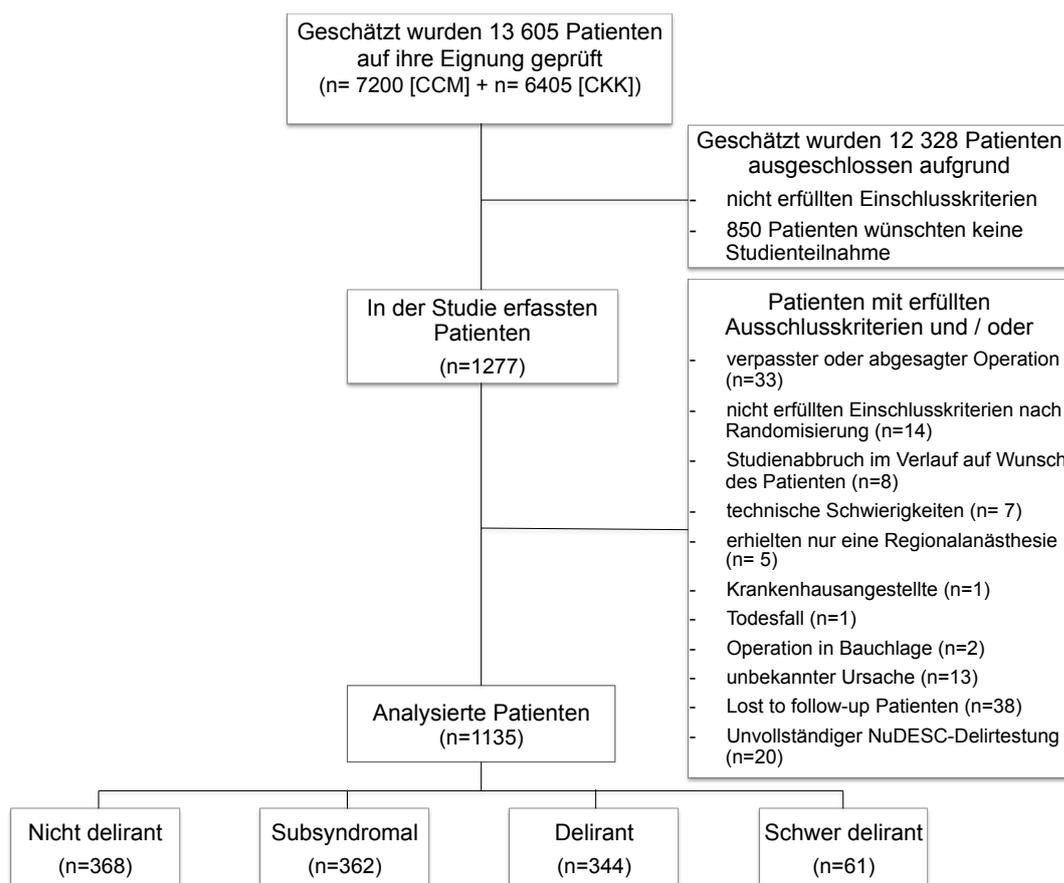


Abbildung 1: Flussdiagramm für das Delirscreening der Patienten und Einteilung in 4 Gruppen je nach Schweregrad des Delirs

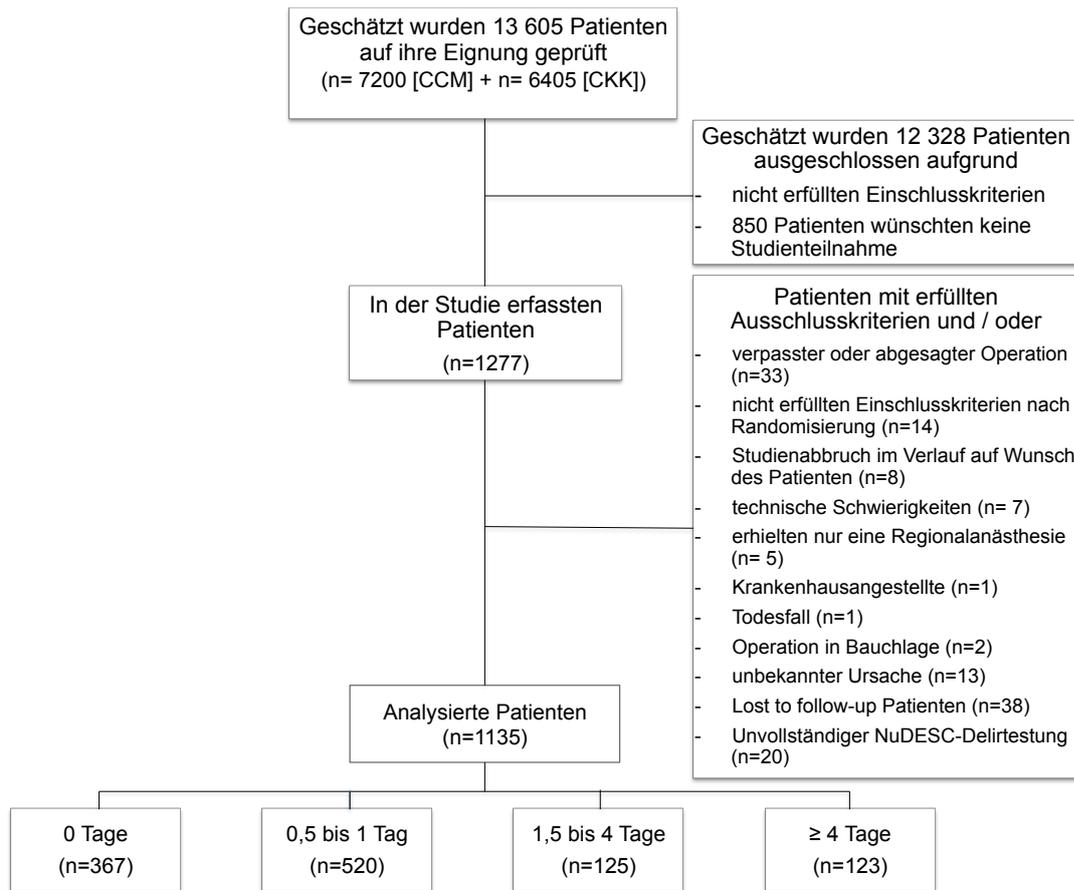


Abbildung 2: Flussdiagramm für das Delir Screening der Patienten und Einteilung in 4 Gruppen unterschiedlicher Delirdauer

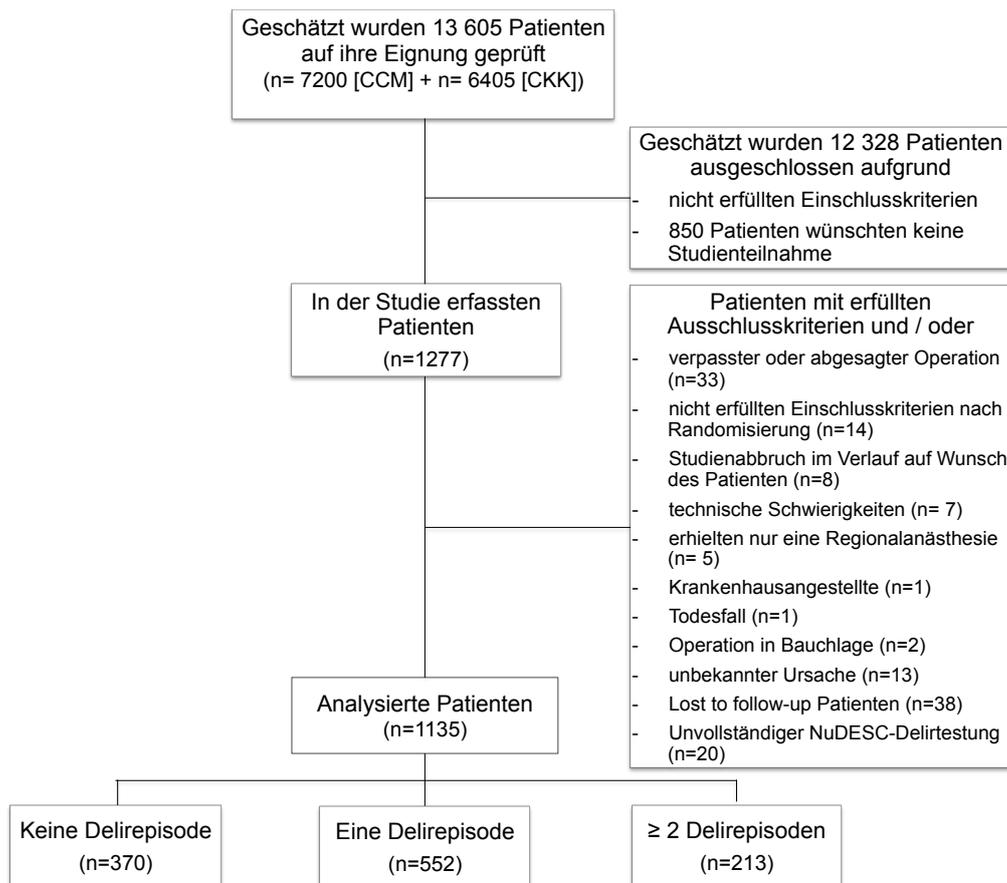


Abbildung 3: Flussdiagramm für das Delir Screening der Patienten und Einteilung in 3 Gruppen unterschiedlicher Episodenanzahl

4.1 Basischarakteristika der Gesamtpopulation

Die folgende Tabelle (Tab. 4) zeigt die Basischarakteristika von den 1135 Patienten, die über einen vollständigen Datensatz verfügten. Das mediane Alter der Patienten betrug 69 Jahre (65-74). 604 Patienten (53%) waren weiblich und 513 Patienten (47%) waren männlich. Der mediane BMI betrug 26,4 (23,8-29,4) und der mediane MMSE 29 (28-30).

540 Patienten (48%) waren allgemein chirurgisch, 337 Patienten (30%) orthopädisch oder unfallchirurgisch, 102 Patienten (9%) waren gefäßchirurgisch, 125 Patienten (11%) gynäkologisch, 15 Patienten (1%) urologisch, 12 Patienten (1%) oto-rhino-laryngologisch, ein Patient (0,1%) war dermatologisch und für 3 Patienten (0,3%) fehlten Angaben der Fachabteilung.

32 Patienten (4%) wurden als ASA-PS I eingestuft, 566 Patienten (49%) als ASA-PS II, 515 Patienten (45%) als ASA-PS III, 22 Patienten (2%) als ASA-PS IV und kein Patient wurde als ASA-PS V oder ASA-PS VI klassifiziert.

Bei der Beurteilung der Dringlichkeit der Operation wurden 1100 Patienten (97%) elektiv operiert, 28 Patienten wurden als dringlich eingestuft und bei 7 Patienten (1%) fehlen Angaben zur Dringlichkeit der Operation.

Die mediane Liegedauer der Patienten lag bei 8 Tagen (6-13). Insgesamt sind 23 Patienten (2%) gestorben.

Alter [in Jahren]	69	(65-74)*
Frau	53%	604/ 1135
Mann	47%	531/ 1135
BMI	26,4	(23,8-29,4)*
Fehlend		10/ 1135
MMSE	29	(28-30)*
Fehlend		54/ 1135
Fachabteilung		
Allgemeinchirurgie (Achir)	48%	540/ 1135
Orthopädie/Unfallchirurgie (Uchir)	30%	337/ 1135
Gefäßchirurgie (Gchir)	9%	102/ 1135
Gynäkologie	11%	125/ 1135
Urologie	1%	15/ 1135
Hals-Nasen-Ohren Heilkunde (HNO)	1%	12/ 1135
Dermatologie	0,1%	1/ 1135
Fehlend	0,3%	3/ 1135
ASA-PS		
I	4%	32/ 1135
II	49%	566/ 1135
III	45%	515/ 1135
IV	2%	22/ 1135
V	0%	0/ 1135
VI	0%	0/ 1135
Dringlichkeit		
Elektiv	97%	1100/ 1135
Dringlich	2%	28/ 1135
Fehlend	1%	7/ 1135
Mortalität	2,0%	23/ 1135
Postoperative Liegedauer (poL) [in Tage]	8	(6-13)*
Fehlende Werte		558/ 1135

Tabelle 4: Basischarakteristika der Patienten * Median, 25- und 75%-Perzentile in Klammern, BMI= Body Mass Index, MMSE= Mini mental state examination, ASA-PS= American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification

4.2 Basischarakteristika der verschiedenen Schweregradgruppen

Folgende Tabelle (Tab. 5) zeigt die Basischarakteristika der Schweregradgruppen.

	Nicht-delirant (ND) n = 368		Subsyndromal (SS) n = 362		Delirant (D) n = 344		Schwer delirant (SD) n = 61		p-Wert
Alter²	69	(65-73)*	68	(64-72)*	71	(67-75)*	73	(68-78)*	über Gruppen <0,0001 ND vs. SS 0,160 SS vs. D <0,0001 D vs. SD 0,021
Geschlecht (%)¹									über Gr. 0,691
Frau	52%	191	52%	187	56%	193	54%	33	
Mann	48%	177	48%	175	44%	151	46%	28	
BMI²	26,8	(24,1-30,1)*	26,3	(23,9-29,2)*	26,0	(23,3-29,0)*	26,3	(22,6-29,4)*	über Gr. 0,071
Fehlend		5		1		2		2	
MMSE²	30	(29-30)*	30	(28-30)*	29	(28-30)*	29	(28-30)*	über Gr. <0,0001 ND vs. SD 0,479 SS vs. D <0,0001 D vs. SD 0,522
Fehlend		20		12				6	
Fachabteilung¹									über Gr. <0,0001 ND vs. SS <0,0001 SS vs. D 0,657 D vs. SD 0,935
AChir	36%	132	51%	183	55%	190	57%	35	
Ortho/UChir	37%	136	27%	98	25%	86	28%	17	
Gchir	9%	32	9%	34	9%	31	8%	5	
Gynäkologie	13%	49	12%	42	9%	31	5%	3	
Urologie	3%	11	1%	2	1%	2	0%	0	
HNO	2%	7	0%	1	1%	3	2%	1	
Dermatologie	0%	0	0%	0	0%	1	0%	0	
Fehlend	0,3%	1	1%	2	0%	0	0%	0	
ASA-PS¹									über Gr. 0,009 ND vs. SS 0,308 SS vs. D 0,114 D vs. SD 0,706
I	4%	14	3%	11	2%	7	0%	0	
II	55%	204	51%	184	44%	152	43%	26	
III	40%	147	45%	162	50%	173	54%	33	
IV	1%	3	1%	5	4%	12	3%	2	
V	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	
VI	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	
Dringlichkeit¹									über Gr. 0,811
Elektiv	98%	361	98%	354	96%	329	92%	56	
Dringlich	2%	7	1%	6	3%	11	6%	4	
Fehlend	0%	0	0,6%	2	1%	4	2%	1	
Mortalität¹	0,5%	2	1,4%	5	2,9%	10	13,1%	8	über Gr. <0,0001 ND vs. SS 0,062 SS vs. D 0,194 D vs. SD 0,002
poL [in Tage]²	7,0	(4,0-10,0)*	9,0	(6,0-12,3)*	11,0	(6,0-17,5)*	14,0	(7,3-32,5)*	über Gr. <0,0001 ND vs. SS <0,0001 SS vs. D 0,006 D vs. SD 0,092
Fehlend		186		160		175		37	

Tabelle 5: Basischarakteristika der Patienten in Abhängigkeit von dem Schweregrad des Delirs, ¹ p-Werte für Chi- Quadrat Test, ² p-Werte für Kruskal-Wallis-Test plus Mann-Whitney-U-Test, * Median, 25- und 75%-Perzentile in Klammern, MMSE= Mini mental state examination, Achir= Allgemeinchirurgie, Ortho/ Uchir= Orthopädie/ Unfallchirurgie, Gchir= Gefäßchirurgie, HNO= Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, poL= postoperative Liegedauer

4.3 Verlauf eines Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, wie sich Dauer und Anzahl der Episoden in Abhängigkeit des Schweregrades eines Delirs unterscheiden.

4.3.1 Dauer eines Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades

Die Delirdauer ist definiert als Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten und der kompletten Remission des Delirs. Jeder Messzeitpunkt wird als „ein halber Tag“ angesehen. Die durchschnittliche Delirdauer aller Patienten betrug 1,2 Tage (Standardfehler [SF]= 0,06). Die entsprechenden Dauer für die einzelnen Gruppen betrug 0 Tage (SF=0,00) für nicht delirante, 1,1 Tage (SF=0,08) für subsyndromale, 2,2 Tage (SF=0,12) für delirante und 4,2 Tage (SF=0,37) für schwer delirante Patienten (Tab. 7 und Abb. 4). Auf Unterschiede über die Gruppen wurde mittels Kruskal-Wallis-Test getestet ($p < 0,001$; Tab. 8). Anschliessend folgte ein paarweiser Vergleich aller Gruppen und eine Korrektur für multiples Testen mit Hilfe des Dunn-Tests bzw. des Dunn-Bonferroni-Tests wurde durchgeführt (ND vs. SS, $p < 0,001$; SS vs. D, $p < 0,001$; D vs. SD, $p < 0,005$; Tab. 9).

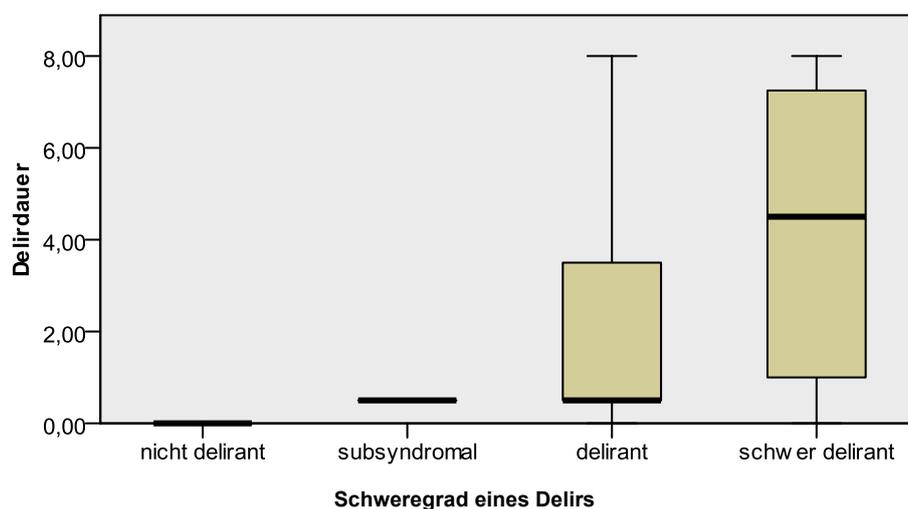


Abbildung 4: Mittlere Delirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades eines Delirs

	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	n	%	n	%	n	%
Delirdauer Schweregrad (Tage)	1135	100%	0	0%	1135	100%

Tabelle 6: Verarbeitete Fälle der Analyse

Nicht-delirant	Mittelwert	0,0
	n	368
	Standardfehler des Mittelwertes	0,00
Subsyndromal	Mittelwert	1,1
	n	362
	Standardfehler des Mittelwertes	0,08
Delirant	Mittelwert	2,2
	n	344
	Standardfehler des Mittelwertes	0,12
Schwer delirant	Mittelwert	4,2
	n	61
	Standardfehler des Mittelwertes	0,37
Insgesamt	Mittelwert	1,2
	n	1135
	Standardfehler des Mittelwertes	0,06

Tabelle 7: Mittelwerte der Delirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades

Gesamtanzahl	1135
Teststatistik	868,46
Freiheitsgrade	3
Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)	<0,001

Tabelle 8: Kruskal-Wallis-Test über die Gruppen der Delirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades

Gruppenvergleich	Teststatistik	SF	Standard Teststatistik	Ang. Sig.
ND vs. SS	-494,24	22,91	-21,57	<0,001
ND vs. D	-603,23	23,21	-25,99	<0,001
ND vs. SD	-745,97	42,78	-17,44	<0,001
SS vs. D	-108,99	23,30	-4,677	<0,001
SS vs. SD	-251,73	42,83	-5,88	<0,001
D vs. SD	-142,74	42,99	-3,32	0,005

Tabelle 9: Post-hoc Test nach Kruskal Wallis mit paarweisem Vergleich aller Schweregradgruppen bezüglich Delirdauer, korrigiert für multiples Testen mittels Dunn-Bonferroni Test, ang. Sig.= angepasste Signifikanz, SF= Standardfehler, ND= nicht delirant, SS= subsyndromal, D= delirant, SD= schwer delirant. Signifikante Werte sind fett markiert.

4.3.2 Anzahl der Delirepisoden in Abhängigkeit des Schweregrades

Eine Delirepisode wurde definiert als Zeitraum zwischen zwei erhobenen Nullwerten im Nu-DESC-Test. Im Durchschnitt erlitten unsere Patienten 0,92 Delirepisoden (SF=0,03) nach der Operation. Die entsprechenden Zahlen für die vier Schweregradgruppen sind für nicht-delirante Patienten 0,0 Episoden (SF=0,00), für subsyndromale Patienten 1,2 Episoden (SF=0,03), für delirante Patienten 1,5 Episoden (SF=0,04) und für schwer delirante Patienten 1,8 Episoden (SF=0,12, Tab. 11 und Abb. 5). Auf Unterschiede über die Gruppen wurde mittels Kruskal-Wallis-Test getestet ($p < 0,001$, Tab. 12). Anschliessend wurde ein paarweiser Vergleich aller Schweregradgruppen gemacht und eine Korrektur für multiples Testen erfolgte mittels des Dunn-Tests bzw. Dunn-Bonferroni-Tests (ND vs. SS, $p < 0,001$; SS vs. D, $p < 0,003$, D vs. SD $p = 0,853$, Tab. 13).

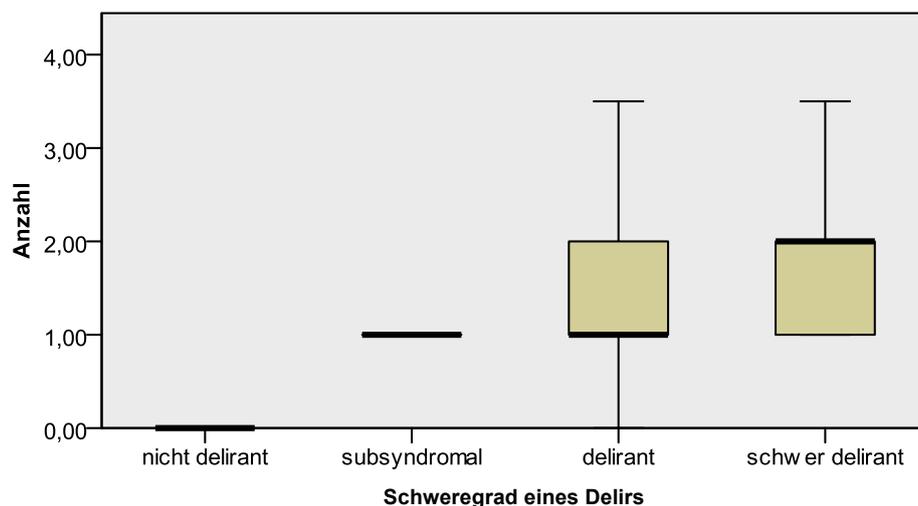


Abbildung 5: Mittlere Episodenanzahl in Abhängigkeit des Schweregrades eines Delirs

	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	n	100	n	%	n	%
Delirepisoden Schweregrad	1135	100%	0	0%	1135	100%

Tabelle 10: Verarbeitete Fälle der Analyse der Episodenanzahl in Abhängigkeit des Schweregrades

Nicht-delirant	Mittelwert	0,0
	n	368
	Standardfehler des Mittelwertes	0,00
Subsyndromal	Mittelwert	1,2
	n	362
	Standardfehler des Mittelwertes	0,03
Delirant	Mittelwert	1,5
	n	344
	Standardfehler des Mittelwertes	0,04
Schwer delirant	Mittelwert	1,8
	n	61
	Standardfehler des Mittelwertes	0,12
Insgesamt	Mittelwert	0,9
	n	1135
	Standardfehler des Mittelwertes	0,03

Tabelle 11: Mittelwert der Episodenanzahl der unterschiedlichen Schweregradgruppen

Gesamtanzahl	1135
Teststatistik	875,91
Freiheitsgrade	3
Asymptotische Signifikanz (2-seitiger Test)	<0,001

Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test über die Gruppen der Episodenanzahl in Abhängigkeit des Schweregrades

Gruppenvergleich	Teststatistik	SF	Standard Teststatistik	Ang. Sig.
ND vs. SS	-513,75	22,36	-22,99	<0,001
ND vs. D	-592,94	22,64	-26,19	<0,001
ND vs. SD	-654,488	41,73	-15,69	<0,001
SS vs. D	-79,19	22,73	-3,48	0,003
SS vs. SD	-140,74	41,78	-3,37	0,005
D vs. SD	-61,55	41,94	-1,47	0,853

Tabelle 13: Post-hoc Test nach Kruskal Wallis mit paarweisem Vergleich aller Schweregradgruppen bezüglich Anzahl der Delirepisoden und Korrektur für multiples Testen mittels Dunn-Bonferroni Test, ang. Sig.= angepasste Signifikanz, SF= Standardfehler, ND= nicht delirant, SS= subsyndromal, D= delirant, SD= schwer delirant. Signifikante Werte sind fett markiert.

4.4 Delirdauer und Mortalität

Die Dauer des Delirs wurde als der Zeitraum zwischen der ersten und der letzten positiven Testung während des Delir-Screenings festgelegt. Die Gesamt-Mortalität der Studie lag bei 2,1%. In der nicht-deliranten Gruppe bzw. in der Gruppe mit einer Delirdauer von 0 Tagen lag die Mortalität bei 0% (0/367), in der Gruppe mit einer Delirdauer zwischen 0,5 und 1 Tag bei 1,7% (9/520), in der Gruppe mit einer Delirdauer zwischen 1,5 und 4 Tagen bei 4,8% (6/125) und in der Gruppe mit einer Delirdauer über 4,5 Tagen bei 6,5% (8/123, Tab. 15 und Abb. 6). Mittels Chi-Quadrat-Test wurde nach einem signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität über die verschiedenen Gruppen gesucht, $p < 0,001$ (Tab. 15). Bei einem signifikanten Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests wurde die vier Gruppen paarweise miteinander verglichen mittels exaktem Test nach Fisher und anschließender Bonferronikorrektur für multiple Vergleiche. Ein signifikanter Unterschied in der Mortalitätsrate fanden sich zwischen den ersten zwei Gruppen (0 Tage vs. 0,5 bis 1 Tag, $p = 0,039$, Abb. 6). Zwischen den mittleren und letzten beiden Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied (0,5 bis 1 Tag vs. 1,5 bis 4 Tage, $p = 0,15$; 1,5 bis 4 Tage vs. $4,5 \leq$ Tage, $p = 1,782$, Abb. 6).

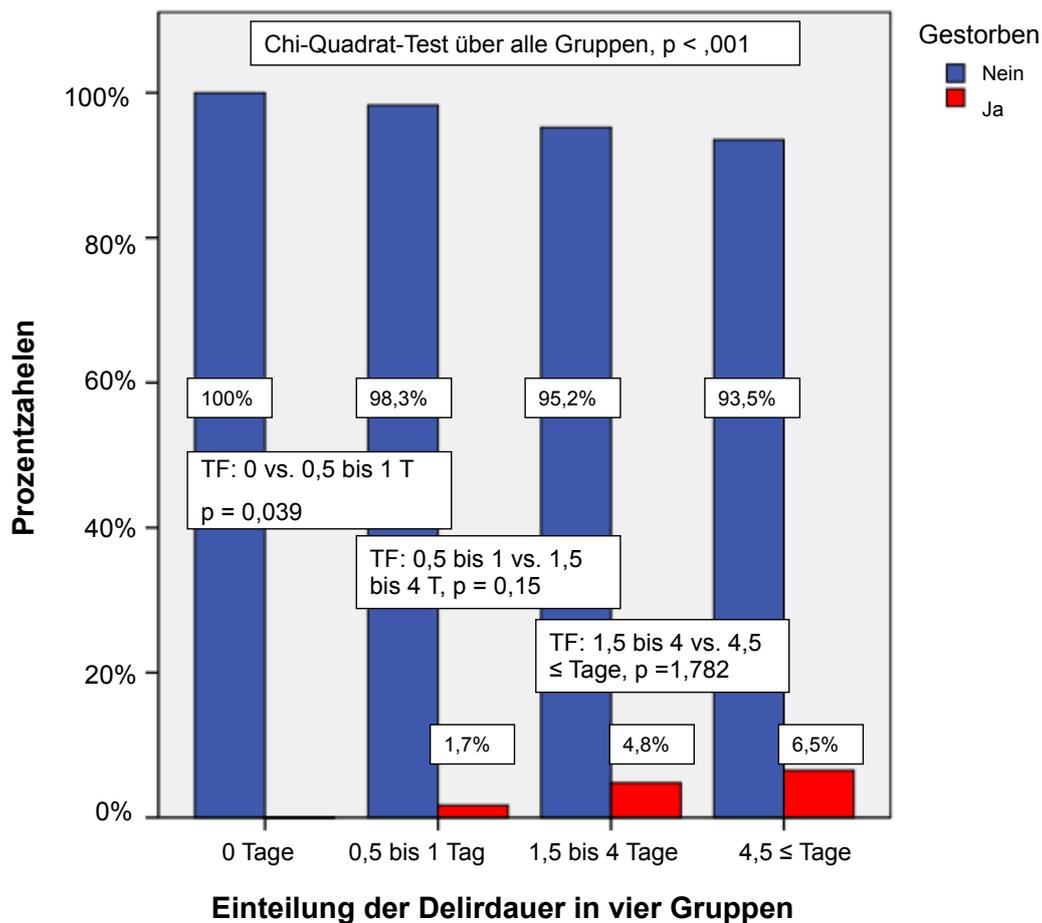


Abbildung 6: Mortalität in Abhängigkeit der Delirdauer, TF = exakter Test nach Fisher mit Bonferronikorrektur

	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Delirdauer Gestorben	1135	100%	0	0%	1135	100%

Tabelle 14: Verarbeitete Fälle der Analyse der Mortalität in Abhängigkeit der Delirdauer

Delirdauer [Tage]	Gestorben		Gesamt	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	0	1		
0 Tage	367	0	367	<0,001
0,5 bis 1 Tag	511	9	520	
1,5 bis 4 Tage	119	6	125	
≥ 4,5 Tage	115	8	123	
Gesamt	1112	23	1135	

Tabelle 15: Chi-Quadrat-Test über alle Gruppen der Delirdauer

4.5 Episodenanzahl und Mortalität

Eine Delirepisode wurde definiert als der Zeitraum zwischen zwei erhobenen Nullwerten in der postoperativen Woche. 370 Patienten wurden der nicht-deliranten Gruppe bzw. der Gruppe ohne Delirepisoden zugeteilt. In dieser Gruppe lag die Mortalität bei 0,0%. Von den 552 Patienten, die eine einzelne Episode hatten, verstarben 2,0% (11/552) während von den 213 Patienten mit 2 oder mehr Episoden 6,0% verstarben (12/213, Tab. 16). Um nach einem signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen den Gruppen zu suchen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet, welcher ein hoch signifikantes Ergebnis ergab ($p < 0,001$, Tab. 16). Um einen paarweisen Vergleich der Gruppen durchzuführen, folgte der exakte Test nach Fisher mit anschließender Bonferronikorrektur. Er ergab signifikante Ergebnisse für sämtliche Vergleiche (keine Episode vs. eine Episode, $p = 0,008$; eine Episode vs. zwei oder mehr Episoden, $p = 0,032$, Abb. 7).

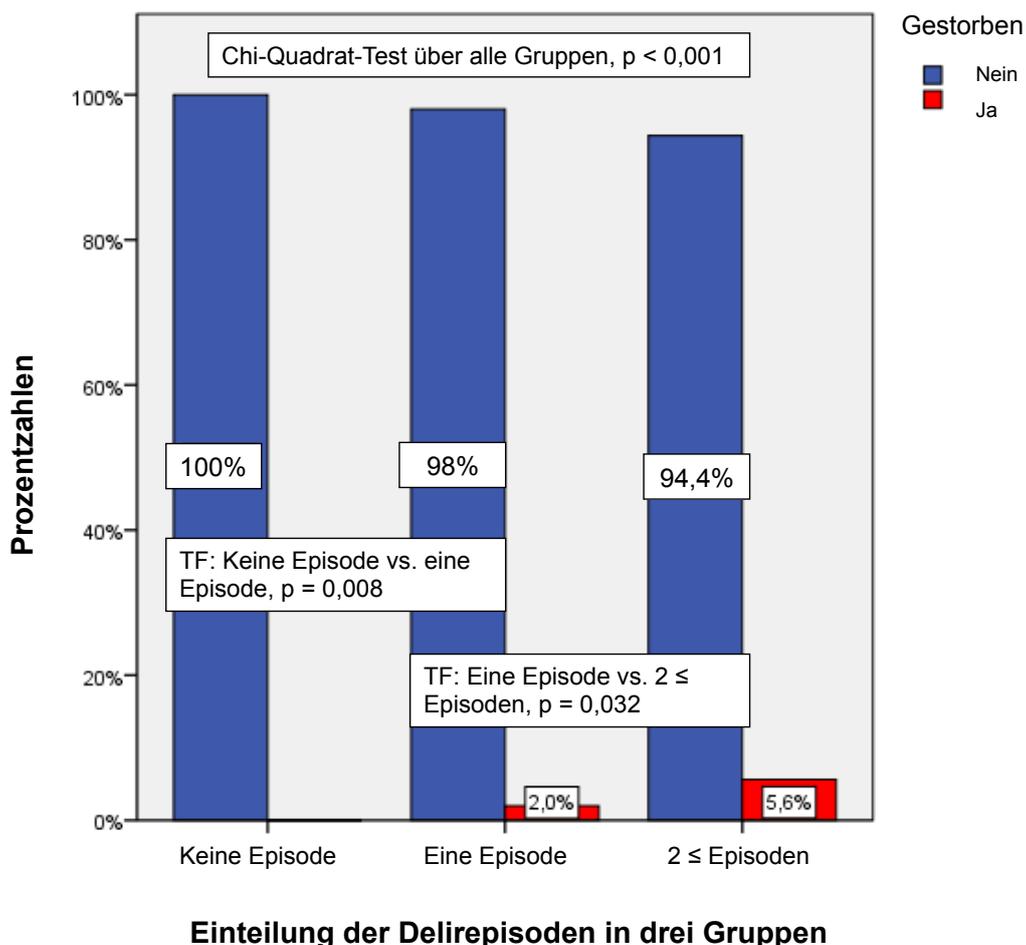


Abbildung 7: Mortalität in Abhängigkeit der Episodenanzahl, TF= exakter Test nach Fisher mit Bonferronikorrektur, vs.= versus

	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Episoden Gestorben	1135	100%	0	0%	1135	100

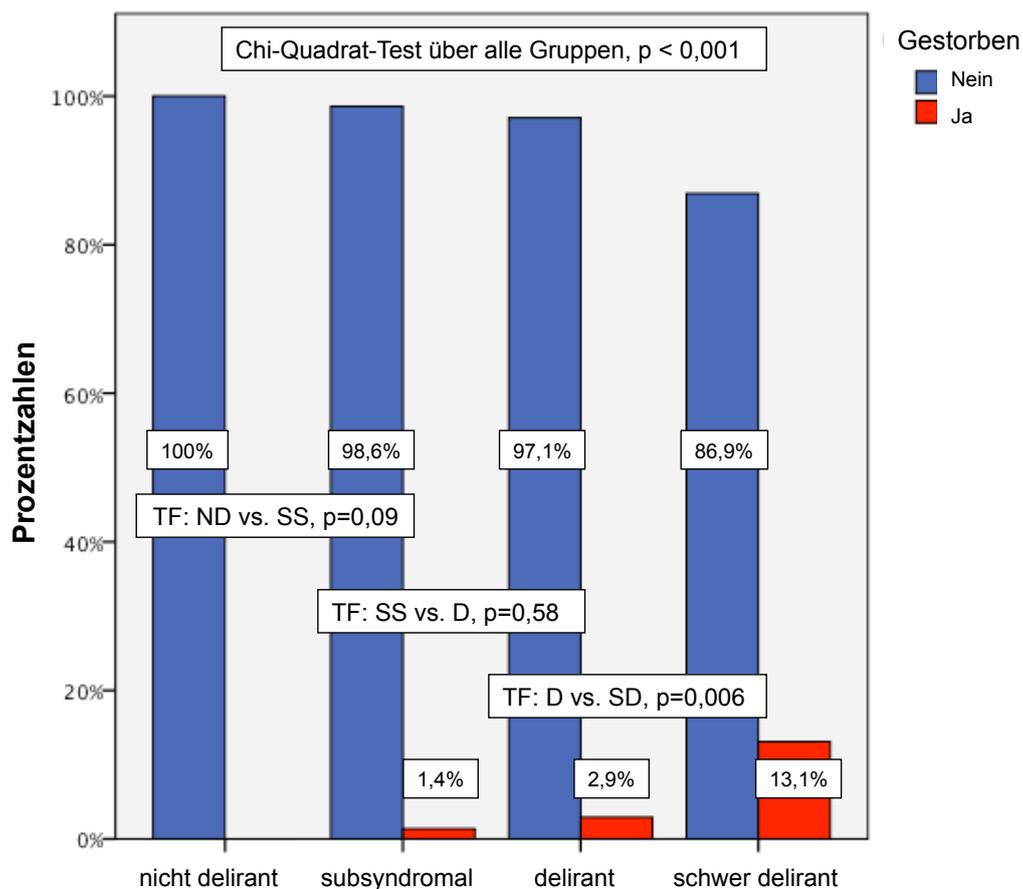
Tabelle 16: Verarbeitete Fälle der Analyse der Delirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades

Anzahl der Episoden	Gestorben		Gesamt	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)
	0	1		
Keine Episode	370	0	370	<0,001
Eine Episode	541	11	552	
≥ 2 Episoden	201	12	213	
Gesamt	1112	23	1135	

Tabelle 17: Chi-Quadrat-Test über alle Gruppen der Episodenanzahl, Sig.= Signifikanz

4.6 Schweregrad und Mortalität

Anhand des NuDESC-Tests wurden vier Schweregradgruppen definiert (für genaue Einteilung nach Punktzahl siehe Abschnitt 1.6). Unter den nicht deliranten Patienten sind 0,0% (0/368), unter den subsyndromalen Patienten sind 1,4% (5/362), unter den deliranten Patienten sind 2,9% (10/344) und unter den schwer deliranten Patienten sind 13,1% (8/61) gestorben (Tab. 18 und Tab. 19, sowie Abb. 8). Über die Gruppen zeigte der Chi-Quadrat-Test einen hoch signifikanten Unterschied der Mortalität ($p < 0,001$, Tab.19). Der exakte Test nach Fisher mit anschließender Bonferronikorrektur zeigte signifikante Unterschiede in der Mortalität zwischen nicht deliranten und subsyndromalen, sowie deliranten und schwer deliranten Patienten (ND vs. SS, $p=0,09$; D vs. SD, $p=0,006$), zwischen subsyndromalen und deliranten Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied (SS vs. D, $p=0,58$, Abb. 8).



Einteilung des Delirs nach Schweregrad in vier Gruppen

Abbildung 8: Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad des Delirs, TF = exakter Test nach Fisher mit Bonferronikorrektur, vs.= versus, ND= nicht-delirant, SS= subsyndromal, D= delirant, SD= schwer delirant

	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Episoden Gestorben	1135	100%	0	0%	1135	100

Tabelle 18: Verarbeitete Fälle für die Analyse der Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad des Delirs

Schweregrad des Delirs	Gestorben		Gesamt	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
	0	1		
Nicht-delirant	368	0	368	<0,001
Subsyndromal	357	5	362	
Delirant	334	10	344	
Schwer delirant	53	8	61	
Gesamt	1112	23	1135	

Tabelle 19: Chi-Quadrat-Test für die Analyse der Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad des Delirs

4.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Schweregrades eines Delirs

Die Überlebenszeitanalyse umfasst 538 Patienten. Der Überlebenszeitraum wurde definiert als Dauer zwischen Ende der Operation und Todeseintritt. Der Beobachtungszeitraum umfasste die ersten drei postoperativen Monate. Insgesamt wurde 35,5% der Patienten (191/538) als nicht-delirant, 33,1% der Patienten (178/538) als subsyndromal, 26% der Patienten (140/538) als delirant und 5% der Patienten (29/538) als schwer delirant eingestuft (Tab. 20). Die 45-Tage Überlebensrate erreicht in der subsyndromalen Gruppe 0,99 (SF=0,01), in der deliranten Gruppe 0,96 (SF=0,02) und in der schwer deliranten Gruppe 0,86 (SF=0,06). Die entsprechenden Zahlen für die 90-Tage Überlebensrate betragen in der subsyndromalen Gruppe 0,99 (SF=0,01), in der deliranten Gruppe 0,95 (SF=0,02) und in der schwer deliranten Gruppe 0,83 (SF=0,07, Abb. 9). 14 von den 538 Patienten sind innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage gestorben, was einem Satz von 2,6% entspricht. In der nicht-deliranten Gruppe starben 0% (0/191), in der subsyndromalen Gruppe 1,1% (2/178), in der deliranten Gruppe 5,0% (7/140) und in der schwer deliranten Gruppe starben 6,9% (5/29, Tab. 20). Ein hoch signifikanter Unterschied der Verteilung der Mortalität über die vier Verlaufskurven der Kaplan-Meier-Analyse wurde mittels Log-Rank-Test gefunden ($p < 0,001$, Tab. 21). Der darauf folgende paarweise Vergleich der Kurven mittels Log-Rank-Test mit Bonferronikorrektur ergab ein signifikanter Unterschied zwischen den letzten beiden Gruppen (D vs. SD, $p = 0,048$), während zwischen den ersten und mittleren beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden wurde (ND vs. SS, $p = 0,438$; SS vs. D, $p = 0,114$; Tab. 22).

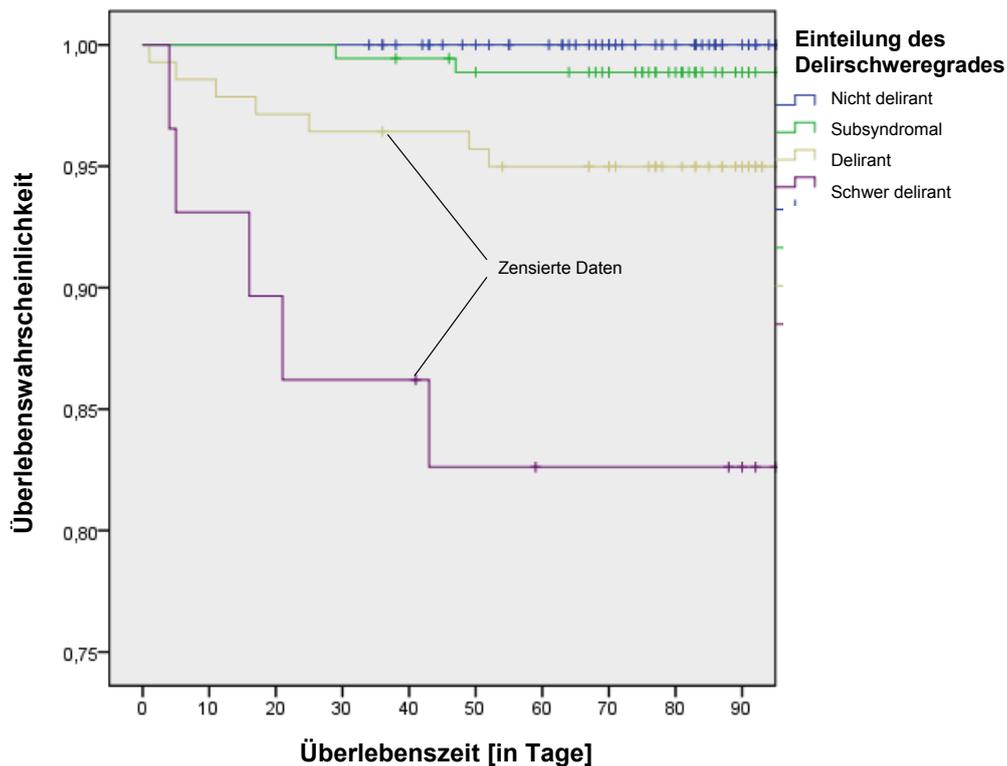


Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit der vier Schweregradgruppen. Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, mit der ein Patient der jeweiligen Schweregradgruppe eine bestimmte Zeit (in Tagen) überlebt. Die zensierten Daten dieser Analyse sind rechts zensiert und von Typ I. Darunter versteht man Beobachtungen in Studien mit festem Start und Endpunkt, bei denen das Ereignis bis zum Ende des Experiments nicht beobachtet wurde.

Schweregrad des Delirs	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	%
Nicht-delirant	191	0	191	100%
Subsyndromal	178	2	176	99%
Delirant	140	7	133	95%
Schwer Delirant	29	5	24	83%
Gesamt	538	14	524	97%

Tabelle 20: Verarbeitete Fälle für die Kaplan-Meier-Analyse

	Chi-Quadrat-Test	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log-Rank (Mantel Cox)	36,82	3	<0,001

Tabelle 21: Gesamtvergleiche über alle Schichten der Kaplan-Meier-Analyse, Sig.= Signifikanz

	ND		SS		D	
	Chi Quadrat	ang. Sig.	Chi Quadrat	ang. Sig.	Chi Quadrat	ang. Sig.
ND						
SS	2,20	0,438				
D			4,29	0,114		
SD					5,84	0,048

Tabelle 22: Der Log-Rank-Test zum Vergleich der Schweregradgruppen der Kaplan-Meier-Analyse untereinander mit anschließender Bonferronikorrektur, ang. Sig.= angepasste Signifikanz

4.7.1 Einfluss anderer Risikofaktoren auf die Überlebenszeit

Die multivariate Cox-Regressions-Analyse (proportionales Hazard-Modell) wurde zur Abschätzung des Einflusses der diversen Risikofaktoren auf die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse angewendet. Hier wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, BMI, ASA-PS und behandelnder Fachabteilung untersucht. Keine der in der Analyse erfassten Variablen zeigte ein signifikantes Ergebnis (p zwischen 0,167 und 0,999, Tab. 23).

	B	SF	Signifikanz	Hazardwert (HR)	95% Konfidenzintervall für HR	
					Untere	Obere
Alter [in Jahren]	0,05	0,05	0,245	1,06	0,96	1,15
Geschlecht	0,86	0,80	0,284	2,36	0,49	11,31
BMI	0,01	0,06	0,867	1,01	0,90	1,14
ASA-PS			0,258			
ASA-PS I	-9,37	111,72	0,933	0,00	0,000	n.a*
ASA-PS II	-1,87	1,35	0,167	0,16	0,01	2,18
ASA-PS III	-0,30	1,15	0,798	0,74	0,08	7,13
Fachabteilung			0,896			
Achir	8,05	111,13	0,942	3145,31	0,00	n.a*
Orthopädie/Uchir	7,23	111,13	0,948	1376,89	0,00	n.a*
Gchir	8,75	111,13	0,937	6336,56	0,00	n.a*
Gynäkologie	7,73	111,13	0,945	2280,94	0,00	n.a*
Urologie	-0,12	144,79	0,999	0,89	0,00	n.a*

Tabelle 23: Ergebnisse der Cox-Regression Analyse, B= Regressionskoeffizient, SF= Standardfehler, CI= Konfidenzintervall, n.a= not available, *= 1E13 der Analyse der Episodenanzahl in Abhängigkeit des Schweregrades

5 Diskussion

Im folgenden Teil werden die wesentlichen Ergebnisse dieser Doktorarbeit diskutiert und in Bezug zu der aktuellen Studienlage gesetzt. Des Weiteren werden die Limitationen der Arbeit dargestellt.

5.1 Charakteristika eines Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades

Bisher existierten keine Studien, die sich ausführlich mit der Frage beschäftigen, wie sich der Verlauf eines Delirs in Abhängigkeit vom Schweregrad ändert. Bisher wurde eine Studie im Jahr 2013 publiziert, die keinen Zusammenhang zeigen konnte zwischen dem Schweregrad eines Delirs am ersten Tag und der Delirdauer (Slor et al., 2013). Demgegenüber legen unsere Ergebnisse nahe, dass die Dauer des Delirs sowie die Anzahl der Episoden im engen Zusammenhang mit dem Schweregrad stehen. Je schwerer ein Delir ist, desto länger ist die Dauer und desto mehr Episoden treten auf. Pro Schweregradsstufe steigt die Dauer um durchschnittlich etwa das Doppelte an und die Episodenanzahl nimmt ab der subsyndromalen Ausprägung um 0,3 Episoden pro Stufe zu. Dies ergibt zwischen nicht deliranten, subsyndromalen und deliranten Patienten signifikante Unterschiede, während zwischen deliranten und schwer deliranten keinen signifikanten Unterschied in Anzahl der Episoden zu finden war. Eine Ursache warum Slor et al. keinen Zusammenhang fanden, könnte, wie sie auch selbst argumentieren, daran liegen, dass alle Patienten zusätzlich zu geriatrischer Fachexpertise eine Haldolprophylaxe erhielten, da sie als Hochrisikopatienten betrachtet wurden. Beide Faktoren wurden mit verkürzter Delirdauer in Zusammenhang gebracht (siehe auch Abschnitt 1.9) (Kalisvaart et al., 2005; Marcantonio et al., 2001). Somit wurde eventuell der natürliche Verlauf des Delirs beeinflusst. Ein weiterer Grund der unterschiedlichen Ergebnisse könnte darauf zurückzuführen sein, dass Slor et al. in ihrer Studie eine eher kleine Fallzahl von 180 Patienten (davon waren 57 delirant) hatte. Unsere Ergebnisse können helfen, den Verlauf individueller Delirien vorherzusehen und dementsprechend die Therapie anzupassen. Es scheint z.B. nicht sinnvoll zu sein, eine medikamentöse Therapie eines schwer deliranten Patienten nach der ersten Episode zu beenden. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um festzustellen, ob eine Therapieoptimierung anhand der Schweregradstufe sinnvoll ist.

5.2 Delirdauer und Mortalität

Unsere Analysen zeigten nur einen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen nicht deliranten Patienten und Patienten, deren Delir einen halben bis einen Tag dauerte. Eine weitere Zunahme der Delirdauer führt laut unseren Ergebnissen nicht zu einer signifikanten Zunahme der Mortalität der Patienten. Im Unterschied dazu haben allerdings mehrere Studien gezeigt, dass auch mit zunehmender Delirdauer die Mortalität steigt (Kiely et al., 2009; Lee et al., 2011; Pisani et al., 2009a). In beiden Studien wurde dieser Zusammenhang jedoch nicht postoperativ untersucht. Dagegen wurde in einer Studie von Lee et al. 232 Patienten nach Hüftchirurgie untersucht und je nach Delirdauer in drei Gruppen eingeteilt (nicht delirant, transientes Delir < 4 Wochen und anhaltendes Delir > 4 Wochen). Dabei wurde nur ein signifikanter Unterschied in der Mortalität nach 24 Monate zwischen nicht deliranten Patienten und Patienten mit anhaltendem Delir beobachtet. Die Aussagekraft der Studie ist jedoch eingeschränkt, da die multivariate Cox-Regressions-Analyse nach Kaplan Meier nicht erfolgt ist. Somit ist ein Vergleich zu unserer Studie nur beschränkt sinnvoll. In einer anderen Studie wurde untersucht, wie die Überlebenszeit deliranten Patienten variieren in Abhängigkeit von der Delirdauer auf Intensivstation (Pisani et al., 2009b). Sie stellten einen engen Zusammenhang zwischen Dauer des Delirs auf Intensivstation und der Mortalität der Patienten im ersten Jahr nach Entlassung her. Die unterschiedlichen Ergebnisse können mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die zahlreichen Unterschiede zwischen den beiden Studien zurückgeführt werden. Erstens bestand das Patientenkollektiv ihrer Studie aus 304 intensivpflichtigen Patienten, während unsere Studie eine wesentlich größere Anzahl von operierten Patienten hatte, von denen die Majorität nicht intensivpflichtig war. Zweitens ist zu erwähnen, dass das Patientenkollektiv von Pisani et al. aus 31% dementen Patienten bestand, während wir keine dementen Patienten (MMSE<24) in der Studie zuließen. Drittens haben sie stuporöse und komatöse Patienten als delirant beurteilt, während wir in unserem Delirscoring auf stuporöse und komatöse Zustände verzichteten und den Patient stattdessen als nicht beurteilbar einstufen. Viertens führten sie nur einmal täglich ein Delirscreening durch, während wir die Patienten doppelt so häufig beurteilten, d.h. zwei Mal in 24 Stunden. Folglich wurde ein positives Score Ergebnis in unserer Studie mit einer Delirdauer von einem halben Tag gleichgesetzt, während Pisani et al. bei

einmaligem positiven Ergebnis den gesamten Tag als deliranten Tag zählten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass einerseits unsere Patientenpopulation weniger anderweitige Vorerkrankungen hatte bzw. gesünder war und dass wir ein restriktiveres Delirscoring durchführten. Unsere Ergebnisse deuten trotz dieser Beschränkungen darauf hin, dass die Mortalität mit der Dauer des Delirs zusammenhängt.

5.3 Episodenanzahl und Mortalität

Ein fluktuierender Verlauf ist eines der Diagnosekriterien des Goldstandards der Delirdiagnostik, DSM-IV. Eine Folge davon ist das Auftreten von Delirepisoden, deren Wichtigkeit bisher wahrscheinlich unterschätzt wurde. Es fehlen Studien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Episodenanzahl und Mortalität beschäftigen. Unsere Ergebnisse legen einen engen Zusammenhang nahe. Mit jeder Delirepisode steigt die Mortalitätsrate signifikant an. Hier ist zu betonen, dass ein häufiges Delirscreening entscheidend ist, um den Verlauf und die Episoden zu erfassen. Nur so kann der Verlauf ausreichend genau beurteilt und die Therapie angepasst werden. Wie unter 3.1 schon erwähnt, hängt die Episodenanzahl eng mit dem Schweregrad des Delirs zusammen, die beide wiederum mit der Mortalität in Verbindung stehen (mehr hierzu unter 3.6).

Eine Limitation unserer Studie ist, dass das Delir-Screening nur zwei Mal pro Tag durchgeführt wurde. Somit besteht die Möglichkeit, dass kürzere Delirepisoden nicht erfasst wurden. Bei Auftreten einer Episode wäre es zudem interessant zu erfahren, ob die Länge einer Episode einen relevanten Einfluss auf die Mortalität hat, etwas was das Design der hier präsentierten Studie nicht ermöglicht.

5.4 Schweregrad und Mortalität

Die Durchführung von Severity Scores statt rein diagnostischer Scores oder anstatt des Goldstandards, DSM-IV, ermöglicht die Erfassung des Symptompektrums des Delirs. Mehrere Studien haben kürzlich den Zusammenhang zwischen Schweregrad und Outcome bzw. Mortalität der Patienten untersucht (Cole et al., 2003; Cole et al., 2008b; Marcantonio et al., 2002b; Ouimet et al., 2007). In einer Studie wurde das relative Sterberisiko innerhalb eines Jahres in Abhängigkeit des Delirsubtyps untersucht. Leider zeigten sich nicht eindeutige Ergebnisse (Decrane et al., 2011).

Sie teilten ihre 320 Studienteilnehmer, Bewohner verschiedener Pflegeeinrichtungen, in Abhängigkeit des Subtyps ihres Delirs in eine der folgenden Untergruppen ein; nicht delirant, subsyndromal, hypoaktives Delir, hyperaktives Delir und gemischtes Delir. Zwischen keinen der Untergruppen fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des relativen Risikos, innerhalb eines Jahres zu sterben. Sie argumentierten, dass die nicht signifikanten Ergebnisse vermutlich auf zu kleine Untergruppen zurückzuführen seien.

In einer anderen Studie wurde eine längere Verweildauer, schlechtere kognitive und funktionelle Fähigkeiten sowie eine höhere Mortalität subsyndromalen Patienten gegenüber nicht deliranten Patienten nach 6 Monaten bis 1 Jahr nachgewiesen (Cole et al., 2008a). Im Einklang dazu wurde gezeigt, dass subsyndromale Patienten auf ITS eine höhere Mortalitätsrate aufwiesen gegenüber nicht deliranten Patienten (Ouimet et al., 2007). Marcantonio et al. zeigte eine signifikante Zunahme der Mortalität mit steigendem Schweregrad des Delirs (Marcantonio et al., 2002a).

Wir haben weder mittels exaktem Test nach Fisher noch mittels Überlebenszeitanalyse einen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen nicht deliranten und subsyndromalen Patienten feststellen können. Gründe für unsere abweichenden Ergebnisse sind wahrscheinlich mehrere (ähnlich die unter Abschnitt 5.2.) bzw. das Fehlen von Patienten höheren Lebensalters, Einschluss dementer und beatmeten Patienten, sowie Patienten mit Medikamenten-induziertem Koma. Die oben aufgeführten Studien haben alle zwei oder mehrere dieser Bedingungen erfüllt und hatten somit ältere und kränkere Patienten als wir eingeschlossen. Es könnte somit argumentiert werden, dass jüngere und relativ gesunde Patienten weniger anfällig sind gegenüber subsyndromalen Formen des Delirs. Im Einklang mit der Studie von Marcantonio et al. legen unsere Ergebnisse nahe, dass es einen Unterschied zwischen deliranten und schwer deliranten Patienten gibt. Es scheint nicht, wie mit dem Studiendesign der oben genannten Studien angenommen wird, ein Plateau zu geben (Ouimet et al., 2007), ab dem weitere Symptome kein zusätzliches Risiko mehr mit sich bringen. Stattdessen scheinen weitere Symptome bei deliranten Patienten die Mortalität zusätzlich zu erhöhen. Trotz der Tatsache, dass die Ergebnisse der aktuellen Studien nicht immer völlig eindeutig sind, betonen alle Studien die Relevanz des Schweregrades hinsichtlich erhöhter Mortalität der betroffenen Patienten. Somit empfiehlt es sich, ein Severity Score bei der Diagnose eines Delirs zu erfassen.

5.5 Outcome

Der Schweregrad, die Dauer und die Episodenanzahl des Delirs scheinen nach unseren Ergebnissen entscheidend zu sein für das postoperative Outcome der Patienten. In Einklang mit der aktuellen Studienlage (Marcantonio et al., 2005; Ouimet et al., 2007) steigt die postoperative Verweildauer der Patienten mit steigendem Schweregrad des Delirs an. Zwischen allen Gruppen in unserer Studie (außer zwischen den deliranten und schwer-deliranten) bestehen signifikante Unterschiede. Die Ursache für diese Ausnahme und den deutlich schlechteren p-Wert ist vermutlich die geringe Fallzahl der schwer deliranten Gruppe (n= 25).

Insgesamt lag die Mortalität bei 2,1% (27/1288) in unserer Studie, was im Vergleich zur aktuellen Studienlage sehr niedrig ist (Inouye, 2006; Marcantonio et al., 2005; McCusker et al., 2002; Ouimet et al., 2007). Hauptursache hierfür ist unser im Vergleich zu anderen Studien relativ gesundes und junges Patientenkollektiv. Als Beispiel hierfür soll die im Jahr 2005 von Marcantonio publizierte Studie dienen (Marcantonio et al., 2005), ähnlich verhält es sich allerdings auch mit anderen Studien. Die Mortalität der einzelnen Gruppen unserer Studie lag bei 0,5% bei nicht deliranten, 1,3% bei subsyndromalen, 2,8% bei deliranten und bei 12,3% bei schwer deliranten Patienten. In der Studie von Marcantonio et al. waren die entsprechenden Zahlen 5,7% bei nicht deliranten, 18,3% bei subsyndromalen, 25,0% bei deliranten Patienten. Die möglichen Ursachen für diese großen Unterschiede sind vielfältig. Einerseits haben Marcantonio et al. in ihrer Studie die deliranten Patienten nicht weiter in delirant und schwer delirant unterteilt. Somit ist zu erwarten, dass die resultierende delirante Gruppe, die die schwer deliranten Patienten mit umfasst, eine höhere Mortalitätsrate als unsere aufweist. Dies allein erklärt aber nicht die Unterschiede. Weiterhin gibt es z.B. Unterschiede in den Charakteristika der Patientenpopulationen: Der Altersmedian unserer ersten drei Untergruppen war in Durchschnitt etwa um 10 Jahre jünger als der entsprechende Median der Studie von Marcantonio et al. (ND 69,0 vs. 78,4; SS 68,0 vs. 82,5; D 71,0 vs. 83,3). Der Median der Mini-Mental-State-Examination Punktzahl unserer drei ersten Untergruppen war deutlich höher als der entsprechende Median in der Studie von Marcantonio et al. (ND 30,0 vs. 25,5; SS 30,0 vs. 18,8; D 29,0 vs. 12,7). Des Weiteren enthielt ihre Studie 7,7% demente Patienten, während unsere Studie demente Patienten ausschloss.

Andere Outcome-Parameter, wie z.B. das erhöhte Risiko, eine Demenz zu entwickeln, vermehrte Komplikationen oder eine vermehrte Pflegebedürftigkeit wurden von uns nicht erhoben und können somit nicht mit der aktuellen Studienlage verglichen werden.

5.6 Relevanz für die klinische Praxis

Unsere Ergebnisse, die den Verlauf des postoperativen Delirs in Abhängigkeit des Schweregrades beschreiben können in der Zukunft von Bedeutung für die Präventions- und Therapieplanung sein. Sie legen nahe, dass mit jeder Schweregradstufe die Dauer und die Anzahl der Delirepisoden signifikant zunehmen. Zudem scheint jedes Verlaufscharakteristikum des postoperativen Delirs (Schweregrad, Dauer, Episodenanzahl eines Delirs) für die erhöhte Mortalität deliranter Patienten mitentscheidend zu sein bzw. eine individuelle Auswirkung auf die erhöhte Mortalität zu haben. Möglicherweise ist die Definition eines „schweren Delirs“ nicht komplex genug, da es sich momentan nur auf den Schweregrad bezieht. Andererseits nimmt Dauer und Episodenanzahl eines postoperativen Delirs mit jeder Schweregradstufe zu, aber es besteht keine hundertprozentige Korrelation. Demzufolge sollte der Schweregrad, wie er mit Severity Scores erfasst wird, nicht das alleinige Kriterium sein, um die Mortalität vorherzusagen. Jedoch kann das Erfassen solch eines Scores schon früh im Delirverlauf eine erste Abschätzung bezüglich der Mortalitätswahrscheinlichkeit ermöglichen, bevor die anderen Verlaufscharakteristika komplett erhoben wurden.

Momentan lässt sich keine Aussage darüber treffen, welches Verlaufcharakteristikum den größten Einfluss auf die Mortalität hat, noch inwiefern sich die Verlaufcharakteristika, hinsichtlich der erhöhten Mortalität, gegenseitig addieren oder multiplizieren oder anderweitig interagieren. Anhand dieser Zusammenhänge muss dann evaluiert werden inwiefern es sinnvoll ist, die Prävention und die Therapie danach zu planen.

Für die Mortalität eines deliranten Patienten ist es somit nicht nur entscheidend, ob dieser delirant ist oder nicht, sondern auch das komplexe Zusammenspiel verschiedener Charakteristika seines Delirs. Um diese Charakteristika zu erfassen, ist ein häufiges Delirscoring mit einem geeigneten Severity Score essentiell. Bisher häufig verwendete Goldstandards, wie DSM-IV oder ICD-10, sind aufgrund ihrer

binären Klassifizierung eines Delirs (delirant/ nicht-delirant) nicht ausreichend. Welcher Severity Score dafür am besten eingesetzt werden sollte, hängt vom jeweiligen Verwendungsbereich und der Patientenpopulation ab. Validierungsstudien, die sich mit dieser Frage auseinandersetzen sind schon vorhanden (siehe Abschnitt 3.7 und Abschnitt 5.7).

5.7 Testgüte des verwendeten NuDESC-Tests

Der Nu-DESC-Test ist ein Severity Score, der schon auf ITS (Luetz et al., 2010), im AWR (Radtke et al., 2008) und auf peripherer Station (Gaudreau et al., 2005; Radtke et al., 2010) validiert wurde. Die Sensitivität und Spezifität betrug in den jeweiligen Studien 83%, 81% (Luetz et al., 2010) ; 95%, 87% (Radtke et al., 2008) sowie 86% und 87% (Gaudreau et al., 2005). Da wir in unserer Studie Patienten in allen diesen klinischen Bereichen Patienten auf Delirium testen wollten, haben wir uns für den NuDESC-Test für das Delirsreening entschieden. Zudem ist der NuDESC-Test einfach und schnell zu erheben. Die durchschnittliche Erhebungszeit beträgt ungefähr eine Minute (Gaudreau et al., 2005).

5.8 Methodenkritik

In dem folgenden Abschnitt werden die Limitationen und Stärken unserer Studie diskutiert und die interne und externe Validität diskutiert.

5.8.1 Die Bias-Problematik

Unter einem Bias versteht man systematische Fehler im Studiendesign sowie in der Auswertung der Daten, die zu fälschlichen Tendenzen bzw. einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse führen können. Solche systematische Fehler beeinträchtigen die Validität der Studie. Im Folgenden berücksichtigen wir die Möglichkeit verschiedenen Typen des Bias in Bezug auf unsere Studie und diskutieren diese.

5.8.1.1 Selection Bias

Unter Selection Bias versteht man einen systematischen Fehler, der bei der Teilnehmerselektion bzw. -rekrutierung sowie durch einen systematischen Ausfall der Teilnehmer entsteht. Hierzu gehören Assembly Bias – d.h. systematische

Fehler bei der Auswahl der Studienteilnehmer, Sampling Bias - das sind ungleiche Chancen zum Studieneinschluss in der Referenzpopulation und Allocation Bias - d.h. systematische Fehler aufgrund der Möglichkeit zur Selbsteinteilung in Untergruppen.

Bei unserem Studiendesign mit konsekutivem Einschluss aller über 60-jährigen Patienten an dem Operationsplan des darauffolgenden Tages und nach Prüfung ihrer Eignung zur Studienteilnahme lässt sich die Wahrscheinlichkeit eines Assembly- und Sampling-Bias minimieren. Alle Fachrichtungen der chirurgischen Disziplinen, außer der Neuro- und Herzchirurgie, sind in etwa im Verhältnis zu ihren Fachverteilungen im Operationsplan repräsentiert und somit entspricht dieses Verhältnis dem Patientenkollektiv der über 60-jährigen auf peripheren chirurgischen Stationen. Des Weiteren zeigt die Verteilung der Basischarakteristika unserer Studie eine Homogenität gegenüber vergleichbaren Studien, was die populations-spezifischen Störgrößen minimiert. Weiterhin ist es aufgrund des Studiendesigns nicht möglich, dass ein Allocation Bias entsteht, da Eigenselektion von vornherein ausgeschlossen war.

5.8.1.2 Information Bias

Information Bias entsteht bei der Datenerhebung bzw. bei der Erhebung der Merkmale (Exposition, Kovariablen, Erkrankungsstatus). Zu den wichtigsten Information-Biases zählen Observer-Bias, Misclassification-Bias und Analysis-Bias. Der Observer Bias entsteht als systematischer Fehler aufgrund von inter- und intrapersoneller Variation bei der Erhebung bzw. in der Bewertung der Daten. Das heißt, zwischen mehreren Personen oder zwischen verschiedenen Messzeitpunkten bei einer Person bestehen Unterschiede in den Beobachtungen. Unter Misclassification-Bias versteht man systematische Fehler, die bedingt werden durch die eingesetzten Messinstrumente. Analysis-Bias sind systematische Fehler, die entstehen, wenn bei randomisierten Studien die initiale Gruppeneinteilung nicht eingehalten wird.

Durch Schulung der Studienmitarbeiter sowie das Benutzen eines standardisierten Delirscores, bei dem klar definiert wurde, welche Symptome inbegriffen sind bzw. bewertet werden sollten, lassen sich der Observer- und Misclassification-Bias reduzieren, allerdings nicht ganz ausschließen. Die Diagnosestellung wurde durch das Anwenden von dem NuDESC-Test in kleinere Einheiten aufgeteilt, die einfacher

zu definieren sind. So wurde für die eigene Interpretation nur wenig Spielraum gelassen und die klinische Beobachtung objektiviert.

Da bei unserer Studie keine Randomisierung erfolgte, kann Analysis-Bias ausgeschlossen werden.

5.8.2 Die Confounder-Problematik

Confounder sind Störfaktoren, die sowohl mit der abhängigen als auch der unabhängigen untersuchten Variable assoziiert sind und somit scheinbar einen kausalen Zusammenhang erscheinen lassen können, den es so in der Realität nicht gibt.

Die Möglichkeit vielfältiger Confounder ergibt sich aus dem nicht randomisierten Design der Studie. Durch Ausschlusskriterien wurde aber versucht, die wichtigsten Confounder zu eliminieren. Somit galten demenzielle (MMSE<24), psychiatrische, neurologische Erkrankungen (Apoplex mit inbegriffen), sowie kardiale und neurochirurgische Eingriffe als Ausschlusskriterien, da diese bedingt durch ihren Einfluss, z.B. auf das Outcome des Patienten, zu einer Fehlklassifizierung führen könnten. Durch unsere Ausschlusskriterien können nur bekannte Confounder minimiert werden.

5.8.3 Zufall

Bei der statistischen Auswertung wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ festgelegt. Somit liegt bei den als signifikant bezeichneten Ergebnissen die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Art bei $p \leq 5\%$. Zudem wurde, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen, ein Konfidenzintervall mit angegeben, das die wahren Ergebnisse mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% umfasst.

6 Referenzen

1. Al-Aama, T., Brymer, C., Gutmanis, I., Woolmore-Goodwin, S.M., Esbaugh, J., Dasgupta, M., 2011. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26, 687-694.
2. Al-Samarrai, S., Dunn, J., Newmark, T., Gupta, S., 2003. Quetiapine for treatment-resistant delirium. *Psychosomatics* 44, 350-351.
3. Alexander, J.J., Jacob, A., Cunningham, P., Hensley, L., Quigg, R.J., 2008. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochemistry international* 52, 447-456.
4. American Psychiatric Association, 1999. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition.
5. Araujo, D.M., Lapchak, P.A., Collier, B., Quirion, R., 1989. Localization of interleukin-2 immunoreactivity and interleukin-2 receptors in the rat brain: interaction with the cholinergic system. *Brain Res* 498, 257-266.
6. Barr, J., Fraser, G.L., Puntillo, K., Ely, E.W., Gelinas, C., Dasta, J.F., Davidson, J.E., Devlin, J.W., Kress, J.P., Joffe, A.M., Coursin, D.B., Herr, D.L., Tung, A., Robinson, B.R., Fontaine, D.K., Ramsay, M.A., Riker, R.R., Sessler, C.N., Pun, B., Skrobik, Y., Jaeschke, R., 2013a. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Critical care medicine* 41, 263-306.
7. Boettger, S., Friedlander, M., Breitbart, W., Passik, S., 2011. Aripiprazole and haloperidol in the treatment of delirium. *Aust N Z J Psychiatry* 45, 477-482.
8. Broadhurst, C., Wilson, K., 2001. Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry* 179, 288-289.
9. Bruce, A.J., Ritchie, C.W., Blizard, R., Lai, R., Raven, P., 2007. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 19, 197-214.

10. Brummel, N.E., Vasilevskis, E.E., Han, J.H., Boehm, L., Pun, B.T., Ely, E.W., 2013. Implementing delirium screening in the ICU: secrets to success. *Critical Care Medicine* 41, 2196-2208.
11. Cerejeira, J., Firmino, H., Vaz-Serra, A., Mukaetova-Ladinska, E.B., 2010. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta neuropathologica* 119, 737-754.
12. Cerejeira, J., Nogueira, V., Luis, P., Vaz-Serra, A., Mukaetova-Ladinska, E.B., 2012. The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc* 60, 669-675.
13. Chen, J., Buchanan, J.B., Sparkman, N.L., Godbout, J.P., Freund, G.G., Johnson, R.W., 2008. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain, behavior, and immunity* 22, 301-311.
14. Cibelli, M., Fidalgo, A.R., Terrando, N., Ma, D., Monaco, C., Feldmann, M., Takata, M., Lever, I.J., Nanchahal, J., Fanselow, M.S., Maze, M., 2010. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Annals of neurology* 68, 360-368.
15. Cole, M., McCusker, J., Dendukuri, N., Han, L., 2003. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* 51, 754-760.
16. Cole, M.G., McCusker, J., Ciampi, A., Belzile, E., 2008a. The 6- and 12-month outcomes of older medical inpatients who recover from subsyndromal delirium. *J Am Geriatr Soc* 56, 2093-2099.
17. de Rooij, S.E., van Munster, B.C., Korevaar, J.C., Levi, M., 2007. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 62, 521-525.
18. Decrane, S.K., Culp, K.R., Wakefield, B., 2011. Twelve-month mortality among delirium subtypes. *Clin Nurs Res* 20, 404-421.

19. Devlin, J.W., Roberts, R.J., Fong, J.J., Skrobik, Y., Riker, R.R., Hill, N.S., Robbins, T., Garpestad, E., 2010. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med* 38, 419-427.
20. Dubois, M.J., Bergeron, N., Dumont, M., Dial, S., Skrobik, Y., 2001. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Medicine* 27, 1297-1304.
21. Ely, E.W., Stephens, R.K., Jackson, J.C., Thomason, J.W., Truman, B., Gordon, S., Dittus, R.S., Bernard, G.R., 2004. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* 32, 106-112.
22. Fassbender, K., Schmidt, R., Mossner, R., Daffertshofer, M., Hennerici, M., 1994. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke* 25, 1105-1108.
23. Folstein, M.F., Bassett, S.S., Romanoski, A.J., Nestadt, G., 1991. The epidemiology of delirium in the community: the Eastern Baltimore Mental Health Survey. *Int Psychogeriatr* 3, 169-176.
24. Gaudreau, J.D., Gagnon, P., Harel, F., Tremblay, A., Roy, M.A., 2005. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage* 29, 368-375.
25. Girard, T.D., Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Thompson, J.L., Shintani, A.K., Gordon, S.M., Canonico, A.E., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W., Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 38, 1513-1520.
26. Grover, S., Shah, R., 2011. Distress due to delirium experience. *Gen Hosp Psychiatry*, 6.

27. Hakim, S.M., Othman, A.I., Naoum, D.O., 2012. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology* 116, 987-997.
28. Hama, T., Kushima, Y., Miyamoto, M., Kubota, M., Takei, N., Hatanaka, H., 1991. Interleukin-6 improves the survival of mesencephalic catecholaminergic and septal cholinergic neurons from postnatal, two-week-old rats in cultures. *Neuroscience* 40, 445-452.
29. Han, L., McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., Elie, M., 2001. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 161, 1099-1105.
30. Ikarashi, Y., Takahashi, A., Ishimaru, H., Arai, T., Maruyama, Y., 1997. Regulation of dopamine D1 and D2 receptors on striatal acetylcholine release in rats. *Brain Res Bull* 43, 107-115.
31. Imamura, Y., Wang, H., Matsumoto, N., Muroya, T., Shimazaki, J., Ogura, H., Shimazu, T., 2011. Interleukin-1beta causes long-term potentiation deficiency in a mouse model of septic encephalopathy. *Neuroscience* 187, 63-69.
32. Inouye, S.K., 2006. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 354, 1157-1165.
33. Inouye, S.K., Baker, D.I., Fugal, P., Bradley, E.H., 2006. Dissemination of the hospital elder life program: implementation, adaptation, and successes. *J Am Geriatr Soc* 54, 1492-1499.
34. Inouye, S.K., Bogardus, S.T., Jr., Charpentier, P.A., Leo-Summers, L., Acampora, D., Holford, T.R., Cooney, L.M., Jr., 1999. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *The New England journal of medicine* 340, 669-676.
35. Inouye, S.K., Charpentier, P.A., 1996. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 275, 852-857.

36. Inouye, S.K., Zhang, Y., Jones, R.N., Kiely, D.K., Yang, F., Marcantonio, E.R., 2007. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med* 167, 1406-1413.
37. Jeffs, K.J., Berlowitz, D.J., Grant, S., Lawlor, V., Graco, M., de Morton, N.A., Savige, J.A., Lim, W.K., 2013. An enhanced exercise and cognitive programme does not appear to reduce incident delirium in hospitalised patients: a randomised controlled trial. *BMJ open* 3.
38. Kalisvaart, K.J., de Jonghe, J.F., Bogaards, M.J., Vreeswijk, R., Egberts, T.C., Burger, B.J., Eikelenboom, P., van Gool, W.A., 2005. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 53, 1658-1666.
39. Kiely, D.K., Marcantonio, E.R., Inouye, S.K., Shaffer, M.L., Bergmann, M.A., Yang, F.M., Fearing, M.A., Jones, R.N., 2009. Persistent delirium predicts greater mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 57, 55-61.
40. Kim, K.Y., Bader, G.M., Kotlyar, V., Gropper, D., 2003. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 16, 29-31.
41. Kobayashi, D., Takahashi, O., Arioka, H., Koga, S., Fukui, T., 2013. A prediction rule for the development of delirium among patients in medical wards: Chi-Square Automatic Interaction Detector (CHAID) decision tree analysis model. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 21, 957-962.
42. Larsen, K.A., Kelly, S.E., Stern, T.A., Bode, R.H., Jr., Price, L.L., Hunter, D.J., Gulczynski, D., Bierbaum, B.E., Sweeney, G.A., Hoikala, K.A., Cotter, J.J., Potter, A.W., 2010. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics* 51, 409-418.

43. Laurila, J.V., Pitkala, K.H., Strandberg, T.E., Tilvis, R.S., 2004. Detection and documentation of dementia and delirium in acute geriatric wards. *Gen Hosp Psychiatry* 26, 31-35.
44. Lee, K.H., Ha, Y.C., Lee, Y.K., Kang, H., Koo, K.H., 2011. Frequency, risk factors, and prognosis of prolonged delirium in elderly patients after hip fracture surgery. *Clinical orthopaedics and related research* 469, 2612-2620.
45. 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. *Arch Intern Med* 168, 27-32.
46. Leslie, D.L., Zhang, Y., Holford, T.R., Bogardus, S.T., Leo-Summers, L.S., Inouye, S.K., 2005. Premature death associated with delirium at 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 165, 1657-1662.
47. Leso, L., Schwartz, T.L., 2002. Ziprasidone treatment of delirium. *Psychosomatics* 43, 61-62.
48. Leung, J.M., Sands, L.P., Rico, M., Petersen, K.L., Rowbotham, M.C., Dahl, J.B., Ames, C., Chou, D., Weinstein, P., 2006. Pilot clinical trial of gabapentin to decrease postoperative delirium in older patients. *Neurology* 67, 1251-1253.
49. Lin, Y., Chen, J., Wang, Z., 2012a. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery* 27, 481-492.
50. Lin, Y.Y., He, B., Chen, J., Wang, Z.N., 2012b. Can dexmedetomidine be a safe and efficacious sedative agent in post-cardiac surgery patients? a meta-analysis. *Critical care* 16, R169.
51. Liptzin, B., Laki, A., Garb, J.L., Fingerroth, R., Krushell, R., 2005. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 13, 1100-1106.

52. Lonergan, E., Luxenberg, J., Areosa Sastre, A., 2009. Benzodiazepines for delirium. The Cochrane database of systematic reviews, CD006379.
53. Luetz, A., Heymann, A., Radtke, F.M., Chenitir, C., Neuhaus, U., Nachtigall, I., von Dossow, V., Marz, S., Eggers, V., Heinz, A., Wernecke, K.D., Spies, C.D., 2010. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med* 38, 409-418.
54. Luetz, A., Radtke, F.M., Franck, M., Seeling, M., Gaudreau, J.D., Kleinwachter, R., Kork, F., Zieb, A., Heymann, A., Spies, C.D., 2008. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 43, 98-102.
55. Lundstrom, M., Edlund, A., Karlsson, S., Brannstrom, B., Bucht, G., Gustafson, Y., 2005a. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 53, 622-628.
56. Mangnall, L.T., Gallagher, R., Stein-Parbury, J., 2010. Postoperative delirium after colorectal surgery in older patients. *Am J Crit Care* 20, 45-55.
57. Marcantonio, E., Ta, T., Duthie, E., Resnick, N.M., 2002a. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *Journal of the American Geriatrics Society* 50, 850-857.
58. Marcantonio, E.R., Flacker, J.M., Wright, R.J., Resnick, N.M., 2001. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 49, 516-522.
59. Marcantonio, E.R., Kiely, D.K., Simon, S.E., John Orav, E., Jones, R.N., Murphy, K.M., Bergmann, M.A., 2005. Outcomes of older people admitted to postacute facilities with delirium. *J Am Geriatr Soc* 53, 963-969.
60. McCusker, J., Cole, M., Abrahamowicz, M., Primeau, F., Belzile, E., 2002. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 162, 457-463.

61. McCusker, J., Cole, M., Dendukuri, N., Belzile, E., Primeau, F., 2001. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ* 165, 575-583.
62. Milisen, K., Foreman, M.D., Abraham, I.L., De Geest, S., Godderis, J., Vandermeulen, E., Fischler, B., Delooz, H.H., Spiessens, B., Broos, P.L., 2001. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr Soc* 49, 523-532.
63. Morandi, A., Hughes, C.G., Girard, T.D., McAuley, D.F., Ely, E.W., Pandharipande, P.P., 2011. Statins and brain dysfunction: a hypothesis to reduce the burden of cognitive impairment in patients who are critically ill. *Chest* 140, 580-585.
64. Murray, C., Sanderson, D.J., Barkus, C., Deacon, R.M., Rawlins, J.N., Bannerman, D.M., Cunningham, C., 2012. Systemic inflammation induces acute working memory deficits in the primed brain: relevance for delirium. *Neurobiology of aging* 33, 603-616 e603.
65. National Clinical Guideline Centre, 2010. *Delirium: Diagnosis, Prevention and Management*. Royal College of Physicians (UK), London.
66. Naughton, B.J., Saltzman, S., Ramadan, F., Chadha, N., Priore, R., Mylotte, J.M., 2005. A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *J Am Geriatr Soc* 53, 18-23.
67. O'Keeffe, S., Lavan, J., 1997. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc* 45, 174-178.
68. O'Keeffe, S.T., 1999. Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10, 380-385.
69. O'Keeffe, S.T., Lavan, J.N., 1996. Predicting delirium in elderly patients: development and validation of a risk-stratification model. *Age Ageing* 25, 317-321.

70. O'Keeffe, S.T., Lavan, J.N., 1999. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing* 28, 115-119.
71. Ouimet, S., Riker, R., Bergeron, N., Cossette, M., Kavanagh, B., Skrobik, Y., 2007. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 33, 1007-1013.
72. Pan, W., Yu, C., Hsueh, H., Zhang, Y., Kastin, A.J., 2008. Neuroinflammation facilitates LIF entry into brain: role of TNF. *American journal of physiology. Cell physiology* 294, C1436-1442.
73. Pisani, M.A., Kong, S.Y., Kasl, S.V., Murphy, T.E., Araujo, K.L., Van Ness, P.H., 2009a. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *American journal of respiratory and critical care medicine* 180, 1092-1097.
74. Plaschke, K., Thomas, C., Engelhardt, R., Teschendorf, P., Hestermann, U., Weigand, M.A., Martin, E., Kopitz, J., 2007. Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neurosci Lett* 417, 16-20.
75. Prakanrattana, U., Prapaitrakool, S., 2007. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthesia and Intensive Care* 35, 714-719.
76. Radtke, F.M., Franck, M., Schneider, M., Luetz, A., Seeling, M., Heinz, A., Wernecke, K.D., Spies, C.D., 2008. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth* 101, 338-343.
77. Radtke, F.M., Franck, M., Schust, S., Boehme, L., Pascher, A., Bail, H.J., Seeling, M., Luetz, A., Wernecke, K.D., Heinz, A., Spies, C.D., 2010. A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward. *World Journal of Surgery* 34, 487-494.

78. Rea, R.S., Battistone, S., Fong, J.J., Devlin, J.W., 2007. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy* 27, 588-594.
79. Rice, K.L., Bennett, M., Gomez, M., Theall, K.P., Knight, M., Foreman, M.D., 2011. Nurses' recognition of delirium in the hospitalized older adult. *Clinical nurse specialist CNS* 25, 299-311.
80. Robertsson, B., Blennow, K., Brane, G., Edman, A., Karlsson, I., Wallin, A., Gottfries, C.G., 2001. Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium. *Int Clin Psychopharmacol* 16, 39-47.
81. Sampson, E.L., Raven, P.R., Ndhlovu, P.N., Vallance, A., Garlick, N., Watts, J., Blanchard, M.R., Bruce, A., Blizard, R., Ritchie, C.W., 2007. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22, 343-349.
82. Schwartz, T.L., Masand, P.S., 2000. Treatment of Delirium With Quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2, 10-12.
83. Serantes, R., Arnalich, F., Figueroa, M., Salinas, M., Andres-Mateos, E., Codoceo, R., Renart, J., Matute, C., Cavada, C., Cuadrado, A., Montiel, C., 2006. Interleukin-1beta enhances GABAA receptor cell-surface expression by a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: relevance to sepsis-associated encephalopathy. *The Journal of biological chemistry* 281, 14632-14643.
84. Sharma, P.T., Sieber, F.E., Zakriya, K.J., Pauldine, R.W., Gerold, K.B., Hang, J., Smith, T.H., 2005. Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. *Anesth Analg* 101, 1215-1220, table of contents.
85. Shehabi, Y., Riker, R.R., Bokesch, P.M., Wisemandle, W., Shintani, A., Ely, E.W., 2010. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Critical Care Medicine* 38, 2311-2318.

86. Siddiqi, N., House, A.O., Holmes, J.D., 2006. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing* 35, 350-364.
87. Siddiqi, N., Young, J., House, A.O., Featherstone, I., Hopton, A., Martin, C., Edwards, J., Krishnan, R., Peacock, R., Holt, R., 2011. Stop Delirium! A complex intervention to prevent delirium in care homes: a mixed-methods feasibility study. *Age and ageing* 40, 90-98.
88. Siegemund, M., Massarotto, P., Reuthebuch, O., H., P., 2011. Postoperatives Delirium: Prophylaxe und Therapie. *Schweizerisches Medizin Forum* 11, 367-369.
89. Slor, C.J., Adamis, D., Jansen, R.W., Meagher, D.J., Witlox, J., Houdijk, A.P., de Jonghe, J.F., 2013. Delirium motor subtypes in elderly hip fracture patients: risk factors, outcomes and longitudinal stability. *Journal of Psychosomatic Research* 74, 444-449.
90. Sultan, S.S., 2010. Assessment of role of perioperative melatonin in prevention and treatment of postoperative delirium after hip arthroplasty under spinal anesthesia in the elderly. *Saudi journal of anaesthesia* 4, 169-173.
91. Tabet, N., Hudson, S., Sweeney, V., Sauer, J., Bryant, C., Macdonald, A., Howard, R., 2005. An educational intervention can prevent delirium on acute medical wards. *Age Ageing* 34, 152-156.
92. Tan, J.A., Ho, K.M., 2010. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 36, 926-939.
93. Torres, R., Mittal, D., Kennedy, R., 2001. Use of quetiapine in delirium: case reports. *Psychosomatics* 42, 347-349.
94. Trzepacz, P.T., 1999. The Delirium Rating Scale. Its use in consultation-liaison research. *Psychosomatics* 40, 193-204.

95. Trzepacz, P.T., 2000. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 5, 132-148.
96. Trzepacz, P.T., Mittal, D., Torres, R., Kanary, K., Norton, J., Jimerson, N., 2001. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13, 229-242.
97. Tsai, M.C., Weng, H.H., Chou, S.Y., Tsai, C.S., Hung, T.H., Su, J.A., 2012. Three-year mortality of delirium among elderly inpatients in consultation-liaison service. *Gen Hosp Psychiatry* 34, 66-71.
98. Turnbull, A.V., Rivier, C.L., 1999. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 79, 1-71.
99. van Eijk, M.M., Roes, K.C., Honing, M.L., Kuiper, M.A., Karakus, A., van der Jagt, M., Spronk, P.E., van Gool, W.A., van der Mast, R.C., Kesecioglu, J., Slooter, A.J., 2010. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 376, 1829-1837.
100. Venters, H.D., Broussard, S.R., Zhou, J.H., Bluthé, R.M., Freund, G.G., Johnson, R.W., Dantzer, R., Kelley, K.W., 2001. Tumor necrosis factor(alpha) and insulin-like growth factor-I in the brain: is the whole greater than the sum of its parts? *J Neuroimmunol* 119, 151-165.
101. Vermetten, E., Bremner, J.D., 2002. Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 16, 14-38.
102. Vochteloo, A.J., Moerman, S., van der Burg, B.L., de Boo, M., de Vries, M.R., Niesten, D.D., Tuinebreijer, W.E., Nelissen, R.G., Pilot, P., 2011. Delirium risk screening and haloperidol prophylaxis program in hip fracture patients is a

helpful tool in identifying high-risk patients, but does not reduce the incidence of delirium. *BMC geriatrics* 11, 39.

103. Wang, W., Li, H.L., Wang, D.X., Zhu, X., Li, S.L., Yao, G.Q., Chen, K.S., Gu, X.E., Zhu, S.N., 2012. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. *Crit Care Med* 40, 731-739.
104. Wetli, C.V., Mash, D., Karch, S.B., 1996. Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Emerg Med* 14, 425-428.
105. Wichers, M.C., Kenis, G., Koek, G.H., Robaey, G., Nicolson, N.A., Maes, M., 2007. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res* 62, 207-214.
106. Yanamadala, M., Wieland, D., Heflin, M.T., 2013. Educational interventions to improve recognition of delirium: a systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society* 61, 1983-1993.
107. Young, J., Inouye, S.K., 2007. Delirium in older people. *BMJ* 334, 842-846.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flussdiagramm für das Delirscreening der Patienten und Einteilung in 4 Gruppen je nach Schweregrad des Delirs	28
Abbildung 2: Flussdiagramm für das Delirscreening der Patienten und Einteilung in 4 Gruppen unterschiedlicher Delirdauer.....	29
Abbildung 3: Flussdiagramm für das Delirscreening der Patienten und Einteilung in 3 Gruppen unterschiedlicher Episodenanzahl	30
Abbildung 4: Mittlere Delirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades eines Delirs	33
Abbildung 5: Mittlere Episodenanzahl in Abhängigkeit des Schweregrades eines Delirs.....	35
Abbildung 6: Mortalität in Abhängigkeit der Delirdauer.....	38
Abbildung 7: Mortalität in Abhängigkeit der Episodenanzahl.....	39
Abbildung 8: Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad des Delirs.....	41
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeit der Schweregradgruppen.....	44

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prädisponierende Risikofaktoren eines post-kardiochirurgischen Delirs nach Siegemund et al., 2011.....	15
Tabelle 2:	Präzipitierende Faktoren eines post-kardiochirurgischen Delirs nach Siegemund et al., 2011.....	15
Tabelle 3:	Nu-DESC-Test nach Gaudreau et al. (2005) und Luetz et al. (2008)..	26
Tabelle 4:	Basischarakteristika der Patienten.....	31
Tabelle 5:	Basischarakteristika der Patienten in Abhängigkeit des Schweregrades des Delirs.....	32
Tabelle 6:	Verarbeitete Fälle der Analyse der Delirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades	33
Tabelle 7:	Mittelwerte der Delirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades	34
Tabelle 8:	Kruskal-Wallis Test über die Gruppen der Delirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades	34
Tabelle 9:	Post hoc Test für Kruskal Wallis mit paarweisem Vergleich aller Schweregradgruppen bezüglich Delirdauer und Korrektur für multiples Testen	34
Tabelle 10:	Verarbeitete Fälle der Analyse der Episodenanzahl in Abhängigkeit des Schweregrades.....	35
Tabelle 11:	Mittelwert der Episodenanzahl der unterschiedlichen Schweregradgruppen.....	36
Tabelle 12:	Kruskal-Wallis Test über den Gruppen der Episodenanzahl in Abhängigkeit des Schweregrades	36
Tabelle 13:	Post hoc Test für Kruskal Wallis mit paarweisem Vergleich aller Schweregradgruppen bezüglich Anzahl der Delirepisoden und Korrektur für multiples Testen.....	36
Tabelle 14:	Verarbeitete Fälle der Analyse der Mortalität in Abhängigkeit der Delirdauer	38
Tabelle 15:	Chi Quadrat Test über alle Gruppen der Delirdauer.....	38
Tabelle 16:	Verarbeitete Fälle der Analyse der Dalirdauer in Abhängigkeit des Schweregrades	40
Tabelle 17:	Chi-Quadrat-Test über alle Gruppen der Episodenanzahl	40

Tabelle 18:	Verarbeitete Fälle der Analyse der Mortalität in Abhängigkeit des Schweregrades des Delirs.....	42
Tabelle 19:	Chi-Quadrat-Test über alle Schweregradgruppen	42
Tabelle 20:	Verarbeitete Fälle für die Kaplan-Meier-Analyse	44
Tabelle 21:	Gesamtvergleiche über alle Schichten der Kaplan-Meier-Analyse.....	44
Tabelle 22:	Der Log-Rank-Test zum Vergleich der Schweregradgruppen der Kaplan-Meier-Analyse untereinander mit Bonferroni-korrektur.....	45
Tabelle 23:	Ergebnisse der Cox-Regressions-Analyse	45

9 Erklärung an Eides Statt

Ich, Moa Elisabet Wåström, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss von Dauer und Schweregrad eines postoperativen Deliriums auf die Mortalität betroffener Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum: 31.01.2015

Unterschrift

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

11 Danksagung

Ich möchte mich als erstes bei Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Leiterin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikum Charité bedanken, sowohl für das Möglichmachen dieser Arbeit und für die Bereitstellung des Dissertationsthemas.

Weiterhin gilt besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. med. G. Winterer für die Betreuung, seinen inhaltlichen Input sowie für die kritische Durchsicht und Korrektur des Manuskripts.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Dr. med. M. Franck für seinen Input und PD. Dr. med. F. Radtke für die Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Studie. Des Weiteren bedanke ich mich bei den zahlreichen Doktoranden des Studienteams, die bei der Durchführung der Studie sowie der Erhebung und Erfassung der Daten beteiligt waren.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Unterstützung, für das Zuhören und für die Aufmunterungen.

Und nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die an der Studie teilgenommen haben und somit diese Studie erst ermöglicht haben.