

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

DISSERTATION

**Inzidenz des postoperativen Delirs nach elektiver Operation bei PatientInnen
≥ 65 Jahre mit versus ohne präoperativer Insomnie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helene Michler
aus Potsdam

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung/Abstract	4
2. Einleitung.....	6
2.1. Das postoperative Delir (POD).....	6
2.1.1. Klinische Bedeutung	6
2.1.2. Definition	6
2.1.3. Ätiopathogenese	7
2.1.4. Diagnostik	8
2.1.5. Prävention und Therapie.....	9
2.2. Insomnie bei älteren PatientInnen.....	10
2.2.1. Definition und Bedeutung	10
2.2.2. Schlafstörungen als Risikofaktor des Delirs.....	11
3. Fragestellung	12
4. Methodik.....	13
4.1. Studienkonzept.....	13
4.2. Studienpopulation	13
4.2.1. Rekrutierung von PatientInnen	13
4.2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien	14
4.3. Ablauf der Studie	14
4.4. Datenerhebung.....	15
4.4.1. Basischarakteristika	15
4.4.2. Schlafbezogene Daten.....	15
4.4.3. Geriatrisches Assessment.....	16
4.4.4. Erfassung einer präoperativen Insomnie und Kohorteneinteilung.....	16
4.4.5. Primärer Endpunkt	17
4.4.6. Weitere Endpunkte.....	21
4.5. Analyse und Statistik	22
5. Ergebnisse.....	23
5.1. Beschreibung der Studienpopulation	23

5.2.	Endpunkte und Hauptergebnisse.....	27
5.2.1	Univariate Analyse	27
5.2.1	Korrelations- und Regressionsanalyse	30
6.	Diskussion	33
6.1.	Einordnung der Ergebnisse und Limitationen.....	33
6.1.1	Insomnie und schlafbezogene Erkrankungen.....	33
6.1.2	Zusammenhang zwischen POD und Schlaf	35
6.1.3	Weitere Einflussfaktoren	35
6.1.4	Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	37
6.2.	Schlussfolgerung und Ausblick	38
7.	Literaturverzeichnis.....	39
8.	Abkürzungsverzeichnis	44
9.	Abbildungsverzeichnis	45
10.	Tabellenverzeichnis	46
11.	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	47
12.	Lebenslauf.....	49
13.	Danksagung	50
14.	Anhang.....	51
	Korrelationsmatrix nach Spearman	51

1. Zusammenfassung/Abstract

Einleitung: Das postoperative Delir (POD) ist eine häufige Komplikation nach chirurgischen Interventionen und gekennzeichnet durch Störungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der Kognition. Um Langzeitfolgen wie die postoperative kognitive Dysfunktion, eingeschränkte Funktionalität und Lebensqualität zu vermeiden, sollten Präventionsstrategien entwickelt werden. In Interventionsstudien zur Delirprävention konnte die Behandlung von Schlafstörungen bereits erfolgreich eingesetzt werden. Dennoch gibt es nur wenige Studien, die die präoperative Insomnie als Risikofaktor für die Entstehung des POD explizit untersuchen. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die präoperative Insomnie einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung des POD bei älteren PatientInnen darstellt.

Methodik: Im Rahmen der klinischen Observationsstudie *Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly* wurde die Inzidenz des POD nach elektiver Operation bei PatientInnen ≥ 65 Jahre mit und ohne präoperativer Insomnie verglichen. Dafür wurde das präoperative Schlafverhalten mittels des *Insomnia Severity Index* (ISI)-Fragebogens erfasst. Eine Insomnie wurde durch die Summe von mehr als 14 von insgesamt 28 Punkten definiert. Der primäre Endpunkt wurde definiert als Inzidenz eines POD innerhalb von 7 Tagen postoperativ (Definition des POD nach den Kriterien der 5. Version des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* und/oder einem *Nursing Delirium Detection Screening Scale*-Wert ≥ 2 und/oder einem positiven *Confusion Assessment Method* und/oder im Chart Review).

Ergebnisse: Insgesamt zeigten 16 der 162 PatientInnen (9,9%) präoperativ Symptome der Insomnie. Ein POD entwickelten 26 der 162 PatientInnen (16,0%). Die Delirinzidenz war bei PatientInnen mit präoperativer Insomnie mit 37,5% (6 von 16) statistisch signifikant höher als die Inzidenz von 13,7% (20 von 146) bei PatientInnen ohne präoperative Insomnie ($p = 0,025$). Ältere PatientInnen mit präoperativer Insomnie zeigten ein etwa 3,6-fach erhöhtes Risiko ein POD zu entwickeln (95% Konfidenzintervall = 1,120 - 11,330; $p = 0,031$). Weiterhin zeigte sich eine Assoziation zwischen einem erniedrigten *Mini Nutritional Assessment short-form*-Score und der Entwicklung eines POD. PatientInnen mit präoperativer Insomnie entwickelten signifikant häufiger eine postoperative Komplikation $>$ Grad I nach Clavien-Dindo (56,3% vs. 30,1%).

Zusammenfassung: In dieser Studie konnte erstmals die Assoziation einer präoperativen Insomnie, erfasst durch den ISI, und Auftreten eines POD bei PatientInnen ≥ 65 Jahre mit elektiver Operation verschiedener Fachgebiete gezeigt werden. Die präoperative Insomnie sollte als modifizierbarer Risikofaktor in weiteren Studien bestätigt und bezüglich möglicher Präventionsstrategien untersucht werden, um das Risiko der POD-Entstehung zu reduzieren.

Abstract

Introduction: Postoperative delirium (POD) is a common complication after surgical intervention and characterized by disturbances of consciousness, attention and cognition. To prevent long term impacts like postoperative cognitive dysfunction, decreased life quality and functional dependency prevention strategies should be developed. Therefore, risk factors of POD need to be identified. Sleep disruption is often assumed to be one of these risk factors. Interventional studies on delirium prevention could already find a positive effect of sleep promotion. Despite these findings, only few studies have examined preoperative sleep disruption as an independent risk factor of POD. The goal of this study was to investigate whether sleep disruption increases the risk of POD in the elderly.

Methods: This study is a substudy of the observational study “*Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly*” and included patients ≥ 65 years undergoing elective surgery at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum. The 7 question self-rating *Insomnia Severity Index* was used to identify preoperative insomnia with more than 14 out of 28 points defining insomnia. Delirium screening was performed daily at postoperative days 0 - 7. POD was defined according to criteria of the 5th *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* and/or *Nursing Delirium Detection Screening Scale* ≥ 2 and/or a positive *Confusion Assessment Method* and/or patient chart review if medical staff (doctors/nurses) documented symptoms of delirium.

Results: In total 16 out of 162 (9.9%) patients displayed symptoms of insomnia preoperatively. Twenty-six (16.0%) of all 162 patients developed POD. The incidence of POD differed on a statistically significant level ($p = 0.025$) between patients with (6/16, 37.5%) and without (20/146, 13.7%) preoperative insomnia. Geriatric patients with preoperative insomnia were 3.6 times more likely to suffer from POD (95% confidence interval = 1.120 – 11.330; $p = 0.031$). Besides, a decreased score in the preoperative *Mini Nutritional Assessment short-form* was associated with POD. The incidence of postoperative complications Clavien-Dindo grade > 1 was significantly higher for patients with preoperative insomnia (56.3 vs. 30.1%).

Summary: This study shows an association between preoperative sleep disruption and postoperative delirium after elective surgery in the elderly. Preoperative insomnia and malnutrition should be investigated and considered as modifiable risk factors when implementing strategies for prevention of POD.

2. Einleitung

2.1. Das postoperative Delir (POD)

2.1.1. Klinische Bedeutung

Das Delir als akute neurokognitive Erkrankung kennzeichnet sich unter anderem durch Störungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der Orientierung [1].

Die Erfahrungen von deliranten PatientInnen sind häufig geprägt von Gefühlen der Ohnmacht, der Bedrohung und der Angst [2]. Die Erinnerung an die delirante Phase stellt für viele Betroffene eine emotionale Belastung dar und das POD kann das Auftreten einer posttraumatischen Belastungsstörung begünstigen [3, 4].

Mit einer Inzidenz von bis zu 53% hat das POD weitere Auswirkungen auf die individuelle Gesundheit und Lebenssituation der Betroffenen sowie gesamtgesellschaftliche und versorgungspolitische Konsequenzen [5, 6]:

Die Entwicklung eines POD ist assoziiert mit

- einer längeren Behandlungsdauer
- dem vermehrten Auftreten von Komplikationen (u.a. Dekubitus, Stürze)
- einer erhöhten Mortalität
- einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) und dem Auftreten einer Demenz
- einem eingeschränkten funktionellen Status
- der häufigeren Entlassung in Pflegeeinrichtungen und Rehospitalisierungen
- dem Abfall der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- erhöhten Behandlungskosten [4, 5, 7-11].

2.1.2. Definition

In der 5. Edition des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) ist das Delir definiert als eine Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, die mit einer Veränderung der Kognition (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Wahrnehmung) einhergeht und nicht durch eine bestehende oder entstehende neurokognitive Erkrankung (z.B. Demenz) erklärt werden kann. Diese Störung entwickelt sich innerhalb eines kurzen Zeitraums und zeigt in ihrer Ausprägung Fluktuationen im Tagesverlauf. Zudem muss es Hinweise darauf geben, dass dieser Zustand durch eine physiologische Reaktion auf eine Intoxikation, die Einnahme eines Medikaments oder eine körperliche Erkrankung entstanden ist [1].

In der ICD-10-Definition durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird das Delir zusätzlich als Störung der Psychomotorik, Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus beschrieben [12].

2.1.3. Ätiopathogenese

Die möglichen Ursachen für die Entstehung eines POD sind vielfältig und multifaktoriell, so dass die Benennung einzelner Ursachen schwierig ist. Es wird davon ausgegangen, dass die komplexe Interaktion zwischen vulnerablen PatientInnen mit prädisponierenden Faktoren und der Exposition gegenüber Noxen und Traumen (den präzipitierenden Faktoren) im Verlauf zur Entstehung eines Delirs führen [13].

Prädisponierende Faktoren werden als entscheidend für die Vulnerabilität eines einzelnen Individuums gegenüber der Entstehung eines Delirs (s. Tabelle 1) angesehen.

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren [5, 10, 14-16]

Präoperative Risikofaktoren
Kognitive Einschränkung, Demenz
Komorbidität, American Society of Anaesthesiologists-Status
Dauerhafte Einnahme von Psychopharmaka, Anticholinergika, Benzodiazepinen
Depression
Eingeschränkter funktioneller Status, Frailty (Gebrechlichkeit)
Chronische Schmerzen

Zudem könnten präzipitierende Faktoren, also schädliche Einflüsse im perioperativen Verlauf, in Abhängigkeit von vorliegenden prädisponierenden Faktoren die Entstehung des Delirs zusätzlich begünstigen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Präzipitierende Risikofaktoren [5, 10, 13, 16]

Intra- und postoperative Risikofaktoren
Dauer, Dringlichkeit und Komplexität der Operation
Sedierungsstiefe und -dauer
Behandlung auf der Intensivstation, Notwendigkeit der postoperativen invasiven Beatmung
Postoperativ gestörter Tag-Nach-Rhythmus
Eingeschränkte Mobilität (Blasenkatheter, Fixierung)
Medikation: Polypharmazie, Gebrauch von Benzodiazepinen, Anticholinergika

Die Pathophysiologie des Delirs ist mit zahlreichen Hypothesen aktuell Gegenstand der Forschung. Als verbindendes Element verschiedener Hypothesen wird dabei die Reaktion des Gehirns auf die periphere Inflammation angesehen, die bei älteren Menschen stärker ausgeprägt sein kann als bei jungen Menschen [17, 18].

Die Dysfunktion verschiedener Neurotransmittersysteme wird häufig als Pathomechanismus des Delirs vermutet [19]. Hierbei zählt das zentrale cholinerge Defizit mittlerweile zu den bekanntesten Hypothesen [20, 21]. Ebenso wird eine erhöhte dopaminerge Aktivität sowie eine Veränderung der Tryptophan-Homöostase und der Metaboliten Serotonin und Melatonin im Gehirn als Pathomechanismus in Betracht gezogen (s. Abbildung 1) [22, 23]. Weiterhin wurden strukturelle Veränderungen wie die Apoptose als mögliche pathophysiologischen Mechanismen untersucht [24].

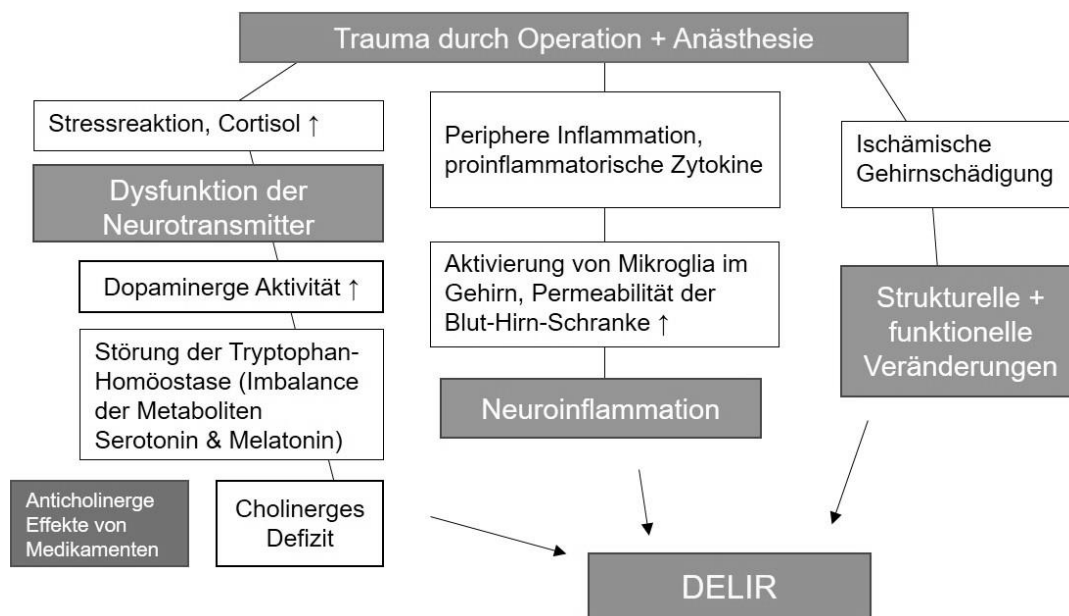


Abbildung 1: Hypothesen zur Pathogenese des Delirs [18-24]

2.1.4. Diagnostik

Im klinischen Alltag ist die regelmäßige Anwendung validierter und reliabler Screening-Instrumente zur Messung des Delirs essentiell. Ein Screening sollte gemäß der aktuellen deutschen und europäischen Leitlinie bereits im Aufwachraum sowie mindestens ein Mal alle 8 Stunden für die Diagnostik des postoperativen Delirs durchgeführt werden [16, 25]. Wird ein validiertes Screening-Instrument nicht angewendet, besteht die Gefahr, dass das Delir unerkannt bleibt [26, 27].

Als Goldstandard zur Diagnostik des Delirs gelten die Kriterien nach DSM-V. Dabei müssen für die Diagnose des Delirs alle 5 Kriterien erfüllt sein (s. Absatz 4.4.5.2.1.) Zur Diagnostik des Delirs zählt auch die Suche nach potentiellen Ursachen (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Ursachen des Delirs: I WATCH DEATH nach Gower et al. [28]

Potentielle Ursache	Beispiele
Infectious	Sepsis, Meningitis, Enzephalitis
Withdrawal	Alkohol, Sedativa
Acute metabolic	Azidose, Elektrolytentgleisung, Leber-/Nierenversagen
Trauma	Kopfverletzungen, Verbrennung
CNS disease	Blutung, Vaskulitis, Tumore
Hypoxia	Akute Hypoxie, chronische Lungenerkrankung, Hypotension
Deficiencies	Vitamin B12-Mangel
Environmental	Hypo/Hyperthermie, Diabetes, Schilddrüse
Acute vascular	Hypertensiver Notfall, Subarachnoidalblutung
Toxins/drugs	Medikamente, Alkohol, Vergiftung
Heavy metals	Quecksilber, Blei

2.1.5. Prävention und Therapie

In der S3-Leitlinie „*Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin*“ werden Präventions- und Therapiekonzepte auch für ältere PatientInnen dargestellt [25]: Zur Prävention des Delirs müssen alle nichtpharmakologischen Präventionsmaßnahmen vollständig ausgereizt werden. Hierzu gehören tagsüber stimulierende Maßnahmen (Mobilisation, Tageslicht, Kommunikation, Vermeidung von Übersedierung), nachts schlaffördernde Maßnahmen (Licht- und Lärmreduktion, Ohrstöpsel, Schlafbrille) sowie Reorientierungsmaßnahmen (Kalender, Hör- und Sehhilfen, Vermeidung sozialer Deprivation). Bei PatientInnen mit hohem Delirrisiko kann nach individueller Indikationsstellung eine Prophylaxe mit niedrigdosiertem Haloperidol erfolgen. Weiterhin kann bei älteren PatientInnen prophylaktisch Melatonin zur Nacht eingesetzt werden.

Zudem sollten bei älteren PatientInnen Benzodiazepine nur nach strenger Indikationsstellung verwendet und anticholinerge Medikamente generell gemieden werden.

Kommt es trotz aller Präventionsmaßnahmen klinisch zum Delir, sollte zeitnah eine symptomorientierte medikamentöse Therapie unter Abwägung aller Risikofaktoren und Prüfung der Indikation herangezogen werden. Zur Therapie produktiv-psychotischer Symptome eignen sich Antipsychotika wie Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin. Bei Agitation können

kurz wirksame Benzodiazepine eingesetzt werden, während sich für die Therapie einer sympathogener vegetativen Symptomatik Alpha-2-Agonisten bewährt haben [25].

2.2. Insomnie bei älteren PatientInnen

2.2.1. Definition und Bedeutung

Die WHO definiert die Insomnie in der *Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* als „ein Zustandsbild mit einer ungenügenden Dauer und Qualität des Schlafes, das über einen beträchtlichen Zeitraum besteht und Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen und frühmorgendliches Erwachen einschließt“ [12].

Gemäß der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin stellt die Insomnie eine klinische Diagnose dar, „die auf einer anamnestischen Evaluation der diagnostischen Kriterien beruht“ [29].

In einer italienischen Querschnittstudie von 1998 konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der Insomnie bei 54% der Frauen und 32% der Männer ≥ 65 Jahre lag [30]. Die hohe Prävalenz von Schlafstörungen bei älteren Menschen wird nicht als direkte Folge des Alters per se angesehen, sondern vielmehr als Bindeglied zahlreicher geriatrischer Krankheitsbilder und multifaktorielles geriatrisches Syndrom (s. Abbildung 2) [31].

Schlafstörungen		
Ursachen	Assoziation	Folgen
Chronischen Erkrankungen: z.B. Nykturie, Schlafapnoe, respiratorische Probleme, Restlessleg-Syndrom, Schmerzen	Sensorische Defizite	Koronare Herzerkrankung, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, metabolisches Syndrom
	Stürze	
Kognitive Einschränkungen, Demenz, Depression		
Reduzierte Aktivität, funktionelle Einschränkungen		
Eingeschränkter Gesundheitszustand (subjektiv)		
		Unterbringung in Pflegeeinrichtungen

Abbildung 2: Schlafstörungen als multifaktorielles geriatrisches Syndrom modifiziert nach Vaz Fragoso et al. [31]

Trotz der Bedeutung von Schlafstörungen als Teil der Multimorbidität, werden diese häufig unterschätzt und zu selten diagnostiziert [32, 33].

2.2.2. Schlafstörungen als Risikofaktor des Delirs

PatientInnen in Krankenhausbehandlung und besonders in intensivmedizinischer Behandlung leiden oft unter erheblichen Schlafstörungen. So wird der physiologische Schlaf durch zu hohe Geräuschpegel und nächtliche Pflegeinterventionen häufig unterbrochen [34, 35]. In einer Studie mit intensivmedizinisch behandelten PatientInnen zeigte sich eine Assoziation von Störungen des zirkadianen Rhythmus mit einhergehender gestörter Melatoninsekretion und dem Auftreten einer Psychose [36]. Eine postoperative Schlafdeprivation konnte bereits als potentieller Risikofaktor für das Auftreten des Delirs ermittelt werden [37, 38].

Charakteristische Symptome bei Schlafentzug wie Unaufmerksamkeit, fluktuierender mentaler Status und die Einschränkung exekutiver Gehirnfunktionen (u.a. Arbeitsgedächtnis, Planung von Handlungen, kreatives Denken) lassen sich auch dem klinischen Erscheinungsbild des Delirs zuordnen [39].

Die klinischen Gemeinsamkeiten von Schlafstörungen und POD sowie bisherige Forschungsergebnisse stützen unsere Hypothese, dass die präoperative Insomnie einen entscheidenden Risikofaktor für die Genese des POD darstellt.

In Interventionsstudien konnte bereits gezeigt werden, dass die Verbesserung der Schlafqualität durch die Reduzierung von nächtlichen pflegerischen Maßnahmen auf das Notwendigste und somit der Geräusch- und Lichtpegel durch medizinische Geräte zur Senkung der Delirrate führt [40-43]. Auch die Gabe von Melatonin und Melatoninagonisten zur medikamentösen Unterstützung des Tag-Nacht-Rhythmus kann die Delirrate senken [44, 45].

Mit der Fragestellung, in welchem Ausmaß präoperative Schlafstörungen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs darstellen, beschäftigte sich bisher hingegen nur eine Studie:

Leung et al. untersuchten 2015 die Assoziation zwischen präoperativer Schlafstörung und POD in einer prospektiven Kohortenstudie mit 50 PatientInnen ≥ 40 Jahre mit nicht-kardialer Operation (OP) [46]. Dabei erfolgte die Erfassung präoperativer Schlafstörungen mittels Aktigraphie 72 h vor OP sowie durch die Fragebögen *General Sleep Disturbance Scale* und *Pittsburgh Sleep Quality Index*. PatientInnen mit POD hatten dabei mehr/schwerere präoperative Schlafstörungen (mittels Aktigraphie erfasst). Assoziationen zwischen subjektiven Schlafstörungen, erfasst durch Fragebögen (*General Sleep Disturbance Scale*, *Pittsburgh Sleep Quality Index*), und dem POD waren in dieser Studie nicht signifikant.

3. Fragestellung

Schlafstörungen und Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus sind als potentielle Risikofaktoren in der Entstehung eines Delirs häufig im Fokus von Interventionsstudien gewesen [40-43]. Dennoch gibt es nur wenige Studien, die die direkte Assoziation einer präoperativen Insomnie als Risikofaktor für die Entstehung des POD explizit untersuchten [46].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer prospektiven Observationsstudie die präoperative Insomnie als einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines POD nach einer elektiven OP bei älteren PatientInnen ≥ 65 Jahre zu analysieren.

4. Methodik

4.1. Studienkonzept

Die Forschungsarbeit wurden im Rahmen der klinischen Observationsstudie *Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly* (BioCog) durchgeführt. Hauptziel dieser multizentrischen prospektiv-klinischen Observationsstudie ist die Erforschung von prädiktiven Biomarkern für das postoperative Delir und die postoperative kognitive Dysfunktion. Die Durchführung wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Nr. EA2/092/14). Die Studie wurde durch das „*Seventh Framework Programme for Research (FP7)*“ der Europäischen Union unter der Förderungsnummer 602461 finanziell gefördert und ist bei *clinicaltrials.gov* unter der Identifikationsnummer NCT02832193 registriert. Zudem wird die Studie auf einer eigenen Internetseite *biocog.eu* vorgestellt. Klinische Studienzentren waren die Charité - Universitätsmedizin Berlin, mit der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin (Campus Charité Mitte (CCM) / Campus Virchow-Klinikum (CVK)) sowie das University Medical Center Utrecht, Niederlande (Division of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine).

4.2. Studienpopulation

4.2.1. Rekrutierung von PatientInnen

Die Daten der vorliegenden Arbeit stammen einer Subkohorte der BioCog-Studie (Zwischenauswertung mit $n = 400$ StudienpatientInnen) und stammen ausschließlich von StudienpatientInnen, die in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am CVK eingeschlossen wurden. Die Rekrutierung der PatientInnen erfolgte im Zeitraum vom 23.10.2014 bis 23.12.2015.

PatientInnen ≥ 65 Jahre mit geplanter elektiver Operation wurden in der Anästhesieambulanz über die Studie informiert. Die mündliche und schriftliche Aufklärung der Patientin/des Patienten erfolgte durch eine Studienärztin/einen Studienarzt. Die Zustimmung der Patientin/des Patienten wurde in einer schriftlichen Einwilligungserklärung dokumentiert und eine Kopie der Einwilligungserklärung an die Patientin/ den Patienten ausgehändigt. Alle Daten wurden ausschließlich pseudonymisiert erfasst und abgespeichert.

4.2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre europäischer Abstammung (Kaukasier)¹ • elektiver Eingriff mit voraussichtlicher OP-Dauer ≥ 60 Minuten • Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung • (Eignung zur MRT-Untersuchung)² 	<ul style="list-style-type: none"> • Mini-Mental-State-Test ≤ 23 Punkte • PatientInnen mit einem neuropsychiatrischen Krankheitsbild, schwere Hör- und/oder Sehstörungen, die die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert • Teilnahme an einer anderen prospektiven Interventionsstudie • Personen ohne festen Wohnsitz oder andere Umstände, die die telefonische oder postalische Erreichbarkeit zur postoperativen Nachuntersuchung gefährden • fehlende Einwilligungsfähigkeit • Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
<p>1 - Da im Rahmen der BioCog-Studie auch genetische Untersuchungen im Blut durchgeführt werden, sollen aus Gründen der Homogenität nur PatientInnen mit europäischen Vorfahren untersucht werden.</p> <p>2 - Die MRT-Tauglichkeit galt als Einschlusskriterium einer Substudie, dies trifft nicht auf die in dieser Dissertation ausgewerteten Daten zu.</p>	

Ein weiteres primäres Endziel der BioCog-Studie stellt die postoperative kognitive Dysfunktion dar. Daher mussten die eingeschlossenen PatientInnen in der Lage sein, neuropsychologische Testungen mittels der Testbatterie „Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery“ (CANTAB®) auszuführen.

4.3. Ablauf der Studie

Nach Einschluss in die Studie erfolgte spätestens am Tag vor der Operation die präoperative Befragung und Untersuchung der PatientInnen durch geschulte wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.

Ab dem Tag der Operation wurden zweimal täglich klinische Visiten durchgeführt. Die klinische Visite beinhaltete neben dem Delirscreening mittels Delirscores die Messung und Dokumentation der Vitalparameter und Schmerzen sowie die Erfassung möglicher Komplikationen. Bei Entlassung wurden die StudienteilnehmerInnen erneut untersucht und befragt (s. Abbildung 3).



Abbildung 3: Visitenplan der BioCog-Studie, d - Tag

4.4. Datenerhebung

4.4.1. Basischarakteristika

Aus Protokollbögen und Fragebögen der präoperativen Studienvisite sowie aus der Patientenakte wurden folgende Daten entnommen:

- Alter, Geschlecht
- Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI)
- *American Society of Anaesthesiologists'* (ASA)-Status
- Alkohol- und Nikotinkonsum

Um kritischen Alkoholkonsum zu identifizieren, wurde der von der WHO entwickelte *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) mit einem Grenzwert von ≥ 6 Punkten verwendet [47].

- OP-Gebiet (innerhalb der Körperhöhlen Abdomen/Thorax/Becken, intrakraniell oder peripher)
- Schnitt-Naht-Zeit der Operation in min (SNZ)

4.4.2. Schlafbezogene Daten

Folgende schlafbezogene Daten wurden erhoben:

- präoperative Diagnose des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS)
- Erfassung von Symptomen des Restless-Legs-Syndroms (RLS)

Zur Erfassung eines RLS diene die Durchführung des RLS-Screening-Fragebogens (FB) bestehend aus 10 Unterpunkten mit einem Maximalpunktwert von 10. Als positives Testresultat wurde ein Punktwert von > 6 festgelegt [48].

- Erfassung von Benzodiazepinen oder Z-Substanzen in der Dauermedikation (DM)

4.4.3. Geriatrisches Assessment

Folgende Tests eines geriatrischen Assessments wurden erhoben:

- Mini Mental Status Examination (MMSE)
- Geriatric Depression Scale (GDS)

Der aus 15 Fragen bestehende GDS lässt ab einem Punktwert von 5 auf eine Depression schließen [49, 50].

- Barthel-Index
- Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

Mittels Barthel-Index werden Aktivitäten des täglichen Lebens mit einem Punktwert zwischen 0-100 Punkten ordinal erfasst [51].

Der IADL-Fragebogen erfasst die individuelle Kapazität, 8 komplexe Aktivitäten des täglichen Lebens auszuführen (z.B. Mahlzeiten zubereiten, Medikamenteneinnahme). Daraus ergibt sich eine Summe zwischen 0 und 8 Punkten, wobei 8 Punkte dem höchsten erreichbaren Wert entsprechen [52].

- Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF)

Mit dem MNA-SF kann der Ernährungszustand und das Risiko einer Malnutrition anhand von 6 Screeningfragen erfasst werden [53, 54]. Dabei entsteht eine Punktsumme zwischen 0 und 14 Punkten. Eine Summe von 12-14 Punkten spricht für einen normalen Ernährungsstatus.

4.4.4. Erfassung einer präoperativen Insomnie und Kohorteneinteilung

Zur Erfassung einer präoperativen Insomnie wurde ausschließlich der *Insomnia Severity Index*-Fragebogen in deutscher Sprache erhoben [55]. Es handelt sich hierbei um einen mehrfach validierten Fragebogen, um die Unzufriedenheit der PatientInnen mit der Schlafdauer und –qualität, die dadurch entstehende Alltagsbeeinträchtigung sowie Sorgen diesbezüglich innerhalb der letzten 2 Wochen zu erfassen (s. Abbildung 4).

Die Auswertung erfolgt über einen Punktwert zwischen 0-28, wobei mehr als 14 Punkte für das Krankheitsbild einer Insomnie sprechen. Daraus ergibt sich die Einteilung in 2 Kohorten:

1. Kohorte: Keine präoperative Insomnie, Insomnia Severity Index ≤ 14
2. Kohorte: Präoperative Insomnie, Insomnia Severity Index > 14

4.1 Bitte beschreiben Sie, wie SCHWER die folgenden Schlafprobleme in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute) für Sie waren.

	Keine (0)	Leicht (1)	Mäßig (2)	Schwer (3)	Sehr schwer (4)
Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durchschlafschwierigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zu frühes Aufwachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.2 Wie zufrieden / unzufrieden sind Sie mit Ihrem Schlafverlauf in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute)?

Sehr zufrieden (0)	Zufrieden (1)	Neutral (2)	Unzufrieden (3)	Sehr unzufrieden (4)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.3 Wie sehr haben Ihre Schlafprobleme Sie im Alltag BEEINTRÄCHTIGT? (z. B. Müdigkeit tagsüber; die Fähigkeit, Ihre Arbeit/ täglichen Pflichten zu erledigen; Konzentration; Gedächtnis; Stimmung, usw.)

Überhaupt nicht (0)	Ein wenig (1)	Mäßig (2)	Ziemlich (3)	Sehr (4)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.4 Wie ERKENNBAR war die Beeinträchtigung Ihrer Lebensqualität durch Ihre Schlafprobleme Ihrer Meinung nach für andere Menschen?

Überhaupt nicht (0)	Ein wenig (1)	Mäßig (2)	Ziemlich (3)	Sehr (4)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.5 Wie viel SORGEN haben Ihnen ihre Schlafprobleme in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute) bereitet?

Überhaupt nicht (0)	Ein wenig (1)	Mäßig (2)	Ziemlich (3)	Sehr (4)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 4: Insomnia Severity Index adaptiert nach Morin & Barlow, 1993 [55]

4.4.5. Primärer Endpunkt

4.4.5.1. Definition

Der primäre Endpunkt ist definiert als Auftreten eines Delirs nach den Kriterien des DSM-V und/oder einer *Nursing Delirium Detection Screening Scale* (Nu-DESC) -Wert ≥ 2 Punkte und/oder einem positiven *Confusion Assessment Method* und/oder *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) und/oder ein positives Chart Review.

Ein Chart Review war positiv, wenn in der Patientenkurve außerhalb der Studienvisitenzeitpunkte Symptome eines Delirs durch medizinisches Personal (ÄrztInnen/Pflegekräfte) dokumentiert worden sind.

Die Screening-Instrumente werden in den folgenden Absätzen erläutert.

4.4.5.2. Screeninginstrumente

4.4.5.2.1. DSM-V

Zur Diagnostik des Delirs wurde die aktuelle fünften Version des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) verwendet [1]. Dabei müssen für die Diagnose des Delirs alle 5 Kriterien erfüllt sein (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Diagnostische Kriterien eines Delirs nach der 5. Version des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Kriterium A	Eine Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins (Orientierung).
Kriterium B	Das Störungsbild entwickelt sich innerhalb eines kurzen Zeitraumes, stellt eine Veränderung des ursprünglichen Zustandes dar und der Schweregrad fluktuiert meist im Tagesverlauf.
Kriterium C	Eine zusätzliche Beeinträchtigung kognitiver Funktionen (z.B. Gedächtnis, Sprache, Wahrnehmung).
Kriterium D	Die Störungen können nicht besser durch eine andere neurokognitive Störung erklärt werden und treten nicht im Kontext eines Komas auf.
Kriterium E	Es gibt Hinweise darauf, dass die Störung die direkte körperliche Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors, einer Substanzintoxikation oder eines Entzuges ist oder Folge der Exposition gegenüber einem Toxin oder multiple Ätiologien aufweist (z.B. Operation).

4.4.5.2.2. Nursing Delirium Detection Screening Scale (Nu-DESC)

Die Nu-DESC wurde von Gaudreau et al. entwickelt, um die schnelle und einfache Detektion eines Delirs durch das Pflegepersonal zu ermöglichen und weist eine hohe Sensitivität und Spezifität (von 95 und 87%) auf [56, 57]. Die durchschnittliche Durchführungszeit beträgt dafür nur etwa eine Minute und erfordert keine Mitarbeit der PatientInnen [57]. Dabei erfolgt die Bewertung von fünf Symptomen des Delirs durch einen Beobachtenden (s. Tabelle 6)

Tabelle 6: Deutsche Version der Nu-DESC nach Lütz et al. [58]

Symptom	Bewertung		
	0	1	2
1. Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenen Personen.	0	1	2
2. 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.	0	1	2
3. Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen.	0	1	2
4. Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke	0	1	2
5. Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität/Äußerungen, z.B. wenn die Patientin angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder die Patientin ist nicht richtig erweckbar.	0	1	2
Summe			
Delir? POSITIV, wenn ≥ 2 Punkte	Ja	Nein	

4.4.5.2.3. Confusion Assessment Method (for the Intensive Care Unit) (CAM/CAM-ICU)

Der CAM bzw. CAM-ICU ist ein weiteres validiertes Screeninginstrument, das 4 Schritte beinhaltet (s. Tabelle 7) [59, 60]. Die Durchführung des CAM-ICU erlaubt das Delirscreening auch bei intubierten PatientInnen, die sich nicht verbal äußern können.

Tabelle 7: Confusion Assessment Method (for the ICU)

1. akuter Beginn/ fluktuierender Verlauf:
A: Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert? ODER B: Zeigten sich wechselnde mentale Zustände in den letzten 24h?
2. Unaufmerksamkeit: (positiv bei > 2 falschen Antworten von 10)
A: Vorlesen einer Buchstabenreihe; der Patient soll bei „A“ die Hand drücken: ANANAS-BAUM ODER B: Zeigen von 5 Bildern (je 3 Sekunden.), dann Zeigen von diesen 5 und 5 anderen; der Patient soll die ersten Bilder wiedererkennen.
3. unorganisiertes Denken (positiv bei > 2 Fehlern von 5)
A: <i>Schwimmt ein Stein auf Wasser?</i> <i>Schwimmen Fische im See?</i> <i>Wiegt 1 Kilo mehr als 2 Kilo?</i> <i>Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen?</i> UND B: <i>Halten Sie x Finger hoch... Nun dasselbe mit der anderen Hand. (Zahl nicht wiederholen. Beides zusammen gibt 1 Pkt.)</i>
4. veränderte Bewusstseinslage (positiv, wenn Richmond Agitation Sedation Scale nicht 0)
Gesamturteil: Wenn 1+2 UND entweder 3 <u>oder</u> 4 positiv ist, hat der Patient ein Delir.

4.4.5.2.4. Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Der RASS ist ein zehnstufiger Score, um den Grad der Sedierung und der Agitation von PatientInnen zu beurteilen (s. Tabelle 8). Dabei werden das Verhalten und die Reaktionen auf Ansprache oder Stimulation beobachtet. Grad 0 entspricht einem wachen und ruhigen Zustand. Der RASS findet Verwendung im CAM/ CAM-ICU.

Tabelle 8: Richmond Agitation Sedation Scale

Wehrhaft	+4
Sehr agitiert	+3
Agitiert	+2
Unruhig	+1
wach und ruhig	0

schläfrig	-1
leicht sediert	-2
moderat sediert	-3
tief sediert	-4
nicht erweckbar	-5

4.4.6. Weitere Endpunkte

Die Daten des postoperativen Verlaufs wurden systematisch bis zur Entlassung gemäß standardisierter Verfahren (Standard Operating Procedures) aus Interviews, Fragebögen, der Patientenakte und Arztbriefen erhoben. Folgende Daten wurden erhoben:

- Dauer der Krankenhausbehandlung nach Operation
- Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation (s. Tabelle 9) [61].

Tabelle 9: Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer, endoskopischer Intervention. Erlaubte Behandlungsoptionen: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolytlösungen, Physiotherapie
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten
Grad III	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation die Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht
Grad V	Tod der Patientin/ des Patienten

4.5. Analyse und Statistik

Die Darstellung von kontinuierlichen Daten erfolgt durch die Angabe von Medianen sowie 25. und 75. Quartile. Kategoriale Daten werden durch die Angabe von absoluter Anzahl und Häufigkeit in Prozenten angegeben. Es erfolgte die Testung auf Normalverteilung durch den Shapiro-Wilk-Test.

Zum Vergleich der beiden Gruppen wurde für Mediane der exakte Mann-Whitney-U-Test und für Häufigkeiten der exakte Test nach Fisher verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Um Assoziationen von verschiedenen Faktoren mit dem Auftreten des Delirs zu analysieren, erfolgte eine logistische Regressionsanalyse.

Die Vorauswahl der einbezogenen Variablen erfolgte einerseits aufgrund signifikanter Unterschiede in der univariaten Analyse, andererseits aufgrund klinischer Einschätzung sowie der Literaturrecherche.

Zur besseren Aussagekraft des Regressionsmodells wurden Korrelationen der Variablen untereinander mittels Korrelationsanalyse nach Pearson bzw. Spearman untersucht. Bei Variablen mit einem Korrelationskoeffizienten $> 0,600$ wurden nur eine davon berücksichtigt.

Aufgrund fehlender Daten wurden nur 160 der 162 PatientInnen in die Regressionsanalyse einbezogen. Es erfolgte eine schrittweise Rückwärtsselektion mittels Überprüfung durch die Likelihood-Ratio-Statistik. Die Grenzwerte für die Aufnahme in das logistische Regressionsmodell mit Rückwärtsselektion wurde als 0,05 und 0,1; der Klassifikationstrennwert mit 0,5 festgelegt.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistik-Programm *IBM® SPSS® Statistics* der Version 24 durchgeführt.

Es erfolgte eine Beratung durch Dr. rer. nat. Sophie K. Piper sowie M. Sc. Robert Röhle des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

5. Ergebnisse

5.1. Beschreibung der Studienpopulation

Im Rahmen der BioCog-Studie wurden bis zur Zwischenauswertung 400 PatientInnen eingeschlossen. Ausgewertet wurden in der vorliegenden Arbeit die Daten von StudienpatientInnen, die in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am CVK für einen elektiven Eingriff stationär aufgenommen wurden. Insgesamt konnten 162 PatientInnen mit vollständig ausgefülltem Insomnia Severity Index und erfolgtem Delirscreening in die Auswertung miteinbezogen werden (s. Abbildung 5).

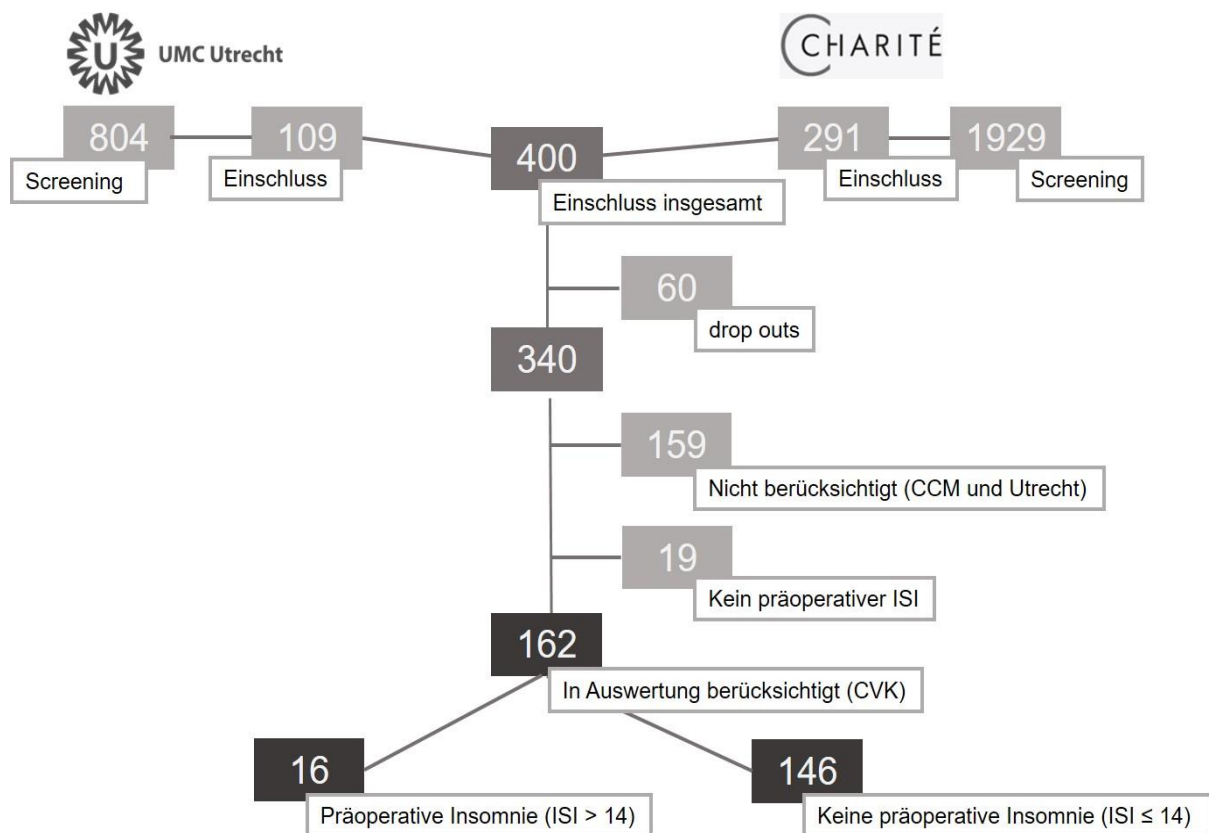


Abbildung 5: Flussdiagramm des Studieneinschlusses. ISI – Insomnia Severity Index, UMC-University Medical Center, CCM - Campus Charité Mitte, CVK – Campus Virchow-Klinikum

Abbildung 6 zeigt die prozentuale Verteilung des ISI unter den PatientInnen.

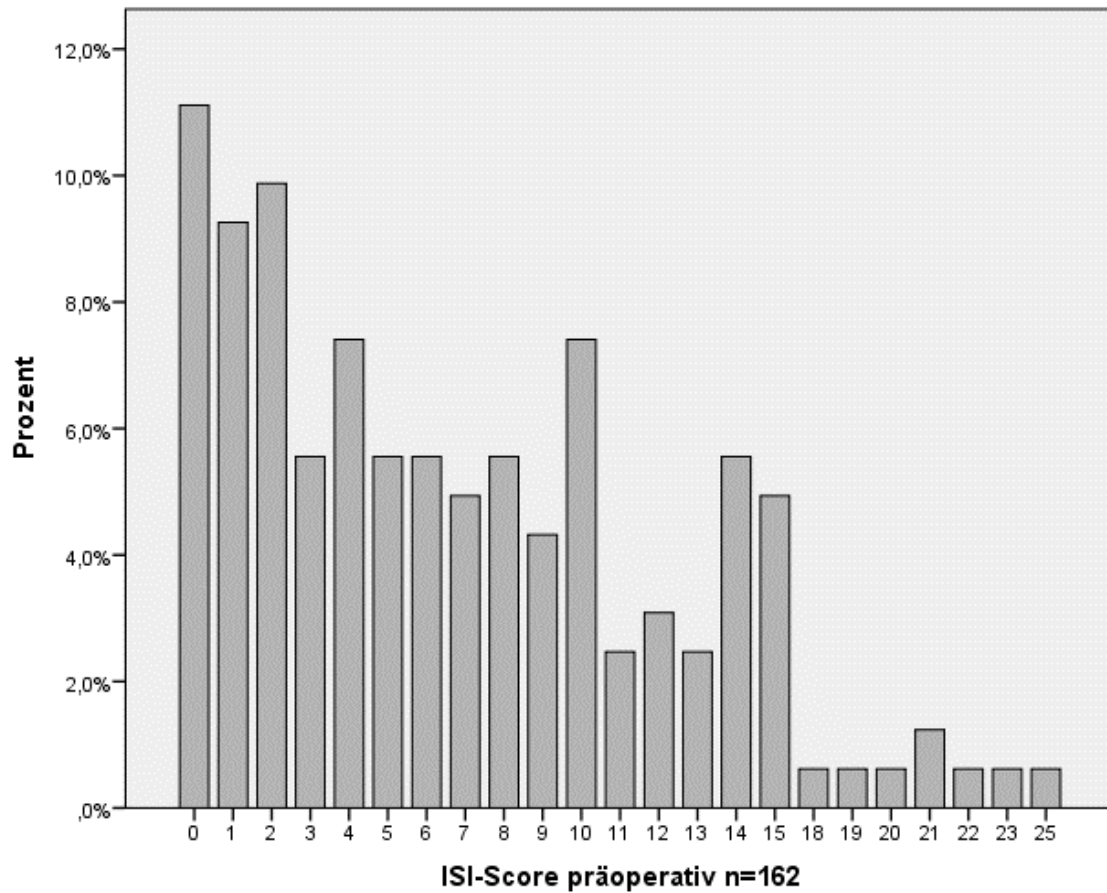


Abbildung 6: Verteilung des Insomnia Severity Index (ISI) präoperativ

Tabelle 10 zeigt die Basischarakteristika der Studienpopulation sowie die Anteile der fehlenden Daten. Insgesamt wiesen 9,9 % (n = 16 von 162) der PatientInnen einen Punktwert > 14 im Insomnia Severity Index auf.

Tabelle 10: Basischarakteristika aller in die Auswertung eingeschlossenen PatientInnen. Alle Daten als Median (25. | 75. Quartile) oder n/(gültigen) (gültige %).

	Alle PatientInnen (n = 162)	Fehlende Daten
Insomnia Severity Index >14	16 (9,9%)	0
Alter in Jahren	72 (68 76)	0
Weibliches Geschlecht	73 (45,1%)	0
ASA-Status III oder IV	44 (27,2%)	0
Body Mass Index (kg/m ³)	26,7 (23,9 29,6)	0
Mini Mental Status Examination	29 (28 30)	0
Präoperative Diagnose OSAS	8/161 (4,9%)	1 (0,6%)
Benzodiazepin/Z-Substanz in DM	6 (3,7%)	0
Geriatric Depression Scale > 4	7/91 (7,7%)	71 (43,8%)
RLS-Screening-FB > 6	10/106 (9,4%)	56 (34,6%)
Aktuell Raucher	23 (14,2%)	0
AUDIT > 5	7/160 (4,4%)	2 (1,2%)
MNA-SF-Score	14 (12 14)	2 (1,2%)
MNA-SF < 12	39/160 (24,4%)	
Barthel-Index	100 (100 100)	2 (1,2 %)
Barthel-Index < 100	27/160 (16,9%)	
IADL-Score	8 (8 8)	70 (43,2%)
IADL-Score < 8	9/92 (9,8%)	
Schnitt-Naht-Zeit in min	77 (36,5 149)	1 (0,6%)
OP-Gebiet		0
Innerhalb der Körperhöhlen	53 (32,7%)	
Intrakraniell	3 (1,9%)	
Peripher	106 (65,4%)	
ASA – American Society of Anesthesiologists, OSAS - obstruktives Schlafapnoesyndrom, DM- Dauermedikation, RLS – Restless-Legs-Syndrom, FB-Fragebogen, AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test, MNA-SF - Mini Nutritional Assessment short-form, IADL – Instrumental Activities of Daily Life, OP - Operation		

Es erfolgte ein Vergleich der Basischarakteristika zwischen den beiden Kohorten (s. Tabelle 11). Signifikant unterschieden sich die zwei Kohorten im Barthel-Index. Es zeigte sich ein Unterschied in der Häufigkeit eines auffälligen GDS-Scores mit 7,2 vs. 12,5% sowie bei der The-

rapie mit Benzodiazepinen bzw. Z-Substanzen in der Dauermedikation mit 2,1 vs. 18,8%. In allen weiteren Basischarakteristika zeigten sich keine auffälligen Unterschiede.

Tabelle 11: Vergleich der Basischarakteristika der beiden Gruppen. Alle Daten als Median (25. | 75. Quartile) oder n (/gültige n) (gültige %).

	Keine Insomnie ISI 0-14	Insomnie ISI 15-28	p
Alle PatientInnen (n = 162)	146 (90,1%)	16 (9,9%)	
Alter in Jahren	72 (68 76)	71 (68,3 76,5)	0,860 ^b
Weibliches Geschlecht	66 (45,2%)	7 (43,8%)	>0,999 ^a
ASA-Status III oder IV	41 (28,1%)	3 (18,8%)	0,561 ^a
Mini Mental Status Test	29 (28 30)	29 (28 30)	0,326 ^b
Body Mass Index (kg/m ³)	26,5 (23,9 29,4)	27,4 (23,8 31,2)	0,422 ^b
Präoperative Diagnose OSAS	7 (4,8%)	1 (6,3%)	0,618 ^a
Benzodiazepin/Z-Substanz in DM	3 (2,1%)	3 (18,8%)	0,013^a
GDS > 4 Punkte	6/83 (7,2%)	1/8 (12,5%)	0,487 ^a
RLS-Screening-Fragebogen > 6 Punkte	7/97 (7,2%)	3/9 (33,3%)	0,038^a
Aktuell Raucher	21 (14,4%)	2 (12,5%)	>0,999 ^a
AUDIT > 5 Punkte	6/144 (4,2%)	1/16 (6,3%)	0,529 ^a
MNA-SF-Score	14 (12 14)	13 (11 14)	0,266 ^b
MNA-SF < 12	33/144 (22,9%)	6/16 (37,5%)	0,223 ^a
Barthel-Index	100 (100 100)	100 (91,3 100)	0,015^b
Barthel-Index < 100	21/144 (14,6%)	6/16 (37,5%)	0,032^a
IADL-Score	8 (8 8)	8 (6,5 8)	0,118 ^b
IADL-Score < 8	7/84 (8,3%)	2/8 (25%)	0,175 ^a
Schnitt-Naht-Zeit in min	76 (36,5 149)	91,5 (32,5 181,8)	0,515 ^b
OP-Gebiet			0,694 ^a
Innerhalb Körperhöhlen	49 (33,6%)	4 (25,0%)	
Intrakraniell	3 (2,1%)	0 (0%)	
Peripher	94 (64,4%)	12 (75,0%)	
ISI – Insomnia Severity Index, ASA – American Society of Anesthesiologists, OSAS - obstruktives Schlafapnoesyndrom, DM – Dauermedikation, RLS – Restless-Legs-Syndrom, GDS – Geriatric Depression Scale, AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test, MNA-SF - Mini Nutritional Assessment short-form, IADL – Instrumental Activities of Daily Life, OP - Operation a – exakter Test nach Fisher, b – exakter Mann-Whitney-U-Test			

5.2. Endpunkte und Hauptergebnisse

5.2.1 Univariate Analyse

Insgesamt entwickelten 26 der 162 PatientInnen ein postoperatives Delir, dies entspricht einem Prozentwert von 16,0%. Die Delirinzidenz unterschied sich mit 37,5% (6 von 16) vs. 13,7% (20 von 146) signifikant zwischen PatientInnen mit und ohne präoperativer Insomnie (s. Abbildung 7). Im exakten Test nach Fisher zeigt sich für diesen Zusammenhang eine Signifikanz von $p = 0,025$.

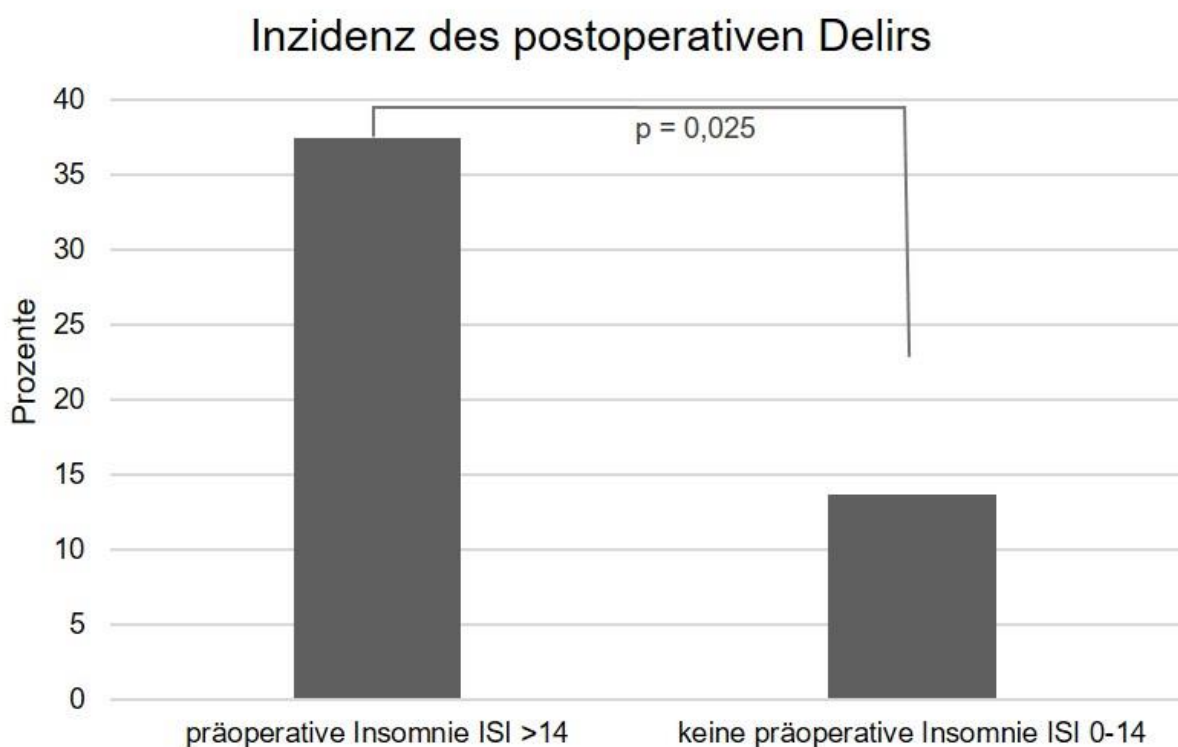


Abbildung 7: Vergleich der Inzidenz des postoperativen Delirs bei PatientInnen mit und ohne präoperativer Insomnie (nach ISI - Insomnia Severity Index) $n = 162$.

Im postoperativen Verlauf zeigte sich, dass PatientInnen mit präoperativer Insomnie postoperativ im Median 1,5 Tage länger im Krankenhaus behandelt wurden (s. Tabelle 12). Ebenso zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Komplikationsrate bei den PatientInnen mit Insomnie. So entwickelten 56,3% der PatientInnen mit präoperativer Insomnie eine Komplikation über Grad I nach Clavien-Dindo, während nur 30,1% der PatientInnen ohne präoperative Insomnie eine solche Komplikation entwickelten.

Tabelle 12: Postoperativer Verlauf im Vergleich als Median (25. | 75. Quartile) oder n (%).

	Alle n = 162	Keine Insomnie ISI 0-14 n = 146	Insomnie ISI 15-28 n = 16	p
Behandlungsdauer nach Operation in Tagen	3,5 (2 7)	3 (2 6)	4,5 (2 13)	0,174 ^b
Komplikation > Grad I nach Clavien-Dindo	53 (32,7%)	44 (30,1%)	9 (56,3%)	0,048^a
ISI – Insomnia Severity Index a – exakter Test nach Fisher, b – exakter Mann-Whitney-U-Test				

Weiterhin erfolgte eine univariate Analyse der verschiedenen Variablen mit dem Endpunkt Delir, um möglich Verbindungen zwischen Variablen und dem Endpunkt auch im Hinblick auf die Regressionsanalyse zu untersuchen.

Hier zeigte sich, dass PatientInnen, die später ein Delir entwickelten, signifikant häufiger präoperativ einen ISI > 14 und signifikant häufiger eine OP innerhalb einer großen Körperhöhle (Thorax, Abdomen, Becken) hatten (s. Tabelle 13). Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bezüglich des MNA-SF, IADL-Scores, Barthel-Indexes sowie der Schnitt-Naht-Zeit.

Tabelle 13: Univariate Analyse mit der Variablen Delir nein/ja als Median (25. | 75. Quartile) oder n (/gültige n) (gültige %).

n = 162	Kein Delir n=136	Delir n=26	p	fehlend
ISI > 14	10 (7,4%)	6 (23,1%)	0,025^a	0
Alter in Jahren	71 (68 75,8)	73,5 (69 77)	0,148 ^b	0
Weibliches Geschlecht	59 (43,4%)	14 (53,8%)	0,391 ^a	0
ASA-Status III oder IV	36 (26,5%)	8 (30,8%)	0,637 ^a	0
Mini Mental Status Test	29 (28 30)	29 (27,8 30)	0,859 ^b	0
Body Mass Index (kg/m ³)	26,5 (23,8 29,4)	27,2 (24,2 32,5)	0,194 ^b	0
Diagnose OSAS präoperativ	7 (5,1%)	1 (3,8%)	>0,999 ^a	1 (0,6%)
Benzodiazepin/Z-Substanz in DM	4 (2,9%)	2 (7,7%)	0,247 ^a	0
GDS > 4 Punkte	6/72 (8,3%)	1/19 (5,3%)	>0,999 ^a	71 (43,8%)
RLS-Screening-FB > 6 Punkte	7/86 (8,1%)	3/20 (15,0%)	0,395 ^a	56 (34,6%)
Aktuell Raucher	18 (13,2%)	5 (19,2%)	0,538 ^a	0
AUDIT > 5 Punkte	7/134 (5,2%)	0/26	0,600 ^a	2 (1,2%)
MNA-SF-Score	14 (12 14)	12 (8,8 14)	0,038^b	2 (1,2%)
MNA-SF < 12	27/134 (20,1%)	12/26 (46,2%)	0,011^a	2 (1,2%)
Barthel-Index	100 (100 100)	100 (95 100)	0,011^b	2 (1,2%)
Barthel-Index < 100	18 (13,4%)	9 (34,6%)	0,018^a	
IADL-Score	8 (8 8)	8 (8 8)	0,037^b	70 (43,2%)
IADL-Score < 8	5/73 (6,8%)	4/19 (21,1%)	0,084 ^a	
Schnitt-Naht-Zeit in min	70 (32 125)	206 (96 299)	<0,001^b	1 (0,6%)
OP-Gebiet			0,045^a	0
Innerhalb Körperhöhlen	40 (29,4%)	13 (50,0%)		
Peripher	94 (69,1%)	12 (46,2%)		
Intrakraniell	2 (1,5%)	1 (3,8%)		
ISI – Insomnia Severity Index, ASA – American Society of Anesthesiologists, OSAS - obstruktives Schlafapnoesyndrom, DM – Dauermedikation, RLS – Restless-Legs-Syndrom, FB – Fragebogen, GDS – Geriatric Depression Scale, AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test, MNA-SF - Mini Nutritional Assessment short-form, IADL – Instrumental Activities of Daily Life, OP - Operation a – exakter Test nach Fisher, b – exakter Mann-Whitney-U-Test				

5.2.1 Korrelations- und Regressionsanalyse

Um starke Korrelationen zwischen einzelnen Variablen auszuschließen, erfolgte eine bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen Barthel-Index und IADL mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,618. Andere Korrelationskoeffizienten $>0,600$ zeigten sich nicht. Die entsprechende Korrelationsmatrix ist im Anhang zu finden (s.14 Anhang).

Die logistische Regressionsanalyse mit der der Variablen „Delir nein/ja“ ergibt in einem Modell ohne weitere Variablen eine Odds Ratio von 3,780 für PatientInnen mit präoperativer Insomnie (s. Tabelle 14).

Tabelle 14: Logistische Regressionsanalyse, Modell ohne Adjustierung

	Modell ohne Adjustierung Modellsignifikanz 0,027	
n = 162	Odds Ratio (95% KI)	p
ISI > 14	3,780 (1,237 11,547)	0,020
KI – Konfidenzintervall, ISI - Insomnia Severity Score		

Es erfolgte eine logistische Regressionsanalyse mit Rückwärtsselektion mit dem Einschluss folgender weiterer Variablen: ISI > 14, Alter, MMSE, ASA-Status III oder IV, Barthel-Index, Benzodiazepin/Z-Substanz in Dauermedikation sowie MNA-SF-Score (s. Tabelle 15).

Dort zeigte sich im letzten Schritt der Rückwärtsselektion für einen ISI > 14 eine Odds Ratio von 3,563 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,120 bis 11,330.

Weiterhin zeigte sich ein niedriger MNA-SF-Score als signifikanter Risikofaktor des postoperativen Delirs. Das Regressionsmodell zeigte eine hohe statistische Signifikanz von $p= 0,003$. Im letzten Schritt beträgt das R-Quadrat nach Nagelkerke 0,119.

Tabelle 15: Logistische Regressionsanalyse mit Rückwärtsselektion

n = 160		p	Odds Ra- tio	95% Konfidenzintervall für Odds Ratio	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	ISI > 14	0,116	2,824	0,773	10,325
	Alter in Jahren	0,240	1,055	0,965	1,153
	MNA-SF-Score	0,009	0,780	0,647	0,940
	Benzos/Z-Substanz in DM	0,648	1,619	0,205	12,778
	MMSE	0,834	1,036	0,742	1,449
	Barthel-Index	0,342	0,959	0,881	1,045
	ASA-Status III oder IV	0,664	0,784	0,262	2,346
	Konstante	0,953	1,504		
R ² 0,153 ^a					
Schritt 2	ISI > 14	0,100	2,902	0,814	10,348
	Alter in Jahren	0,247	1,053	0,965	1,150
	MNA-SF-Score	0,009	0,782	0,650	0,941
	Benzos/Z-Substanz in DM	0,667	1,565	0,204	12,000
	Barthel-Index	0,346	0,963	0,890	1,042
	ASA-Status III oder IV	0,663	0,784	0,263	2,341
	Konstante	0,849	3,123		
	R ² 0,153 ^a				
Schritt 3	ISI > 14	0,068	3,123	0,921	10,597
	Alter in Jahren	0,236	1,054	0,966	1,151
	MNA-SF-Score	0,010	0,783	0,651	0,943
	ASA-Status III oder IV	0,671	0,789	0,265	2,353
	Barthel-Index	0,336	0,962	0,889	1,041
	Konstante	0,850	3,094		
R ² 0,151 ^a					
Schritt 4	ISI > 14	0,053	3,276	0,986	10,889
	Alter in Jahren	0,223	1,056	0,967	1,152
	MNA-SF-Score	0,009	0,793	0,666	0,945
	Barthel-Index	0,382	0,967	0,898	1,042
	Konstante	0,962	1,307		
R ² 0,149 ^a					
Schritt 5	ISI > 14	0,032	3,630	1,116	11,808
	Alter in Jahren	0,126	1,067	0,982	1,159
	MNA-SF-Score	0,008	0,789	0,662	0,939
	Konstante	0,256	0,025		
R ² 0,142 ^a					
Schritt 6	ISI > 14	0,031	3,563	1,120	11,330
	MNA-SF-Score	0,008	0,792	0,666	0,941
	Konstante	0,343	2,730		
R ² 0,119 ^a					

ISI – Insomnia Severity Index, MNA-SF – Mini Nutritional Assessment short-form, Benzos – Benzodiazepine, DM – Dauermedikation, ASA – American Society of Anesthesiologists

a – Nagelkerkes R-Quadrat

In einem Regressionmodell mit Adjustierung für Alter, MNA-SF-Score, SNZ sowie der Eingriffslokalisation zeigte sich eine längere SNZ als hoch-signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines POD (s. Tabelle 16). Auch hier zeigte sich weiterhin eine signifikante Assoziation von ISI > 14 und der Entwicklung eines POD.

Bei Adjustierung mit der Variable RLS-Screening-FB > 6 und GDS > 4 konnte kein signifikantes Modell erreicht werden.

Tabelle 16: Logistische Regressionsanalyse, Adjustierung für Alter, MNA-SF-Score, SNZ, Eingriffslokalisation (intrakraniell, innerhalb der Körperhöhlen oder peripher) und RLS, GDS

	Adjustiert für ISI > 14, Alter, MNA-SF, SNZ, OP-Gebiet Modellsignifikanz < 0,001 R ² 0,409		Adjustiert für ISI >14, Alter, MNA-SF, RLS-Screening-FB > 6, GDS > 4 Modellsignifikanz 0,113	
n	159		89	
	Odds Ratio (95% KI)	p	Odds Ratio (95% KI)	p
ISI > 14	5,219 (1,102 24,711)	0,037	3,661 (0,699 19,180)	0,125
Alter in Jahren	1,110 (1,004 1,228)	0,042	1,018 (0,912 1,135)	0,754
MNA-SF-Score	0,805 (0,651 0,996)	0,046	0,805 (0,656 0,988)	0,038
SNZ in min	1,012 (1,006 1,018)	<0,001	-	-
OP-Gebiet	0,546 (0,218 1,369)	0,197	-	-
RLS-Screening-FB > 6	-	-	1,345 (0,258 7,008)	0,725
GDS > 4	-	-	0,554 (0,059 5,199)	0,605

KI – Konfidenzintervall, ISI – Insomnia Severity Index, MNA-SF – Mini Nutritional Assessment short-form, SNZ – Schnitt-Naht-Zeit, OP-Operation, RLS > 6 – Restless-Legs-Syndrom, FB – Fragebogen, GDS – Geriatric Depression Scale

6. Diskussion

6.1. Einordnung der Ergebnisse und Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde analysiert, ob die präoperative Insomnie einen unabhängigen Risikofaktor für ein postoperatives Delir darstellt. Zum eingeschlossenen Studienkollektiv gehörten Patientinnen und Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, die sich einer elektiven chirurgischen Intervention unterzogen. Andere Studien, die die gleiche Fragestellung beantworten, liegen zum Vergleich nicht vor.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die präoperative Insomnie, erfasst durch den Insomnia Severity Index, bei PatientInnen ≥ 65 Jahre nach elektiver Operation signifikant mit dem Auftreten eines POD assoziiert sind. PatientInnen mit einer präoperativen Insomnie hatten ein 3,6-fach erhöhtes Risiko ein POD zu entwickeln.

Unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren zeigte sich zudem eine signifikante Assoziation von Malnutrition, erfasst durch den MNA-SF, und dem Auftreten eines POD.

6.1.1 Insomnie und schlafbezogene Erkrankungen

Die Prävalenz der Insomnie von 9,9% stellte sich in unserer Studienpopulation niedriger dar als in vorangegangenen Studien. Diese wiesen eine Häufigkeit der Insomnie bei älteren PatientInnen mit Werten zwischen 23 und 54% auf [30, 62]. Diese Unterschiede in der Prävalenz könnten auf unterschiedliche Diagnoseinstrumente und Studienpopulationen zurückzuführen sein [63].

In einer schwedischen Studie mit Menschen ≥ 65 Jahren aus der Allgemeinbevölkerung, in der Insomnie ebenfalls durch den Insomnia Severity Index erfasst wurde, zeigten 20% einen Insomnia Severity Index > 14 Punkten [64]. Die niedrigere Prävalenz ließe sich auch durch die spezifischen Einschlusskriterien der BioCog-Studie erklären. So wurden nur PatientInnen mit einem MMSE > 23 Punkten eingeschlossen, die in der Lage waren eine neuropsychologische Testung zu absolvieren. Zudem handelte es sich nur um PatientInnen, die zu einer elektiven Operation anreisen konnten.

Bastien et al. konnten zeigen, dass der Insomnia Severity Index ein zuverlässiges und valides Screeninginstrument darstellt [65].

Im Insomnia Severity Index werden die Symptome der letzten 2 Wochen abgefragt. Eine Aussage über die darüberhinausgehende Dauer und die Zeitabläufe der Schlafstörungen (chronisch/akut) ist hiermit nicht möglich.

Eine Assoziation von Depression und POD konnte hier aufgrund der geringen Fallgruppenzahl nicht untersucht werden. Trotzdem zeigte sich bei PatientInnen mit Insomnie deutlich häufiger ein auffälliger GDS. Depressionen können eine Ursache für Schlafstörungen darstellen. Im Gegenzug erhöht das Vorliegen einer Insomnie auch das Risiko, eine Depression zu entwickeln [66].

Die Rate der PatientInnen, die laut RLS-Screening-Fragebogen an einem RLS leiden, lag hier bei 9,4% und entspricht den Angaben in vorangegangenen Studien, die die Prävalenzen bei ca. 10% in der älteren Bevölkerung angeben [67, 68].

PatientInnen mit Insomnie hatten signifikant häufiger einen auffälligen RLS-Screening-Fragebogen. Daher lässt sich vermuten, dass RLS-Symptome eine wichtige Ursache für das Auftreten von Schlafstörungen älterer PatientInnen sind, nicht jedoch einen unabhängigen Risikofaktor darstellen.

Die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms liegt mit 4,9% deutlich unter der Prävalenz anderer Studien, die diese in der älteren Allgemeinbevölkerung untersuchten [69, 70]. Während in der vorliegenden Arbeit OSAS nur bei Vorliegen einer entsprechenden präoperativen Diagnose erfasst wurde, erfolgte in den Studien mit höherer Prävalenz die Erfassung mittels Überwachung des Schlafs. Da das OSAS unterdiagnostiziert ist, kann eine hohe Dunkelziffer angenommen werden [71].

Differenzierte Ursachen der präoperativen Insomnie wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Aussagen zu unterschiedlichen Risikoerhöhung je nach Ätiologie der Schlafstörung konnten aus diesem Grund nicht analysiert werden.

Es zeigte sich hier keine Assoziation zwischen Benzodiazepinen/ Z-Substanzen in der Dauermedikation und dem Auftreten eines POD. In verschiedenen Studien zeigte sich allerdings eine Assoziation von der Verabreichung von Benzodiazepinen bei ITS-PatientInnen und dem Auftreten eines Delirs [72-74]. In der aktuellen Leitlinie der *European Society of Anaesthesiology* wird empfohlen, die perioperative Therapie von Benzodiazepinen auf das Nötigste zu begrenzen [16]. Studien zur präoperativen Dauermedikation mit Benzodiazepinen oder Z-Substanzen als möglichen Risikofaktor eines Delirs liegen nicht vor.

Besonders mit Blick auf die Therapiemöglichkeiten der Insomnie bei älteren PatientInnen sollten diese Medikamente als mögliche Risikofaktoren für ein POD in Betracht gezogen werden.

PatientInnen mit präoperativer Insomnie hatten signifikant häufiger Komplikationen > Grad I nach Clavien-Dindo.

Perioperative Schlafstörungen gelten nicht nur als Risikofaktoren für das Delir. Sie sind auch mit vermehrtem Schmerzempfinden, dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und einer

schlechteren postoperativen Erholung assoziiert [11]. Die Studien zu diesen Assoziationen beziehen sich allerdings vor allen auf postoperative Schlafstörungen.

Schlafstörungen als Teil eines multifaktoriellen geriatrischen Syndroms können zu kognitiven, psychosozialen und funktionellen Einschränkungen führen (s. 2.2 Insomnie bei älteren PatientInnen). Diese Einschränkungen stellen wiederum Risikofaktoren für postoperative Komplikationen dar, die Ergebnisse eines umfassenden präoperativen geriatrischen Assessments können die postoperative Morbidität und Mortalität vorhersagen [75].

6.1.2 Zusammenhang zwischen POD und Schlaf

Die Inzidenz des POD von 16,0 % entspricht den Angaben in vorangegangenen klinischen Studien mit ähnlichen Studienpopulationen [4, 5, 76].

Der Zusammenhang von präoperativen Schlafstörungen und dem Auftreten eines POD wurde nur in wenigen Studien untersucht [46]. Leung et al. konnten in einer prospektiven Kohortenstudie mit 50 PatientInnen ≥ 40 Jahre mit nicht-kardialer OP zeigen, dass PatientInnen mit POD präoperativ mehr/schwerere Schlafstörungen hatten [46] (s. Einleitung 2.2.2).

Todd et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie bei 101 PatientInnen ≥ 65 Jahre mit elektiver Arthroplastie den Zusammenhang von präoperativen Schlafstörungen und dem Auftreten des POD. Zur Erfassung präoperativer Schlafstörungen wurde der Pittsburgh Sleep Quality Index genutzt, ein Delir wurde mittels CAM erfasst. Hier konnte gezeigt werden, dass Schlafstörungen vor Krankenhausbehandlung mit einer Risk Ratio von 3,9 einen unabhängigen Risikofaktor für das POD darstellten [77]. In dieser Studie waren sowohl die Prävalenz von präoperativen Schlafstörungen mit 57% als auch die Delirinzidenz mit 27% höher als in anderen vergleichbaren Studien.

Wie in den oben genannten Studien, entwickelten auch die PatientInnen unserer Studie bei präoperativer Insomnie häufiger ein POD. Auch in den adjustierten Regressionsmodellen zeigte sich hier eine starke Assoziation zwischen der präoperativen Insomnie und dem Auftreten eines POD.

6.1.3 Weitere Einflussfaktoren

In der logistischen Regressionsanalyse zeigten sich ein niedriger MNA-SF sowie eine längere Schnitt-Naht-Zeit als unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung eines Delirs.

Der MNA-SF ist Teil des geriatrischen Assessments zur individuellen Erfassung medizinischer, kognitiver und funktioneller Einschränkungen älterer PatientInnen. Es wurde bereits in anderen Studien gezeigt, dass eine Malnutrition, gemessen durch den MNA-SF, einen Risikofaktor für

die Entwicklung des POD darstellt [78, 79]. Ein erniedrigter Albuminspiegel als Zeichen einer Malnutrition wurde in weiteren Studien als unabhängiger Risikofaktor beschrieben [13, 80].

In der Regressionsanalyse zeigte sich die Schnitt-Naht-Zeit als Risikofaktor für das Auftreten eines POD. Dies entspricht Studien, die eine längere Operationsdauer als Risikofaktor beschreiben [81-83]. Bei einer länger dauernden Operations- und somit Anästhesiedauer kann ein längeres Einwirken der intraoperativen potentiellen Risikofaktoren angenommen werden. So könnte eine längere Anästhesiezeit entsprechend der Hypothesen, die aktuell Gegenstand der Forschung sind, zu einer stärkeren Ausprägung der Neuroinflammation, Neurotransmitter-Dysfunktion oder strukturellen Schäden durch Hypoxie führen (siehe dazu 2.1.3 Ätiopathogenese des postoperativen Delirs). Auch in der aktuellen europäischen Leitlinie der „European Society of Anaesthesiology“ wird empfohlen, die Dauer der Operation als einen Risikofaktor zu berücksichtigen [16].

Welche einzelnen Faktoren während einer Operation und Anästhesie wie stark an der Entstehung eines Delirs beteiligt sind, ist aktuell noch Gegenstand der Forschung (s. 2.1.3). Einen Präventionsansatz könnte das Neuromonitoring der Anästhesietiefe während einer Operation darstellen [83].

Hier zeigte sich im letzten Regressionsmodell unter Einbeziehung der Schnitt-Naht-Zeit auch ein höheres Alter als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung des postoperativen Delirs. Ob ein höheres Alter einen unabhängigen Risikofaktor darstellt oder durch damit einhergehende Komorbiditäten und Einschränkungen das Delirrisiko erhöht, ist derzeit umstritten [16, 25].

Anders als in vielen vorangehenden Studien, zeigte sich hier kein Zusammenhang von Komorbidität in Form eines höheren ASA-Status und dem Auftreten des postoperativen Delirs. Eine eingeschränkte Funktionalität und Malnutrition können im Rahmen von Erkrankungen und Multimorbidität auftreten und gehören zum geriatrischen Assessment.

Während durch die ASA-Klassifikation also vor allem organbezogenen Krankheiten erfasst werden, können beim geriatrischen Assessment medizinische, funktionelle und psychosoziale Reserven und die Belastbarkeit alternder Menschen erfasst werden. Das geriatrische Assessment kann auch als Prädiktor postoperativer Morbidität und Mortalität von PatientInnen ≥ 65 Jahren nach elektiver OP angewendet werden [75]. Es lässt sich vermuten, dass ISI, MNA-SF und Barthel-Index als Teile des geriatrischen Assessments aussagekräftiger zur individuellen Risiko-Nutzen-Analyse vor einer operativen Intervention bei älteren PatientInnen sein könnten als die ASA-Klassifikation.

Es zeigte sich hier kein Zusammenhang zwischen einer kognitiven Einschränkung in Form eines erniedrigten präoperativen MMSE und der Delirinzidenz.

Die Einschlusskriterien mit einem MMSE > 23 Punkte und der Fähigkeit an einer neuropsychiatrischen Untersuchung teilzunehmen können hier zu einem Selektionsbias geführt haben. Kalisvaart et al. beschrieben einen MMSE < 24 als Risikofaktor für das Delir [84]. Wu et al. untersuchten den Cut-off-Wert des MMSE, um ein POD vorhersagen zu können und berechneten den optimalen Cut-off mit 18,4 Punkten [85]. Es ist also zu vermuten, dass der MMSE erst unter einem bestimmten Punktwert als unabhängiger Risikofaktor anzusehen ist.

6.1.4 Übertragbarkeit der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von PatientInnen ≥ 65 Jahre mit elektiver Operation untersucht. Dabei wurden PatientInnen mit Operationen aller Kliniken der Charité Campus Virchow-Klinikum mit einer voraussichtlichen OP-Dauer von mindestens 60 Minuten eingeschlossen. Die Studienpopulation war bezüglich der Delirinzidenz repräsentativ für ältere PatientInnen mit elektiver Operation.

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie sind die Ergebnisse dieser Arbeit nur auf ein gewisses Patientenkollektiv übertragbar. So wurden PatientInnen mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten (MMSE ≤ 23 Punkte) sowie PatientInnen, die aufgrund verschiedenster Einschränkungen nicht an der ca. 1 bis 1,5 Stunden dauernden neuropsychologischen Testung teilnehmen konnten, nicht in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt ist die statistische Aussagekraft durch die geringe Fallgruppenanzahl der PatientInnen mit Insomnie als eingeschränkt zu betrachten.

Trotz Erfassung zahlreicher möglicher Störfaktoren können weitere Faktoren zur Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben, so z.B. die genauere Unterscheidung operativer Eingriffe und verschiedener Anästhesietechniken, perioperativ verabreichte Medikamente, perioperative Schmerzen und postoperative Immobilisierung.

Zur Berücksichtigung aller möglichen Risikofaktoren wäre ein größeres Regressionsmodell notwendig. Aufgrund der Fallanzahl von nur 26 PatientInnen in der Delirgruppe konnten hier zur Vermeidung von statistischen Ungenauigkeiten nur einige Variablen in das Regressionsmodell aufgenommen werden.

6.2. Schlussfolgerung und Ausblick

Das postoperative Delir stellt bei älteren PatientInnen ein häufiges und ernstzunehmendes Krankheitsbild dar. Um Präventionsstrategien zu entwickeln, ist die Identifikation von Risikofaktoren von entscheidender Bedeutung.

In dieser Studie konnte erstmals eine Assoziation der präoperativen Insomnie, gemessen durch den ISI, und dem Auftreten eines POD bei PatientInnen ≥ 65 Jahre mit elektiver Operation verschiedener Fachgebiete gezeigt werden. PatientInnen mit präoperativer Insomnie hatten einen 3,6-fach erhöhtes Risiko ein POD zu entwickeln. Es konnten Ergebnisse vorheriger Studien zur Assoziation von präoperativen Schlafstörungen und Delirinzidenz bestätigt werden.

Zur Behandlung der Insomnie bei älteren PatientInnen werden neben der Therapie verursachender Krankheiten das Prinzip der Schlafhygiene sowie eine Verhaltenstherapie empfohlen. Weiterhin können Medikamente wie Hypnotika und sedierende Antidepressiva eingesetzt werden [86]. Auch zur Prävention des durch die präoperative Insomnie induzierten Delirs könnten diese Therapiemaßnahmen geeignet sein. Um diese Präventionsstrategien validieren zu können, bedarf es weiterführender klinischer Studien.

PatientInnen mit präoperativer Insomnie entwickelten zudem signifikant häufiger Komplikationen größer als Grad I nach Clavien-Dindo. Weiterhin zeigte sich in dieser Studie eine Assoziation einer präoperativen Malnutrition mit dem Auftreten eines POD. Diese potentiell modifizierbaren Risikofaktoren sollte in weiteren Studien zur individuellen präoperativen Risiko-Nutzen-Abschätzung sowie als Ansatzpunkt in der Prävention des postoperativen Delirs in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie eine Assoziation der präoperativen Insomnie mit dem Auftreten eines POD bestätigt werden. Dies könnte einen häufigen aber unterdiagnostizierten Risikofaktor des Delirs darstellen. Diese Ergebnisse sollten in Studien mit größerer Fallzahl untersucht werden, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen und noch weitere mögliche Risikofaktoren in die Regressionsmodelle einzuschließen. Strategien zum präoperativen Screening und der Therapie der Insomnie bei älteren PatientInnen sollten weiterentwickelt werden, um das Delirrisiko zu minimieren.

7. Literaturverzeichnis

1. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. 5th ed. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Association.
2. Sörensen Duppils, G. and Wikblad, K., *Patients' experiences of being delirious*. Journal of Clinical Nursing, 2007. **16**(5): p. 810-818.
3. Fuller, V., *Delirium recall – an integrative review*. Journal of Clinical Nursing, 2016. **25**(11-12): p. 1515-1527.
4. Drews, T., Franck, M., Radtke, F.M., Weiss, B., Krampe, H., Brockhaus, W.R., Winterer, G., and Spies, C.D., *Postoperative delirium is an independent risk factor for posttraumatic stress disorder in the elderly patient: a prospective observational study*. Eur J Anaesthesiol, 2015. **32**(3): p. 147-51.
5. Shim, J.J. and Leung, J.M., *An update on delirium in the postoperative setting: Prevention, diagnosis and management*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2012. **26**(3): p. 327-343.
6. Robinson, T.N., Raeburn, C.D., Tran, Z.V., Angles, E.M., Brenner, L.A., and Moss, M., *Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes*. Ann Surg, 2009. **249**(1): p. 173-8.
7. Abelha, F.J., Luis, C., Veiga, D., Parente, D., Fernandes, V., Santos, P., Botelho, M., Santos, A., and Santos, C., *Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery*. Crit Care, 2013. **17**(5): p. R257.
8. Crocker, E., Beggs, T., Hassan, A., Denault, A., Lamarche, Y., Bagshaw, S., Elmi-Sarabi, M., Hiebert, B., Macdonald, K., Giles-Smith, L., Tangri, N., and Arora, R.C., *Long-Term Effects of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Cardiac Operation: A Systematic Review*. Ann Thorac Surg, 2016.
9. Witlox, J., Eurelings, L.M., de Jonghe, J.M., Kalisvaart, K.J., Eikelenboom, P., and van Gool, W.A., *Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis*. JAMA, 2010. **304**(4): p. 443-451.
10. National Clinical Guideline, C., *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Delirium: Diagnosis, Prevention and Management*. 2010, Royal College of Physicians (UK)

National Clinical Guideline Centre - Acute and Chronic Conditions.: London.
11. Su, X. and Wang, D.-X., *Improve postoperative sleep: what can we do? Current opinion in anaesthesiology*, 2018. **31**(1): p. 83-88.
12. Information, D.I.f.M.D.u., *ICD-10: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision*. 2001: Huber.
13. Inouye, S.K. and Charpentier, P.A., *Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability*. Jama, 1996. **275**(11): p. 852-7.
14. Schenning, K.J. and Deiner, S.G., *Postoperative Delirium: A Review of Risk Factors and Tools of Prediction*. Current Anesthesiology Reports, 2015. **5**(1): p. 48-56.
15. Newman, M.W., O'Dwyer, L.C., and Rosenthal, L., *Predicting delirium: a review of risk-stratification models*. General Hospital Psychiatry, 2015. **37**(5): p. 408-413.
16. Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R.D., Audisio, R., Borozdina, A., Cherubini, A., Jones, C., Kehlet, H., MacLulich, A., Radtke, F., Riese, F., Slooter, A.J., Veyckemans, F., Kramer, S., Neuner, B., Weiss, B., and Spies, C.D., *European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium*. Eur J Anaesthesiol, 2017. **34**(4): p. 192-214.
17. Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., Panourgia, M.P., Invidia, L., Celani, L., Scurti, M., Cevenini, E., Castellani, G.C., and Salvioli, S., *Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans*. Mechanisms of Ageing and Development, 2007. **128**(1): p. 92-105.

18. van Gool, W.A., van de Beek, D., and Eikelenboom, P., *Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide*. *Lancet*, 2010. **375**(9716): p. 773-5.
19. Steiner, L.A., *Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors*. *Eur J Anaesthesiol*, 2011. **28**(9): p. 628-36.
20. Hshieh, T.T., Fong, T.G., Marcantonio, E.R., and Inouye, S.K., *Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008. **63**(7): p. 764-72.
21. Androsova, G., Krause, R., Winterer, G., and Schneider, R., *Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction*. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2015. **7**.
22. Lewis, M.C. and Barnett, S.R., *Postoperative delirium: the tryptophan dysregulation model*. *Medical Hypotheses*, 2004. **63**(3): p. 402-406.
23. Yoshitaka, S., Egi, M., Morimatsu, H., Kanazawa, T., Toda, Y., and Morita, K., *Perioperative plasma melatonin concentration in postoperative critically ill patients: Its association with delirium*. *Journal of Critical Care*, 2013. **28**(3): p. 236-242.
24. Xie, Z., Dong, Y., Maeda, U., Moir, R., Inouye, S.K., Culley, D.J., Crosby, G., and Tanzi, R.E., *Isoflurane-induced apoptosis: a potential pathogenic link between delirium and dementia*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. **61**(12): p. 1300-6.
25. Müller, A., Weiß, B., Spies, C.D., Leitliniengruppe, S., Ralf, B., Andreas, B., Rolf, B., Stephan, B., Hartmut, B., Peter, D., Süha, D., Ingolf, E., Rahel, E., Verena, E., Ingo, F., Stephan, F., Andreas, F., Lars, G., Bernhard, G., Wolfgang, H., Irene, H., Hans-Jürgen, H., Johannes, H., Ralf, H., Uwe, J., Christine, J., Kristin, K.M., Paul, K., Stefan, K., Matthias, K., Matthias, K., Andreas, M., Anika, M., Maritta, O., Christian, P., Bernd, R., Michael, S., Rainhild, S., Peter, S., Monika, S., Reinhard, S., Jens, S., Stefan, S., Gerhard, S., Claudia, S., Robert, S., Uwe, T., Peter, T., Michael, T., Frank, W., Christian, W., Björn, W., and Guido, W., *Analgesie, Sedierung und Delirmanagement – Die neue S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015)*. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2015. **50**(11/12): p. 698-703.
26. Spronk, P.E., Riekerk, B., Hofhuis, J., and Rommes, J.H., *Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care*. *Intensive Care Medicine*, 2009. **35**(7): p. 1276-1280.
27. Devlin, J.W., Fong, J.J., Schumaker, G., O'Connor, H., Ruthazer, R., and Garpestad, E., *Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients*. *Crit Care Med*, 2007. **35**(12): p. 2721-4; quiz 2725.
28. Gower, L.E.J., Gatewood, M.O.K., and Kang, C.S., *Emergency Department Management of Delirium in the Elderly*. *Western Journal of Emergency Medicine*, 2012. **13**(2): p. 194-201.
29. Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S., Crönlein, T., Hajak, G., Hertenstein, E., Klose, P., Langhorst, J., Mayer, G., Nissen, C., Pollmächer, T., Rabstein, S., Schlarb, A., Sitter, H., Weeß, H.-G., Wetter, T., and Spiegelhalder, K., *S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen*. *Somnologie*, 2017. **21**(1): p. 2-44.
30. Maggi, S., Langlois, J.A., Minicuci, N., Grigoletto, F., Pavan, M., Foley, D.J., and Enzi, G., *Sleep Complaints in Community-Dwelling Older Persons: Prevalence, Associated Factors, and Reported Causes*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1998. **46**(2): p. 161-168.
31. Vaz Fragoso, C.A. and Gill, T.M., *Sleep complaints in community-living older persons: a multifactorial geriatric syndrome*. *J Am Geriatr Soc*, 2007. **55**(11): p. 1853-66.
32. Bloom, H.G., Ahmed, I., Alessi, C.A., Ancoli-Israel, S., Buysse, D.J., Kryger, M.H., Phillips, B.A., Thorpy, M.J., Vitiello, M.V., and Zee, P.C., *Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons*. *J Am Geriatr Soc*, 2009. **57**(5): p. 761-89.
33. Roepke, S.K. and Ancoli-Israel, S., *Sleep disorders in the elderly*. *Indian J Med Res*, 2010. **131**: p. 302-10.

34. Young, J.S., Bourgeois, J.A., Hilty, D.M., and Hardin, K.A., *Sleep in hospitalized medical patients, part 1: factors affecting sleep*. J Hosp Med, 2008. **3**(6): p. 473-82.
35. Madsen, M.T., Rosenberg, J., and Gogenur, I., *Actigraphy for measurement of sleep and sleep-wake rhythms in relation to surgery*. J Clin Sleep Med, 2013. **9**(4): p. 387-94.
36. Miyazaki, T., Kuwano, H., Kato, H., Ando, H., Kimura, H., Inose, T., Ohno, T., Suzuki, M., Nakajima, M., Manda, R., Fukuchi, M., and Tsukada, K., *Correlation between serum melatonin circadian rhythm and intensive care unit psychosis after thoracic esophagectomy*. Surgery, 2003. **133**(6): p. 662-8.
37. Yildizeli, B., Ozyurtkan, M.O., Batirel, H.F., Kuscu, K., Bekiroglu, N., and Yuksel, M., *Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery*. Ann Thorac Surg, 2005. **79**(3): p. 1004-9.
38. Sveinsson, I.S., *Postoperative psychosis after heart surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1975. **70**(4): p. 717-26.
39. Weinhouse, G.L., Schwab, R.J., Watson, P.L., Patil, N., Vaccaro, B., Pandharipande, P., and Ely, E.W., *Bench-to-bedside review: Delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation*. Critical Care, 2009. **13**(6): p. 1-8.
40. Litton, E., Carnegie, V., Elliott, R., and Webb, S.A., *The Efficacy of Earplugs as a Sleep Hygiene Strategy for Reducing Delirium in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2016. **44**(5): p. 992-9.
41. Patel, J., Baldwin, J., Bunting, P., and Laha, S., *The effect of a multicomponent multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients*. Anaesthesia, 2014. **69**(6): p. 540-9.
42. Kamdar, B.B., King, L.M., Collop, N.A., Sakamuri, S., Colantuoni, E., Neufeld, K.J., Bienvenu, O.J., Rowden, A.M., Touradji, P., Brower, R.G., and Needham, D.M., *The effect of a quality improvement intervention on perceived sleep quality and cognition in a medical ICU*. Crit Care Med, 2013. **41**(3): p. 800-9.
43. Inouye, S.K., Bogardus, S.T.J., Charpentier, P.A., Leo-Summers, L., Acampora, D., Holford, T.R., and Cooney, L.M.J., *A Multicomponent Intervention to Prevent Delirium in Hospitalized Older Patients*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(9): p. 669-676.
44. Hatta, K., Kishi, Y., Wada, K., and et al., *Preventive effects of ramelteon on delirium: A randomized placebo-controlled trial*. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(4): p. 397-403.
45. Al-Aama, T., Brymer, C., Gutmanis, I., Woolmore-Goodwin, S.M., Esbaugh, J., and Dasgupta, M., *Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2011. **26**(7): p. 687-694.
46. Leung, J.M., Sands, L.P., Newman, S., Meckler, G., Xie, Y., Gay, C., and Lee, K., *Preoperative Sleep Disruption and Postoperative Delirium*. J Clin Sleep Med, 2015. **11**(8): p. 907-13.
47. Lundin, A., Hallgren, M., Balliu, N., and Forsell, Y., *The Use of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in Detecting Alcohol Use Disorder and Risk Drinking in the General Population: Validation of AUDIT Using Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2015. **39**(1): p. 158-165.
48. Stiasny-Kolster, K., Möller, J.C., Heinzl-Gutenbrunner, M., Baum, E., Ries, V., and Oertel, W.H., *Validation of the restless legs syndrome screening questionnaire (RLSSQ)*. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin, 2009. **13**(1): p. 37-42.
49. Marc, L.G., Raue, P.J., and Bruce, M.L., *Screening Performance of the 15-Item Geriatric Depression Scale in a Diverse Elderly Home Care Population*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2008. **16**(11): p. 914-921.
50. Bijl, D., van Marwijk, H.W.J., Adér, H.J., Beekman, A.T.F., and de Haan, M., *Test-Characteristics of the GDS-15 in Screening for Major Depression in Elderly Patients in General Practice*. Clinical Gerontologist, 2006. **29**(1): p. 1-9.
51. Cid-Ruzafa, J. and Damian-Moreno, J., *[Disability evaluation: Barthel's index]*. Rev Esp Salud Publica, 1997. **71**(2): p. 127-37.

52. Lawton, M.P. and Brody, E.M., *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living*. Gerontologist, 1969. **9**(3): p. 179-86.
53. Rubenstein, L.Z., Harker, J.O., Salvà, A., Guigoz, Y., and Vellas, B., *Screening for Undernutrition in Geriatric Practice Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF)*. The Journals of Gerontology: Series A, 2001. **56**(6): p. M366-M372.
54. Kaiser, M.J., Bauer, J.M., Ramsch, C., Uter, W., Guigoz, Y., Cederholm, T., Thomas, D.R., Anthony, P., Charlton, K.E., Maggio, M., Tsai, A.C., Grathwohl, D., Vellas, B., and Sieber, C.C., *Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status*. J Nutr Health Aging, 2009. **13**(9): p. 782-8.
55. Morin, C.M. and Barlow, D.H., *Insomnia: Psychological assessment and management*. Vol. 104. 1993: Guilford Press New York.
56. Radtke, F.M., Franck, M., Schneider, M., Luetz, A., Seeling, M., Heinz, A., Wernecke, K.D., and Spies, C.D., *Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room*. Br J Anaesth, 2008. **101**(3): p. 338-43.
57. Gaudreau, J.D., Gagnon, P., Harel, F., Tremblay, A., and Roy, M.A., *Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale*. J Pain Symptom Manage, 2005. **29**(4): p. 368-75.
58. Bastien, C.H., Vallieres, A., and Morin, C.M., *Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research*. Sleep Med, 2001. **2**.
59. Inouye, S.K., van Dyck, C.H., Alessi, C.A., Balkin, S., Siegel, A.P., and Horwitz, R.I., *Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium*. Ann Intern Med, 1990. **113**(12): p. 941-8.
60. Ely, E.W., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R.P., and Dittus, R., *Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)*. Jama, 2001. **286**(21): p. 2703-10.
61. Dindo, D., Demartines, N., and Clavien, P.A., *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
62. Foley, D.J., Monjan, A.A., Brown, S.L., Simonsick, E.M., Wallace, R.B., and Blazer, D.G., *Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities*. Sleep, 1995. **18**(6): p. 425-32.
63. Ohayon, M.M., *Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn*. Sleep Med Rev, 2002. **6**(2): p. 97-111.
64. Dragioti, E., Levin, L.-Å., Bernfort, L., Larsson, B., and Gerdle, B., *Insomnia severity and its relationship with demographics, pain features, anxiety, and depression in older adults with and without pain: cross-sectional population-based results from the PainS65+ cohort*. Annals of General Psychiatry, 2017. **16**(1): p. 15.
65. Bastien, C.H., Vallieres, A., and Morin, C.M., *Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research*. Sleep Med, 2001. **2**(4): p. 297-307.
66. Ohayon, M.M., *Insomnia: A ticking clock for depression?* Journal of Psychiatric Research, 2007. **41**(11): p. 893-894.
67. Rothdach, A.J., Trenkwalder, C., Haberstock, J., Keil, U., and Berger, K., *Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. Neurology, 2000. **54**(5): p. 1064-8.
68. Phillips, B., Young, T., Finn, L., Asher, K., Hening, W.A., and Purvis, C., *Epidemiology of restless legs symptoms in adults*. Arch Intern Med, 2000. **160**(14): p. 2137-41.
69. Ancoli-Israel, S., Kripke, D.F., Klauber, M.R., Mason, W.J., Fell, R., and Kaplan, O., *Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Elderly*. Sleep, 1991. **14**(6): p. 486-495.
70. Coleman, R.M., Miles, L.E., Guilleminault, C.C., Zarcone, V.P., Jr., van den Hoed, J., and Dement, W.C., *Sleep-wake disorders in the elderly: polysomnographic analysis*. J Am Geriatr Soc, 1981. **29**(7): p. 289-96.

71. Young, T., Evans, L., Finn, L., and Palta, M., *Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women*. *Sleep*, 1997. **20**(9): p. 705-6.
72. Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Herr, D.L., and et al., *Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The mends randomized controlled trial*. *JAMA*, 2007. **298**(22): p. 2644-2653.
73. Riker, R.R., Shehabi, Y., Bokesch, P.M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F., Whitten, P., Margolis, B.D., Byrne, D.W., Ely, E.W., and Rocha, M.G., *Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial*. *Jama*, 2009. **301**(5): p. 489-99.
74. Pandharipande, P., Cotton, B.A., Shintani, A., Thompson, J., Pun, B.T., Morris, J.A., Jr., Dittus, R., and Ely, E.W., *Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients*. *J Trauma*, 2008. **65**(1): p. 34-41.
75. Kim, K.I., Park, K.H., Koo, K.H., Han, H.S., and Kim, C.H., *Comprehensive geriatric assessment can predict postoperative morbidity and mortality in elderly patients undergoing elective surgery*. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013. **56**(3): p. 507-12.
76. Ansaloni, L., Catena, F., Chattat, R., Fortuna, D., Franceschi, C., Mascitti, P., and Melotti, R.M., *Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery*. *Br J Surg*, 2010. **97**(2): p. 273-80.
77. Todd, O.M., Gelrich, L., MacLulich, A.M., Driessen, M., Thomas, C., and Kreisel, S.H., *Sleep Disruption at Home As an Independent Risk Factor for Postoperative Delirium*. *J Am Geriatr Soc*, 2017.
78. Mazzola, P., Ward, L., Zazzetta, S., Broggin, V., Anzuini, A., Valcarcel, B., Brathwaite, J.S., Pasinetti, G.M., Bellelli, G., and Annoni, G., *Association Between Preoperative Malnutrition and Postoperative Delirium After Hip Fracture Surgery in Older Adults*. *J Am Geriatr Soc*, 2017. **65**(6): p. 1222-1228.
79. Chu, C.-S., Liang, C.-K., Chou, M.-Y., Lin, Y.-T., Hsu, C.-J., Chou, P.-H., and Chu, C.-L., *Short-Form Mini Nutritional Assessment as a useful method of predicting the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing orthopedic surgery*. *General Hospital Psychiatry*, 2016. **38**: p. 15-20.
80. Ganai, S., Lee, K.F., Merrill, A., Lee, M.H., Bellantonio, S., Brennan, M., and Lindenauer, P., *Adverse outcomes of geriatric patients undergoing abdominal surgery who are at high risk for delirium*. *Arch Surg*, 2007. **142**(11): p. 1072-8.
81. Afonso, A., Scurlock, C., Reich, D., Raikhelkar, J., Hossain, S., Bodian, C., Krol, M., and Flynn, B., *Predictive Model for Postoperative Delirium in Cardiac Surgical Patients*. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2010. **14**(3): p. 212-217.
82. Wang, J., Li, Z., Yu, Y., Li, B., Shao, G., and Wang, Q., *Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery*. *Asia Pac Psychiatry*, 2015. **7**(4): p. 375-82.
83. Radtke, F.M., Franck, M., Lendner, J., Krüger, S., Wernecke, K.D., and Spies, C.D., *Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction*. *British Journal of Anaesthesia*, 2013. **110**: p. i98-i105.
84. J., K.K., Ralph, V., M., D.J.J.F., Tjeerd, V.D.P., A., V.G.W., and Piet, E., *Risk Factors and Prediction of Postoperative Delirium in Elderly Hip-Surgery Patients: Implementation and Validation of a Medical Risk Factor Model*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2006. **54**(5): p. 817-822.
85. Wu, Y., Shi, Z., Wang, M., Zhu, Y., Li, C., Li, G., Marcantonio, E.R., Xie, Z., and Shen, Y., *Different MMSE Score Is Associated with Postoperative Delirium in Young-Old and Old-Old Adults*. *PLoS ONE*, 2015. **10**(10): p. e0139879.
86. Schlitzer, J., Heubaum, S., and Frohnhofen, H., *Schlaf und Schlafstörungen beim alten Menschen*. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 2014. **47**(7): p. 611-620.

8. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiologists' physical status
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BioCog	Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly
BMI	Body Mass Index
CAM (-ICU)	Confusion Assessment Method (for the Intensive Care Unit)
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CCM	Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte
CVK	Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum
DM	Dauermedikation
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
FB	Fragebogen
GDS	Geriatric Depression Scale
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ISI	Insomnia Severity Index
KI	Konfidenzintervall
min	Minuten
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA-SF	Mini Nutritional Assessment short-form (Kurzform)
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
Nu-DESC	Nursing Delirium Detection Score
OP	Operation
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
POCD	postoperative kognitive Dysfunktion
POD	postoperatives Delir
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SNZ	Schnitt-Naht-Zeit
UMC	University Medical Center Utrecht
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypothesen zur Pathogenese des Delirs	8
Abbildung 2: Schlafstörungen als multifaktorielles geriatrisches Syndrom	10
Abbildung 3: Visitenplan der BioCog-Studie	15
Abbildung 4: Insomnia Severity Index.....	17
Abbildung 5: Flussdiagramm des Studieneinschlusses	23
Abbildung 6: Verteilung des Insomnia Severity Index präoperativ	24
Abbildung 7: Vergleich der Inzidenz des postoperativen Delirs.....	27

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prädisponierende Faktoren.....	7
Tabelle 2: Präzipitierende Risikofaktoren	7
Tabelle 3: Ursachen des Delirs: I WATCH DEATH.....	9
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie	14
Tabelle 5: Diagnostische Kriterien eines Delirs nach DSM-V.....	18
Tabelle 6: Deutsche Version der Nu-DESC	19
Tabelle 7: Confusion Assessment Method (for the ICU)	20
Tabelle 8: Richmond Agitation Sedation Scale	21
Tabelle 9: Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.....	21
Tabelle 10: Basischarakteristika aller in die Auswertung eingeschlossenen PatientInnen	25
Tabelle 11: Vergleich der Basischarakteristika der beiden Gruppen.....	26
Tabelle 12: Postoperativer Verlauf im Vergleich.	28
Tabelle 13: Univariate Analyse mit der Variablen Delir nein/ja.....	29
Tabelle 14: Logistische Regressionsanalyse, Modell ohne Adjustierung	30
Tabelle 15: Logistische Regressionsanalyse mit Rückwärtsselektion	31
Tabelle 16: Logistische Regressionsanalyse, Adjustierung	32

11. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Helene Michler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Inzidenz des postoperativen Delirs nach elektiver Operation bei PatientInnen ≥ 65 Jahre mit versus ohne präoperativer Insomnie“* 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 un- wahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift Helene Michler

Anteilserklärung

Frau Helene Michler war als Doktorandin der Studie „*Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly*“ maßgeblich an der Studiendurchführung beteiligt. Zu ihren Aufgabengebieten zählten die Rekrutierung von StudienteilnehmerInnen, die Durchführung der präoperativen und postoperativen neuropsychologischen Testungen und Untersuchungen der PatientInnen, das Erheben der Anamnese und Basischarakteristika sowie Blutentnahmen. Weiterhin führte Frau Michler zusammen mit anderen DoktorandInnen die täglichen Visiten einschließlich Delirscreening sowie postoperative Folgeuntersuchungen durch. Im Weiteren war Frau Michler an der Dateneingabe und am Plausibilisierungsprozess der Studie beteiligt.

Frau Michler hat die Fragestellung Ihrer Promotion und die dafür notwendigen Analyseschritte selbstständig erarbeitet. Die statistische Auswertung führte Frau Michler unter Supervision durch Dr. rer. nat. Sophie K. Piper sowie M. Sc. Robert Röhle des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin durch.

Datum

Unterschrift Helene Michler

12. Lebenslauf

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

13. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt allen Patientinnen und Patienten, die mit großer Geduld an unseren Testungen und Befragungen teilgenommen und so die BioCog-Studie ermöglicht haben.

Ich danke Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Überlassung des vorliegenden Themas und die Möglichkeit, die Promotion an der Klinik für Anästhesiologie m.S. operative Intensivmedizin anfertigen zu können.

Besonders danke ich Dr. med. Fatima Yürek für die engagierte, freundlich-bestärkende und immer geduldige Unterstützung und Hilfe sowie für die kritische und konstruktive Begutachtung meiner Dissertation.

Ich danke dem großen BioCog-Team, das die Durchführung der Studie ermöglicht hat. Ein großer Dank geht an die BioCog-Doktorandinnen und Doktoranden für die gute Zusammenarbeit, den Gedankenaustausch und die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung sowie der Durchführung der Testungen und klinischen Visiten. Weiterhin danke ich Kathrin Scholtz für das Monitoring der Studie und die Durchsicht meiner Arbeit.

Dr. rer. nat. Sophie K. Piper sowie M. Sc. Robert Röhle aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité danke ich für die kritische Prüfung der in der Arbeit angewendeten statistischen Methoden.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meiner Familie, meinen Freundinnen und Lino. Eure ständige liebevolle Unterstützung, euer motivierendes Bestärken und geduldiges Zuhören, eure Gedanken aus manchmal ganz anderen Blickwinkeln haben diese Arbeit erst ermöglicht.

14. Anhang

Korrelationsmatrix nach Spearman

KK – Korrelationskoeffizient		Geschlecht	Alter	BMI	MMSE	IADL-Score	Barthel-Index	ASA III/IV	MNA-SF	ISI > 14	OSAS	GDS > 4	RLS > 6	Raucher	AUDIT > 5	Lokalisation	SNZ in min	B/Z
Geschlecht	KK	1,000	-0,063	-0,084	0,153	0,208	0,233	-0,061	0,112	0,009	0,117	-0,140	0,164	0,048	0,135	0,144	-0,153	-0,085
Alter	KK	-0,063	1,000	-0,043	-0,172	-0,197	-0,270	0,087	-0,039	0,014	-0,058	-0,080	0,006	-0,180	-0,065	-0,054	-0,075	0,042
BMI	KK	-0,084	-0,043	1,000	-0,035	-0,179	-0,131	0,196	0,261	0,064	0,096	0,236	0,056	-0,140	-0,157	0,075	0,139	0,029
MMSE	KK	0,153	-0,172	-0,035	1,000	0,460	0,237	-0,152	0,165	0,078	0,003	-0,230	0,135	-0,121	0,042	0,018	0,072	-0,138
IADL-Score	KK	0,208	-0,197	-0,179	0,460	1,000	0,618	-0,386	0,372	-0,159	-0,074	-0,179	0,108	-0,065	0,087	-0,105	-0,037	-0,056
Barthel-Index	KK	0,233	-0,270	-0,131	0,237	0,618	1,000	-0,178	0,221	-0,189	0,003	-0,123	-0,052	0,046	0,097	0,012	-0,094	0,098
ASA III/IV	KK	0,061	0,087	0,196	0,152	0,386	0,178	1,000	-0,170	0,063	0,126	0,202	0,047	0,010	0,132	-0,043	0,073	0,027
MNA-SF	KK	0,112	-0,039	0,261	0,165	0,372	0,221	-0,170	1,000	-0,089	0,021	-0,075	-0,089	-0,094	-0,027	0,171	-0,016	-0,008
ISI > 14	KK	0,009	0,014	0,064	0,078	-0,159	-0,189	-0,063	-0,089	1,000	0,027	0,056	0,249	-0,016	0,031	0,070	0,052	0,264
OSAS	KK	0,117	-0,058	0,096	0,003	-0,074	0,003	0,126	0,021	0,027	1,000	0,089	0,061	0,000	0,223	0,081	0,002	0,247
GDS > 4	KK	-0,140	-0,080	0,236	-0,230	-0,179	-0,123	0,202	-0,075	0,056	0,089	1,000	0,043	0,106	-0,077	-0,024	0,022	0,089
RLS > 6	KK	0,164	0,006	0,056	0,135	0,108	-0,052	-0,047	-0,089	0,249	0,061	0,043	1,000	0,044	0,044	-0,007	-0,086	0,340
Raucher	KK	0,048	-0,180	-0,140	-0,121	-0,065	0,046	-0,010	-0,094	-0,016	0,000	0,106	0,044	1,000	0,092	-0,009	0,193	-0,080
AUDIT > 5	KK	0,135	-0,065	-0,157	0,042	0,087	0,097	-0,132	-0,027	0,031	0,223	-0,077	0,044	0,092	1,000	-0,031	-0,113	0,119
Lokalisation	KK	0,144	-0,054	0,075	0,018	-0,105	0,012	-0,043	0,171	0,070	0,081	-0,024	-0,007	-0,009	-0,031	1,000	-0,239	-0,060
SNZ in min	KK	-0,153	-0,075	0,139	0,072	-0,037	-0,094	0,073	-0,016	0,052	0,002	0,022	-0,086	0,193	-0,113	-0,239	1,000	-0,028
B/Z	KK	-0,085	0,042	0,029	-0,138	-0,056	-0,098	0,027	-0,008	0,264	0,247	0,089	0,340	-0,080	0,119	-0,060	-0,028	1,000

BMI – body mass index, MMSE – Mini Mental State Examination, IADL – Instrumental Activities of Daily Life, ASA – American Society of Anesthesiologists, MNA-SF – Mini

Nutritional Assessment short-form, ISI – Insomnia Severity Index, OSAS - obstruktives Schlafapnoesyndrom, GDS – Geriatric Depression Scale, RLS – Restless-Legs-

Syndrom Screening Fragebogen, AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test, Lokalisation – peripher, intrakraniell vs. Körperhöhle, SNZ- Schnitt-Naht-Zeit, B/Z –

Benzodiazepin oder Z-Substanz in Dauermedikation