

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

DISSERTATION

Einfluss der intraoperativen Analgesie auf das frühe
postoperative Delir – Eine Matched-Pair-Analyse mit
Remifentanyl versus Fentanyl

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Maria Lorenz
aus Strausberg

Datum der Promotion: 04.06.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Radtke FM, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke KD, Spies CD.
Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. J Int Med Res 2010;
38(4): 1225-32.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abstract deutsch	7
Abstract englisch	8
1 Einleitung	9
1.1 Der Begriff des Delirs	9
1.2 Definition und Bedeutung des postoperativen Delirs	10
1.3 Epidemiologie des postoperativen Delirs	11
1.4 Pathogenese des Delirs	11
1.4.1 Prädisponierende Faktoren	13
1.4.2 Präzipitierende Faktoren	14
1.4.2.1 Opioide als präzipitierender Faktor	15
1.5 Folgen des Delirs	17
1.6 Diagnose des Delirs	18
1.7 Behandlung des Delirs	19
1.8 Präventionskonzepte bei Delir	21
1.9 Remifentanyl versus Fentanyl	23
2 Fragestellung	26
3 Patienten und Methoden	27
3.1 Studienaufbau	27
3.2 Studienpopulation	27
3.3 Erhobene Daten	28
3.3.1 Basisdaten	28
3.3.2 Krankenhausverweildauer	29
3.4 Diagnose des Delirs	29
3.5 Matched-Pair-Analyse	30
3.6 Statistische Analyse	31
4 Ergebnisse	33
4.1 Studienpopulation	33
4.2 Basischarakteristika	35
4.2.1 Basischarakteristika der Gesamtpopulation	35
4.2.2 Basischarakteristika in Abhängigkeit vom Erhalt des	

intraoperativen Opioids	37
4.3 Inzidenz des Delirs	38
4.3.1 Inzidenz des Delirs im Aufwachraum	38
4.3.2 Inzidenz des Delirs am ersten postoperativen Tag	39
4.3.3 Inzidenz des Delirs nach Fachabteilungen	40
4.4 Parameter der postoperativen Verweildauer	41
4.4.1 Aufwachraumverweildauer	41
4.4.2 Krankenhausverweildauer	41
5 Diskussion	43
5.1 Inzidenz des Delirs	43
5.2 Verweildauer	45
5.3 Interne Validität	46
5.3.1 Selection Bias	46
5.3.1.1 Sampling Bias	47
5.3.1.2 Participation Bias	47
5.3.1.3 Allocation Bias	47
5.3.2 Information Bias	48
5.3.2.1 Observer Bias	48
5.3.2.2 Reporting Bias	49
5.3.2.3 Loss-to-follow-up	49
5.3.3 Confounding Factors	49
5.3.4 Zufall	50
5.4 Externe Validität	50
5.4.1 War die Studienpopulation angemessen?	50
5.4.2 Reproduzierbarkeit	51
5.4.3 Limitationen	52
5.4.4 Relevanz für die klinische Praxis	54
5.5 Schlussfolgerung	55
6 Literaturverzeichnis	56
Eidesstattliche Erklärung	71
Anteilerklärung	72
Lebenslauf	73
Publikationsliste	75
Danksagung	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Nursing Delirium Screening Scale nach Gaudreau et al., 2005 und Lütz et al., 2008	30
Abbildung 2: Flussdiagramm des Studienverlaufs gemäß STARD	34
Abbildung 3: Delir im Aufwachraum	38
Abbildung 4: Delir am ersten postoperativen Tag	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Vergleichsliste am Beispiel eines Matchpaares	31
Tabelle 2:	Basischarakteristika der Gesamtpopulation präoperativ, zur Operation und Narkose und zum postoperativen Verlauf	36
Tabelle 3:	Basischarakteristika der Patienten nach Gruppen	37
Tabelle 4:	Inzidenz des Delirs im Aufwachraum	38
Tabelle 5:	Inzidenz des Delirs am ersten postoperativen Tag	39
Tabelle 6:	Inzidenz des Delirs in den Fachabteilungen	40
Tabelle 7:	Verweildauer der Patienten I	41
Tabelle 8:	Verweildauer der Patienten II	42

Abkürzungsverzeichnis

APA	American Psychiatric Association
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists – Physical Status ASA-PS 1: normaler, gesunder Patient ASA-PS 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung ASA-PS 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung ASA-PS 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist ASA-PS 5: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
AUC	Area under the curve
AWR	Aufwachraum
BMI	Body Mass Index
CAM	Confusion Assessment Method
CC7	Charité-Centrum 7 (Anästhesiologie, OP-Management, Intensivmedizin)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRS	Confusion Rating Scale
DDS	Delirium Detection Score
DRS	Delirium Rating Scale
DSM-IV/-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th edition/5 th edition
EEG	Elektroenzephalogramm
HELP	Hospital Elder Life Program
ICD-10	International Classification of Diseases, 10 th revision
IQR	Interquartile range
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
NRS	Numeric Rating Scale
P	Wahrscheinlichkeit des α -Fehlers
PCA	Patient-controlled Analgesia (patientenkontrollierte Schmerztherapie)
pNCD	perioperative neurocognitive disorder
PO	postoperativ
POCD	postoperative cognitive dysfunction

ROC	Receiver-Operating Characteristic
SD	Standard Deviation
SOP	Standard Operating Procedures
SPSS	Statistical Package of the Social Science Software
STARD	Standards for the reporting of diagnostic accuracy studies
WHO	World Health Organization

Abstract deutsch

Hintergrund

Das postoperative Delir als häufige Komplikation erhöht die Morbidität, Mortalität und die Kosten der medizinischen Behandlung eines Patienten. Neben verschiedenen bereits identifizierten Risikofaktoren, scheinen perioperativ verabreichte Opiode die Entwicklung eines postoperativen Delirs zu beeinflussen. Das Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss der intraoperativen Opioidwahl auf die Inzidenz des postoperativen Delirs innerhalb einer gematchten Patientenpopulation zu ermitteln.

Methoden

Es wurde eine sekundäre explorative Analyse aus den Daten einer prospektiven Observationsstudie durchgeführt. Die Patienten gehörten entweder der Fentanyl- oder der Remifentanil-Gruppe an. Zur biasfreien Analyse wurde jeweils ein Patient der Fentanyl-Gruppe einem Patienten der Remifentanil-Gruppe mittels Matched-Pair-Generierung in Bezug auf die Variablen Geschlecht, Alter, ASA-PS, Operationsdauer und Anästhetikum zugeordnet.

Ergebnisse

Die Inzidenz des Delirs unter allen 752 Patienten im Aufwachraum lag bei 10% und am ersten postoperativen Tag bei 3,9%. Patienten in der Fentanyl-Gruppe hatten signifikant häufiger ein Delir, sowohl im Aufwachraum (12,2% vs. 7,7%, $p=0,039$) als auch am ersten postoperativen Tag (5,9% vs. 1,9%, $p=0,005$). Dabei war sowohl ein positiver Delir-Score im Aufwachraum als auch ein positiver Delir-Score am ersten postoperativen Tag mit einer verlängerten postoperativen Verweildauer assoziiert ($p=0,018$ bzw. $p<0,001$). Auf die Verweildauer im Aufwachraum hatte das Delir keine signifikante Auswirkung.

Schlussfolgerung

Die Wahl des intraoperativen Opioids scheint die Inzidenz des postoperativen Delirs zu beeinflussen. Remifentanil ist mit einer geringeren Inzidenz des postoperativen Delirs in der frühen postoperativen Phase assoziiert. Insbesondere bei Hochrisikopatienten mit vielen prädisponierenden Risikofaktoren könnte daher Remifentanil für die intraoperative Narkoseführung von Vorteil sein.

Abstract englisch

Background

Postoperative delirium is associated with an increased perioperative morbidity and mortality and represents a significant financial burden to health care. In addition to several previously identified risk factors, the perioperative use of opioids likely contributes to postoperative delirium. The aim of this matched-cohort study was to assess the impact of intraoperative opioid choice on the incidence of postoperative delirium.

Methods

We performed a secondary explorative analysis from data obtained in a prospective observational study. Patients received either fentanyl or remifentanyl. Patients in both groups were matched concerning gender, age, ASA-PS, duration of surgery, and choice of anesthetic agent.

Results

Among a total of 752 patients screened, postoperative delirium was detected in 10% in the recovery room and in 3.9% on postoperative day 1, respectively. Patients in the fentanyl group had a higher delirium incidence of 12.2% vs. 7.7% ($p = 0.039$) in the recovery room and 5.9% vs. 1.9% ($p = 0.005$) on postoperative day 1 as compared to the remifentanyl group. Positive scores for delirium at both time points were associated with an increased length of postoperative in-hospital stay ($p = 0.018$ and $p < 0.001$, respectively). However, delirium was not associated with an increased length of stay in the postoperative recovery room.

Conclusions

Intraoperative opioid choice seems to be associated with different incidence rates of postoperative delirium. During early postoperative recovery, remifentanyl is associated with a lower incidence of postoperative delirium. Thus, remifentanyl might be beneficial for intraoperative anesthesia in high-risk patients in whom several predisposing risk factors for delirium are present.

1 Einleitung

1.1 Der Begriff des Delirs

Um den Begriff des Delirs zu definieren, sind die Kriterien der International Classification of Diseases (ICD-10) der World Health Organization (WHO) bzw. die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) der American Psychiatric Association (APA) am verbreitetsten.

Die Diagnosekriterien nach ICD-10 lauten [WHO, 1990]:

- Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit
- Störung der Wahrnehmung (Orientierung, Gedächtnis)
- Psychomotorische Störungen
- Schlafstörungen
- Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf
- Nachweis einer organischen Grundlage

Nach dem DSM-IV, welcher zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit aktuell war, definiert sich ein Delir folgendermaßen [APA, 1994]:

- Störung des Bewusstseins und insbesondere der Aufmerksamkeit
- Änderungen der Wahrnehmung (Orientierung, Gedächtnis, Sprache, Auffassung)
- Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf
- Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors

Anhand der Art der psychomotorischen Störung lässt sich das Delir in vier Untergruppen einteilen [Liptzin und Levkoff, 1992]:

- das hyperaktive Delir mit Agitiertheitszuständen bis hin zur Aggressivität
- das hypoaktive Delir mit einer Verminderung der Aktivität bis hin zur Lethargie
- eine gemischte Form mit einem Wechsel zwischen hyper- und hypoaktiven Phasen
- ein Delir ohne jegliche psychomotorische Auffälligkeiten

In empirischen Studien zu den psychomotorischen Subtypen des Delirs findet sich die gemischte Form mit 43-52% weitaus am häufigsten, gefolgt von der hypoaktiven Form mit 19-29%. Das hyperaktive Delir, welches im klinischen Alltag am häufigsten diagnostiziert wird, ist mit 15-21% geringer vertreten. Delirante Patienten ohne psychomotorische Auffälligkeiten fanden sich immerhin noch mit 7-14% [Liptzin und Levkoff, 1992; O'Keeffe und Lavan, 1999].

Robinson et al. wiesen in einer prospektiven Kohortenstudie zum postoperativen Delir 2011 sogar einen Anteil der hypoaktiven Form von 67,6% nach, während die hyperaktive Form lediglich 1,4% aller Delire ausmachte. Zudem zeigte sich eine Neigung zum hypoaktiven Subtyp im fortgeschrittenen Alter [Robinson et al., 2011].

1.2 Definition und Bedeutung des postoperativen Delirs

Neben psychomotorischen Gesichtspunkten kann das Delir weiter nach der Situation, in welcher es auftritt, eingeteilt werden. Die bekanntesten Beispiele hierfür sind das Entzugssyndrom mit Delir bei Substanz- und insbesondere Alkoholentzug und das postoperative Delir. Es handelt sich hierbei pathophysiologisch nicht um eigenständige Krankheitsbilder, sondern um Formen eines Krankheitsbildes, welche über ihre Entstehungssituation definiert werden [Gallinat et al., 1999].

Das postoperative Delir stellt dabei eine häufige Komplikation sowohl im Aufwachraum, als auch im weiteren stationären Verlauf dar.

In den letzten Jahren wurde neben dem postoperativen Delir das postoperative kognitive Defizit (englisch: postoperative cognitive dysfunction [POCD]) immer mehr zum Forschungsschwerpunkt. Dabei handelt es sich um eine anhaltende kognitive Beeinträchtigung, welche postoperativ neu auftritt und meist länger als 30 Tage, aber kürzer als 12 Monate anhält. Inwieweit eine POCD eine eigene Krankheitsentität darstellt oder es sich um eine prolongierte Form des postoperativen Delirs handelt, ist aktuell noch unklar [Daiello et al., 2019]. Eine neue Nomenklaturempfehlung legt nahe, den Begriff der perioperativen neurokognitiven Störungen (englisch: perioperative neurocognitive disorders [pNCD]) einzuführen und in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung die pNCD weiter in präoperativ vorbestehende neurokognitive Störungen, postoperatives Delir (in der frühen postoperativen Intrahospitalphase auftretend), verzögerte kognitive Erholung (bis 30 Tage nach der Operation) und postoperative neurokognitive Störung zu unterteilen. Die beiden

letzten Begriffe entsprechen dabei am ehesten der ehemaligen Bezeichnung POCD [Borchers et al., 2019; Evered et al., 2018].

1.3 Epidemiologie des postoperativen Delirs

Das Risiko von nicht beatmeten Patienten nach chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie ein Delir neu zu entwickeln, wird in einer systematischen Übersichtsarbeit, welche 25 Studien einschließt, mit 5 bis 52% angegeben [Dasgupta und Dumbrell, 2006]. Für die große Schwankungsbreite der Inzidenzen sind unter anderem verschiedene prädisponierende und präzipitierende Faktoren verantwortlich (siehe auch 1.4).

So wies eine Studie von Sharma et al. mit Patienten nach Hüftchirurgie eine Inzidenz des Delirs von 45% im Aufwachraum nach. In der Studie hatten jedoch 77% der Patienten einen American Society of Anesthesiologists – Physical Status (ASA-PS) von 3 und das durchschnittliche Patientenalter lag bei 77 Jahren. Aus dieser Untersuchung ist auch ersichtlich, dass die Diagnose eines postoperativen Delirs bereits im Aufwachraum möglich und sinnvoll ist. Bei allen Patienten dieser Studie, die im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes ein postoperatives Delir entwickelten, konnte dieses bereits im Aufwachraum diagnostiziert werden. Ebenso zeigten 80% der Patienten, bei welchen im Aufwachraum ein Delir diagnostiziert wurde, auch im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthaltes ein Delir [Sharma et al., 2005].

In einer aktuellen Observationsstudie nach kardiochirurgischen Eingriffen lag die Inzidenz des postoperativen Delirs bei 13% in der Gruppe der nicht-gebrechlichen (englisch: nonfrail) Patienten und 48% in der Gruppe der prä-gebrechlichen und gebrechlichen (englisch: prefrail and frail) Patienten [Nomura et al., 2019].

1.4 Pathogenese des Delirs

Die Pathogenese und Pathophysiologie des Delirs sind bisher nur unvollständig aufgeklärt. Verschiedene Konzepte wurden dafür vorgeschlagen. Alle Konzepte stimmen in dem Punkt überein, dass ein Delir die Folge multipler sich gegenseitig beeinflussender pathophysiologischer Mechanismen ist. Maldonado beschrieb 2013 in einer Übersichtsarbeit die führenden verschiedenen, meist aber auch komplementären Theorien in der Entstehung des Delirs (Neuroinflammation,

neuronales Altern, oxidativer Stress, Mangel an Neurotransmittern, neuroendokrine Ursachen, zirkadiane Dysregulation und Netzwerkunterbrechungen) [Maldonado, 2013].

Ein Delir kann als funktionale zerebrale Dekompensation betrachtet werden, verursacht durch multiple schädliche Stimuli, welche schließlich kumulativ ein bereits instabiles zerebrales Gleichgewicht zum Kippen bringen [Boustani et al., 2014]. Diese Instabilität vor allem des alternden Gehirns, welche aus einer verminderten Kapazität zur Anpassung an belastende Situationen entsteht, kann durch eine Reihe von Veränderungen des zentralen Nervensystems erklärt werden, welche physiologisch im Alter auftreten [Maldonado, 2018]. Proinflammatorische Prozesse initiiert durch perioperativen Stress tragen zur Entwicklung eines Delirs bei. Dabei führen diese Prozesse über eine systemische Ausschüttung von Entzündungsmediatoren zu endothelialer Dysfunktion und erhöhter Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Intrazerebral kommt es über die Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten zu einer anhaltenden Neuroinflammation, welche in synaptischer Dysfunktion und Zelltod resultiert [Alam et al., 2018].

Bereits früh wurde das Delir als Manifestation einer diffusen kortikalen Dysfunktion, verbunden mit komplexen Störungen des Neurotransmitter-Stoffwechsels, beschrieben [Flacker und Lipsitz, 1999; Trzepacz, 1999]. Dabei ist eine Reduktion der cholinergen Aktivität in Verbindung mit einem Dopaminüberschuss von wesentlicher Bedeutung [Alagiakrishnan und Wiens, 2004]. Da das cholinerge System eine Schlüsselrolle in der Erhaltung der kognitiven Funktion hat und vor allem das alternde Gehirn eine deutliche anticholinerge Last aufweist, sehen hier viele Forscher eine entscheidende Ursache in der Entstehung des Delirs. Neuronales Altern führt zudem zur Verstärkung proinflammatorischer Prozesse und erhöhter Empfindlichkeit für oxidativen Stress [Furey, 2011; Pasina et al., 2013].

Inouye et al. erstellten ein multifaktorielles Modell, welches die Entwicklung eines Delirs als ein komplexes Zusammenspiel aus sich bedingenden und beeinflussenden prädisponierenden Faktoren (der so genannten Vulnerabilität der Patienten bzw. Faktoren, die der Patient aufgrund einer individuellen Anamnese und Konstitution mitbringt) und präzipitierenden Faktoren (neu auftretenden perioperativen Noxen und mit dem Krankenhaus verbundenen Faktoren) beschreibt [Inouye und Charpentier, 1996; Inouye, 1999]. Erst die Summation aller prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren und nicht allein die mitgebrachten Risikofaktoren eines

Patienten führen zur Ausbildung eines manifesten Delirs. Dabei bedingen viele bereits bestehende Risikofaktoren eine höhere Anfälligkeit des Patienten für die Entwicklung eines Delirs schon bei einem kleinen Trauma, während es bei einem gesunden Patienten eines größeren Eingriffes, einer schweren Infektion oder vergleichbarer Traumata bedarf, um ein Delir auszulösen [Young und Inouye, 2007].

1.4.1 Prädisponierende Faktoren

Elie et al. identifizierten in einer systematischen Übersichtsarbeit aus 27 Studien insgesamt 61 Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs. Obwohl sich die ermittelten Risikofaktoren in den Arbeiten sehr unterschieden, gab es immer wieder auftretende Konstanten. Fortgeschrittenes Alter (> 65 Jahre), eine bestehende Demenz und schwere internistische Vorerkrankungen waren dabei am stärksten mit der Entstehung eines Delirs assoziiert [Elie et al., 1998]. Diese Ergebnisse wurden durch spätere Übersichtsarbeiten noch einmal bestätigt [Dasgupta und Dumbrell, 2006; Young und Inouye, 2007]. Ein ASA-PS von 3 oder 4 (teilweise als Ausdruck lange bestehender Vorerkrankungen, teilweise bedingt durch akut auftretende Veränderungen) ist ebenfalls als risikoreich zu werten [Brouquet et al., 2010; Zakriya et al., 2002].

Als weitere Risikofaktoren gelten neurologische und psychiatrische Grunderkrankungen wie Morbus Parkinson [Gallinat et al., 1999] und Depressionen [Dasgupta und Dumbrell, 2006; Elie et al., 1998], außerdem der präoperative Gebrauch psychotroper Substanzen (einschließlich Alkoholmissbrauch) [Dasgupta und Dumbrell, 2006] und die Polypharmazie [Elie et al., 1998; Young und Inouye, 2007]. Auch der Einweisungszustand des Patienten ist entscheidend. Bestehende akute Infektionen, Fehl- und Unterernährung sowie Dehydrierung zählen ebenso zu den Risikofaktoren, wie starke Fehlsichtigkeit und Schwerhörigkeit [Elie et al., 1998; Young und Inouye, 2007].

Die Leitlinie der European Society for Anaesthesiology 2017 würdigte erneut alle diese Risikofaktoren und betont die spezielle Bedeutung bestimmter Faktoren (kognitive Beeinträchtigung, Gebrechlichkeit, Malnutrition gemessen an erniedrigtem Serumalbumin und Beeinträchtigung der Sinne) für ältere Patienten [Aldecoa et al., 2017].

1.4.2 Präzipitierende Faktoren

Bei der Vielzahl der präzipitierenden Faktoren spielen die Operationsdauer und somit auch die Narkosedauer und die Eingriffslokalisierung eine entscheidende Rolle. Eine lange Operationszeit erhöht die Inzidenz des postoperativen Delirs signifikant [Cereghetti et al., 2017; Lepousé et al., 2006; Norkiene et al., 2010; Oh et al., 2008; Radtke et al., 2010]. Kardiochirurgische und orthopädische Eingriffe bedingen höhere Inzidenzen, wobei insbesondere Hüftoperationen nach Frakturen und aortenchirurgische Eingriffe zu nennen sind [Bruce et al., 2007; Cavaliere et al., 2005; Dasgupta et al., 2006; Marcantonio et al., 1994; Young und Inouye, 2007].

Inwieweit das Anästhesieverfahren (Allgemeinanästhesie vs. Regional- oder Lokalanästhesie) einen Einfluss auf die Entwicklung des postoperativen Delirs hat, ist abschließend nicht geklärt. Verschiedene sowohl retrospektive Observationsstudien als auch randomisierte kontrollierte Studien kommen zu divergenten Ergebnissen dazu [Ellard et al., 2014; Luger et al., 2014]. In einer Metaanalyse von 2018 zum Einfluss der Narkoseaufrechterhaltung (volatile Anästhetika vs. Propofol-basierte total intravenöse Anästhesie) auf das postoperative Outcome älterer Patienten konnte kein Unterschied in der Inzidenz des postoperativen Delirs nach Art der Narkoseaufrechterhaltung gezeigt werden. Es fanden sich lediglich schwache Hinweise, dass eine total intravenöse Anästhesie zur Reduktion der Inzidenz für POCD führt [Miller et al., 2018].

Auch eine zu tiefe Anästhesie teilweise mit Erreichen eines Burst-Suppression-Musters im Elektroenzephalogramm (EEG) wurde mit einer erhöhten Inzidenz des postoperativen Delirs assoziiert [Soehle et al., 2015]. In einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie mit 200 Patienten, welche sich eines hüftchirurgischen Eingriffes unterzogen, konnte allerdings nur in der Gruppe der Patienten mit wenig Vorerkrankungen ein statistisch signifikanter Effekt einer leichteren Anästhesie (gemessen mit der Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale) gezeigt werden [Sieber et al., 2018].

Intraoperative Blutdruckfluktuationen wurden zuletzt stärker als eine absolute arterielle Hypertonie oder Hypotonie mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs assoziiert [Hirsch et al., 2015].

Bei älteren Patienten wurden das postoperative Fehlen einer Brille oder eines Hörgerätes, das Liegen eines Blasenkatheters und mangelnde Mobilisation als beeinflussende Faktoren identifiziert [Elie und Cole, 1998; Inouye, 1999].

Inwieweit eine postoperative Hypoxie einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, ist aktuell noch nicht sicher. Dennoch sollte eine Hypoxie vermieden und wenn nötig adäquat behandelt werden [Aldecoa et al., 2017; Kazmierski et al., 2010].

Der präoperative Missbrauch psychotroper Substanzen wurde bereits unter den prädisponierenden Faktoren benannt. Präzipitierend bildet eine einsetzende Entzugssymptomatik einen entscheidenden Risikofaktor. Besonders ausgeprägt ist die Gefahr bei Patienten mit unbehandelter Alkoholkrankheit. 50% dieser Patienten entwickeln postoperativ eine Entzugssymptomatik bis zum Alkoholentzugsdelir [Spies et al., 1995].

Ein großer intraoperativer Blutverlust, ein höherer postoperativer Transfusionsbedarf, ein postoperativer Hämatokrit unter 30%, eine perioperative Hypo- oder Hypernatriämie und starker postoperativer Schmerz gelten ebenso als unabhängige Prädiktoren [Elie et al., 1998; Lynch et al., 1998; Marcantonio et al., 1998; Radtke et al., 2010; Young und Inouye, 2007], wie die intraoperative Infusion von Hydroxyethylstärke [Jung et al., 2018] und die perioperative Gabe verschiedener Medikamente. Benzodiazepine, Barbiturate, Antihistaminika, Anticholinergika, nichtsteroidale Antirheumatika und Opiode beeinflussen als perioperative Noxen das Auftreten und die Schwere eines Delirs [Fong et al., 2006; Han et al., 2001; Pandharipande et al., 2006]. In einer Studie von Radtke et al. zeigte sich zudem eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Wahl des intraoperativen Opioids und der Inzidenz des postoperativen Delirs nach Verlassen des Aufwachraums [Radtke et al., 2010]. Die gleiche Arbeit konnte das präoperative Nüchternheitsintervall als modifizierbaren präzipitierenden Faktor aufzeigen.

1.4.2.1 Opiode als präzipitierender Faktor

Eine adäquate perioperative Schmerztherapie ist wesentlicher Faktor in der Prävention des Delirs (siehe 1.8).

Verschiedene Autoren haben Opiode jedoch auch als Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs identifiziert. Gaudreau et al. beschäftigten sich dabei mit dem Zusammenhang von langfristiger Opioidgabe bei Krebspatienten und der

Inzidenz des Delirs. Eine längere Opioidgabe über Tage und Wochen, insbesondere in Dosierungen über 90 mg Morphin pro Tag hat dabei einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines Delirs [Gaudreau et al., 2005; Gaudreau et al., 2007]. Ein systematisches Review zu Medikamenten, welche besonders bei älteren Patienten mit einem Delir assoziiert sind, identifizierte neben Benzodiazepinen, Antihistaminika und Kalziumkanalblockern auch Opioide [Clegg and Young, 2011]. Card et al. nannten in einer prospektiven Studie mit 400 Patienten die perioperative Opioidgabe als unabhängigen Risikofaktor beim Auftreten eines Delirs auf der Überwachungsstation [Card et al., 2015].

In anderen Untersuchungen wurde vor allem die postoperative Opioidgabe als präzipitierender Faktor untersucht. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 analysierte sechs Studien zur Wahl des postoperativen Opioids als möglichen Einflussfaktor. Im Vergleich zu anderen Opioiden fand sich in drei der Studien eine signifikant erhöhte Zahl an Deliren nach der Gabe von Pethidin. Eine Studie identifizierte die Gabe von Tramadol als möglichen Risikofaktor. Leichte Vorteile fanden sich für Hydromorphon und Fentanyl gegenüber der Gabe von Morphin. Da es sich bei keiner der eingeschlossenen Studien um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, sind die Ergebnisse aus Sicht der Autoren entsprechend mit Vorsicht zu bewerten [Swart et al., 2017].

Zur geeignetsten Verabreichungsform des Opioids postoperativ werden verschiedene Aussagen getroffen. Es finden sich Studien, in denen eine orale Opioidgabe mit einer deutlich geringeren Rate an Deliren verbunden ist als die intravenöse patientenkontrollierte Schmerztherapie (PCA) [Vaurio et al., 2006; Wang et al., 2007]. Ein systematisches Review konnte keinen Unterschied in der Inzidenz des Delirs nach intravenöser versus epiduraler PCA aufzeigen, obwohl die epidurale Verabreichung teilweise mit einer besseren Analgesie verbunden war [Fong et al., 2006]. Eine PCA sollte immer dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient in der Lage ist, die Medikation zu titrieren und die richtige Balance zwischen Analgesie und minimaler Opioiddosis zu finden [Aldecoa et al., 2017].

Zur intraoperativen Opioidgabe im Zusammenhang mit der Beeinflussung des postoperativen Delirs liegen bisher vergleichsweise wenige Untersuchungen vor. Eine Studie schlussfolgerte, je höher die kumulativ intraoperativ verabreichte Dosis an Fentanyl pro Kilogramm Körpergewicht sei, desto höher wäre möglicherweise das Risiko für ein postoperatives Delir [Burkhart et al., 2010], wobei eine höhere

intraoperativ verabreichte Opioiddosis auch Hinweis auf eine längere Operationsdauer sein kann, welche wiederum als eigenständiger präzipitierender Faktor Auswirkungen auf die Inzidenz des Delirs hat (siehe 1.4.2). Verschiedene Autoren beschäftigten sich mit der frühen postoperativen kognitiven Antwort in Abhängigkeit des verabreichten intraoperativen Opioids (siehe 1.9).

1.5 Folgen des Delirs

Das postoperative Delir ist ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres postoperatives Outcome [Bickel et al., 2008; Kat et al., 2008; Marcantonio et al., 2000; Wacker et al., 2006]. Bickel et al. untersuchten in ihrer Studie 200 hüftchirurgische Patienten über 60 Jahre vor allem hinsichtlich der Langzeitauswirkungen eines postoperativen Delirs. Sie kamen zu dem Schluss, dass 54% der Patienten mit einem Delir 18 Monate nach Klinikentlassung eine messbare kognitive Verschlechterung zeigten. In der Kontrollgruppe ohne Delir waren es nur 4,5%. Das postoperative Delir war außerdem mit einer subjektiven Gedächtnisverschlechterung und der höheren Wahrscheinlichkeit einer benötigten Langzeitpflege assoziiert [Bickel et al., 2008]. Das Risiko einer Entwicklung einer postoperativen neurokognitiven Störung und Demenz ist nach einem postoperativen Delir stark erhöht [Kat et al., 2008; Sprung et al., 2017; Wacker et al., 2006]. Andererseits zählt die Demenz bereits zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs (siehe 1.4.1) und ein Delir kann möglicherweise erstes Symptom einer noch nicht diagnostizierten Demenz sein [Kat et al., 2008]. Eine aktuelle Metaanalyse von 23 Studien aus den Jahren 1999 bis 2018 bestätigt das Delir (bei chirurgischen und nicht-chirurgischen Patienten) als unabhängigen Risikofaktor für eine langfristige kognitive Verschlechterung [Goldberg et al., 2020].

Neben den kognitiven Auswirkungen erhöhen sich durch ein Delir sowohl die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und speziell auf der Intensivstation, als auch die damit verbundenen Kosten [Ansaloni et al., 2010; Brouquet et al., 2010; Franco et al., 2001; Street et al., 2015; Thomason et al., 2005; Zakriya et al., 2004]. Ebenso steigen die Kosten für das Gesundheitssystem nach Entlassung aus dem Krankenhaus durch die Diagnose eines Delirs signifikant an [Boone et al., 2020]. Verschiedene Autoren bestätigen zudem eine erhöhte Mortalität in Folge eines postoperativen Delirs [Ansaloni et al., 2010; Boone et al., 2020; Brouquet et al.,

2010; Hamilton et al., 2017; Kat et al., 2008]. Im Besonderen das Delir bei beatmeten Patienten auf der Intensivstation führt zu einer Verdreifachung der 6-Monats-Mortalität [Ely et al., 2004].

Zu erwähnen ist schließlich noch, dass Patienten die Zeit des Delirs zumindest teilweise bewusst miterleben ohne sich dem Zustand entziehen zu können. Es bestehen Gefühle von Unsicherheit, Angst und Verwirrung [Andersson et al., 2002; Duppils und Wikblad, 2007; Schofield, 1997].

1.6 Diagnose des Delirs

Die Diagnose eines Delirs erfolgt im klinischen Alltag allein durch die klinische Untersuchung und Einschätzung des Patienten. Es existieren bisher keine verlässlichen paraklinischen Tests, welche die Diagnose im klinischen Alltag bestätigen oder vereinfachen könnten [Aldecoa et al., 2017]. Das Hauptmerkmal des Delirs liegt in der Minderung der kognitiven Funktion. Die Abgrenzung zur Demenz kann bei älteren Patienten schwerfallen, da sich das Delir oft allein in seiner zeitlichen Komponente – akut auftretend und vorübergehend – von einer Demenz unterscheidet und zudem eine Demenz einem Delir als ein prädisponierender Faktor zu Grunde liegen kann.

Zur Unterstützung der Diagnose wird der Einsatz kognitiver Tests als Routineuntersuchung empfohlen [American Psychiatric Association, 1999; Meagher, 2001; Potter et al., 2006]. In der 2017 erschienenen Leitlinie der European Society for Anaesthesiology zum postoperativen Delir wird ein Screening auf Delir für alle postoperativen Patienten empfohlen, angefangen vom Aufwachraum und fortführend einmal pro Schicht bis zum 5. postoperativen Tag. Zudem wird ebenfalls mit Empfehlungsgrad A die Notwendigkeit zum Einsatz eines validierten Tests betont [Aldecoa et al., 2017]. Die Wichtigkeit eines validierten Screening-Instruments zeigt sich in der Tatsache, dass nach bisherigen Studien bis zu zwei Drittel aller Delire in der Klinik nicht erkannt und somit nicht behandelt werden [Inouye et al., 2014; Rockwood et al., 1994; Spronk et al., 2009]. Insbesondere bei der Konstellation eines alten Patienten mit bestehender Demenz, Sehschwäche und einem hypoaktiven Delir besteht die Gefahr des Nichterkennens [Inouye et al., 2001].

Eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und dann entsprechende Einleitung einer Therapie sind für das Outcome nach postoperativem Delir entscheidend

[Bellelli et al., 2014; Luetz et al., 2016; Lundström et al., 2005; Milisen et al., 2001; Naughton et al., 2005].

Die Referenzstandards zur Diagnostik des Delirs sind aktuell das DSM-5 oder der ICD 10. Allerdings sind diese Standards für den Gebrauch im klinischen Alltag und insbesondere im Aufwachraum zu zeitaufwändig und erfordern eine umfassende Ausbildung des anwendenden Personals [Inouye et al., 2015]. Für den Aufwachraum wird daher ein schnell und einfach durchzuführendes Screeningverfahren benötigt. Hierfür wurden verschiedene Tests entwickelt. Bewährt haben sich zum Beispiel die Confusion Assessment Method (CAM) [Inouye et al., 1990] und die Delirium Rating Scale (DRS) [Trzepacz et al., 1988], welche beide eine ähnliche Validität besitzen [Adamis et al., 2005]. Nach entsprechender Ausbildung können mit der CAM Sensitivitäten und Spezifitäten von über 90% erreicht werden [Ely et al., 2001; Inouye et al., 1990; Wei et al., 2008].

Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) von Gaudreau et al. [Gaudreau et al., 2005] basiert auf den Kriterien der Confusion Rating Scale (CRS) [Williams et al., 1988; Williams, 1991] und wurde um das DSM-IV-Kriterium der psychomotorischen Retardierung ergänzt, um bessere Sensitivitäten bei der Detektion hypoaktiver Delire zu erreichen. In ihrer Validierungsstudie konnten Gaudreau et al. eine hohe Sensitivität und Spezifität von 0,86 bzw. 0,87 zeigen. Ebenso zeigte sich eine vergleichbare Differenzierbarkeit für das Delir wie bei den DSM-IV-Kriterien und bei der CAM, basierend auf der Area under the curve (AUC) in einer Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurvenanalyse [Gaudreau et al., 2005]. Die durchschnittliche Testdurchführungsdauer ist mit einer Minute sehr kurz [Gaudreau et al., 2005] und in einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe zeigte sich der Nu-DESC als überlegen gegenüber dem DSM-IV, dem Delirium Detection Score (DDS) und der CAM in der Diagnose vor allem des hypoaktiven Delirs. Die Sensitivität der Nu-DESC lag bei 95%, mit einer Spezifität von 87% [Radtko et al., 2008].

1.7 Behandlung des Delirs

Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass eine frühe multifaktorielle Intervention positive Auswirkungen sowohl auf die Dauer und Schwere des Delirs, als auch auf die Krankenhausverweildauer, die Mortalität der Patienten und den Verbrauch an Psychopharmaka haben kann [Lundström et al., 2005; Marcantonio et

al., 2001; Milisen et al., 2001; Naughton et al., 2005]. Diese Interventionen beinhalten insbesondere eine adäquate Schulung des Pflegepersonals hinsichtlich der Detektion und möglicher Ursachen eines Delirs und deren Prävention, als auch eine konsequente Schmerzbehandlung und das Hinzuziehen von Geriatern und Psychiatern in der Behandlung [Rizzo et al., 2001].

Eine Versorgung durch ein spezialisiertes, multidisziplinäres Team nach Diagnose eines Delirs erwies sich andererseits in randomisierten Studien als nicht überlegen hinsichtlich Überleben oder Krankenhausverweildauer, im Vergleich zur üblichen klinischen Versorgung [Cole et al., 1994; Cole et al., 2002].

Nach der frühzeitigen Diagnose steht die Eliminierung potenziell auslösender oder verstärkender Faktoren im Vordergrund, zum Beispiel das Absetzen anticholinergischer Medikamente (siehe 1.4). Weitere nicht-pharmakologische Interventionen, welche sowohl in der Prävention, als auch in der unterstützenden Therapie Erfolg zeigten, sind zum Beispiel das Einführen einer Tagesstruktur mit kognitiver Stimulation, eine Uhr in Sichtweite des Patienten und tägliche regulierende und aktivierende Maßnahmen, Hydratation, frühe Mobilisation und früher Kostenaufbau (soweit von chirurgischer Seite zulässig), Minimierung von unnötigen Stimuli und Geräuschen, Herbeiführen einer guten Schlafhygiene, Entfernen von Blasenkathetern und körperlichen Fixierungen (wenn möglich), wiederholte Reorientierung des Patienten und der Gebrauch von Seh- und Hörhilfen (wenn benötigt), Einbeziehung von Bezugspersonen und Konstanz von Pflegekräften [Aldecoa et al., 2017; Inouye et al., 1999; Radtke, 2013].

Eine Meta-Analyse von Lonergan et al. beschäftigte sich mit der Wirksamkeit verschiedener Antipsychotika in der Behandlung des Delirs. Haloperidol in niedriger (<3,0 mg pro Tag) oder mittlerer (<4,5 mg pro Tag) Dosierung, Risperidon und Olanzapin führen dabei ohne signifikante Unterschiede zueinander zu einer Reduktion der Delir-Scores [Lonergan et al., 2007]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008. In dieser wird zusätzlich Quetiapin als Alternative genannt und auf die verringerten extrapyramidalen Nebenwirkungen von atypischen Neuroleptika verwiesen [Markowitz und Narasimhan, 2008]. Benzodiazepine als pharmakologische Behandlungsmöglichkeit werden kontrovers diskutiert. Da sie sowohl protektiv als auch präzipitierend in der Entstehung eines Delirs wirken können, ist ihr Nutzen in der Therapie umstritten [Cavaliere, 2005; Marcantonio et al., 1994; Pandharipande et al., 2006 und 2008]. Vorteile bietet die

Therapie mit Benzodiazepinen bei Entzugssymptomatik, Krampfneigung und Unverträglichkeit von Neuroleptika, da sie hier zu einer Dosisreduktion genutzt werden können. Als alleinige Therapie sind sie beim postoperativen Delir nicht geeignet [Meagher, 2001]. Auch Aldecoa et al. empfehlen Haloperidol oder atypische Neuroleptika jeweils in geringer Dosierung zur Therapie des postoperativen Delirs. Benzodiazepine sollten dem Alkoholentzugsdelir vorbehalten, dann aber als erste Wahl genutzt werden [Aldecoa et al., 2017].

Eine körperliche Fixierung stellt sowohl einen Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs als auch für die verlängerte Dauer eines Delirs dar, wenn sie als symptomatische Maßnahme bei bereits vorhandenen Symptomen angewandt wird [Inouye und Charpentier, 1996; Inouye et al., 2007].

1.8 Präventionskonzepte bei Delir

Die Modulation veränderbarer Risikofaktoren, also insbesondere der präzipitierenden Faktoren ist wesentlicher Bestandteil in der Prävention des Delirs. Als sinnvolle Präventionsstrategie wurde dies in verschiedenen Studien schon früh nachgewiesen [Gustafson et al., 1991; Inouye et al., 1999; Lundström et al., 1999; Milisen et al., 2001; Naughton et al., 2005; Potter et al., 2006; Williams et al., 1985]. Eine Reduzierung der Inzidenz bis zu einem Drittel, aber vor allem auch der Schwere des Delirs und der Krankenhausverweildauer konnte so erreicht werden [Gustafson et al., 1991; Inouye et al., 1999; Lundström et al., 1999; Lundström et al., 2005; Milisen et al., 2001; Naughton et al., 2005; Potter et al., 2006; Williams et al., 1985].

Marcantonio et al. identifizierten eine gute Oxygenierung, eine ausgeglichene Flüssigkeits- und Elektrolytbalance, adäquates Schmerzmanagement, Reduzierung psychoaktiver Medikamente, frühe Mobilisierung, aktive Ernährung, Funktionstüchtigkeit von Harn- und Verdauungstrakt, geeignete Umweltstimuli und Prävention postoperativer Komplikationen als wichtigste Maßnahmen [Marcantonio et al., 2001].

Da eine präoperative Einschätzung des Patienten hinsichtlich des individuellen Risikos (basierend auf insbesondere den prädisponierenden Faktoren) zur Prävention des Delirs beiträgt, empfiehlt das American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults daher eine Risikoeinschätzung bei allen Patienten um andere Präventionsmaßnahmen bereits perioperativ bewusst

einzuleiten und eine frühe Diagnose und Therapie des Delirs zu unterstützen [Inouye et al., 2015].

Eine routinemäßige Prämedikation mit Benzodiazepinen sollte außer für Patienten mit großer Angst oder anamnestischen Alkohol- oder Benzodiazepinmissbrauch kritisch hinterfragt werden [Aldecoa et al., 2017; Lassen et al., 2009].

Die perioperative Gabe von alpha-2-Agonisten, zum Beispiel Dexmedetomidin oder Clonidin, führte insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Eingriffen zu einer Reduktion der Delirinzidenz [Ji et al., 2013] und kann nach der europäischen Leitlinie damit bei dieser Patientengruppe in Betracht gezogen werden [Aldecoa et al., 2017]. Neuere randomisierte Studien mit perioperativer Dexmedetomidin-gabe sowohl bei kardiochirurgischen und als auch bei nicht-kardiochirurgischen Patienten kamen zu divergenten Ergebnissen hinsichtlich des Nutzens in der Delirprävention. Während Wang et al. eine Reduktion der Delirinzidenz um 50% bei älteren nicht-kardiochirurgischen Patienten nachweisen konnten [Li et al., 2020], hatte die perioperative Dexmedetomidininfusion in zwei Studien mit sehr ähnlichen Rahmenbedingungen keinen Einfluss auf die Rate des Delirs [Deiner et al., 2017; Li et al., 2017].

Auch die prä- bzw. perioperative Gabe von Melatonin wird bisher kontrovers diskutiert. Eine kleinere randomisierte Studie konnte einen positiven Effekt auf die Entwicklung einer frühpostoperativen POCD aufzeigen [Fan et al., 2017]. Eine Übersichtsarbeit zur Delirprävention konnte zuvor in drei Studien keine protektive Wirkung für Melatonin finden [Siddiqi et al., 2016].

Eine adäquate perioperative Schmerzerkennung und -therapie wurde wiederholt als Präventionsstrategie identifiziert [Aldecoa et al., 2017; Marcantonio et al., 2001; Vaurio et al., 2006; Zywił et al., 2014].

Ein intraoperatives Neuromonitoring (entweder per Bispektralindex oder über Ableitung akustisch evozierter Potentiale) um eine zu tiefe Anästhesie zu vermeiden, wird in der aktuelleren Literatur recht einheitlich in der Prävention des postoperativen Delirs genannt [Aldecoa et al., 2017; Luo und Zou, 2018; Siddiqi et al., 2016; Soehle et al., 2015]. Eine randomisierte Studie unter Einschluss von 1232 Patienten über 60 Jahren kam 2018 andererseits zu dem Schluss, dass eine durch Bispektralindex überwachte Anästhesie im Vergleich zu einer gewöhnlichen Anästhesieführung nicht zur Reduktion der postoperativen Delirinzidenz führt [Wildes et al., 2019].

Verschiedene multifaktorielle nicht-pharmakologische Interventionsprogramme zur Prävention des Delirs setzen sich unter anderem aus kommunikativen Interventionen, wiederholter Reorientierung und kognitiver Stimulierung des Patienten, früher Mobilisierung, nicht-pharmakologischer Interventionen zur Schlafregulierung und Angstprophylaxe und frühzeitiger Unterstützung bei Seh- und Hörschwächen zusammen [Inouye et al., 1999]. Die ersten, die nachwiesen, dass eine effektive Prävention des Delirs dadurch möglich ist (35% Reduktion in der Interventionsgruppe), waren Inouye et al. [1999]. Mit dem Hospital Elder Life Program (HELP) [Inouye et al., 2000], welches eine Weiterentwicklung des Yale Geriatric Care Program [Inouye et al., 1993] mit Schwerpunkt auf die Verhinderung einer kognitiven Verschlechterung älterer hospitalisierter Patienten darstellt, konnten sowohl eine Reduktion der Delirinzidenz als auch der daraus entstehenden Kosten nachgewiesen werden [Inouye et al., 2006]. Chen et al. bestätigten in einer randomisierten Studie bei älteren Patienten mit abdominalen Eingriffen den Nutzen eines modifizierten HELP zur Delirprävention und Verkürzung des stationären Aufenthaltes [Chen et al., 2017]. Zudem kam eine Metaanalyse von 14 Studien aus den Jahren 1999 bis 2017 ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine Intervention im Sinne des HELP effektiv zur Prävention des Delirs beiträgt [Hshieh et al., 2018]. Im Konzept der Fast-Track-Chirurgie finden sich bereits genannte Präventionskonzepte (frühe Mobilisation, früher enteraler Kostaufbau, Schmerztherapie) wieder. Verschiedene Originalarbeiten konnten reduzierte Inzidenzen des Delirs nach Fast-Track-Chirurgie nachweisen [Jia et al., 2014; Krenk et al., 2012]. Die Empfehlung zur bevorzugten Durchführung von Fast-track Chirurgie fand daher Einzug in die europäischen Leitlinien der Anästhesie zum postoperativen Delir [Aldecoa et al., 2017].

1.9 Remifentanil versus Fentanyl

Bei den synthetischen Opioiden Remifentanil und Fentanyl handelt es sich um μ -Rezeptor-Agonisten aus der Gruppe der Anilinopiperidine. Während Fentanyl der älteste Vertreter dieser Gruppe synthetischer Opioide ist, wurde Remifentanil als relativ neues synthetisches Opioid erst Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts unter dem Namen GI87084B entwickelt [James et al., 1991]. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden häufig intraoperativ verwendeten

Opioiden besteht im Metabolisierungsprozess. Remifentanil besitzt eine Esterbindung, welches einen Angriffspunkt für unspezifische Gewebe- und Plasmaesterasen darstellt und zur raschen Metabolisierung beiträgt [Egan et al., 1993]. Ausdruck dessen ist die im Vergleich zu Fentanyl wesentlich geringere kontextsensitive Halbwertszeit von 3,20 Minuten (statt 47,30 Minuten bei Fentanyl) [Kapila et al., 1995]. Die kontextsensitive Halbwertszeit als Zeitraum, in dem nach Beendigung einer kontinuierlichen Infusion die Konzentration der infundierten Substanz im Blut auf die Hälfte der Ausgangskonzentration abfällt, ist bei Remifentanil zudem unabhängig von der Infusionsdauer [Hughes et al., 1992]. Als klinische Konsequenz der organunabhängigen schnellen Metabolisierung folgt, dass Remifentanil auch bei Patienten mit eingeschränkter Organfunktion beinahe ohne Limitationen appliziert werden kann [Bürkle et al., 1996; Dershwitz et al., 1996; Pitsiu et al., 2004].

Neben den allgemeinen opioidgebundenen Nebenwirkungen – Atemdepression, Muskelrigidität, Übelkeit, Erbrechen, Euphorie, Bradykardie, Juckreiz – haben verschiedene Studien mit meist kleiner Patientenzahl substanzeneigene unerwünschte Wirkungen von Remifentanil und Fentanyl zu identifizieren versucht. Die erzielten Ergebnisse sind jedoch teilweise widersprüchlich. Der postoperative Bedarf an Analgetika ist bei Patienten nach Remifentanil-gestützter Anästhesie durchaus größer und tritt schneller ein [Derrode et al., 2003; Guy et al., 1997; Komatsu et al., 2007; Ozkose et al., 2002; Thomas, 2015; Zakhary et al., 2019]. Häufiger sind ebenso intraoperative Episoden mit Hypotension und Bradykardie [Beers und Camporesi, 2004; Cartwright et al., 1997; Twersky et al., 2001], sowie das postoperative Shivering [Cartwright et al., 1997; Hoshijima et al., 2016; Komatsu et al., 2007]. Kontrovers diskutiert wird die Gefahr der durch Remifentanil ausgelösten Hyperalgesie. Verschiedene Studien wiesen diese, durch die International Association of the Study of Pain als gesteigerte Reaktion auf einen auch normalerweise schmerzhaften Stimulus definierte, Nebenwirkung nach der intraoperativen Gabe von Remifentanil nach [Angst et al., 2003; Joly et al., 2005]. Eventuell besteht auch eine Assoziation zwischen dem erhöhten postoperativen Opioidbedarf nach Gaben hoher Dosen Remifentanil intraoperativ – im Sinne einer akuten Toleranzentwicklung – und der Entwicklung einer Hyperalgesie [Guignard et al., 2000]. Eine Übersichtsarbeit von 2014 kommt nach Analyse von 35 dazu verfassten Artikeln zu dem Schluss, dass eine Hyperalgesie durch Remifentanil

durchaus möglich ist, zweifelt jedoch die Ausprägung derselbigen und damit deren klinische Relevanz an [Rivosecchi et al., 2014].

Fentanyl dagegen wird mit einer verlängerten Zeit zur Extubation [Coskun et al., 2010; Zakhary et al., 2019], vermehrter respiratorischer Depression postoperativ und in diesem Zusammenhang einem erhöhten Bedarf an Naloxon in Verbindung gebracht [Beers und Camporesi, 2004; Guy et al., 1997; Komatsu et al., 2007].

Insbesondere ältere Patienten, die Remifentanil erhielten, hatten eine kürzere Zeit bis zum spontanen Augenöffnen und zur Reorientierung [Coskun et al., 2010], konnten früher adäquat verbal antworten und hatten bessere Ergebnisse im Mini-Mental-Status-Test 15 und 60 Minuten postoperativ als Patienten, die Fentanyl erhielten [Bekker et al., 2000; Twersky et al., 2001]. Auch die Zeit bis zur Erholung der psychomotorischen Funktion postoperativ ist für Patienten nach Gabe von Remifentanil kürzer als nach Gabe von Fentanyl [Takayama et al., 2012].

Kleinere prospektive Studien in der Pädiatrie untersuchten die zusätzliche Gabe von Remifentanil während einer Sevofluran-basierten Anästhesie hinsichtlich des Auftretens einer Agitation in der Aufwachphase (Emergence Agitation) und stellten einen protektiven Effekt für Remifentanil fest [Choi et al., 2016; Dong et al., 2010].

In einer prospektiven randomisierten Studie an sedierten und beatmeten Patienten nach chirurgischen Eingriffen wurde der Einfluss einer Analgetika-basierten Sedierung auf die Inzidenz des Delirs untersucht. Sowohl für Remifentanil als auch für Fentanyl konnte ein Midazolam-sparender Effekt nachgewiesen werden. Die Gabe von Remifentanil wurde als unabhängiger protektiver Faktor für die Entwicklung eines Delirs in dieser Patientengruppe identifiziert. [Liu et al., 2017].

2 Fragestellung

Das Delir als häufige Komplikation im Krankenhaus ist abhängig von vielen prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren. Patienten nach Operationen sind häufig betroffen. Dadurch erhöhen sich die postoperative Komplikationsrate, die Krankenhausverweildauer und die Mortalität.

Eine effektive und einheitliche Therapie für das postoperative Delir existiert nicht. Zudem werden im klinischen Alltag bis zu zwei Drittel der Delire nicht diagnostiziert. Die wichtigste Therapie besteht in der Prävention. Opioide wurden sowohl präoperativ, intraoperativ, als auch postoperativ als Einflussfaktor identifiziert. Eine Studie, welche die beiden häufigsten intraoperativ verwendeten Opioide Remifentanil und Fentanyl in einem gematchten Patientenkollektiv vergleicht, fehlt bisher.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Observationsstudie sollte daher der Einfluss der intraoperativen Opioidwahl als präzipitierender Faktor für die Delirinzidenz untersucht werden. Die Patienten erhielten intraoperativ Remifentanil oder Fentanyl und wurden im Anschluss für die Ergebnisauswertung in Bezug auf verschiedene Variablen gematcht.

Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz des postoperativen Delirs innerhalb eines gematchten Patientenkollektivs in Abhängigkeit von der intraoperativen Opioidgabe und die Auswirkungen auf die postoperative Verweildauer des Patienten zu ermitteln.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studienaufbau

Die dieser Untersuchung zugrunde liegende prospektive Observationsstudie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/143/07).

Im Zeitraum von November 2006 bis April 2007 wurden 1002 Patienten, die während der regulären Arbeitszeiten (09:00 bis 17:00 Uhr) nach einer Allgemeinanästhesie in den interdisziplinären Aufwachraum aufgenommen wurden, für diese Arbeit untersucht. Die Datenerhebung erfolgte durch ein Team geschulter wissenschaftlicher Mitarbeiter und medizinischer Doktoranden. Diese wurden insbesondere in der Erhebung der Nu-DESC als Detektionsverfahren für ein postoperatives Delir unterwiesen. Erwies sich ein Patient nach Aufnahme in den Aufwachraum aufgrund der erhobenen Daten der präoperativen Visitenbögen für die Teilnahme an der Studie geeignet und bestanden keine weiteren Ausschlusskriterien (s.u.), erfolgte der Einschluss in die Studie und die Delirdiagnostik.

Diese, sowie die Erfragung anderer noch fehlender Basisdaten wurden durchgeführt, nachdem der zuständige Arzt im Aufwachraum den Patienten für die Verlegung auf eine externe Station freigegeben hatte.

Sowohl Pflegekräfte als auch das ärztliche Personal im Aufwachraum waren gegenüber den Ergebnissen der Delir-Testung verblindet.

3.2 Studienpopulation

Folgende Einschlusskriterien wurden für alle Patienten verwendet, um die Güte und Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu gewährleisten:

- Aufnahme in den Aufwachraum des Charité-Centrum 7 (CC7) im Campus Virchow Klinikum,
- Aufnahme im Zeitraum von November 2006 bis April 2007 zwischen 09:00 und 17:00 Uhr,
- Zustand nach Allgemeinanästhesie,
- Zustand nach elektiver oder dringlicher Operation,
- Mindestalter des Patienten bei Aufnahme in den Aufwachraum (AWR) 18 Jahre.

Aus den gleichen Gründen erfolgte die Aufstellung der Ausschlusskriterien. Im Folgenden:

- eine bekannte psychiatrische oder neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte (insbesondere Demenz),
- ein bekannter stattgehabter zerebraler Insult,
- schädlicher Gebrauch von Alkohol, Drogen oder Medikamenten in der Vorgeschichte,
- Patienten, die sich einem Notfalleingriff unterziehen mussten,
- Patienten, die sich einem intrakraniellen Eingriff unterziehen mussten,
- unzureichende Deutschkenntnisse.

3.3 Erhobene Daten

3.3.1 Basisdaten

Die Basisdaten wurden erfragt und/oder aus den Protokollbögen der präoperativen Visite, dem Operationsprotokoll und dem Aufwachraumprotokoll übernommen.

Erfragte/Übernommene Daten:

- Schmerzintensität nach der numerischen Rating-Skala (NRS)
- Präoperatives Nüchternheitsintervall für Trinken
- Alter
- Geschlecht
- Body Mass Index (BMI)
- ASA-PS
- Komorbidität (z.B. Allergien, arterielle Hypertension, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Niereninsuffizienz)
- Eingriffslokalisation
- Behandelnde Fachabteilung
- Dringlichkeit der Operation
- Art der Narkoseaufrechterhaltung (volatile Anästhetika oder Propofol)
- Wahl des intraoperativen Opioids (Remifentanil oder Fentanyl)

- Dauer der Operation
- Aufwachraumaufenthaltsdauer

3.3.2 Krankenhausverweildauer

Die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes wurde dem Krankenhausinformationssystem entnommen.

3.4 Diagnose des Delirs

Die Patienten wurden im Aufwachraum nach Feststellung der Entlassungskriterien und am ersten postoperativen Tag auf das Vorliegen eines Delirs getestet. Für die Diagnose eines Delirs wurde die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) genutzt.

Die Nu-DESC setzt sich aus fünf Merkmalen zusammen. In unserer Untersuchung verwendeten wir die autorisierte und validierte deutsche Version der Nu-DESC [Lütz et al., 2008].

Jedem der fünf Merkmale wird ein Punktwert von null bis zwei zugeordnet. Null bedeutet, das Merkmal ist nicht vorhanden; eins bedeutet, das Merkmal ist vorhanden und zwei bedeutet, das Merkmal ist in starker Ausprägung vorhanden. Bei einer Gesamtsumme von größer oder gleich zwei liegt ein Delir vor.

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

Abbildung 1: Die Nursing Delirium Screening Scale nach Gaudreau et al., 2005 und Lütz et al., 2008.

3.5 Matched-Pair-Analyse

Die vorliegende Arbeit stellt eine Matched-Pair-Analyse dar, in welcher eine Patientengruppe mit intraoperativer Remifentanilgabe einer Patientengruppe mit intraoperativer Fentanylgabe gegenübergestellt wird. Matched-Pair-Analysen vergleichen zwei Studienpopulationen - oder in unserem Falle jeweils zwei Patienten, die hinsichtlich zuvor festgelegter Variablen identisch sind und damit weitgehend homogene Bedingungen für beide Gruppen schaffen. In dieser Arbeit stimmen die einander zugeordneten Patienten in folgenden Variablen miteinander überein:

- Geschlecht,
- Alter (18-49 und > 49),
- ASA-PS (1+2 und 3+4),
- OP-Dauer (bis 60 min. und > 60 min.) und
- Narkoseaufrechterhaltung (volatile Anästhetika und Propofol).

Die Parameter wurden gewählt, weil sie in der Literatur als gesicherte oder vermutete Risikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs gelten. Mit Hilfe dieses Designs ist es möglich, Aussagen zum Einfluss der intraoperativen Opioidgabe auf die Inzidenz des postoperativen Delirs unabhängig von einigen entscheidenden prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren zu treffen.

Für die Matched-Pair-Analyse standen 862 Patientendatensätze zur Verfügung. Hierbei wurden mittels eines Listenverfahrens alle Patienten auf die Matching-Variablen untersucht und dann jeweils ein Patient der Remifentanil-Gruppe einem Patienten der Fentanyl-Gruppe zugeordnet. Damit wurden aus 752 Datensätzen 376 Paare zur weiteren Auswertung gebildet. Die folgende Tabelle zeigt anhand eines Beispiels, dass sich die Patienten entsprechend der Zielsetzung der Matched-Pair-Analyse innerhalb eines Paares nur hinsichtlich des intraoperativ angewandten Opioids unterschieden.

Tabelle 1: Vergleichsliste am Beispiel eines Matchpaares

Opioidwahl	Geschlecht	Alter	ASA-PS	OP-Dauer	Anästhetika
Remifentanil	weiblich	> 49 Jahre	2	> 60 min.	Propofol
Fentanyl	weiblich	> 49 Jahre	2	> 60 min.	Propofol

ASA-PS = Klassifikation des Gesundheitszustands nach der ASA (American Society of Anesthesiologists); OP-Dauer = Operationsdauer

3.6 Statistische Analyse

Für alle Studienvariablen wurden zunächst beschreibende Statistiken verwendet. Unabhängige Variablen wurden absolut und in Prozent, stetige Variablen als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) bzw. als Mediane mit 25- und 75-Perzentilen angegeben. Gruppenvergleiche in Bezug auf Häufigkeiten wurden mit dem Chi-

Quadrat Test durchgeführt. Gruppenvergleiche in Bezug auf stetige Variablen erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Es wurden Daten von 1002 Patienten, welche nach einer Allgemeinnarkose während der regulären Arbeitszeiten (09:00 bis 17:00 Uhr) zwischen November 2006 und April 2007 in den Aufwachraum der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin im Campus Virchow Klinikum aufgenommen wurden, erhoben.

Von den 1002 Patienten mussten 92 von der Studie aufgrund psychiatrischer oder neurologischer Erkrankungen in der Vorgeschichte (u.a. Demenz) oder eines bekannten stattgefundenen zerebralen Insultes (n=17), bekanntem Substanzabusus von Alkohol, Drogen oder Medikamenten (n=14), Nichterfüllung des Mindestalters von 18 Jahren (n=42), Unterziehen nicht-elektiver oder dringlicher Eingriffe (n=17) oder intrakranieller Eingriffe (n=2) ausgeschlossen werden.

Von den 910 Datensätzen die somit nach der Erfassung der Informationen im Aufwachraum zur Verfügung standen, erhielten 478 Patienten intraoperativ Fentanyl und 432 Patienten intraoperativ Remifentanyl. Bei 48 Patienten konnte am ersten postoperativen Tag keine Studiervisite durchgeführt werden. Sie fielen somit aus der Auswertung heraus (siehe Abbildung 2). Somit konnten 862 Datensätze nach der Matched-Pair-Technik einander zugeordnet werden. Unter Beachtung der von uns festgelegten Variablen (Alter, Geschlecht, ASA-PS, OP-Dauer und Anästhetika) wurden so 376 Paare aus 752 Datensätzen zur weiteren Auswertung gebildet.

Der Ablauf der Studie mit der entsprechenden Anzahl der Patienten in den einzelnen Schritten ist gemäß den Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies (STARD) in folgendem Flussdiagramm dargestellt (Abbildung 2).

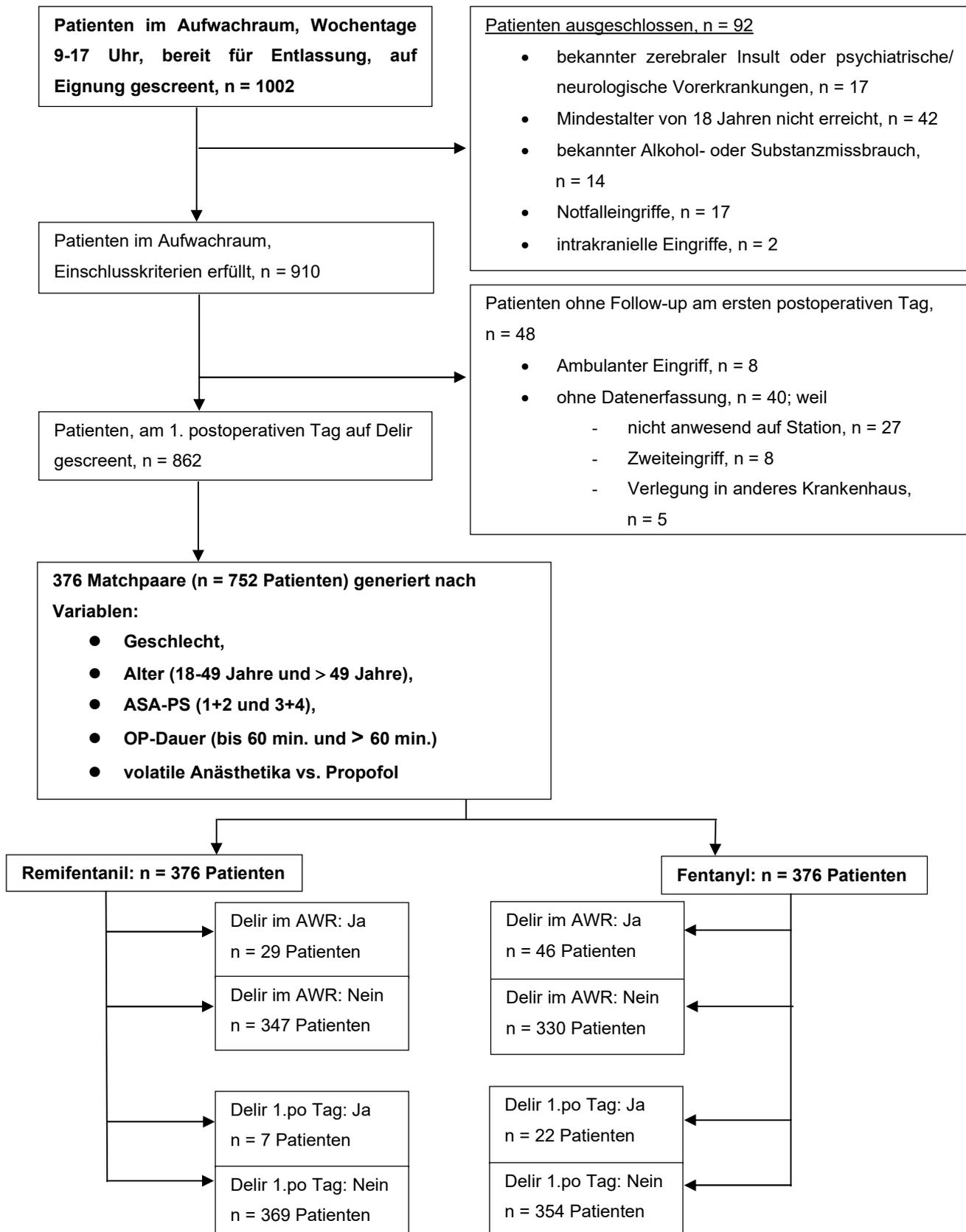


Abbildung 2: Flussdiagramm des Studienverlaufs gemäß STARD (Bossuyt et al., 2004)

ASA-PS = Klassifikation des Gesundheitszustands nach der ASA (American Society of Anesthesiologists); AWR= Aufwachraum; OP-Dauer = Operationsdauer; po = postoperativ

4.2 Basischarakteristika

4.2.1 Basischarakteristika der Gesamtpopulation

Das mediane Alter der 752 Patienten betrug 50,50 Jahre (38,00-64,00). Der jüngste Patient war 18 Jahre alt, der Älteste 93 Jahre. 346 der Patienten waren weiblich (46,0%) und 406 (54,0%) männlich. Der mediane BMI betrug 25,48 (22,51-28,69).

562 Patienten (74,7%) hatten einen ASA-PS 1 oder 2 und können danach als gesunde oder lediglich durch eine leichte systemische Erkrankung eingeschränkte Patienten angesehen werden. 190 Patienten (25,3%) gehörten zur Gruppe mit schwerer systemischer Erkrankung und dementsprechend ASA-PS 3 oder 4. In den operierenden Fachabteilungen verteilten sich die Patienten schwerpunktmäßig auf die Unfallchirurgie/Orthopädie mit 215 Patienten (28,6%), die Allgemeinchirurgie mit 137 Patienten (18,2%), die Zahn-Mund-Kiefer-Chirurgie mit 130 Patienten (17,3%) und die Augenheilkunde mit 117 Patienten (15,6%). Weitere 77 Patienten (10,2%) kamen aus der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, 44 (5,9%) aus der Neurochirurgie, 19 (2,5%) aus der Urologie und 13 (1,7%) aus der Gynäkologie.

340 Patienten (45,2%) wurden entsprechend der Fachgebietsverteilung im Hals- und Kopfbereich (extrakraniell) operiert, weitere 242 (32,2%) muskuloskelettal, 82 (10,9%) intraabdominell, 31 (4,1%) urogenital, 13 (1,7%) an peripheren Gefäßen, 3 (0,4%) intrathorakal und 41 (5,5%) an weiteren Lokalisationen.

Die mediane Operationsdauer betrug 60,00 Minuten (40,00-100,00), wobei die Narkoseaufrechterhaltung nach Allgemeinanästhesie bei 380 Patienten (50,5%) mit volatilen Anästhetika vorgenommen wurde, während 372 Patienten (49,5%) Propofol erhielten.

Der postoperative Aufenthalt im Aufwachraum betrug im Median 70,00 Minuten (55,00-100,00). Die Patienten wurden mit einem medianen NRS von 0,00 (0,00-2,00) aus dem Aufwachraum verlegt und befanden sich im Median 4,00 (2,00-8,00) weitere Tage im Krankenhaus.

Tabelle 2: Basischarakteristika der Gesamtpopulation präoperativ, zur Operation und Narkose und zum postoperativen Verlauf

Gesamtpopulation	n=752	
Alter [Jahre]	50,7	±16,9
Anzahl Frauen (%)	346	(46,0)
Anzahl Männer (%)	406	(54,0)
Body-Mass-Index [kg/m ²]	25,9	±4,7
Präoperatives Nüchternheitsintervall [Stunden]	10,22	±5,2
ASA-PS:		
1 und 2 (%)	562	(74,7)
3 und 4 (%)	190	(25,3)
Behandelnde Fachabteilung		
Anzahl Allgemein Chirurgie (%)	137	(18,2)
Anzahl Unfallchirurgie/Orthopädie (%)	215	(28,6)
Anzahl Neurochirurgie (%)	44	(5,9)
Anzahl Zahn-Mund-Kieferchirurgie (%)	130	(17,3)
Anzahl Augenheilkunde (%)	117	(15,6)
Anzahl Urologie (%)	19	(2,5)
Anzahl Gynäkologie (%)	13	(1,7)
Anzahl Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (%)	77	(10,2)
Eingriffslokalisation		
Anzahl Hals/Kopf (extrakraniell) (%)	340	(45,2)
Anzahl Intrathorakal (%)	3	(0,4)
Anzahl Intraabdominell (%)	82	(10,9)
Anzahl Urogenital (%)	31	(4,1)
Anzahl Muskuloskeletal (%)	242	(32,2)
Anzahl periphere Gefäße (%)	13	(1,7)
Anzahl Sonstiges (%)	41	(5,5)
Narkoseaufrechterhaltung		
Anzahl mit volatilen Anästhetika (%)	380	(50,5)
Anzahl mit Propofol (%)	372	(49,5)
Operationsdauer [Minuten]	75,5	±58,1
AWR-Dauer [Minuten]	80,8	±44,6
NRS bei Entlassung aus dem AWR	1,1	±1,6
Postoperative Krankenhausverweildauer [Tage]	7,0	±9,1

Daten als Mittelwerte ± Standardabweichung außer für kategoriale Daten wie Prozente; ASA-PS = Klassifikation des Gesundheitszustands nach der ASA (American Society of Anesthesiologists); NRS = Numeric Rating Scale; AWR = Aufwachraum

4.2.2 Basischarakteristika in Abhängigkeit vom Erhalt des intraoperativen Opioids

Die Basischarakteristika der Patienten, welche intraoperativ Remifentanyl erhielten, unterschieden sich nicht signifikant von den Charakteristika der Patienten, welche intraoperativ Fentanyl erhielten. Dies gilt insbesondere auch hinsichtlich der Parameter, welche nicht zu den Matching-Variablen zählten – also Body Mass Index, spezifische Erkrankungen in der Anamnese, dem präoperativen Nüchternheitsintervall für Flüssigkeiten und dem NRS bei Entlassung aus dem Aufwachraum.

Tabelle 3: Basischarakteristika der Patienten nach Gruppen

Gesamt n=752	Remifentanyl (n=376)	Fentanyl (n=376)	p – Wert (2-seitig)
Alter [Jahre] (IQR)	51,00 (36,00-65,00)	50,00 (39,00-63,75)	0,806 ^b
Body-Mass-Index [kg/m ²] (IQR)	25,28 (22,27-28,73)	25,80 (22,70-28,41)	0,378 ^b
Dauer der Operation [Minuten] (IQR)	60,00 (35,00-98,75)	60,00 (40,00-100,00)	0,576 ^b
Geschlecht [weiblich]	46,0% (173/376)	46,0% (173/376)	>0,999 ^a
ASA-PS:			
1 und 2	74,7% (281/376)	74,7% (281/376)	
3 und 4	25,3 (95/376)	25,3% (95/376)	>0,999 ^a
Risikofaktoren in der Anamnese:			
Bekannte Allergien	49,5% (186/376)	44,1% (166/376)	0,144 ^a
Arterielle Hypertension	16,2% (61/376)	14,4% (54/376)	0,478 ^a
Herzinsuffizienz	0,8% (3/376)	1,1% (4/376)	0,704 ^a
Koronare Herzerkrankung	2,4% (9/376)	1,3% (5/376)	0,281 ^a
COPD	4,0% (15/376)	2,4% (9/376)	0,213 ^a
Niereninsuffizienz	1,1% (4/376)	1,1% (4/376)	>0,999 ^a
Präoperatives Nüchternheitsintervall [Stunden] (IQR)	10,00 (6,00-13,00)	10,00 (7,00-13,00)	0,938 ^b
NRS bei Entlassung aus dem AWR (IQR)	0,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-2,00)	0,081 ^b

Daten als Mediane + Interquartile Range (IQR) außer für kategoriale Daten wie Prozente; Signifikanzniveau $p < 0,05$; p-Werte nach Chi-Quadrat Test (a) bzw. Mann-Whitney-U-Test (b); ASA-PS = Klassifikation des Gesundheitszustands nach der ASA (American Society of Anesthesiologists); COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; NRS = Numeric Rating Scale; AWR = Aufwachraum.

4.3 Inzidenz des Delirs

4.3.1 Inzidenz des Delirs im Aufwachraum

Nach den Kriterien der Nu-DESC (Punktwert ≥ 2) hatten insgesamt 75 Patienten (10%) im Aufwachraum ein Delir [95%-CI: 8,0% - 12,3%]. In der Remifentanyl-Gruppe waren es 29 Patienten (7,7%), in der Fentanyl-Gruppe hingegen 46 (12,2%). Dies entspricht einem relativ häufigeren Auftreten des Delirs in der Fentanyl-Gruppe von 58,4%. Patienten der Fentanyl-Gruppe entwickelten danach im Aufwachraum signifikant häufiger ein Delir als Patienten der Remifentanyl-Gruppe ($p=0,039$).

Tabelle 4: Inzidenz des Delirs im Aufwachraum

Gesamt n=752		Fentanyl-Gruppe	Remifentanyl-Gruppe
Delir im Aufwachraum n (%) der Patienten	positiv	46 (12,2)	29 (7,7)
	negativ	330 (87,8)	347 (92,3)
	Gesamt	376 (100)	376 (100)

Daten als Anzahl (Prozent)

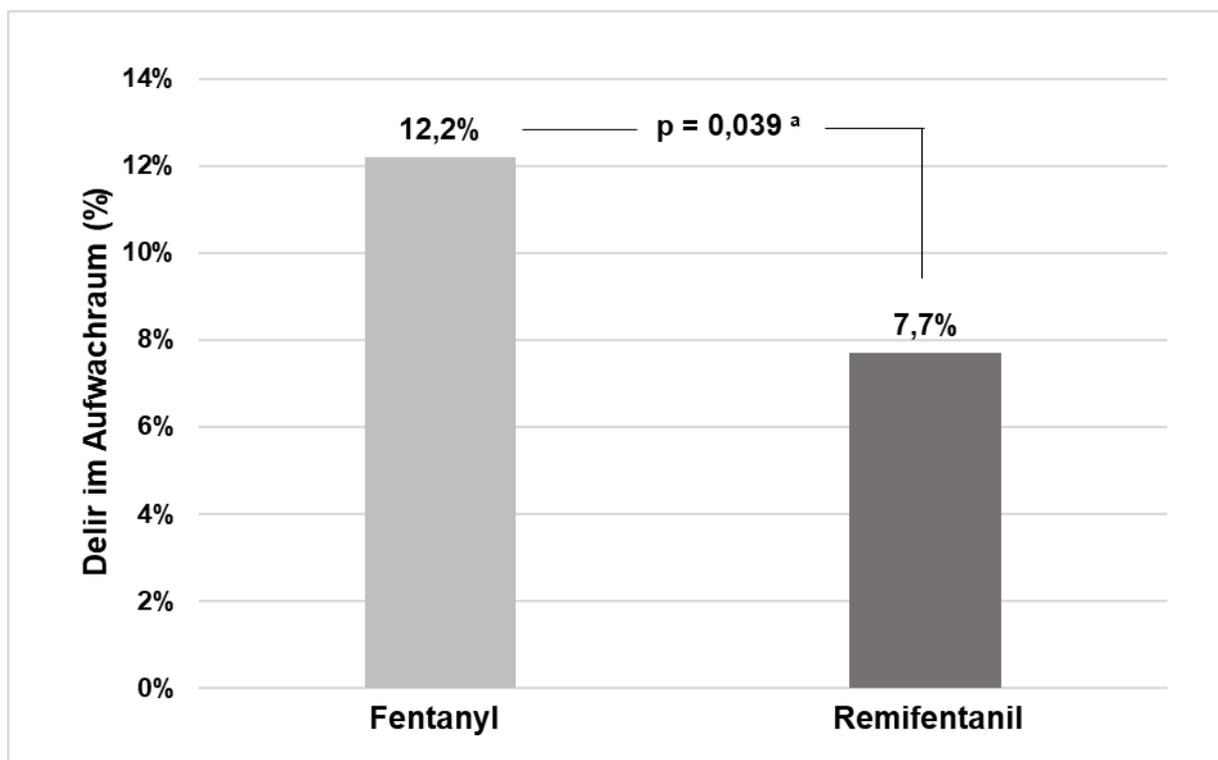


Abbildung 3: Delir im Aufwachraum

Daten als Prozent; Signifikanzniveau $p < 0,05$; p-Wert nach Chi-Quadrat Test (a)

4.3.2 Inzidenz des Delirs am ersten postoperativen Tag

Am ersten postoperativen Tag erfüllten 29 Patienten (3,9%) die Kriterien eines Delirs nach der Nu-DESC (Punktwert ≥ 2) [95%-CI: 2,7% - 5,5%]. 25 der Patienten (86,2%) waren bereits im Aufwachraum positiv auf ein Delir getestet worden. Die 4 Patienten, bei denen das Delir erst am ersten postoperativen Tag auftrat, erhielten intraoperativ alle Fentanyl. Während nur noch 7 Patienten (1,9%) der Remifentanil-Gruppe am ersten postoperativen Tag unter einem Delir litten, waren es in der Fentanyl-Gruppe von den ursprünglich 46 Patienten noch 18 und zusätzlich 4 neue Fälle (5,9%). Dies entspricht einem relativ häufigeren Auftreten des Delirs in der Fentanyl-Gruppe am ersten postoperativen Tag von 210,5%. Patienten der Fentanyl-Gruppe hatten somit auch am ersten postoperativen Tag signifikant häufiger ein Delir als Patienten der Remifentanil-Gruppe ($p=0,005$).

Tabelle 5: Inzidenz des Delirs am ersten postoperativen Tag

Gesamt n=752		Fentanyl-Gruppe	Remifentanil-Gruppe
Delir am 1. postoperativen Tag	positiv	22 (5,9)	7 (1,9)
	negativ	354 (94,1)	369 (98,1)
<i>n</i> (%) der Patienten	Gesamt	376 (100)	376 (100)

Daten als Anzahl (Prozent)

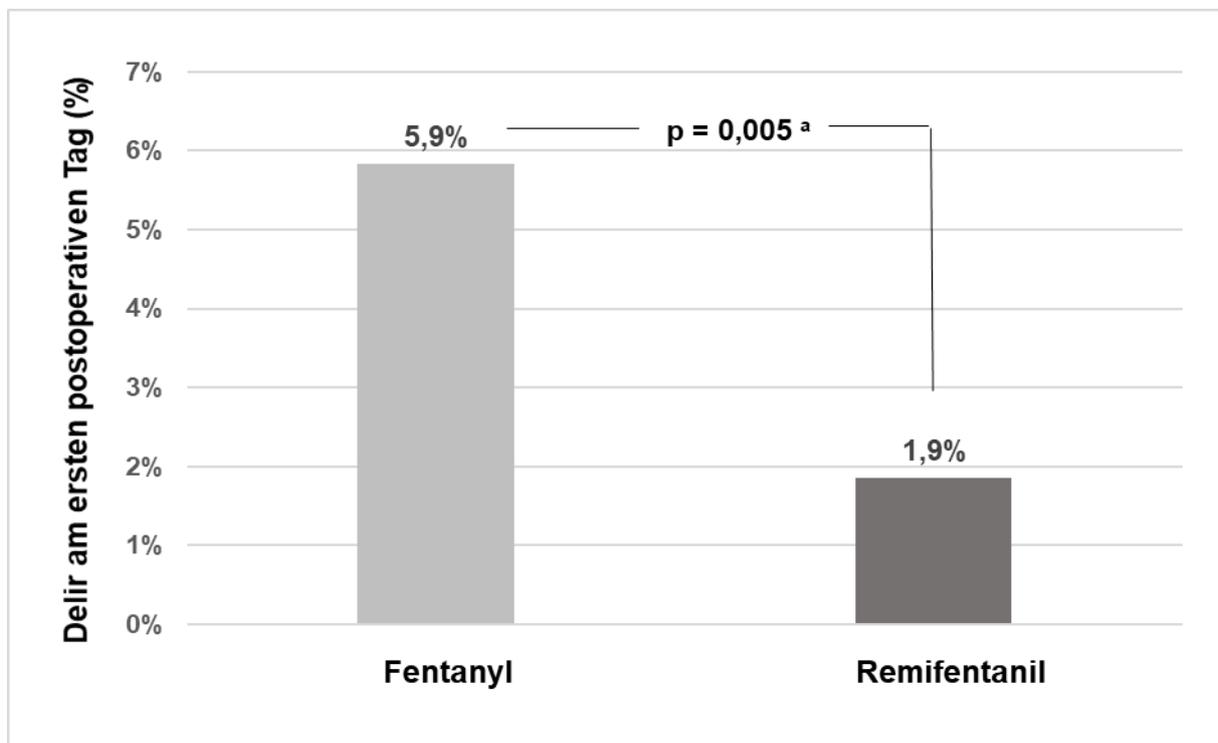


Abbildung 4: Delir am ersten postoperativen Tag

Daten als Prozent; Signifikanzniveau $p < 0,05$; p-Wert nach Chi-Quadrat Test (a)

In der Remifentanil-Gruppe wurden am ersten postoperativen Tag nur noch 7 der ursprünglich 29 (24,1%) im Aufwachraum positiv auf ein Delir getesteten Patienten im Screening auffällig. In der Fentanyl-Gruppe wurden am ersten postoperativen Tag noch 18 der 46 Patienten (39,1%) in der Nu-DESC positiv auf ein Delir gescreent.

4.3.3 Inzidenz des Delirs nach Fachabteilungen

Insgesamt entwickelten 79 Patienten ein Delir im Aufwachraum oder am ersten postoperativen Tag (10,5%) [95%-CI: 8,4% - 12,9%]. Die Inzidenzen waren sehr verschieden in den behandelnden Fachabteilungen und variierten von 0,0% in der Urologie bis 16,1% in der Allgemeinchirurgie. Weitere Abteilungen mit hohen Inzidenzen waren die Neurochirurgie mit 13,6% und die Zahn-Mund-Kieferchirurgie mit 10,8%. Während allgemein chirurgische Patienten in unserer Studie überdurchschnittlich häufig eine intraoperative Analgesie mit Fentanyl erhielten (118 der 137 Patienten), wurden Patienten der Zahn-Mund-Kieferchirurgie und der Neurochirurgie dagegen vermehrt mit Remifentanil analgesiert (122 der 130 bzw. 26 der 45 Patienten).

Tabelle 6: Inzidenz des Delirs in den Fachabteilungen

<i>Fachabteilung</i>	Gesamt n=752
Allgemeinchirurgie	22/137 (16,1%)
Unfallchirurgie/Orthopädie	20/215 (9,3%)
Neurochirurgie	6/44 (13,6%)
Zahn-Mund-Kieferchirurgie	14/130 (10,8%)
Augenheilkunde	9/117 (7,7%)
Urologie	0/19 (0,0%)
Gynäkologie	1/13 (7,7%)
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	7/77 (9,1%)

Daten als Anzahl *n* der Patienten mit Delir von Anzahl *n* der Patienten gesamt aus der behandelnden Fachabteilung (Prozent)

4.4 Parameter der postoperativen Verweildauer

4.4.1 Aufwachraumverweildauer

Die durchschnittliche Aufwachraumverweildauer lag bei 80,78 Minuten mit einer minimalen Verweildauer von 10,0 Minuten und einem Maximum von 435,0 Minuten. Das Delir hatte in unserer Untersuchung keine signifikante Auswirkung auf die Verweildauer im Aufwachraum. Patienten ohne Delir blieben im Median 70,0 Minuten (55,0 - 95,0) im Aufwachraum, Patienten mit positivem Delir-Scoring in der Nu-DESC ebenfalls im Median 70,0 Minuten (55,0 - 120,0) ($p=0,137$).

4.4.2 Krankenhausverweildauer

Die durchschnittliche postoperative Krankenhausverweildauer betrug 7,01 Tage mit einem Minimum von 1 Tag und einem Maximum von 81 Tagen. Patienten, die postoperativ ein Delir entwickelten, hatten eine längere postoperative Krankenhausverweildauer. Insbesondere das Delir am ersten postoperativen Tag war ein Prädiktor für eine verlängerte mediane Verweildauer von 13 Tagen gegenüber 4,0 Tagen für Patienten, welche am ersten postoperativen Tag kein Delir hatten ($p<0,001$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Verweildauer der Patienten I

Gesamt n=752	Postoperative Verweildauer im Krankenhaus [Tage]		
	positiv	negativ	p-Wert
Delir im Aufwachraum	6,0 (3,0-8,0)	4,0 (2,0-8,0)	0,018 ^b
1. postoperativer Tag	13,0 (7,0-23,5)	4,0 (2,0-7,0)	<0,001 ^b

Daten als Mediane + Interquartile Range; Signifikanzniveau $p < 0,05$; p-Werte nach Mann-Whitney-U-Test (b)

Separat betrachtet, hatten Patienten mit einem positiven Delir-Scoring, sowohl im Aufwachraum, als auch am ersten postoperativen Tag ($n=25$) eine mediane postoperative Verweildauer von 9,00 Tagen (7,00 - 21,50). Patienten, welche nur im Aufwachraum ein Delir hatten, am ersten postoperativen Tag jedoch nicht mehr ($n=50$), blieben im Median 4,5 Tage postoperativ (2,00 - 7,00). Die längste mediane Verweildauer mit 20,50 Tagen (4,50-29,75) hatten die Patienten, welche erst am ersten postoperativen Tag positiv auf ein Delir getestet wurden ($n=4$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Verweildauer der Patienten II

Gesamt n=752			
<i>Delir im AWR</i>	<i>Delir am 1. po Tag</i>		<i>Postoperative Krankenhausverweildauer [Tage]</i>
Positiv	Positiv	n = 25	9,00 (7,00-21,50)
Positiv	Negativ	n = 50	4,50 (2,00-7,00)
Negativ	Positiv	n = 4	20,50 (4,50-29,75)
Negativ	Negativ	n = 673	4,00 (2,00-8,00)

Daten als Mediane + Interquartile Range; AWR = Aufwachraum; po = postoperativ

5 Diskussion

5.1 Inzidenz des Delirs

Als wichtigstes Ergebnis konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass sich die Wahl des intraoperativen Opioids signifikant auf die Inzidenz des postoperativen Delirs in einem gematchten Patientenkollektiv auswirkt. Patienten, welche intraoperativ Remifentanyl erhielten, entwickelten – sowohl im Aufwachraum als auch am ersten postoperativen Tag – seltener ein postoperatives Delir im Vergleich zu Patienten, welche intraoperativ Fentanyl erhielten. Eine frühere Untersuchung unserer Arbeitsgruppe, welche einen signifikanten Einfluss der Wahl des intraoperativen Opioids auf die Inzidenz des postoperativen Delirs jenseits des Aufwachraumes bereits dargelegt hatte, konnte somit bestätigt werden [Radtke et al., 2010]. Während die Wahl des intraoperativen Opioids in der entsprechenden Studie allein zu den erhobenen Basischarakteristika zählte und allein das postoperative Delir auf Station untersucht wurde, versuchten wir in der jetzt vorliegenden Arbeit mittels der durchgeführten Matched-Pair-Analyse die Validität der Aussagen zu stärken und untersuchten zusätzlich auch die Inzidenz des frühen postoperativen Delirs im Aufwachraum.

Das Delirscreening erfolgte im Aufwachraum und am ersten postoperativen Tag aus den Erkenntnissen heraus, dass Delire postoperativ meist früh auftreten und für eine bessere Prognose möglichst früh diagnostiziert werden sollten [Bellelli et al., 2014; Inouye et al., 2015]. Das Delir kann in der postoperativen Phase bis zum 5. postoperativen Tag symptomatisch werden und sollte prinzipiell auch bis dahin gescreent werden [Aldecoa et al., 2017]. Allerdings beschrieben bereits Sharma et al. 2005, dass das postoperative Delir mit einer hohen Spezifität von 85% bereits im Aufwachraum auftritt und auch eine Observationsstudie von 2018 legte dar, dass 88% der postoperativen Delire bereits am 0. oder 1. postoperativen Tag diagnostiziert werden konnten [Lee et al., 2018]. In unserer Studie waren ebenfalls 86,2% aller am ersten postoperativen Tag positiv auf ein Delir getesteten Patienten bereits am Tag zuvor im Aufwachraum positiv gescreent worden.

Unter der Vielzahl der vorhandenen Screeninginstrumente wurde die Nu-DESC gewählt. Sie konnte nicht nur ähnliche Detektionsraten des Delirs erreichen, wie es mit den DSM-Kriterien als Goldstandard der Delirdiagnostik gelingt, sondern zeichnet

sich zudem durch ihre einfache Handhabung und einen geringen Zeitaufwand in der Durchführung aus [Gaudreau et al., 2005].

Die Häufigkeit des Delirs im Aufwachraum in unserer gematchten Patientengruppe lag bei 10%. Dasgupta et al. berichten in einer Übersichtsarbeit von einem Risiko von 5% bis 52% für nicht-beatmete Patienten an einem postoperativen Delir zu erkranken [Dasgupta und Dumbrell, 2006]. Nomura et al. stellten bei kardiochirurgischen Eingriffen eine Inzidenz des postoperativen Delirs von 13% bis 48% fest – je nach Gebrechlichkeit der Patienten [Nomura et al., 2019]. Die hohe Schwankungsbreite ergibt sich aus den unterschiedlichen Studienpopulationen und auch zum Beispiel der chirurgischen Subspezialisierung – Risikogruppen, ältere und multimorbide Patienten oder unfallchirurgisch/orthopädische Eingriffe bedingen dabei in einzelnen Untersuchungen deutlich höhere Inzidenzen [Bruce et al., 2007; Cavaliere et al., 2005; Dasgupta und Dumbrell, 2006].

Da ein fortgeschrittenes Alter > 65 Jahre und bestehende Vorerkrankungen bzw. ein ASA-PS von 3 oder 4 zu den stärkeren prädisponierenden Faktoren gehören [Aldecoa et al., 2017; Brouquet et al., 2010; Dasgupta und Dumbrell, 2006; Elie et al., 1998; Young und Inouye, 2007; Zakriya et al., 2002], erklärt sich möglicherweise die relativ niedrige Inzidenz des Delirs in unserer Studie durch ein im Vergleich zu anderen Studien niedrigeres Durchschnittsalter (medianes Alter 50,5 Jahre) und geringerer Komorbiditäten (fast 75% der Patienten mit ASA-PS 1 oder 2) in unserer Studienpopulation. Zudem findet sich in unserer Studie eine größere Spannbreite der Eingriffslokalisationen ohne Konzentration auf Hochrisiko-Eingriffe. Da zum Beispiel kardiochirurgische Patienten nicht in den zentralen Aufwachraum aufgenommen werden, waren sie in unserer Studienpopulation nicht vertreten.

Zahlreiche Untersuchungen benannten Prädiktoren für das postoperative Delir [Aldecoa et al., 2017; Dasgupta und Dumbrell, 2006; Elie et al., 1998; Marcantonio et al., 1994]. Mit dem Zusammenhang von Opioiden und der Entstehung eines Delirs im Verlauf stationärer Behandlungen beschäftigten sich viele Autoren [Card et al., 2015; Clegg und Young, 2011; Dubois et al., 2001; Gaudreau et al. 2005; Gaudreau et al., 2007; Marcantonio et al., 1994]. Insbesondere der präoperative Opioidabusus und die postoperative Analgesie mit Opioiden wurden als Einflussgrößen identifiziert. In einer Übersichtsarbeit über die Rolle der postoperativen Analgesie auf das Delir von Fong et al. wurde der Einfluss von Opioiden (z.B. Pethidin) auf kognitive Dysfunktionen beschrieben [Fong et al., 2006]. Eine weitere Übersichtsarbeit verglich

verschiedene häufig verwendete Opiode in der postoperativen Schmerztherapie hinsichtlich ihrer Risiken zur Entwicklung eines Delirs [Swart et al., 2017]. Opiode können zu den prädisponierenden, wie auch präzipitierenden Faktoren bei der Entstehung des postoperativen Delirs gerechnet werden. Durch unsere Analyse können wir diese Aussage bestätigen und erweitern. Nicht nur die intraoperative Gabe an sich, sondern die Wahl des intraoperativ verabreichten Opioids ist bei der Entstehung des postoperativen Delirs einflussnehmend.

Der wesentliche Unterschied zwischen Fentanyl und Remifentanyl liegt in der vereinfachten Metabolisierung von Remifentanyl durch nichtspezifische Plasma- und Gewebeesterasen und seine extrem kurze kontextsensitive Halbwertszeit von 3,2 Minuten im Vergleich zu 47,3 Minuten für Fentanyl [Kapila et al., 1995]. Für Fentanyl muss insbesondere zum Ende des Eingriffes eine genaue Dosisabwägung der Einzelgaben erfolgen, um bei adäquater Analgesie eine Opioidüberdosierung zu verhindern. Remifentanyl kann bis zum Ende des Eingriffes in weit höheren Dosen kontinuierlich verabreicht werden, um eine adäquate Analgesie zu gewährleisten. Eine kontinuierliche Analgesie mit Remifentanyl verglichen mit einer intermittierenden Gabe von Fentanyl führte in Publikationen von v. Dossow et al., 2008 und Winterhalter et al., 2008 möglicherweise zu einer abgeschwächten perioperativen endokrinen Stressreaktion. Eine abgeschwächte Stressreaktion wiederum korrelierte mit geringeren Inzidenzen von Deliren [MacLulich et al., 2008] und einem besseren Outcome [Kehlet und Dahl, 2003].

5.2 Verweildauer

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass Patienten mit einem postoperativen Delir eine längere Krankenhausverweildauer hatten, als Patienten ohne Delir. Über diesen Zusammenhang berichteten bereits verschiedene andere Autoren [Böhner et al., 2003; Cavaliere et al., 2005; Norkiene et al., 2007; Street et al., 2015]. Auch eine vorausgegangene Studie mit Regressionsanalyse unserer Arbeitsgruppe zeigte, dass das postoperative Delir im Aufwachraum ein signifikanter und unabhängiger Faktor zur Verlängerung der Verweildauer im Krankenhaus darstellt [Radtko et al., 2008]. Wir bestätigen diese Ergebnisse in unserer vorliegenden Analyse nochmalig. Sowohl ein positiver Delir-Score im Aufwachraum,

als auch ein positiver Delir-Score am ersten postoperativen Tag verlängerten die postoperative Verweildauer signifikant.

Auf die Verweildauer im Aufwachraum hatte das Delir keine signifikante Auswirkung. Das Aufwachraumpersonal war gegenüber den Ergebnissen des Delir-Scorings unseres Studienteams verblindet. Mehrere Studien beschäftigten sich mit der Untererfassung des sehr häufigen hypoaktiven Delirs im klinischen Alltag [Inouye et al., 2001; Inouye et al., 2014; Peterson et al., 2006]. In einer vorausgegangenen Studie zum Screening von Patienten im Aufwachraum wurde deutlich, dass insbesondere die Nu-DESC als sensitives Verfahren, auch zur Erfassung hypoaktiver Deliren, geeignet erscheint [Radtko et al., 2008]. Da die Nu-DESC ein sehr sensibles Instrument zur Erfassung eines Delirs ist, wurden möglicherweise Patienten aus dem Aufwachraum entlassen, welche der dort verantwortliche Arzt als klinisch unauffällig diagnostizierte oder deren Zustand er trotz des Delirs als nicht zu schwerwiegend einschätzte.

5.3 Interne Validität

Im Folgenden werden wesentliche Punkte der internen Validität der vorliegenden Studie diskutiert – also inwieweit die Ergebnisse frei von systematischen Fehlern sind. Angelehnt wird die Bewertung an Systematiken für die Auswertung von Observationsstudien, wie sie von Sackett [Sackett, 1979] und Grimes et al. [Grimes und Schulz, 2002] aufgestellt wurden. Die Diskussion des Bias unter der Überschrift der internen Validität soll dabei keine Exklusivität suggerieren, da sich ein Bias ebenso auf die externe Validität der Studie auswirkt.

5.3.1 Selection Bias

Der Selection Bias beschreibt einen systematischen Fehler in der Identifizierung der Studienpopulation. Dieser entsteht durch eine bevorzugte Selektion von Studienteilnehmern aufgrund ihrer bestehenden Charakteristika. Nochmalig zu unterscheiden sind dabei ein Sampling Bias, Participation Bias und Allocation Bias.

5.3.1.1 Sampling Bias

Sampling Bias ist ein systematischer Fehler, welcher entsteht, wenn Mitglieder einer Population geringere Aussichten zum Studieneinschluss haben als andere. Da die Patienten in unserer Population alle vor Verlassen des Aufwachraumes am einzigen OP-Ausgang gescreent wurden, konnte dieser Fehler weitgehend vermieden werden. Es erfolgte eine zeitliche Selektion durch die Beschränkung der Erhebungszeit im Aufwachraum auf die reguläre Arbeitszeit von 09:00 bis 17:00 Uhr. Bei einem 24-stündigen Screening ist zu vermuten, dass die Anzahl der nicht-elektiven dringlichen Eingriffe insbesondere im unfallchirurgisch/orthopädischen Fachgebiet deutlich erhöht wäre. Unter dem für unsere Studie gegebenen Ausschlusskriterium der Notfallindikation allerdings, ist von einer wesentlichen Veränderung der Inzidenzzahlen des postoperativen Delirs auch bei einer ganztägigen Erhebung nicht auszugehen.

5.3.1.2 Participation Bias

Ein Participation Bias entsteht, wenn die Studienteilnehmer bestimmte Eigenschaften besitzen, welche eine systematische Auswirkung auf die Studienergebnisse zur Folge haben. Das Design der vorliegenden Studie erfasst hinsichtlich Alter, Geschlecht, behandelnden Fachabteilungen und Eingriffslokalisationen (Tabelle 2) ein gemischtes Patientenkollektiv. Mit hoher Wahrscheinlichkeit kann davon ausgegangen werden, dass es sich um ein repräsentatives Kollektiv des beobachteten Aufwachraumes handelt.

5.3.1.3 Allocation Bias

Ein Allocation Bias – also die Zuordnung von Patienten in Interventionsgruppen und Kontrollgruppen – kann aufgrund des Studiendesigns, d.h. Wahl des intraoperativen Opioids durch den behandelnden Anästhesisten anstelle der Studienverantwortlichen und nach Empfehlung der Standard Operating Procedures (SOP), sowie aufgrund der Unmöglichkeit einer Eigenselektion der Studienteilnehmer im Prinzip ausgeschlossen werden.

Die fehlende Verblindung hinsichtlich des intraoperativ verabreichten Opioids kann aus externer Sicht sicherlich zu einem Bias führen. Die Zuordnung der Patienten in die Remifentanyl- oder Fentanylgruppe erfolgte durch den behandelnden Anästhesisten aufgrund seiner klinischen Einschätzung des Patienten, seiner Erfahrung und orientiert an den Standard Operating Procedures unserer Klinik. Wir können keine Aussage dazu treffen, ob der entstehende Bias in eine bestimmte Richtung zeigt. Durch den Matching-Prozess wird die Folge dieses eventuell auf Operationsdauer oder Vorerkrankungen beruhenden Entscheidungsprozesses im Nachhinein weitgehend ausgeschaltet.

5.3.2 Information Bias

Der Information Bias ist ein systematischer Fehler in der Messung der Informationen hinsichtlich Exposition und Outcome. Dieser führt zur Missklassifikation der Studienteilnehmer. Zu unterscheiden sind Observer Bias, Reporting Bias und Loss-to-follow-up.

5.3.2.1 Observer Bias

Der Interviewer Bias als wichtige Form des Observer Bias entsteht, wenn der Tester, der den diagnostischen Test interpretiert, durch eine unterschiedliche Fragetechnik zwischen den Gruppen bewusst oder unbewusst das Ergebnis verändert. Bei der vorliegenden Arbeit mit den genannten Ergebnissen handelt es sich um eine sekundäre Datenanalyse einer weitaus größer angelegten Observationsstudie. Das Team der Tester war nicht informiert über das Ziel der speziellen Teilstudie. Somit ist zumindest eine bewusste Veränderung der Fragetechnik, je nachdem ob der Patient intraoperativ Remifentanyl oder Fentanyl erhalten hatte, ausgeschlossen.

Der Biased Follow-Up, welcher eine höhere Wahrscheinlichkeit bereits exponierter Patienten diagnostiziert zu werden beschreibt, ist dagegen möglich. Patienten, die bereits im Aufwachraum ein auffälliges Delir-Screening hatten, wurden möglicherweise eher am ersten postoperativen Tag als delirant bewertet, als Patienten, welche im Aufwachraum ein unauffälliges Screening hatten. Die Diagnose des Delirs wurde jedoch durch die Nutzung der Nu-DESC von der alleinigen klinischen Beurteilung getrennt und objektiviert. Nicht das Gesamtbild des Patienten,

sondern die Summation einzelner klinischer Symptome in Form von Test-Items führt erst im zweiten Schritt zur Diagnose. Damit konnte in gewissem Maße der unbewussten Interpretation und Erwartungshaltung der Tester entgegengewirkt werden.

5.3.2.2 Reporting Bias

Ein Reporting Bias im Sinne einer voneinander differierenden Erinnerung der Fälle und Kontrollen bzw. exponierten und nicht-exponierten Patienten (delirante und nicht-delirante Patienten) kann aufgrund des Studiendesigns vernachlässigt werden.

5.3.2.3 Loss-to-follow-up

Der zweizeitigen Erhebung schuldend, kam es in unserer Untersuchung zu einem gewissen loss-to-follow-up. Von den ursprünglich 910 im Aufwachraum gescreenten Patienten, konnten 48 nicht in die Studiauswertung eingehen, da sie am ersten postoperativen Tag keine Untersuchung erhielten. Somit konnten die Match-Paare nur aus 862 Datensätzen generiert werden. Von einer wesentlichen Veränderung der Ergebnisse ist jedoch bei 48 zusätzlich zur Verfügung stehenden Datensätzen für den Matching-Prozess nicht auszugehen.

Die zu Beginn der Studie ausgeschlossenen 92 Patienten wurden aufgrund formeller Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt. Sie wurden daher innerhalb dieser Studie auch nicht auf ein Delir getestet.

5.3.3 Confounding Factors

Confounder sind Störfaktoren, welche sowohl mit der exponierenden Variablen, als auch mit dem Outcome in Beziehung stehen. Das beobachtete Outcome ist somit möglicherweise nicht allein auf die beobachtete Variable zurückzuführen, sondern wird durch Confounder beeinflusst. Das nicht-randomisierte Design dieser Studie ermöglicht den Einfluss vielfältiger Confounder. Durch die im Voraus aufgestellten formellen Ausschlusskriterien sollten die wichtigsten Confounder eliminiert werden. Eine Demenz, ein Apoplex, weitere neurologische und psychiatrische Erkrankungen, intrakranielle Eingriffe und Entzugssyndrome können Symptome eines Delirs

vortäuschen bzw. sich mit Symptomen des Delirs überschneiden und hätten somit zu einer Missklassifizierung der Patienten geführt. Diese Ausschlusskriterien wurden den Protokollbögen der präoperativen anästhesiologischen Visite entnommen. Da es sich hierbei oft allein um eine Eigenbeobachtung der Patienten, ergänzt um die klinische Einschätzung des aufnehmenden Anästhesisten, handelt, ist eine relevante Fehlerhäufigkeit nicht auszuschließen.

Im Prozess des Matchings wurden dann weitere Confounder herausgefiltert. Das Patientenalter, das Geschlecht, der körperliche Zustand präoperativ (anhand der ASA-PS-Klassifikation), die Operationsdauer und die Anästhetika zum Narkoseerhalt entfallen als mögliche Confounder.

5.3.4 Zufall

Ausgehend von einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ liegt die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers der 1. Art bei den als signifikant gekennzeichneten Ergebnissen bei kleiner oder gleich 5%. Die Ergebnisse zur Inzidenz wurden zur Präzisierung mit Konfidenzintervall angegeben, welches zu einer Wahrscheinlichkeit von 95% die wahren Ergebnisse einschließt.

5.4 Externe Validität

Die externe Validität trifft Aussagen zur Verallgemeinerbarkeit einer Studie. Inwieweit halten also die Ergebnisse in einer lokal abweichenden allgemeinen Bevölkerungsgruppe stand.

5.4.1 War die Studienpopulation angemessen?

Die Studie schloss eine gemischte Population im klinischen Alltag eines Aufwachraumes ein. Neben beiden Geschlechtern waren Patienten verschiedener Altersgruppen und verschiedener Krankheitschwere eingeschlossen. Zudem bestand eine große Varianz in den behandelnden Fachabteilungen und folglich in den Eingriffslokalisationen. Trotz der relativ hohen Anzahl an Patienten mit ASA-PS 1 oder 2 und einem insgesamt im Vergleich zu anderen Delirstudien relativ niedrigem Durchschnittsalter kann bei unserer Studienpopulation von einer typischen

Population eines Aufwachraumes ausgegangen werden. Multimorbide Patienten werden entsprechend der lokalen Standard Operating Procedures der Klinik für Anästhesie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum der Charité vermehrt primär auf den Intensivstationen oder Intermediate Care Stationen überwacht. Dies entspricht auch den allgemeinen Standards anästhesiologischer Abteilungen in Deutschland. Es muss erwähnt werden, dass bei Durchführung der Studie unter Einschluss dieser Stationen mit einer höheren Inzidenz des postoperativen Delirs gerechnet werden muss, zumal zunehmendes Alter auch mit Multimorbidität einhergeht.

Wir entschieden uns dafür, Patienten nicht nur aus einer Fachabteilung zu untersuchen, sondern ein weites Spektrum der chirurgischen Disziplinen einzuschließen. Zum einen, weil sowohl Fentanyl als auch Remifentanyl Einsatzschwerpunkte in unterschiedlichen Fachabteilungen finden. Während Fentanyl vermehrt für unfallchirurgisch/orthopädische und allgemeinchirurgische Eingriffe eingesetzt wird, hat Remifentanyl in den kleineren Fächern der Zahn-Mund-Kieferchirurgie, Neurochirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und in der Augenheilkunde eine große Bedeutung. Um eine aussagekräftige Populationsgröße, zudem für die Bildung von Match-Paaren, zu finden, war ein Einschluss mehrerer Disziplinen notwendig. Zum anderen sind sowohl allgemeinchirurgische und orthopädische Eingriffe als auch Eingriffe in der Zahn-Mund-Kieferchirurgie und Neurochirurgie mit erhöhten Inzidenzen des postoperativen Delirs verbunden – in unserer Untersuchung 9,3% in der Orthopädie, 16,1% in der Allgemeinchirurgie, 10,8% in der Zahn-Mund-Kieferchirurgie und 13,3% in der Neurochirurgie. Eine allgemeine Aussage zur Bedeutung der intraoperativen Opioidgabe ist also ungeachtet der Spannbreite der Eingriffslokalisationen möglich.

5.4.2 Reproduzierbarkeit

Die Patienten wurden, wie unter 3.4 beschrieben, nach der formellen Feststellung der Entlassungskriterien aus dem Aufwachraum und im Verlauf des ersten postoperativen Tages auf den weiterbehandelnden Stationen getestet. Eine wiederholte Testung wurde zu beiden Zeitpunkten nicht durchgeführt. Es ist nicht auszuschließen, dass es dadurch zu einer Untererfassung des Delirs kam, welches definitionsgemäß als fluktuierender Prozess angesehen wird. Ein Studiendesign mit

wiederholten Testungen sowohl im Aufwachraum als auch am ersten postoperativen Tag (und durchaus den folgenden Tagen) könnte somit zu einer erhöhten Sensitivität unserer Testungen beitragen und noch realistischere Inzidenzzahlen produzieren.

Die Patienten wurden unabhängig vom Erhalt des intraoperativen Opioids von mehreren geschulten wissenschaftlichen Mitarbeitern und Doktoranden untersucht. Eine nachträgliche Zuordnung der einzelnen Untersuchungsergebnisse zu einem bestimmten Untersucher ist aufgrund der Anonymisierung der Daten rückwirkend nicht möglich. Aussagen zur Interobserver-Reliabilität und Interobserver-Reproduzierbarkeit lassen sich somit schwer treffen und sollten in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden.

5.4.3 Limitationen

Die von uns in die Studie eingeschlossenen Patienten stellen hinsichtlich ihrer prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren eine repräsentative Aufwachraumpopulation dar, um eine Untersuchung zum allgemeinen Auftreten des postoperativen Delirs durchzuführen. Die Inzidenz des Delirs wird jedoch durch die gestellten Ausschlusskriterien möglicherweise verändert. Unter Einschluss von zum Beispiel Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Vorerkrankungen sowie Substanzabusus in der Anamnese würde die Inzidenz des Delirs wahrscheinlich höher ausfallen, da jene Kriterien als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs gelten [Dasgupta und Dumbrell, 2006]. Inwieweit die intraoperative Opioidwahl auf genau diese Risikogruppen, bzw. auf andere in unserem Studiendesign ausgeschlossene Populationen (zum Beispiel Notfalleingriffe, kardiovaskuläre Eingriffe) einen signifikanten Einfluss hat, sollte Inhalt weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen sein.

Auf das niedrige Durchschnittsalter unserer Studienpopulation wurde bereits mehrfach eingegangen. Fortgeschrittenes Alter (in der Literatur meist als >65 Jahre definiert) gehört zu den wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs. Dies erklärt sich unter anderem durch die fortschreitende Instabilität des zerebralen Gleichgewichts im alternden Gehirn mit verminderter Anpassungsfähigkeit an belastende Situationen [Maldonado et al., 2018]. Bei zunehmendem demografischen Wandel und damit verbunden zunehmendem Anteil an Operationen und medizinischen Eingriffen bei Menschen über 65 Jahren muss ein

Forschungsschwerpunkt zu perioperativen neurokognitiven Störungen und postoperativem Delir sicherlich in dieser Altersgruppe liegen. Unsere Matching-Variable des Patientenalters mit Einteilung in 18 – 49 Jahre und > 49 Jahre würdigt dies nur unzureichend. Eine Aussage zur Beeinflussung der Delirinzidenz speziell in der Altersgruppe der über 65-jährigen ist aus unserer Untersuchung nicht möglich.

Auf die jeweils nur einzeitige Erhebung des Delirstatus im Aufwachraum und am ersten postoperativen Tag als Einschränkung der Ergebnisse wurde bereits hingewiesen (siehe 5.4.2). Da nach dem ersten postoperativen Tag kein weiteres Follow-Up der Patienten erfolgte, können wir keine Aussage zu später im postoperativen Verlauf auftretenden Deliren treffen. Obwohl verschiedene Autoren über das häufig frühe Auftreten des Delirs bis zum 1. postoperativen Tag berichten [Lee et al., 2018; Sharma et al., 2005], bleibt hier eine Lücke in den Aussagen zur Inzidenz für den 2. bis 5. postoperativen Tag. Auffällig in unserer Studie war, dass lediglich Patienten der Fentanyl-Gruppe erst nach dem Aufwachraum erstmalig positiv auf ein Delir getestet wurden. Hier könnten sich weitere Untersuchungen auch zur Schwere und Dauer des postoperativen Delirs in Abhängigkeit der Applikation von Remifentanil und Fentanyl anschließen. In unseren Ergebnissen fällt dazu auf, dass lediglich noch 24,1% der Patienten welche Remifentanil erhielten und im Aufwachraum positiv auf ein Delir getestet worden waren, auch am ersten postoperativen Tag noch positive Screeningergebnisse hinsichtlich eines Delirs hatten. In der Fentanylgruppe waren es dagegen 39,1%. Auch das Langzeitoutcome in Hinblick auf Morbidität und Mortalität wurde nicht erfasst, weder in Abhängigkeit von einem positiven Delirscreening, noch in Abhängigkeit von der intraoperativen Opioidgabe.

Limitiert werden die getroffenen Aussagen unserer Studie durch das fehlende klinisch kontrollierte randomisierte Design. Trotz sekundärer Matched-Pair-Analyse ist eine Folgestudie unter zuvor durchgeführter verblindeter Patientenzuordnung in eine Remifentanil- und eine Fentanyl-Gruppe anzustreben, um die Aussagekraft und letztlich auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen. Die Entscheidung bezüglich des verwendeten intraoperativen Opioids wurde durch die behandelnden Anästhesisten aus klinischen und erfahrungstechnischen Gesichtspunkten heraus gefällt. Da somit auch das Analgesieprotokoll nicht streng von uns vorgegeben war, sondern sich nach klinikinternen Leitlinien richtete, variierten zudem die Opioidgaben jeder Fachrichtung. Um gezielte Empfehlungen für einzelne Fachrichtungen,

Eingriffslokalisationen und Risikokonstellationen geben zu können, müssen randomisierte kontrollierte Studien folgen.

5.4.4 Relevanz für die klinische Praxis

Die frühe Diagnose eines postoperativen Delirs ist für eine bestmögliche Intervention entscheidend [Bellelli et al., 2014; Luetz et al., 2016; Lundström et al., 2005; Milisen et al., 2001; Naughton et al., 2005]. Vorteilhafter für den Patienten und das Gesundheitssystem ist jedoch die Prävention desselbigen. Neben vielen unveränderbaren Risikofaktoren, insbesondere den Patienten-spezifischen prädisponierenden Faktoren, sind die beeinflussbaren Risikofaktoren entscheidend in Präventionsstrategien des Delirs [Gustafson et al., 1991; Inouye et al., 1999; Lundström et al., 1999; Milisen et al., 2001; Naughton et al., 2005; Potter et al., 2006; Williams et al., 1985]. Unser Ziel war es zu den bereits identifizierten Faktoren (siehe 1.4) die Bedeutung der intraoperativen Opioidwahl als weitere Einflussgröße auf die Delirinzidenz zu untersuchen. Trotz aller Einschränkungen der getroffenen Aussagen bleibt zu betonen, dass Remifentanyl zu einer weitaus geringeren Inzidenz des postoperativen Delirs in einem repräsentativen Patientenkollektiv führte. Sich auf das pathogenetische Modell des Delirs von Young und Inouye stützend, demnach bei einem Patienten mit vielen bestehenden – und zum Zeitpunkt der Operation nicht veränderbaren – Risikofaktoren ein geringfügiges Trauma genügt um ein Delir auszulösen, sollte also vor allem bei diesen Patienten Remifentanyl in der Wahl des intraoperativen Opioids der Vorzug gegeben werden. Natürlich kann dies wiederum nur unter Beachtung möglicher individueller Nebenwirkungsrisiken geschehen.

Die Akquisitionskosten für Remifentanyl sind deutlich höher als für Fentanyl. Verschiedene Arbeiten kamen jedoch bereits zu dem Schluss, dass eine auf Remifentanyl basierte intraoperative Analgesie, im Vergleich zu einer auf Fentanyl basierenden intraoperativen Analgesie, insgesamt die auftretenden Kosten durch schnellere Erholung nach der Narkose, kürzere Beatmungszeit und kürzere Liegezeit trotz der erhöhten Beschaffungskosten reduziert [Al et al., 2010; Epple et al., 2001]. Die Entwicklung eines Delirs führt zur Verlängerung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und speziell auf der Intensivstation und der damit verbundenen Kosten [Ansaloni et al., 2010; Brouquet et al., 2010; Franco et al., 2001; Street et al., 2015; Thomason et al., 2005; Zakriya et al., 2004]. Dementsprechend sollten die

pekuniären Aspekte in der Opioidwahl durchaus in Betracht gezogen, dann jedoch auf mittelfristige Sicht und nicht nur unter Beachtung der Akquisition beurteilt werden.

5.5 Schlussfolgerung

Mit unserer Gesamtinzidenz des postoperativen Delirs von 10,5% liegen wir innerhalb der Spannweite der in der Literatur angegebenen Inzidenzen von 5% bis 52% [Dasgupta und Dumbrell, 2006] bzw. 13% bis 48% [Nomura et al., 2019]. Die von Sharma et al. beschriebene Inzidenz des Aufwachraumdelirs von 45% konnten wir in dieser Studie nicht bestätigen. Allerdings unterschied sich unsere Studienpopulation, wie bereits in den Kapiteln 1.3, 5.1 und 5.4.1 beschrieben, deutlich von der Präzidenzpopulation der benannten Studie [Sharma et al., 2005].

Zu den Folgen eines Delirs, welche wir in dieser Studie aufzeigen konnten, zählte insbesondere die verlängerte postoperative Krankenhausverweildauer der deliranten Patienten.

Unter Beachtung bekannter Risikofaktoren konnten wir mittels der Matched-Pair-Analyse selektiv den Einfluss der intraoperativen Opioidgabe auf die Entwicklung des Delirs analysieren. Die dabei gewonnenen Ergebnisse lassen den Schluss zu, die Gabe von Fentanyl als präzipitierenden Faktor anzusehen. Remifentanyl ist dagegen seltener mit einem postoperativen Delir assoziiert und kann ausgehend vom Vorhandensein zahlreicher anderer nicht immer erfassbarer prädisponierender und präzipitierender Faktoren möglicherweise eine protektive Wirkung in der Pathogenese des Delirs besitzen.

6 Literaturverzeichnis

Adamis D, Treloar A, MacDonald AJ, Martin FC. Concurrent validity of two instruments (the Confusion Assessment Method and the Delirium Rating Scale) in the detection of delirium among older medical inpatients. *Age Ageing* 2005; 34(1): 72-5.

Al MJ, Hakkaart L, Tan SS, Bakker J. Cost-consequence Analysis of Remifentanil-Based Analgo-Sedation vs. Conventional Analgesia and Sedation for Patients on Mechanical Ventilation in the Netherlands. *Crit Care* 2010; 14(6): R195.

Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J* 2004; 80(945): 388-93.

Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine* 2018; 37:547-556.

Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(4):192-214.

American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington D.C., 1994.

American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5 Suppl): 1-20.

Andersson EM, Hallberg IR, Norberg A, Edberg AK. The meaning of acute confusional state from the perspective of elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17(7): 652-63.

Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanil in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003; 106(1-2): 49-57.

Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, Melotti RM. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg* 2010; 97(2): 273-80.

Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004; 18(15): 1085-104.

Bekker AY, Berklyd P, Osborn I, Bloom M, Yarmush J, Turndorf H. The recovery of cognitive function after remifentanil-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients. *Anesth Analg* 2000; 91(1): 117-22.

Bellelli G, Mazzola P, Morandi A, Bruni A, Carnevali L, Corsi M, Zatti G, Zambon A, Corrao G, Olofsson B, Gustafson Y, Annoni G. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(7): 1335-40.

Bickel H, Grading R, Kochs E, Förstl H. High Risk of Cognitive and Functional Decline after Postoperative Delirium. A Three-Year Prospective Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26(1): 26-31.

Böhner H, Friedrichs R, Habel U, Müller EE, Sandmann W, Schneider F. [Delirium increases morbidity and length of stay after vascular surgery operations. Results of a prospective study]. *Chirurg* 2003; 74(10): 931-6.

Boone MD, Sites B, von Recklinghausen FM, Mueller A, Taenzer AH, Shaefi S. Economic Burden of Postoperative Neurocognitive Disorders Among US Medicare Patients. *JAMA Netw Open* 2020 Jul 1;3(7): e208931.

Borchers F, Knaak C, Piper SK, Spies C. [Recommendations for the Detection and Specification of Perioperative Neurocognitive Disorders]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019; 54(11-12): 652-667.

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract* 2004; 21(1): 4-10.

Boustani M, Rudolph J, Shaughnessy M, Gruber-Baldini A, Alici Y, Arora RC, Campbell N, Flaherty J, Gordon S, Kamholz B, Maldonado JR, Pandharipande P, Parks J, Waszynski C, Khan B, Neufeld K, Olofsson B, Thomas C, Young J, Davis D, Laurila J, Page V, Teodorczuk A, Kamholz B, Agar M, Meagher D, Spiller J, Schievelde J, Milisen K, de Rooij S, van Munster B, Kreisel S, Cerejeira J, Hasemann W, Wilson D, Cunningham C, Morandi A, Sooter A, Detroyer E, Caraceni A, MacLulich A. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med* 2014 Oct 8; 12: 141.

Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg* 2010; 251(4): 759-65.

Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr* 2007; 19(2): 197-214.

Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid. *Anesth Analg* 1996; 83(3): 646-51.

Burkhardt CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(4): 555-9.

Card E, Pandharipande P, Tomes C, Lee C, Wood J, Nelson D, Graves A, Shintani A, Ely EW, Hughes C. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anesth* 2015; 115(3): 411-7.

Cartwright DP, Kvalsvik O, Cassuto J, Jansen JP, Wall C, Remy B, Knape JT, Noronha D, Upadhyaya BK. A randomized, blind comparison of remifentanil and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85(5): 1014-9.

Cavaliere F, D'Ambrosio F, Volpe C, Masieri S. Postoperative Delirium. *Curr Drug Targets* 2005; 6(7): 807-14.

Cereghetti C, Siegemund M, Schaedelin S, Fassl J, Seeberger MD, Eckstein FS, Steiner LA, Goettel N. Independent Predictors of the Duration and Overall Burden of Postoperative Delirium After Cardiac Surgery in Adults: An Observational Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31(6): 1966-1973.

Chen CC, Li HC, Liang JT, Lai IR, Purnomo JDT, Yang YT, Lin BR, Huang J, Yang CY, Tien YW, Chen CN, Lin MT, Huang GH, Inouye SK. Effect of a Modified Hospital Elder Life Program on Delirium and Length of Hospital Stay in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2017; 152(9): 827-834.

Choi YH, Kim KM, Lee SK, Kim YS, Kim SJ, Hwang WS, Chung JH. Effects of Remifentanil and Remifentanil-Alfentanil Administration on Emergence Agitation After Brief Ophthalmic Surgery in Children. *BMC Anesthesiol* 2016;16(1): 50.

Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing* 2011; 40(1): 23-9.

Cole MG, Primeau FJ, Bailey RF, Bonnycastle MJ, Masciarelli F, Engelsmann F, Pepin MJ, Ducic D. Systematic intervention for elderly inpatients with delirium: a randomized trial. *CMAJ* 1994; 151(7): 965-70.

Cole MG, McCusker J, Bellavance F, Primeau FJ, Bailey RF, Bonnycastle MJ, Laplante J. Systematic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical inpatients: a randomized trial. *CMAJ* 2002; 167(7): 753-9.

Coskun D, Celebi H, Karaca G, Karabiyik L. Remifentanil Versus Fentanyl Compared in a Target-Controlled Infusion of Propofol Anesthesia: Quality of Anesthesia and Recovery Profile. *J Anesth* 2010; 24(3):373-9.

Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, Marcantonio ER, Xie Z, Kunze LJ, Vlassakov KV, Inouye SK, Jones RN, Alsop D, Trivison T, Arnold S, Cooper Z, Dickerson B, Fong T, Metzger E, Pascual-Leone A, Schmitt EM, Shafi M, Cavallari M, Dai W, Dillon ST, McElhaney J, Guttman C, Hsieh T, Kuchel G, Libermann T, Ngo L, Press D, Saczynski J, Vasunilashorn S, O'Connor M, Kimchi E, Strauss J, Wong B, Belkin M, Ayres D, Callery M, Pomposelli F, Wright J, Schermerhorn M, Abrantes T, Albuquerque A, Bertrand S, Brown A, Callahan A, D'Aquila M, Dowal S, Fox M, Gallagher J, Anna Gersten R, Hodara A, Helfand B, Inloes J, Kettell J, Kuczmarzka A, Nee J, Nemeth E, Ochsner L, Palihnich K, Parisi K, Puelle M, Rastegar S, Vella M, Xu G, Bryan M, Guess J, Enghorn D, Gross A, Gou Y, Habtemariam D, Isaza I,

Kosar C, Rockett C, Tommet D, Gruen T, Ross M, Tasker K, Gee J, Kolanowski A, Pisani M, de Rooij S, Rogers S, Studenski S, Stern Y, Whittlemore A, Gottlieb G, Orav J, Sperling R; SAGES Study Group*. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology* 2019; 131(3):477-491.

Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(10):1578-89.

Deiner S, Luo X, Lin HM, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, Lee HB, Sano M; and the Dexlirium Writing Group, Jankowski C, Bergese SD, Candiotti K, Flaherty JH, Arora H, Shander A, Rock P. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2017; 152(8): e171505.

Derrode N, Lebrun F, Levron JC, Chauvin M, Debaene B. Influence of peroperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: sufentanil TCI versus remifentanil TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2003; 91(6): 842-9.

Dershwitz M, Hoke JF, Rosow CE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil in volunteer subjects with severe liver disease. *Anesthesiology* 1996; 84(4): 812-20.

Dong YX, Meng LX, Wang Y. The Effect of Remifentanil on the Incidence of Agitation on Emergence From Sevoflurane Anaesthesia in Children Undergoing Adenotonsillectomy. *Anaesth Intensive Care* 2010;38(4): 718-22.

Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001; 27(8):1297-1304.

Duppils GS, Wikblad K. Patients' experiences of being delirious. *J Clin Nurs* 2007; 16(5): 810-8.

Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79 (5): 881-92.

Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium Risk Factors in Elderly Hospitalized Patients. *J Gen Intern Med* 1998; 13(3):204-12.

Ellard L, Katznelson R, Wasowicz M, Ashworth A, Carroll J, Lindsay T, Djaiani G. Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28(3):458-61.

Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1370-9.

Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291 (14): 1753-62.

Epple J, Kubitz J, Schmidt H, Motsch J, Böttiger BW, Martin E, Bach A. Comparative Analysis of Costs of Total Intravenous Anaesthesia With Propofol and Remifentanyl vs. Balanced Anaesthesia With Isoflurane and Fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(1): 20-8.

Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG; Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth* 2018; 121(5): 1005-1012.

Fan Y, Yuan L, Ji M, et al. The Effect of Melatonin on Early Postoperative Cognitive Decline in Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Anesth* 2017; 39:77-81.

Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54(6): B239-46.

Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102(4): 1255-66.

Franco K, Litaker D, Locala J. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics* 2001; 42(1): 68-73.

Furey ML. The prominent role of stimulus processing: cholinergic function and dysfunction in cognition. *Curr Opin Neurol* 2011; 24(4):364-70.

Gallinat J, Möller H, Moser RL, Hegerl U. [Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment]. *Anästhesist* 1999; 48:507-18.

Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Roy MA, Tremblay A. Psychoactive medications and risk of delirium in hospitalized cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6712-8.

Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29(4): 368-75.

Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, Harel F, Tremblay A. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 109(11): 2365-73.

Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, Garcia PS, Whittington RA, Moitra V. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020 Jul 13: e202273.

Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 2002; 359 (9302): 248-52.

Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93(2): 409-17.

Gustafson Y, Brännström B, Berggren D, Ragnarsson JI, Sigaard J, Bucht G, Reiz S, Norberg A, Winblad B. A geriatric-anesthesiologic program to reduce acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(7): 655-62.

Guy J, Hindman BJ, Baker KZ, Borel CO, Maktabi M, Ostapkovich N, Kirchner J, Todd MM, Fogarty-Mack P, Yancy V, Sokoll MD, McAllister A, Roland C, Young WL, Warner DS. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing craniotomy for supratentorial space-occupying lesions. *Anesthesiology* 1997; 86(3): 514-24.

Hamilton GM, Wheeler K, Di Michele J, Lalu MM, McIsaac DI. A Systematic Review and Meta-analysis Examining the Impact of Incident Postoperative Delirium on Mortality. *Anesthesiology* 2017; 127(1):78-88.

Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161(8): 1099-105.

Hirsch J, DePalma G, Tsai TT, Sands LP, Leung JM. Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 115(3):418-26.

Hoshijima H, Takeuchi R, Kuratani N, Nishizawa S, Denawa Y, Shiga T, Nagasaka H. Incidence of Postoperative Shivering Comparing Remifentanil With Other Opioids: A Meta-Analysis. *J Clin Anesth* 2016; 32:300-12.

Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26(10): 1015-1033.

Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76(3): 334-341.

Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113(12): 941-8.

Inouye SK, Acampora D, Miller RL, Fulmer T, Hurst LD, Cooney LM Jr. The Yale Geriatric Care Program: a model of care to prevent functional decline in hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1993 ; 41(12): 1345-52.

Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275(11): 8527.

Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized olderpatients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10(5):393-400.

Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340(9): 669-76.

Inouye SK, Bogardus ST Jr, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM Jr. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. *Hospital Elder Life Program. J Am Geriatr Soc* 2000; 48(12): 1697-706.

Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: a comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med* 2001; 161(20): 2467-73.

Inouye SK, Baker DI, Fugal P, Bradley EH; HELP Dissemination Project. Dissemination of the hospital elder life program: implementation, adaption, and successes. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(10): 1492-9.

Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER. Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med* 2007; 167(13): 1406-13.

Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383(9920): 911-22.

Inouye SK, Robinson T, Blaum C, Busby-Whitehead J, Boustani M, Chalian A, Deiner S, Fick D, Hutchison L, Johanning J, Katlic M, Kempton J, Kennedy M, Kimchi E, Ko C, Leung J, Mattison M, Mohanty S, Nana A, Needham D, Neufeld K, Richter H. Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement From the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg* 2015; 220(2): 136-48.e1.

James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(2): 712-8.

Ji F, Li Z, Nguyen H, Young N, Shi P, Fleming N, Liu H. Perioperative Dexmedetomidine Improves Outcomes of Cardiac Surgery. *Circulation* 2013; 127(15): 1576-84.

Jia Y, Jin G, Guo S, Gu B, Jin Z, Gao X, Li Z. Fast-track Surgery Decreases the Incidence of Postoperative Delirium and Other Complications in Elderly Patients With Colorectal Carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(1): 77-84.

Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103(1): 147-55.

Jung DM, Ahn HJ, Yang M, Kim JA, Kim DK, Lee SM, Park JH. Hydroxyethyl starch is associated with early postoperative delirium in patients undergoing esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(3): 1333-1343.

Kapila A, Glass PS, Jacobs JR, Muir KT, Hermann DJ, Shiraishi M, Howell S, Smith RL. Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 1995; 83(5): 968-75.

Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P, Kalisvaart KJ. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26(1): 1-8.

Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I; IPDACS Study. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res* 2010; 69(2): 179-85.

Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921-1928.

Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 2007; 62(12): 1266-80.

Konopka KH, van Wijhe M. Opioid-induced hyperalgesia: pain hurts?. *Br J Anaesth*. 2010; 105(5): 555-7.

Krenk L, Rasmussen LS, Hansen TB, Bogø S, Søballe K, Kehlet H. Delirium After Fast-Track Hip and Knee Arthroplasty. *Br J Anaesth* 2012; 108(4):607-11.

Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, von Meyenfeldt MF, Fearon KC, Revhaug A, Norderval S, Ljungqvist O, Lobo DN, Dejong CH; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group Recommendations. *Arch Surg* 2009; 144(10):961-9.

Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. The impact of different diagnostic criteria on prevalence rates for delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16(3): 156-62.

Lee H, Oh SY, Yu JH, Kim J, Yoon S, Ryu HG. Risk Factors of Postoperative Delirium in the Intensive Care Unit After Liver Transplantation. *World J Surg* 2018; 42(9): 2992-2999.

Lepou   C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth* 2006; 96(6): 747-53.

Li CJ, Wang BJ, Mu DL, Hu J, Guo C, Li XY, Ma D, Wang DX. Randomized Clinical Trial of Intraoperative Dexmedetomidine to Prevent Delirium in the Elderly Undergoing Major Non-Cardiac Surgery. *Br J Surg* 2020; 107(2): e123-e132.

Li X, Yang J, Nie XL, Zhang Y, Li XY, Li LH, Wang DX, Ma D. Impact of Dexmedetomidine on the Incidence of Delirium in Elderly Patients After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2017; 12(2): e0170757.

Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992; 161:843-5.

Liu D, Lyu J, Zhao H, An Y. The Influence of Analgesic-Based Sedation Protocols on Delirium and Outcomes in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184310.

Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005594.

Luetz A, Weiss B, Boettcher S, Burmeister J, Wernecke KD, Spies C. Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care* 2016; 35:168-73.

Luger TJ, Kammerlander C, Luger MF, Kammerlander-Knauer U, Gosch M. Mode of anesthesia, mortality and outcome in geriatric patients. *Z Gerontol Geriatr* 2014; 47(2): 110-24.

Lundström M, Edlund A, Lundström G, Gustafson Y. Reorganization of nursing and medical care to reduce the incidence of postoperative delirium and improve rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. *Scand J Caring Sci* 1999; 13(3): 193-200.

Lundström M, Edlund A, Karlsson S, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 622-8.

Luo C, Zou W. Cerebral Monitoring of Anaesthesia on Reducing Cognitive Dysfunction and Postoperative Delirium: A Systematic Review. *J Int Med Res* 2018; 46(10): 4100-4110.

Lütz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau JD, Kleinwächter R, Kork F, Zieb A, Heymann A, Spies CD. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 43(2): 98-102.

Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 1998; 86(4): 781-5.

Maclullich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 2008; 65: 229-238.

Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(12): 1190-222.

Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33(11): 1428-1457.

Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994; 271(2): 134-9.

Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, Katz N, Cook EF, Orav EJ, Lee TH. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA* 1994; 272(19): 1518-22.

Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH. The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 1998; 105(5): 380-4.

Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, Resnick NM. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(6): 618-24.

Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(5): 516-22.

Markowitz JD, Narasimhan M. Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5(10): 29-36.

Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ* 2001; 322(7279): 144-9.

Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, De Geest S, Godderis J, Vandermeulen E, Fischler B, Deloos HH, Spiessens B, Broos PL. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(5): 523-32.

Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, Smith AF. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD012317.

Naughton BJ, Saltzman S, Ramadan F, Chadha N, Priore R, Mylotte JM. A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(1): 18-23.

Nomura Y, Nakano M, Bush B, Tian J, Yamaguchi A, Walston J, Hasan R, Zehr K, Mandal K, LaFlam A, Neufeld KJ, Kamath V, Hogue CW, Brown CH 4th.

Observational Study Examining the Association of Baseline Frailty and Postcardiac Surgery Delirium and Cognitive Change. *Anesth Analg* 2019; 129(2): 507-514.

Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, Samalavicius R, Bubulis R, Baublys A, Uzdavinys G. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 2007; 41(3): 180-5.

Norkienė I, Samalavičius R, Misiūrienė I, Paulauskienė K, Budrys V, Ivaškevičius J. Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46(7): 460-464.

Oh YS, Kim DW, Chun HJ, Yi HJ. Incidence and risk factors of acute postoperative delirium in geriatric neurosurgical patients. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 43(3): 143-8.

O’Keeffe ST, Lavan JN. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age and Ageing* 1999; 28: 115-119.

Ozkose Z, Yalcin Cok O, Tuncer B, Tufekcioglu S, Yardim S. Comparison of hemodynamics, recovery profile, and early postoperative pain control and costs of remifentanil versus alfentanil-based total intravenous anesthesia (TIVA). *J Clin Anesth* 2002; 14(3): 161-8.

Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006; 104(1): 21-6.

Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma* 2008; 65(1): 34-41.

Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Violi F, Mannucci PM. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging* 2013; 30(2): 103-12.

Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(3): 479-84.

Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A, Breen D, Bach V, Bonde J, Kessler P, Albrecht S, Fisher G, Kirkham A. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth* 2004; 92(4): 493-503.

Potter J, George J, Guideline Development Group. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clin Med* 2006; 6(3): 303-8.

Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth* 2008; 101(3): 338-43.

Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76(6): 394-403.

Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(5): 411-6.

Radtke FM. Detektion und Prävention des postoperativen Delirs [Habilitation]. Berlin: Charité – Universitätsmedizin Berlin 2013. Im Internet: <http://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/9145>; Stand: 16.05.2020.

Rivosecchi RM, Rice MJ, Smithburger PL, Buckley MS, Coons JC, Kane-Gill SL. An Evidence Based Systematic Review of Remifentanyl Associated Opioid-Induced Hyperalgesia. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(5): 587-603.

Rizzo JA, Bogardus ST Jr, Leo-Summers L, Williams CS, Acampora D, Inouye SK. Multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients: what is the economic value?. *Med Care* 2001; 39(7): 740-52.

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011; 146(3): 295-300.

Rockwood K, Cosway S, Stolee P, Kydd D, Carver D, Jarrett P, O'Brien B. Increasing the recognition of delirium in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(3): 252-6.

Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979; 32 (1-2): 51-63.

Schiemann A, Hadzidiakos D, Spies C. Managing ICU delirium. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 131-40.

Schofield I. A small exploratory study of the reaction of older people to an episode of delirium. *J Adv Nurs* 1997; 25(5): 942-52.

Sharma PT, Sieber FE, Zakriya KJ, Pauldine RW, Gerold KB, Hang J, Smith TH. Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. *Anesth Analg* 2005; 101(4): 1215-20.

Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. Interventions for Preventing Delirium in Hospitalised non-ICU Patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD005563.

Sieber FE, Neufeld KJ, Gottschalk A, Bigelow GE, Oh ES, Rosenberg PB, Mears SC, Stewart KJ, Ouanes JP, Jaber M, Hasenboehler EA, Li T, Wang NY. Effect of Depth of Sedation in Older Patients Undergoing Hip Fracture Repair on Postoperative

Delirium: The STRIDE Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2018; 153(11): 987-995.

Soehle M, Dittmann A, Ellerkmann RK, Baumgarten G, Putensen C, Guenther U. Intraoperative burst suppression is associated with postoperative delirium following cardiac surgery: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol* 2015; 15:61.

Spies CD, Dubisz N, Funk W, Blum S, Müller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Hannemann L, Striebel HW. Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. *Br J Anaesth* 1995; 75(6): 734-9.

Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med* 2009; 35(7): 1276-80.

Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Nunes Cavalcante A, Knopman DS, Petersen RC, Hanson AC, Schroeder DR, Warner DO. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth* 2017; 119(2): 316-323.

Street JT, Noonan VK, Cheung A, Fisher CG, Dvorak MF. Incidence of acute care adverse events and long-term health-related quality of life in patients with TSCI. *Spine J* 2015; 15(5): 923-32.

Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging* 2017; 34(6): 437-443.

Takayama A, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shinozaki M, Kimura Y, Nagao M, Kitajima T. Recovery of Psychomotor Function After Total Intravenous Anesthesia With Remifentanil-Propofol or Fentanyl-Propofol. *J Anesth* 2012; 26(1): 34-8.

Thomas B. Remifentanil Versus Fentanyl in Total Intravenous Anesthesia for Lumbar Spine Surgery: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Anesth* 2015; 27(5): 391-5.

Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9(4): 375-81.

Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 1988; 23(1): 89-97.

Trzepacz PT. Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10(5): 330-4.

Twersky RS, Jamerson B, Warner DS, Fleisher LA, Hogue S. Hemodynamics and emergence profile of remifentanil versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *J Clin Anesth* 2001; 13(6): 407-16.

Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* 2006; 102(4): 1267-73.

von Dossow V, Luetz A, Haas A, Sawitzki B, Wernecke KD, Volk HD, Spies CD. Effects of remifentanil and fentanyl on the cell-mediated immune response in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *J Int Med Res* 2008; 36: 1235-1247.

Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(4): 221-7.

Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15(1): 50-9.

Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 823-30.

WHO: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorder. Diagnostic Criteria for Research. 1990.

Wildes TS, Mickle AM, Ben Abdallah A, Maybrier HR, Oberhaus J, Budelier TP, Kronzer A, McKinnon SL, Park D, Torres BA, Graetz TJ, Emmert DA, Palanca BJ, Goswami S, Jordan K, Lin N, Fritz BA, Stevens TW, Jacobsohn E, Schmitt EM, Inouye SK, Stark S, Lenze EJ, Avidan MS; ENGAGES Research Group. Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 5;321(5):473-483.

Williams MA, Campbell EB, Raynor WJ, Mlynarczyk SM, Ward SE. Reducing acute confusional states in elderly patients with hip fractures. *Res Nurs Health* 1985; 8(4): 329-37.

Williams MA, Ward SE, Campbell EB. Confusion: testing versus observation. *J Gerontol Nurs* 1988; 14(1): 25-30.

Williams MA. Delirium/acute confusional states: evaluation devices in nursing. *Int Psychogeriatr* 1991; 3(2): 301-8.

Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, Hagl C, Adams HA, Piepenbrock S. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanil infusion to intermittent fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 326-335.

Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ* 2007; 334(7598): 842-6.

Zakhary WZA, Turton EW, Flo Forner A, von Aspern K, Borger MA, Ender JK. A Comparison of Sufentanil vs. Remifentanil in Fast-Track Cardiac Surgery Patients. *Anaesthesia* 2019; 74(5): 602-608.

Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF Sr, Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg* 2002; 94(6): 1628-32.

Zakriya K, Sieber FE, Christmas C, Wenz JF Sr, Franckowiak S. Brief postoperative delirium in hip fracture patients affects functional outcome at three months. *Anesth Analg* 2004; 98(6): 1798-802.

Zywił MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R. The Influence of Anesthesia and Pain Management on Cognitive Dysfunction After Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472(5): 1453-66.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Maria Lorenz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss der intraoperativen Analgesie auf das frühe postoperative Delir – Eine Matched-Pair-Analyse mit Remifentanil versus Fentanyl (Influence of intraoperative analgesia on early postoperative delirium – a matched-pair-analysis with remifentanil versus fentanyl) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

31. Oktober 2020

Maria Lorenz

Anteilserklärung

Maria Lorenz hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Radtke FM, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke KD, Spies CD. Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. J Int Med Res 2010; 38(4): 1225-32.

Beitrag im Einzelnen: Teilstudienplanung; selbstständige Datenerhebung am Patienten; wesentlicher Anteil an der Auswertung und Datenanalyse; grafische Darstellung (jeweiliger Eigenanteil: Tabelle 2 60%, Abbildung 1 und 2: 60%) und Textverfassung in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Finn Michael Radtke und Dr. med. Martin Franck.

31. Oktober 2020

PD Dr. med. Finn Michael Radtke

Maria Lorenz

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

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

Publikationsliste

Radtke FM, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke KD, Spies CD.
Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. J Int Med Res 2010;
38(4): 1225-32.

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Betreuer und späterem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Finn Michael Radtke herzlich danken. Seine konstante und uneingeschränkte Unterstützung, Förderung und Ermutigung in der Ausarbeitung dieser Arbeit, seine Fachkenntnis und uneigennützigte Hilfestellung waren von unschätzbarem Wert.

Ich danke vielmals Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Planung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie, sowie die Überlassung des Themas und damit verbundene ausgezeichnete Betreuung und uneingeschränkte Förderung meiner Tätigkeit bis zur Vollendung.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke, Frau Kerstin Rubarth, M. Sc. und Frau Dr. rer. medic. Kathrin Scholtz danke ich für die ausführliche Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten und Formgebung der Ergebnisse.

Für die ebenso engagierte Hilfe und Mitbetreuung danke ich herzlichst Herrn Dr. med. Martin Franck. Er stand mir jederzeit bei Fragen und Problemen mit Rat und Tat zur Seite. Herr Dr. med. Matthes Seeling und Herr PD Dr. med. Georg Winterer danke ich für die Mitarbeit, die investierte Zeit und die Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit.

Dankend erwähnen möchte ich auch die Doktoranden der Outcome-Gruppe, sowie das Pflegepersonal des Aufwachraumes und der chirurgischen Stationen und nicht zuletzt die Patienten, welche bereit waren, Informationen zur Studie zu geben. Nur durch die Bereitschaft, Geduld und Offenheit dieser Menschen ist diese Arbeit entstanden.

Mein größter Dank gebührt aber meiner Familie, hier besonders meinen Eltern, sowie meinen engen Freunden und Kollegen, insbesondere Herrn Dr. med. Hannes Sallmon und Herrn Dr. med. Sven Weber, welche mich durch fachkundige Hilfe, aber auch durch Motivation, stetige Erinnerung und manchmal freundliches Drängen durch schwierige Entstehungsphasen dieser Arbeit gebracht haben und dadurch an ihrem Abschluss maßgeblich beteiligt waren.