

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

DISSERTATION

Auswirkungen einer validierten Delirmessung auf die symptomorientierte
pharmakologische Therapie mit Haloperidol und Lorazepam in der
klinischen Routine bei nicht intubierten chirurgischen Intensivpatienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Böttcher

aus Marburg / Lahn

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Luetz, A., Weiss, B., Boettcher, S., Burmeister, J., Wernecke, K.-D., Spies, C., 2016. Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective observational cohort study. *Journal of Critical Care* 35, 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.028>

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden stets der Begriff Patienten und somit die männliche Form verwendet, wobei selbstverständlich Personen beider Geschlechter gemeint sind.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung	vii
Abstract	ix
1. Einleitung	1
1.1. Das Delir auf der Intensivstation	1
1.2. Diagnosestellung und Screening-Tools	2
1.3. Pathophysiologie, Risikofaktoren und klinische Ausprägung	3
1.4. Therapie und Prävention	5
1.5. Auswirkungen der Implementierung von Delir-Messungen in die klinische Routine intensivstationärer Patienten auf die pharmakologische Delir-Therapie: Bisherige Erkenntnisse	7
1.6. Fragestellung der Dissertation	8
2. Material und Methodik	9
2.1. Einschlusskriterien	9
2.2. Ausschlusskriterien	9
2.3. Datenerfassung	9
2.4. Erhobene Daten	10
2.4.1. Demographische Daten, Behandlungsdauer und Mortalität	10
2.4.2. Simplified Acute Physiology Score	10
2.4.3. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation	11
2.4.4. Therapeutic Intervention Scoring System	11
2.4.5. Schmerzerfassung per Numerischer Ratingskala	11
2.4.6. Erfassung von Agitation und Sedierungstiefe mittels Richmond Agitation-Sedation Scale	11
2.4.7. Der Delir-Algorithmus	12
2.4.8. Der Delirium Detection Score	14
2.4.9. Die Confusion Assessment Method for the Intensiv Care Unit (CAM-ICU)	15

2.4.10. Dokumentation der pharmakologischen Therapie	16
2.5. Bildung der Subgruppen	17
2.6. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	19
3.1. Charakterisierung der Kohorte	19
3.2. Subgruppenbildung: Adhärenz und Durchführung des Delir-Screenings	20
3.3. Demographische Daten	21
3.4. Heilverlauf der Kohorte	22
3.5. Sedierung/Agitations-, Schmerzprävalenz	22
3.6. Prävalenz des Delirs und des subsyndromalen Delirs in der untersuchten Kohorte und den Subgruppen	23
3.7. Analyse der Verordnung von Haloperidol bei deliranten Patienten in Abhängigkeit der Delir-Messung	24
3.8. Analyse der Verordnung von Lorazepam in Abhängigkeit der Delir-Messung	26
3.9. Einfluss der Delir-Messung als unabhängige Variable auf den Heilverlauf	28
4. Diskussion	30
4.1. Zusammenfassung und Diskussion der Hauptergebnisse	30
4.2. Diskussion des Studiendesigns und der Studienpopulation	36
4.3. Diskussion des Deliralgorithmus und dessen Durchführung	37
4.4. Ausblick	38
5. Bibliographie	39
6. Eidesstattliche Versicherung	49
7. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	51
8. Lebenslauf	52
9. Publikationen im Rahmen der Dissertation	53
10. Danksagung	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Interaktion prädisponierender und präzipitierender Faktoren	5
Abbildung 2: Schema des Algorithmus zur Erfassung von Sedierungstiefe, Delir und Schmerz	13
Abbildung 3: Die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)	16
Abbildung 4: Einschlussbaum	19
Abbildung 5: Histogramm der Adhärenz zur Delirmessung	20
Abbildung 6: Häufigkeit von Patienten mit positivem Delir-Screening in den Subgruppen	24
Abbildung 7: Pharmakotherapie der Patienten mit positiver Delirmessung mittels Haloperidol und Lorazepam im Vergleich der Subgruppen	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition des Delirs nach DSM-5	2
Tabelle 2: Prädisponierende und präzipitierende Faktoren des Delirs auf der Intensivstation	4
Tabelle 3: Erhobene demographische Basisparameter	10
Tabelle 4: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	12
Tabelle 5: Delirium-Detection Score (DDS)	14
Tabelle 6: Basisdaten und intensivstationäre Scores der gesamten Kohorte und der Subgruppen	21
Tabelle 7: Behandlungsdauern und Entlassungsarten der gesamten Kohorte sowie der Subgruppen.	22
Tabelle 8: RASS und NRS-Werte der gesamten Kohorte sowie der Subgruppen	23
Tabelle 9: Therapie mittels Haloperidol aller Patienten mit positivem Delir-Screening sowie im Vergleich der Subgruppen	25
Tabelle 10: Therapie mit Lorazepam aller Patienten mit positivem Delir-Screening sowie im Vergleich der Subgruppen	26
Tabelle 11: Testung des Varianzinflationsfaktors	28
Tabelle 12: Robuste Regressionsanalyse zur intensivstationären Behandlungsdauer	29

Abkürzungsverzeichnis

ABCDE	Awakening and Breathing Coordination, Delirium Monitoring/ Management, and Early Exercise/Mobility
APA	Vereinigung amerikanischer Psychiater (<i>American Psychological Association</i>)
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
BPS-NI	Behavioral Pain Scale – Non Intubated
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
DDS	Delirium Detection Score
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Auflage)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems in der zehnten Version in deutsch
ITS	Intensivstation
LOS	Aufenthaltsdauer (<i>Length of Stay</i>)
NRS	Numerische Ratingskala
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organisation</i>)

Zusammenfassung

Einleitung: Intensivstationäre Patienten, die ein Delir erleiden, zeigen eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Die Implementierung einer Delirmessung in die intensivstationäre klinische Routine unter Nutzung validierter Screening-Instrumente wird in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Antipsychotika und Benzodiazepine sind die mit am häufigsten eingesetzten Medikamente zur Symptomkontrolle im Delir. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob nach Implementierung einer täglichen Delirmessung bei nicht intubierten Intensivpatienten eine vermehrte Therapie mit Haloperidol oder Lorazepam zu beobachten ist und die Durchführung einer täglichen Delirmessung mit einer Reduktion der intensivstationären Behandlungsdauer assoziiert ist.

Material und Methoden: In diese Sekundäranalyse wurden nicht intubierte chirurgische Patienten auf zwei Intensivstationen (Charité - Universitätsmedizin Berlin) von Juli 2007 bis Oktober 2007 eingeschlossen. Einschlusskriterien waren Alter ≥ 18 Jahre, ausreichende Deutschkenntnisse und Aufnahmezeit zwischen 07:00 und 22:00 Uhr; Ausschlusskriterien waren eine Behandlungszeit < 24 Stunden, Schädel-Hirntrauma, vorbestehende relevante kognitive Einbußen / Hörminderungen sowie fehlende chirurgische Prozedur. Die Delirmessungen, verabreichte Dosen von Haloperidol und Lorazepam sowie Daten zum Behandlungsverlauf wurden täglich bzw. kumulativ erfasst. Zur statistischen Auswertung von Basischarakteristika, Schmerzintensitäten, Sedierung / Agitation sowie Medikamenten im Subgruppenvergleich wurden univariate Analysen, zur Testung der Assoziation der Delirmessung mit der intensivstationären Behandlungszeit eine robuste Regression verwendet (STATA 15.1).

Ergebnisse: 98 Patienten wurden in die Analyse aufgenommen. An 39 Patienten wurde die Delirmessung täglich, an 59 nicht täglich durchgeführt. Die täglichen Dosen von Haloperidol (0,4 mg vs. 0,75 mg, $p = 0,25$) und Lorazepam (0 mg vs. 0,1 mg, $p = 0,83$) blieben zwischen Patienten mit und ohne täglicher Delirmessung ohne signifikanten Unterschied. Ebenfalls ohne signifikantem Unterschied war die Anzahl an Patienten mit Haloperidol-Therapie (8 von 14 bzw. 57% vs. 18 von 23 bzw. 78 %, $p = 0,18$) und Lorazepam-Therapie (7 von 14 bzw. 50 % vs. 14 von 23 bzw. 61 %, $p = 0,73$). Nur die

kumulativen Dosen von Haloperidol waren unter täglicher Delirmessung signifikant geringer (1,3 mg vs. 4,5 mg, $p = 0,04$), diejenigen von Lorazepam nicht (0,3 mg vs. 0,7 mg, $p = 0,59$). Signifikant kürzer war zudem die mediane intensivstationäre Behandlungsdauer unter täglicher Delirmessung (2 vs. 4 Tage, $p < 0,001$). Eine Assoziation der Delirmessung zur intensivstationären Behandlungsdauer fand sich in der robusten Regressionsanalyse allerdings nicht ($p = 0,69$).

Diskussion: Unter täglicher Delirmessung wurde keine vermehrte, sondern tendenziell verminderte Gabe von Haloperidol oder Lorazepam beobachtet. Die intensivstationäre Behandlungsdauer war unter täglicher Delirmessung signifikant niedriger. Diese Ergebnisse sollten in weiteren Arbeiten bestätigt und deren Ursachen weiter aufgeklärt werden.

Abstract

Purpose: Intensive care patients with delirium show higher morbidity and mortality rates. National and international guidelines therefore recommend the implementation of a validated delirium monitoring in clinical routine. Antipsychotics and benzodiazepines are two of the most frequently administered drugs to counter delirious symptoms. This thesis examines if with daily delirium monitoring, haloperidol or lorazepam are more frequently used in non-intubated surgical intensive care patients and if a reduction of intensive length of stay (LOS) might be observed.

Material and methods: In this secondary analysis non-intubated surgical patients were included in two intensive care units of Charité - Universitätsmedizin Berlin between July 2007 and October 2007. Inclusion criteria were age ≥ 18 , admission between 7:00 AM and 10:00 PM, at least one surgical procedure and minimum LOS of 24 hours. Exclusion criteria included inability to communicate due to severe hearing loss or brain injury and non-German speakers. Delirium monitoring, doses of haloperidol and lorazepam as well as outcome parameters were assessed daily and cumulative. Basic characteristics, intensity of pain, sedation / agitation and drug doses of subgroups were statistically analyzed using univariate tests and a robust regression analysis was performed to examine an association between delirium monitoring and LOS (STATA 15.1).

Results: 98 non-intubated surgical patients were included. 39 patients received delirium monitoring daily, 59 patients less frequently. The daily dose of haloperidol (0.4 mg vs. 0.75 mg, $p = 0,25$) and lorazepam (0 mg vs. 0.1 mg, $p = 0.83$) did not differ significantly between delirious patients with and without daily monitoring. No significant difference was observed concerning the number of delirious patients with haloperidol (8 of 14 = 57% vs. 18 of 23 = 78 %, $p = 0.18$) and lorazepam (7 of 14 = 50 % vs. 14 of 23 = 61 %, $p = 0.73$). Cumulative doses of haloperidol were significantly lower with daily monitoring (1.3 mg vs. 4.5 mg, $p = 0.04$) but not of lorazepam (0.3 mg vs. 0.7 mg, $p = 0,59$). Univariate analysis revealed that LOS was significantly lower with daily monitoring ($p < 0.001$), robust regression analysis could not confirm the association between delirium monitoring adherence and LOS ($p = 0.69$).

Conclusion: No increased but in tendency a decreased therapy with haloperidol or lorazepam was observed in patients with daily delirium monitoring and these patients had significant lower LOS. Both should be examined in further studies to reveal underlying effects.

1. Einleitung

1.1. Das Delir auf der Intensivstation

Das Delir ist ein psychiatrischer, syndromaler Begriff und beschreibt eine akute zerebrale Dysfunktion, d. h. einen definierten Symptomkomplex neurokognitiver Störungen mit akutem Beginn ^[1]. Das Delir ist auf der Intensivstation (ITS) das häufigste akute psychiatrische Syndrom; hier tritt es je nach untersuchter Kohorte bei 32 % bis 87 % der Patienten auf ^[2, 3]. Die höchsten Inzidenzen finden sich auf der ITS bei multimorbiden, invasiv beatmeten Patienten, während in großen multizentrischen Studien mit gemischten Patientenkollektiven die Inzidenz am unteren Ende dieser Bandbreite liegt ^[4]. Das Delir ist ein starker Prädiktor für eine längere Krankenhausbehandlung ^[5], mit einem Unterschied in der medianen Behandlungsdauer von 10 Tagen ^[6]. In einer großen Metaanalyse mit 16.595 ITS-Patienten mussten delirante Patienten zudem durchschnittlich 1 Tag und 9 Stunden länger auf der Intensivstation behandelt werden als nicht delirante Patienten ^[7]. Die durch das Delir bedingte erhöhte Morbidität ist durch mehrere Faktoren bedingt. So kommt es zu vermehrten Stürzen, Katheterdislokationen, Infektionen und auch kardiovaskulären Ereignissen ^[8]. Als unabhängiger Risikofaktor erhöhte das Delir die 6-Monats-Mortalität um den Faktor 3 ^[6]. Relevant ist nicht nur, ob ein Patient ein Delir erleidet, sondern auch die Dauer des Delirs. Jeder Tag im Delir erhöht die Wahrscheinlichkeit binnen eines Jahres zu versterben um 10 % ^[9]. Wird ein ITS-Delir überlebt, können dauerhafte kognitive Einbußen verbleiben. Das Delir wurde hier als unabhängiger Risikofaktor für anhaltende kognitive Defizite identifiziert ^[10, 11]. Die Dauer des Delirs ist hierbei ein unabhängiger Risikofaktor für das Ausmaß der späteren kognitiven Einbußen ^[12]. Das Gesundheitssystem wird durch die aus einem ITS-Delir resultierenden zusätzlichen Kosten belastet. Diese betragen in den USA, bezogen auf eine ITS-Behandlungszeit von 30 Tagen, pro Patient ca. 17.000 US-Dollar ^[13]. In einer anderen Studie führte das Delir auf der Intensivstation fallbezogen zu 30 % höheren Krankenhausbehandlungskosten, woraufhin für die USA, in Kenntnis der Inzidenz des ITS-Delirs, kumulative Kosten von jährlich 300 Millionen bis 4 Milliarden US-Dollar extrapoliert wurden ^[14].

1.2. Diagnosestellung und Screening-Tools

Bei der Diagnosestellung sind zwei nebeneinanderstehende Klassifikationen zu beachten. Dies ist einerseits die Internationale Klassifikation der Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in ihrer aktuellen deutschen Auflage (ICD-10-GM) und andererseits das diagnostische und statistische Manual psychischer Störungen der Vereinigung amerikanischer Psychiater (APA) in ihrer aktuellen Auflage (DSM-5) ^{15,16}. Im Folgenden werden die in Studien häufiger verwendeten DSM-5 Kriterien vorgestellt. Goldstandard in der Diagnosestellung nach DSM-5 ist die fachärztliche psychiatrische klinische Untersuchung. Die diagnostischen Kriterien sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt:

A. Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins
B. Der Beginn ist akut und es findet sich eine tageszeitliche Fluktuation der Schwere der Ausprägung
C. Eine weitere kognitive Störung, z. B. des Gedächtnisses, der Sprache, der Orientierung, der Visukonstruktion oder der Wahrnehmung, liegt vor.
D. Die Kriterien A-C werden nicht besser durch eine vorbestehende oder andersartige neurokognitive Erkrankung erklärt und es liegt auch keine schwere Bewusstseinsminderung, wie z. B. Koma, vor.
E. Die Krankengeschichte, die klinische oder andere apparative Untersuchungen weisen auf eine direkte pathophysiologische Verursachung durch z. B. Intoxikation, Entzug, Vergiftung oder multiple Ätiologien hin.

*Tabelle 1: Definition des Delirs nach DSM-5
(nach ^[16]. DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)*

Es wurden Screening-Tools entwickelt und validiert, die eine Erfassung durch geschulte Ärzte wie auch Pflegepersonal ohne fach-psychiatrische Konsultation ermöglichen ^[17]. Grundlage für ihre Anwendung ist der Nachweis, dass diese Screening-Tools zu höheren Detektionsraten deliranter Patienten führen als der alleinige klinische Blick ^[18, 19, 20]. Eine Anforderung an die Screening-Tools ist, dass sie an beatmeten und nicht beatmeten Patienten angewendet werden können. Ely veröffentlichte und validierte 2001 die "Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit" (CAM-ICU) ^[3]. Sie weist eine hohe Testgüte im Vergleich zur psychiatrischen Untersuchung (Goldstandard) auf. Diese wurden durch Lütz et al. mit einer Sensitivität von 81 % und einer Spezifität von 96 % am ersten postoperativen Tag ermittelt ^[17]. Ein weiteres Tool ist der Delirium Detection Score

(DDS) ^[21]. Der DDS wurde 2005 an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin entwickelt. Die Ausprägung definierter Symptome des Delirs werden hierbei semiquantitativ bewertet. Ab einem Summenwert der Items von > 7 ist das Ergebnis positiv. Die Testgüte ist maßgeblich von diesem Cut-off abhängig. Bei einem Cut-off > 7 wurde die Sensitivität mit 30 % und die Spezifität mit 91 % ermittelt; wird der Cut-off bei > 3 angelegt, beträgt die Sensitivität 78 % und die Spezifität 81 % ^[17]. Als weitere Tools sind beispielhaft die Intensive Care Delirium Screening Checklist ^[22], und die Nursing Delirium Screening Scale ^[23] zu nennen. Aufgrund der hohen Prävalenzraten und Relevanz der Erkrankung wird das regelmäßige Anwenden von geeigneten Delirmessinstrumenten an allen Intensivpatienten in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen ^[24, 25]. Diese Leitlinien empfehlen die Durchführung der Delirmessung einmal pro Schicht, d.h. dreimal täglich. Ein multinationaler Survey von 2014 zeigte jedoch, dass diese Tools nur bei 27 % der Intensivpatienten überhaupt zur Anwendung kommen ^[26].

1.3. Pathophysiologie, Risikofaktoren und klinische Ausprägung

Die Pathophysiologie des Delirs ist multifaktoriell ^[27]. So wird beispielsweise ein Transmitterungleichgewicht mit Überwiegen dopaminerger Transmissionen und einem relativen Mangel an Acetylcholin angenommen ^[28]. Unterstützt wird diese Hypothese durch prodelirante Effekte anticholinergischer Medikation ^[29]. Auch ein postoperativ verminderter Melantonin-Serumspiegel konnte als Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs erkannt werden ^[30].

Nach einer aktualisierten Hypothese von Maldonado werden neuronale Alterung, Neuroinflammation, oxidativer Stress, neuroendokrine und circadiane Dysregulation in ein Modell integriert, welche zusammen letztlich zu oben genannten Transmitterungleichgewichten und zu einer Alteration neuronaler Netzwerke als pathophysiologische Endstrecke führen. Die klinische Manifestation wird nach diesem Modell als ein Versagen integrativer Systeme angesehen und das Delir als „acute brain failure“ bezeichnet ^[31].

Im klinischen Kontext hat insbesondere das Risikofaktoren-Modell von Inouye eine herausragende Stellung erfahren. Hierbei werden prädisponierende und präzipitierende

Faktoren differenziert, deren Interaktion das individuelle Delir-Risiko erklärt. Bei vielen prädisponierender Faktoren liegt bereits eine hohe individuelle Baseline-Vulnerabilität vor und es genügen relativ wenige (akute) präzipitierende Faktoren, um das Delir auszulösen und umgekehrt ^[32].

Auswahl prädisponierende Faktoren	Auswahl Präzipitierender Faktoren
Höheres Alter (über 65 Jahre)	Metabolische oder Elektrolytentgleisungen
Männliches Geschlecht	Hypotension, Hypoxie, Sepsis
Demenz und andere kognitive Störungen	Tiefe Sedierung, mechanische Beatmung
Sensorische Beeinträchtigungen (Seh-, Hörminderung)	Inadäquate Schmerztherapie, Schlafstörung
Einnahme multipler Medikamente	Operationen der Bauchhöhle oder des Herzen
Schwere körperliche Erkrankungen	Benzodiazepine
Reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand	Anticholinerge Medikation
Immobilität	

Tabelle 2: Prädisponierende und präzipitierende Faktoren des Delirs auf der Intensivstation (modifiziert nach ^[32, 33])

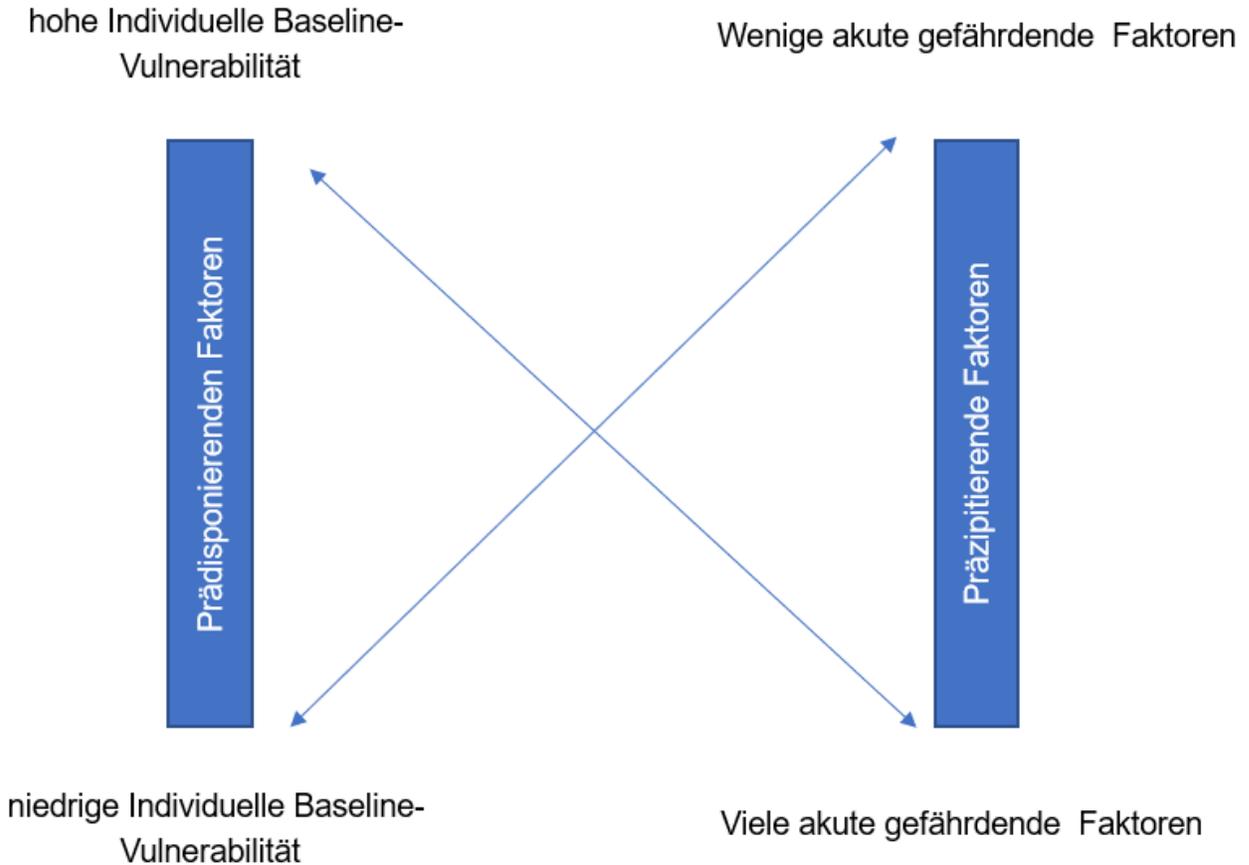


Abbildung 1: Interaktion prädisponierender und präzipitierender Faktoren (modifiziert nach ^[32])

Klinisch manifestiert sich das Delir in drei Subtypen, wobei die Einteilung nach Lipowski anhand der psychomotorischen Aktivität in hyperaktiv, hypoaktiv oder gemischt erfolgt ^[34]. In einer Metaanalyse mit 4.450 deliranten Patienten war der hypoaktive Typ am häufigsten vertreten ^[35].

1.4. Therapie und Prävention

Aus den oben dargelegten pathophysiologischen Erkenntnissen zum Delir ergeben sich mehrere Anknüpfungspunkte einer möglichen Therapie und Prävention. Am besten untersucht ist die Beeinflussung eines relativen zentralnervösen Dopaminüberschusses durch Verwendung antidopaminergere Pharmaka, insbesondere mittels Haloperidol. Haloperidol gehört zur pharmakologischen Gruppe der Neuroleptika und antagonisiert Dopamin am D2-Rezeptor ^[36]. Haloperidol kann produktive psychotische Symptome mildern, zeigt einen sedierenden Effekt ^[37] und wird seit den 1980er Jahren zur

Behandlung des Delirs eingesetzt ^[36]. Einer internationalen Umfrage zufolge ist es in dieser Indikation das am häufigsten verordnete Medikament ^[38]. Delirante Patienten erhielten in einer multinationalen prospektiven Observationsstudie zu 46 % Haloperidol ^[39]. 2005 publizierte Kalisvaart eine placebo-kontrollierte Studie, die zeigte, dass Haloperidol bei geriatrischen Patienten nach hüftchirurgischem Eingriff in präventiver Gabe von 1,5 mg/Tag zwar nicht die Inzidenz des Delirs, jedoch die Schwere des Delirs minderte, und auch die Dauer des Delirs sowie die Dauer der Krankenhausbehandlung um ca. 6 Tage reduzierte ^[40]. Ebenfalls 2005 wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie eine Reduktion der Mortalität um 15 % durch eine Therapie mittels Haloperidol bei beatmeten Intensivpatienten veröffentlicht ^[41]. In großen Interventionsstudien in den darauffolgenden Jahren konnten diese Effekte jedoch nicht bestätigt werden ^[42,43]. Insbesondere fand sich in einer aktuellen multizentrischen doppelt verblindeten placebo-kontrollierten Studie mit 1.183 Patienten weder eine Reduktion der Mortalität noch der Krankenhausbehandlungszeit durch eine Behandlung deliranter Patienten mit Haloperidol ^[44]. Auch die aktuellen Cochrane-Analysen sehen weder für einen präventiven, noch für einen kurativen Einsatz eine Überlegenheit von Haloperidol gegenüber Placebo bezogen auf die Outcome-Parameter Mortalität, Krankenhausbehandlungszeit und kognitive Beeinträchtigungen ^[45,46]. Haloperidol wird in der für Deutschland gültigen S3-Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin" zur sogenannten symptomorientierten Therapie im Delir empfohlen, d. h. zur akuten Behandlung produktiv psychotischer Symptome im Delir unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung bzw. zur Abwendung weiterer Gefährdungen ^[24].

Die Medikamentengruppe, die am zweithäufigsten zur pharmakologischen Behandlung im Delir verordnet wird, sind Benzodiazepine ^[39]. Benzodiazepine wirken agonistisch am GABA_A-Rezeptor ^[47]. Lorazepam, als typischer Vertreter dieser pharmakologischen Gruppe, wird intensivstationär zur Anxiolyse, d. h. bei Angstzuständen als Bestandteil einer symptomorientierten Therapie im Delir, andererseits jedoch aus verschiedenen weiteren Indikationen, beispielsweise zur (präoperativen) milden Sedierung, verordnet. Lorazepam weist jedoch auch adverse, prodelirogene Effekte auf ^[48]. Daher wurden Sedierungsstrategien systematisch untersucht, die auf Lorazepam verzichten und stattdessen den Alpha-Agonisten Dexmedetomidin nutzen ^[49].

Auch in Hinblick auf die o. g. negativen Ergebnisse aktueller Interventionsstudien einer pharmakologischen Behandlung bzw. einer medikamentösen Prävention des Delirs, wurden vermehrt Ansätze zur Delir-Prävention verfolgt, die vorrangig auf eine Reduktion präzipitierender Faktoren abzielen: Ein international anerkanntes Maßnahmenpaket zur Optimierung der intensivstationären Therapie ist in diesem Kontext die ABCDE-Bundle (“Awakening and Breathing Coordination, Delirium Monitoring / Management, and Early Exercise / Mobility Bundle”), die in einer Aktualisierung um den Buchstaben F “Family engagement and empowerment” erweitert wurde ^[50,51]. Stark vereinfacht werden in Bezug auf das Delir mit diesem Maßnahmenpaket multiple präzipitierende Faktoren, beispielsweise eine übermäßige Sedierung, soweit wie möglich vermieden. Explizit werden außerdem die tägliche Delirmessung, die fallbezogene Analyse präzipitierender Faktoren, Schlafhygiene und die Frühmobilisation empfohlen. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 296 Patienten konnte durch die Einführung und konsequente Anwendung der ABCDE-Bundle eine Reduktion der Delir-Inzidenz von 62,3 % auf 48,7 % erzielt werden ^[52]. Eine Cochrane-Studie aus 2018 kam allerdings zu dem Ergebnis, dass der Effekt einzelner, nicht medikamentöser Verfahren zur Delir-Prävention (im Speziellen Ergotherapie, Lichttherapie und Maßnahmen zur Optimierung der Behandlungsumgebung) aktuell in der Wirksamkeit als unklar zu bewerten sind und es weiterer Forschung bedürfe ^[46].

1.5. Auswirkungen der Implementierung von Delir-Messungen in die klinische Routine intensivstationärer Patienten auf die pharmakologische Delir-Therapie: Bisherige Erkenntnisse

In einem systematischen Review inkludierte Trogrlić 21 Studien zum Thema Implementierungsstrategien zur Erkennung, Prävention und Therapie des Delirs ^[53]. Hiervon untersuchte nur eine Studie als primären Endpunkt die Assoziation der Implementierung der Delirmessung mit der Verordnung einer antideliranten Medikation, und zwar von Haloperidol ^[54]: Bei insgesamt 1.742 eingeschlossenen Patienten erhielten hierbei nach der Implementierung einer Delirmessung mittels CAM-ICU signifikant mehr Patienten Haloperidol als vor der Implementierung (10 % vs. 23 %, $p < 0,0001$). Die verabreichte individuelle kumulative Dosis war jedoch im Median geringer (6 mg anstatt 18 mg vor Implementierung, $p = 0,01$) und die Dauer der Haloperidol-Therapie kürzer (3

Tage anstatt 5 Tage vor Implementierung, $p = 0,02$). In der bereits oben erwähnten Studie von Balas et al. wurden die verordneten Dosen von Haloperidol und Benzodiazepinen vor und nach Implementierung der ABCDE-Bundle als sekundäre Ergebnisse erfasst. Hierbei erhielten vor und nach Implementierung nahezu gleich viele Patienten Haloperidol, jedoch nach Implementierung in einer höheren medianen Dosis (1,3 mg/Tag vs. 0,5 mg/Tag, $p = 0,2$). Benzodiazepine wurden nach Implementierung bei weniger Patienten und zudem in geringerer Dosis verordnet, wobei diese Unterschiede ebenfalls nicht statistisch signifikant waren ^[52]. Die ABCDE-Bundle entspricht allerdings einem umfassenden Maßnahmenpaket und geht über die Implementierung einer Delirmessung hinaus. Daher kann der alleinige Einfluss der Delirmessung auf die Pharmakotherapie nicht hinreichend sicher quantifiziert werden.

1.6. Fragestellung der Dissertation

Das ITS-Delir hat multiple negative Effekte auf den Heilverlauf der betroffenen Patienten. Durch die Nutzung validierter Delirmessungen in der intensivstationären klinischen Routine können Patienten mit Delir erkannt werden. Die Implementierung solcher Delirmessungen wird daher in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. An ein positives Ergebnis der Delirmessung schließen sich weitere therapeutische Maßnahmen an, von denen ein Baustein die pharmakologische Symptomkontrolle ist. Neuroleptika und Benzodiazepine sind in diesem Kontext die mit am häufigsten verwendeten Medikamente. In der vorgelegten Dissertation wurde untersucht, ob sich unter täglicher Delirmessung eine vermehrte Therapie mit Haloperidol oder Lorazepam beobachten lässt. Hierzu wurden nicht intubierte chirurgische Intensivpatienten mit täglicher und ohne täglicher Delirmessung verglichen. Zudem wurde der Heilverlauf der Patienten (intensivstationäre und Krankenhausbehandlungsdauer sowie Mortalität) in Abhängigkeit zur Delirmessung untersucht.

2. Material und Methodik

Diese Dissertation analysiert sekundär Daten einer klinischen Observationsstudie mit dem Titel „Einsatz eines Algorithmus zur Diagnose und symptomorientierten Therapie des Delirs bei ITS- Patienten – Einfluss auf das Outcome“ (Ethikvotum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter EA 1/132/07 vom 08.01.2007). Die Implementierung des Algorithmus mitsamt der Schulung des Personals war nicht Bestandteil dieser Observationsstudie, sondern bereits vor Studienbeginn erfolgt. Ergebnisse dieser Studie wurde 2016 in Ko-Autorenschaft publiziert ^[55].

In dieser Sekundäranalyse wurden Patienten der Intensivstationen 8i und 14i am Campus Virchow-Klinikum der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum vom 01.07.2007 bis zum 01.10.2007 eingeschlossen.

2.1. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit erfüllten nicht intubierte Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und ausreichenden Deutschkenntnissen, die im Erhebungszeitraum zwischen 07:00 Uhr und 22:00 Uhr auf die Stationen 14i und 8i aufgenommen wurden und mindestens eine chirurgische Prozedur erhielten.

2.2. Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit erfüllten Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, Demenz oder anderweitigen schweren vorbestehenden kognitiven Einbußen oder die Kommunikation relevant einschränkender Hörminderung. Patienten, die weniger als 24 Stunden in intensivstationärer Behandlung waren oder zwischen 22:00 Uhr und 07:00 Uhr aufgenommen wurden, erfüllten ebenfalls die Ausschlusskriterien der vorliegenden Arbeit und wurden somit nicht in die Analyse aufgenommen.

2.3. Datenerfassung

Die Erfassung aller Patientendaten erfolgte durch den Autor dieser Arbeit und einen weiteren Promovierenden an den anästhesiologischen Intensivstationen 8i (allgemeinchirurgische Intensivstation) und 14i (postoperative Überwachungsstation) am

Campus Virchow-Klinikum der Charité. Die Daten des Vortages wurden täglich erfasst und pseudonymisiert per Studienlaptop in eine Excel-basierte Datenbank eingetragen, welche auf einem gesicherten Studienserver hinterlegt war. Die Datenbank wurde von der technischen Abteilung der Anästhesiologie entwickelt und eingerichtet. Der Aufnahmetag wurde nur als vollständiger Behandlungstag auf der Intensivstation dokumentiert, wenn der Patient vor 22:00 Uhr auf die Station aufgenommen worden war. Die Daten der zum Studienbeginn bereits intensivstationär behandelten Patienten wurden zusätzlich retrospektiv nachgetragen und die Patienten - sofern notwendig - noch über den 01.10.2007 bis zum Entlassungstag nachverfolgt. Die Daten wurden stets aus den in diesen Intensivstationen für die Krankenversorgung genutzten Programmen der Firma COPRA System GmbH (COPRA PDMS) und MedVision erhoben.

2.4. Erhobene Daten

2.4.1. Demographische Daten, Behandlungsdauer und Mortalität

Basisdaten	Einheit
Alter	In Jahren
Geschlecht	m / w
Hauptdiagnosen-Gruppen	nach ICD-10
Aufnahmetag	als Datum
Entlassungstag aus der ITS	als Datum
Entlassungstag aus dem KH	als Datum
Entlassungsart	nach Hause / in anderes Krankenhaus verlegt, / in nachstationäre Einrichtung verlegt / verstorben

Tabelle 3: Erhobene demographische Basisparameter

(ITS = Intensivstation, KH = Krankenhaus, ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

2.4.2. Simplified Acute Physiology Score

Der Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) ermittelt aus 17 Parametern einen Punktwert zwischen 0 und 163, bildet die Morbidität des Patienten ab, und korreliert mit dem Mortalitätsrisiko [25, 56]. Der Score wird am Aufnahmetag erhoben.

2.4.3. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

In der Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) werden 12 Routineparameter erhoben und zu einem Punktwert zwischen 0 und 71 zusammengefasst ^[57]. Wie auch der SAPS II ist APACHE II zur Vorhersage der Mortalität geeignet ^[58].

2.4.4. Therapeutic Intervention Scoring System

Mittels Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) wird der tägliche Pflege- und Therapieaufwand intensivstationärer Patienten abgebildet. Der Score wurde von Cullen et al. eingeführt und weiter modifiziert ^[59]. Aktuell fließen 28 Items und 6 fakultative Items ein.

2.4.5. Schmerzerfassung per Numerischer Ratingskala

Jeder Patient wurde täglich durch die Pflegekräfte der Intensivstation bezüglich ihrer Schmerzen mittels Numerischer Ratingskala (NRS) befragt, d.h. der Patient gibt die aktuell vorliegenden Schmerzen semiquantitativ auf einer Skala von 0 bis 10 an. Von relevantem, d. h. behandlungsbedürftigen Schmerzen wird ab einem Wert > 3 ausgegangen. Die Skala eignet sich bei serieller Anwendung auch zur Erfolgskontrolle einer analgetischen Therapie ^[60].

2.4.6. Erfassung von Agitation und Sedierungstiefe mittels Richmond Agitation-Sedation Scale

Die Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) wurde von Sessler et al. zur Einschätzung der intensivstationären Sedierung eingeführt ^[61]. Hierbei wird die Reagibilität des Patienten einem Punktwert von +4 bis -5 zugeordnet (s. Tabelle 4). Die iterative Erhebung erlaubt eine valide Einschätzung im Zeitverlauf mit hoher Testgüte ^[62]. Die RASS wurde durch die Pflegekräfte der ITS einmal pro Schicht erhoben und in das Patientenmanagement-Programm COPRA eingetragen.

Punkte	Ausdruck	Beschreibung
+4	Streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche und Katheter, aggressiv
+2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegungen, atmet gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
-1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend durch Stimme (> 10 s)
-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (> 10 s)
-3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen durch Stimme (aber keinen Augenkontakt)
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegung oder Augenöffnen durch körperlichen Reiz
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

Tabelle 4: Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)
(nach ^[63])

2.4.7. Der Delir-Algorithmus

In der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin wurde vor Studienbeginn ein Algorithmus implementiert, der die strukturierte Erfassung von Sedierung / Agitation, Schmerz und Delir sicherstellen soll:

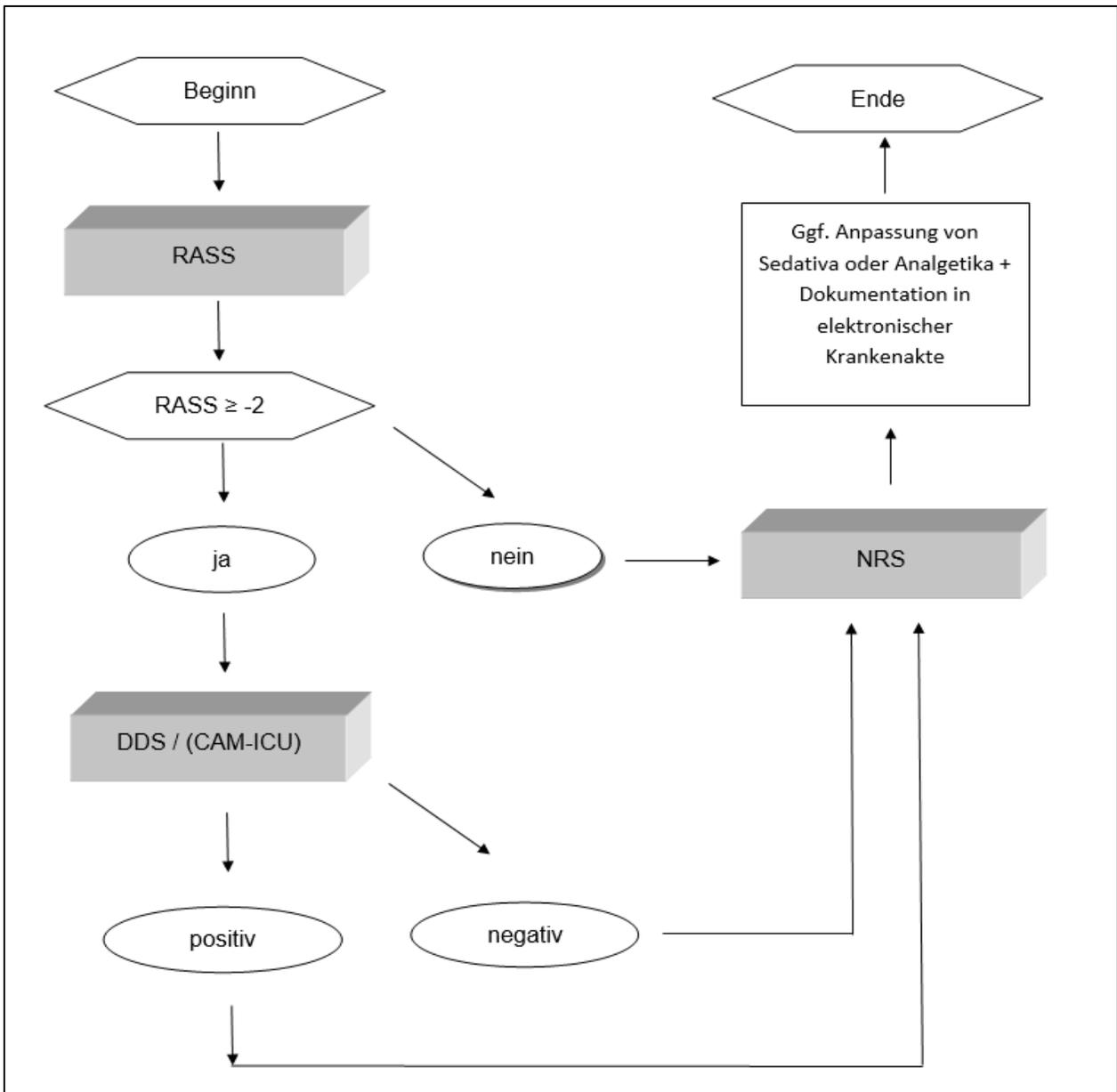


Abbildung 2: Schema des Algorithmus zur Erfassung von Sedierungstiefe, Delir und Schmerz (RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale, NRS = Numerische Ratingskala, DDS = Delirium Detection Score, CAM-ICU = Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)

Im Folgenden wird der Algorithmus erläutert: Der erste Schritt ist die Bestimmung der Sedierungstiefe bzw. des Agitationsgrades mittels RASS. Dies wird durch die Pflegekräfte 1x/Schicht, d. h. 3x/Tag durchgeführt. Beträgt der RASS-Wert < -2 , ist eine Testung auf Delir aufgrund der Vigilanzminderung nicht hinreichend valide. Es wird daher geprüft, ob Schmerzen vorliegen und ggf. Sedativa und Analgetika angepasst. Alle Werte werden dokumentiert und in der elektronischen Krankenakte dokumentiert. Eine nächste Testung ist dann in der nächsten Schicht (alle acht Stunden) vorgesehen.

Beträgt der RASS-Wert ≥ -2 schließt sich das Screening auf Delir mittels eines validierten Tools (DDS oder CAM-ICU) an. Während der DDS bereits in der Klinik für Anästhesiologie etabliert war, wurde die CAM-ICU erst gegen Ende des Studienzeitraums implementiert. Im Anschluss an die Delirmessung wird der Patient bzgl. Schmerzen mittels NRS befragt. Je nach RASS und NRS erfolgt dann eine Anpassung der Sedativa und Analgetika. Alle Werte werden dokumentiert und in die elektronische Krankenakte übernommen. Auch hier ist eine nächste Testung in der nächsten Schicht (alle acht Stunden) vorgesehen.

2.4.8. Der Delirium Detection Score

Der Delirium Detection Score (DDS) ist ein validiertes Delirmessinstrument für intensivmedizinische Patienten. Hierbei werden 1x/Schicht definierte Items durch geschultes Personal (Ärzte oder Pflege) semiquantitativ bewertet (s. Tabelle 5). In der Originalpublikation wurde ein Cut-off von $>$ sieben als Summe der Item-Punkte für ein positives Screening-Ergebnis definiert ^[21]. Ein subsyndromales Delir wurde definiert als DDS zwischen zwei und sieben Punkten.

Item	Punktwert
Orientierung	0: zu Zeit, Ort und Person sicher orientiert, Konzentration intakt 1: unsicher zu Zeit und / oder Ort orientiert, Konzentration gestört 3: nicht orientiert zu Zeit und / oder Ort, Konzentration gestört 7: nicht orientiert zu Zeit und Ort und Person
Halluzination	0: Keine 1: Milde passagere Halluzinationen 3: Permanente milde bis moderate Halluzinationen 7: Permanente schwere Halluzinationen
Agitation	0: Normale Aktivität 1: Leicht erhöhte Aktivität 3: Moderate Unruhezustände 7: Schwere Unruhezustände
Angst	0: Keine Angst im Ruhezustand 1: Leichte Angst 3: Moderate passagere Angst 7: Akute Panikattacken
Paroxysmales Schwitzen	0: Kein Schwitzen 1: Kaum merklich, lediglich Handflächen betroffen 3: Schweißperlen auf der Stirn 7: Starkes Schwitzen

Tabelle 5: Delirium Detection Score (DDS)

(modifiziert nach²¹)

2.4.9. Die Confusion Assessment Method for the Intensiv Care Unit (CAM-ICU)

Die Durchführung der CAM-ICU erfolgt 1x/Schicht am Bett des Patienten durch geschultes Personal. Die CAM-ICU gliedert sich in eine Abfolge von bis zu vier Items. Bevor mit den eigentlichen diagnostischen Items begonnen wird, muss geklärt werden, ob eine hinreichende Vigilanz gegeben ist. Hierzu wurde klinikintern ein RASS-Wert von mindestens -2 gefordert. Ist dieses Kriterium erfüllt, wird das erste Item geprüft. Hierbei wird per Fremdbeurteilung eingeschätzt, ob akute psychische Veränderungen vorliegen oder ob sich das Verhalten des Patienten im Tagesverlauf ändert. Ist dieses Kriterium nicht erfüllt, wird das Screening abgebrochen und ein Delir liegt nicht vor. Sind diese Kriterien hingegen erfüllt wird in einem nächsten Schritt der Patient gebeten bei jedem "A" die Hand des Untersuchers zu drücken, wenn dieser das Wort ANANASBAUM buchstabiert. Bei weniger als drei Fehlern wird das Screening ebenfalls abgebrochen und das Screening bzgl. Delir gilt damit ebenfalls als negativ. Unterlaufen dem Patienten jedoch mindestens drei Fehler wird der aktuelle RASS getestet. Beträgt dieser nicht 0 ist das Screening positiv und wird beendet. Beträgt der aktuelle RASS jedoch 0 wird auf etwaiges unorganisiertes Denken mit insgesamt vier weiteren Fragen und einer Aufgabe geprüft. Diese Fragen, beispielsweise "Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?", und die Aufgabe sind nachfolgender Abbildung zu entnehmen. Ergeben sich hierbei mindestens zwei Fehler ist das Screening positiv und wird beendet. Andernfalls gilt das Screening als negativ und wird ebenfalls beendet.

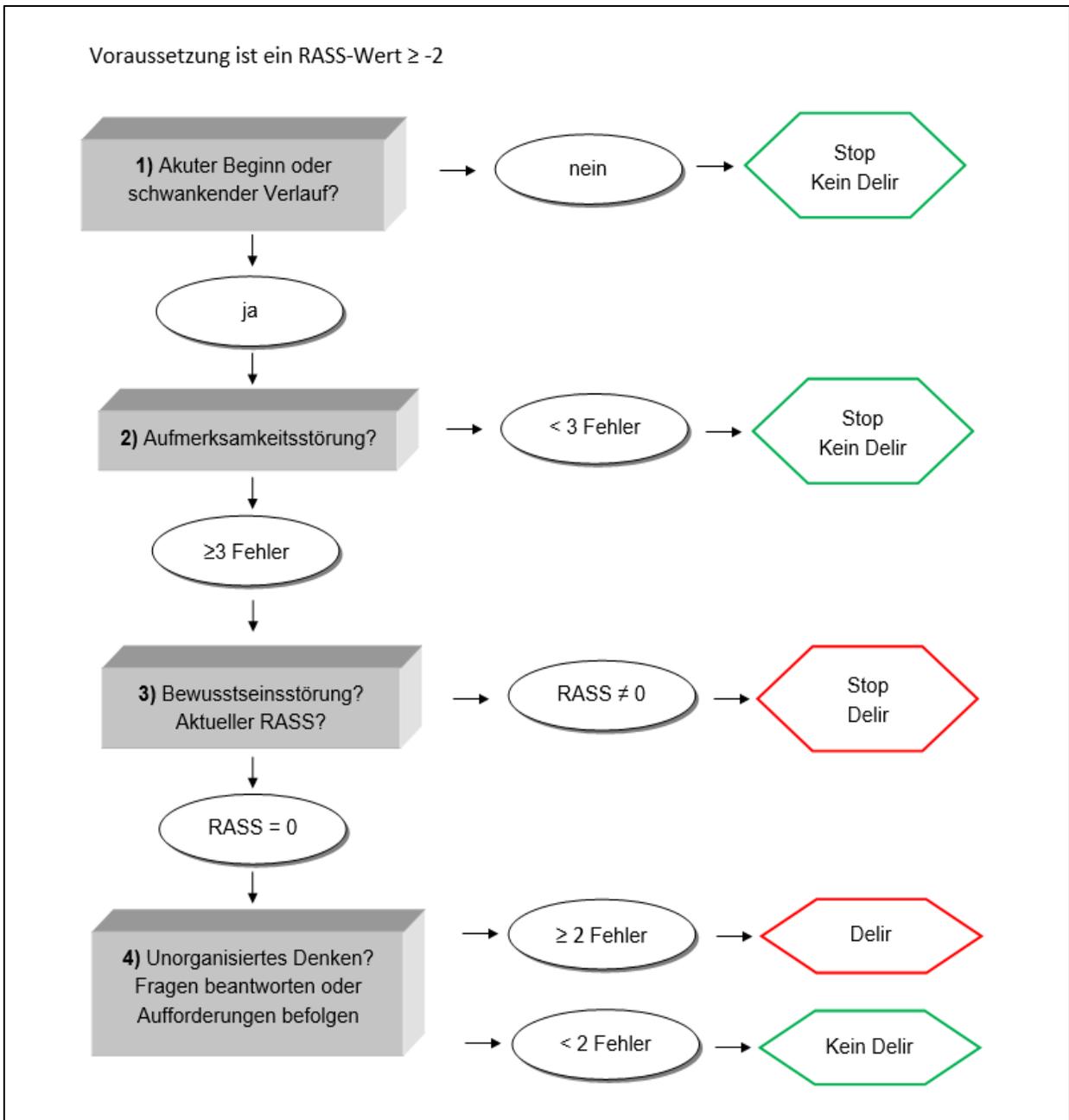


Abbildung 3: Die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) (nach ^[64], adaptierte Darstellung der deutschen Kurzversion nach ^[65]. RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale)

2.4.10. Dokumentation der pharmakologischen Therapie

Erhielt ein Patient Haloperidol und / oder Lorazepam wurde die Dosis in mg aus dem medizinischen Dokumentationssystem COPRA in die Studiendatenbank übertragen. Wurde ein Medikament mehrfach pro Tag appliziert, wurden diese Einzeldosen kumulativ als eine Tagesdosis zusammengefasst.

2.5. Bildung der Subgruppen

Zur statistischen Analyse wurden zwei Subgruppen gebildet. In Anbetracht des erst kurz vor Studienbeginn implementierten oben dargestellten Algorithmus zur Erfassung von Sedierungstiefe, Delir und Schmerz wurde eine Durchführung an jedem Patienten dreimal täglich an jedem ITS-Tag als unwahrscheinlich erachtet. Daher wurden Patienten, die wenigstens eine Delirmessung pro Tag erhielten, zur Subgruppe "tägliche Delirmessung" zusammengefasst. Eine tägliche Delirmessung entspricht somit einem Quotienten von Tagen mit Delirmessung pro ITS-Tage von eins. Der Subgruppe mit täglicher Delirmessung wurden Patienten gegenübergestellt, die die Delirmessung nicht an jedem Tag erhielten. Diese Subgruppe wurde dementsprechend als "ohne tägliche Delirmessung" definiert. Die Adhärenz zur Delirmessung entspricht in der Subgruppen ohne tägliche Delirmessung einem Quotienten von $< \text{eins}$.

2.6. Statistische Auswertung

Die im Folgenden beschriebenen statistischen Vorgehensweisen sind Teil sekundärer Analysen, da die Datensatzauswertung der o. g. Hauptstudie als primäre Analyse angesehen wird. Alle p-Werte sind somit lediglich im Rahmen der sekundären Untersuchung zu interpretieren, ohne dass Rückschlüsse auf die Ergebnisse der primären Analyse gezogen werden sollten.

Zur statistischen Auswertung wurde STATA 15.1 verwendet. Die statistische Auswertung umfasste einerseits deskriptive Statistiken zur Charakterisierung der Kohorte, zum Heilverlauf, zur Häufigkeit des eingesetzten Screenings sowie zur Häufigkeit der Haloperidol- und Lorazepam-Therapie. Die Ergebnisse stetiger Merkmale wurden als Mediane mit Interquartilsabständen dargestellt, kategoriale und dichotome Merkmale als absolute und relative Häufigkeiten. Zum Vergleich der Subgruppen wurden univariate Analysen angewandt. Zum Vergleich diskreter Variablen in zwei Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher und für kontinuierliche Variablen der nicht parametrische Wilcoxon-Mann-Whitney-Test genutzt. Zum Vergleich der Häufigkeit der Hauptdiagnosegruppen zwischen den Subgruppen wurde der Chi^2 -Test verwendet.

Zur Testung einer Assoziation der Adhärenz zur Delirmessung auf die ITS-Behandlungsdauer und bei angenommenen nicht normal verteilten Merkmalen wurde

eine robuste Regressionsanalyse durchgeführt. Vorteile einer robusten Regressionsanalyse sind die Durchführbarkeit auch bei nicht linearem Zusammenhang von unabhängiger und abhängiger Variable, bzw. der Widerstandsfähigkeit gegenüber Ausreißern. Die Adhärenz zur Delirmessung wurde als die unabhängige und die ITS-Behandlungsdauer als die abhängige Variable definiert. Als Kovariablen wurden Alter, Geschlecht, Delirium, SAPS bei Aufnahme, RASS im Median, NRS sowie die Dosis von Haloperidol und Lorazepam jeweils in mg/Tag hinzugenommen. Um die statistische Modellierung zu überprüfen und eine Multikollinearität auszuschließen wurde der Varianzinflationsfaktor berechnet. Als Multikollinearität wird bezeichnet, wenn in einer Regressionsanalyse mehrere Prädiktoren stark miteinander korrelieren und somit ein erklärendes Modell erschweren bis unmöglich machen. Ein Varianzinflationsfaktor > fünf deutet auf eine Multikollinearität hin, bei Werten > zehn ist eine Regression nicht mehr hinreichend aussagekräftig. In der robusten Regression wurden die 95 %-Konfidenzintervalle mit korrespondierenden p-Werten für jede Variable errechnet. In allen Analysen wurden p-Werte von < 0,05 als signifikant angenommen.

In beratender Funktion überprüften Herr Dr. rer. hum. biol. Jochen Kruppa und Herrn Dr. rer. nat. Maximilian Wechsung aus dem Biometrischen Institut der Charité Universitätsmedizin Berlin die statistischen Berechnungen für die vorliegende Arbeit.

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Kohorte

In der zitierten Observationsstudie konnten von 355 Patienten im Studienzeitraum 185 Patienten eingeschlossen werden ^[55]. Von diesen 185 Patienten waren 98 nicht intubiert. Nur die Daten der nicht intubierten Patienten wurden in der hier vorgelegten Dissertation analysiert.

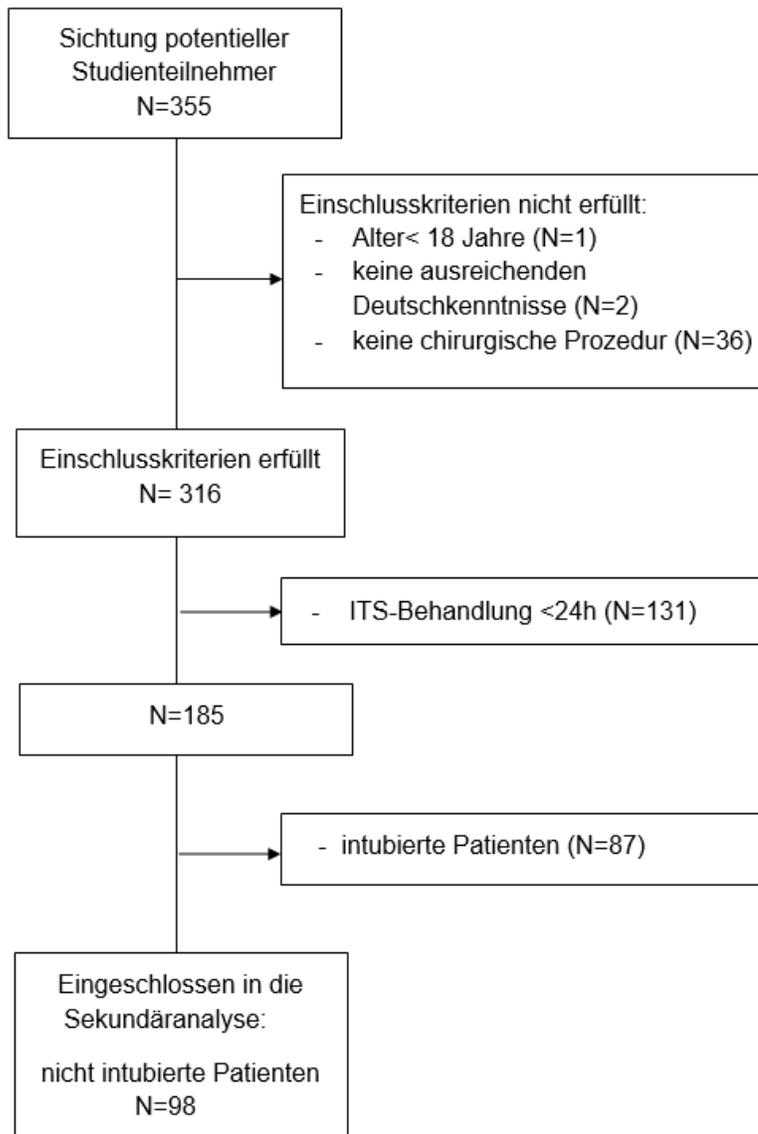


Abbildung 4: Einschlussbaum (ITS = Intensivstation)

3.2. Subgruppenbildung: Adhärenz und Durchführung des Delir-Screenings

Von den 98 in die Datenanalyse eingeschlossenen Patienten erhielten 95 mindestens einmalig eine Delirmessung (Adhärenz > 0). Drei der 98 Patienten erhielten zu keiner Zeit eine Delirmessung (Adhärenz = 0). Bei 39 der 98 Patienten erfolgte die Messung an jedem intensivstationären Tag (Adhärenz = 1,0); diese Patienten bildeten die Subgruppe "tägliche Delirmessung". Die übrigen 59 Patienten bildeten die Subgruppe "nicht tägliche Delirmessung" (s. Abbildung 5). Im Median erfolgte die Delirmessung an 80 % der ITS-Tage. Die Delirmessung wurde zum überwiegenden Teil mittels DDS durchgeführt. Die CAM-ICU kam nur bei 6 der 98 Patienten zur Anwendung.

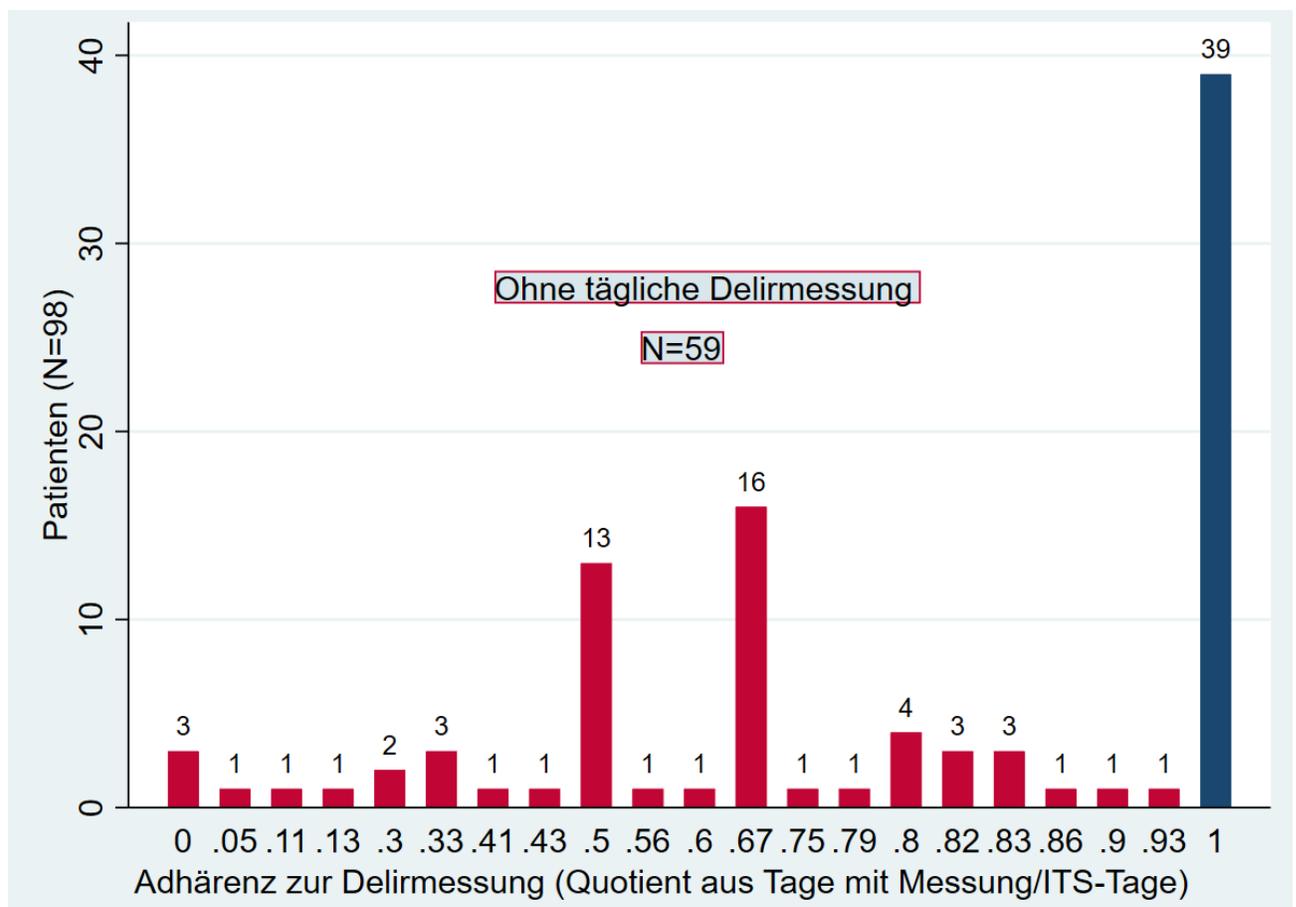


Abbildung 5: Histogramm der Adhärenz zur Delirmessung
(Tägliche Delirmessung ist als Adhärenz = 1,0 definiert. Ohne tägliche Delirmessung ist als Adhärenz zur Messung < 1 definiert.)

3.3. Demographische Daten

Von den 98 Patienten waren 42 (42,9 %) männlichen Geschlechts. Das mediane Alter betrug 66 Jahre. Maligne Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts waren mit 44 % die häufigste Hauptdiagnose der Kohorte. Die Basischarakteristika und die ITS-Scores SAPS II und APACHE II bei Aufnahme unterschieden sich nicht signifikant. Der ITS-Score TISS-28 wurde bei Patienten mit täglicher Delirmessung im Median um einen Punktwert höher eingestuft ($p = 0,02$, s. Tabelle 6):

Variable	Alle Patienten (N=98)	Ohne tägliche Delirmessung (N=59)	Tägliche Delirmessung (N=39)	p-Wert
Alter, Jahre	66 (50-75)*	66 (44-76)*	66 (51-73)*	0,93
Männliches Geschlecht, N	42	26	16	0,84
Hauptdiagnose-Gruppen, N				
Maligne gastrointestinale Erkrankungen	43	23	20	0,81
Trauma (außer ZNS)	20	15	5	
Nicht-maligne gastrointestinale Erkrankung	12	6	6	
Andere	9	6	3	
ZNS-Erkrankung	5	3	2	
Angiologische Erkrankung außerhalb des ZNS	4	3	1	
Benigne Tumorerkrankung	2	1	1	
Infektionserkrankung außerhalb des ZNS	2	1	1	
Psychiatrische Erkrankung	1	1	0	
Intensivstationäre Scores bei Aufnahme				
SAPS II	31 (25-39)*	31 (26-36)*	30 (22-41)*	0,99
APACHE II	15 (11-20)*	15 (11-19)*	15 (12-20)*	0,78
TISS-28	28 (25-32) *	28 (23-30)*	29 (25-34)*	0,02

Tabelle 6: Basisdaten und intensivstationäre Scores der gesamten Kohorte und der Subgruppen

(* dargestellt ist der Median mit 25ster und 75ster Perzentile. Die p-Werte wurden für diskrete Merkmale mittels Mann–Whitney-Test, für kontinuierliche Merkmale mittels exaktem Fisher-Test und die Verteilung der Hauptdiagnosegruppe mittels χ^2 -Test ermittelt. p-Werte von $<0,05$ wurden als signifikant angenommen und fett markiert.)

3.4. Heilverlauf der Kohorte

Die mediane ITS-Behandlungsdauer betrug in der gesamten Kohorte drei Tage. Patienten mit täglicher Delirmessung wurden im Median zwei Tage, Patienten ohne tägliche Delirmessung vier Tage intensivstationär behandelt ($p < 0,001$). Die Krankenhausbehandlungsdauer war im Median mit 22 Tagen in der Subgruppe der Patienten mit täglicher Delirmessung um einen Tag höher als in der Subgruppe ohne tägliche Delirmessung (21 Tage, $p = 0,29$). Dieser Gruppenunterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Es verstarben zwei Patienten der gesamten Kohorte während der Krankenhausbehandlung. Diese zwei Patienten gehörten der Subgruppe ohne tägliche Delirmessung an ($p = 0,52$, s. Tabelle 7).

Variable	Alle Patienten (N=98)	Ohne tägliche Delirmessung (N=59)	Tägliche Delirmessung (N=39)	p-Wert
ITS-Behandlungsdauer, Tage	3 (2-6)*	4 (2-10)*	2 (2-4)*	< 0,001
Krankenhausbehandlungsdauer, Tage	21 (14-31)*	22 (14-36)*	21 (15-27)*	0,29
Entlassung nach Hause, N	63	35	28	0,28
Verlegung in anderes Krankenhaus, N	21	14	7	0,62
Verlegung in nachstationäre Einrichtung, N	12	8	4	0,76
Verstorben während der Krankenhausbehandlung, N	2	2	0	0,52

Tabelle 7: Behandlungsdauern und Entlassungsarten der gesamten Kohorte sowie der Subgruppen. (* dargestellt ist der Median mit 25ster bis 75ster Perzentile. Die p-Werte im Subgruppenvergleich wurden für diskrete Merkmale mittels Mann–Whitney-Test und für kontinuierliche Merkmale mittels exaktem Fisher-Test ermittelt. p-Werte von $< 0,05$ wurden als signifikant angenommen und fett markiert. ITS = Intensivstation.)

3.5. Sedierung/Agitations-, Schmerzprävalenz

Sedierung und Agitation gemessen mittels RASS waren in der untersuchten Kohorte ohne Unterschied in den Subgruppen im Median 0. Tiefe Sedierung wurde nur bei insgesamt sechs Patienten beobachtet; auch hier fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

Die mediane Schmerzintensität gemessen mittels NRS lag im Median bei beiden Subgruppen bei eins und somit im unteren Skalenbereich. Relevanter Schmerz wurde bei insgesamt 48 Patienten beobachtet, auch diesbezüglich fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied (s. Tabelle 8).

Variable	Alle Patienten (N=98)	Ohne tägliche Delirmessung (N=59)	Tägliche Delirmessung (N=39)	p-Wert
Richmond Agitation-Sedation Scale	0 (0-0)*	0 (-1-0)*	0 (0-0)*	0,14
Patienten mit tiefer Sedierung, N	6	4	2	1,0
Numerische Ratingskala	1 (1-2)*	1 (0-3)*	1 (1-2)*	0,79
Patienten mit relevantem Schmerz, N	48	30	18	0,68

Tabelle 8: RASS und NRS-Werte der gesamten Kohorte sowie der Subgruppen (dargestellt ist der Median mit 25ster bis 75ster Perzentile Die p-Werte im Subgruppenvergleich wurden für diskrete Merkmale mittels Mann-Whitney-Test und für kontinuierliche Merkmale mittels exaktem Fisher-Test ermittelt. p-Werte von < 0,05 wurden als signifikant angenommen. Als tiefe Sedierung wurde ein RASS-Wert von mindestens einmalig ≤ -3 definiert. Als relevanter Schmerz wird ein mindestens einmaliger NRS-Wert > 3 definiert.*

3.6. Prävalenz des Delirs und des subsyndromalen Delirs in der untersuchten Kohorte und den Subgruppen

Die Delirmessung war bei 37 der 98 Patienten (38 %) mindestens einmalig positiv. In der Subgruppe ohne tägliche Delirmessung wurde bei 23 von 59 (39 %) und in der Subgruppe mit täglicher Delirmessung bei 14 von 39 (36 %) ein Delir detektiert ($p = 0,83$, s. Abbildung 6).

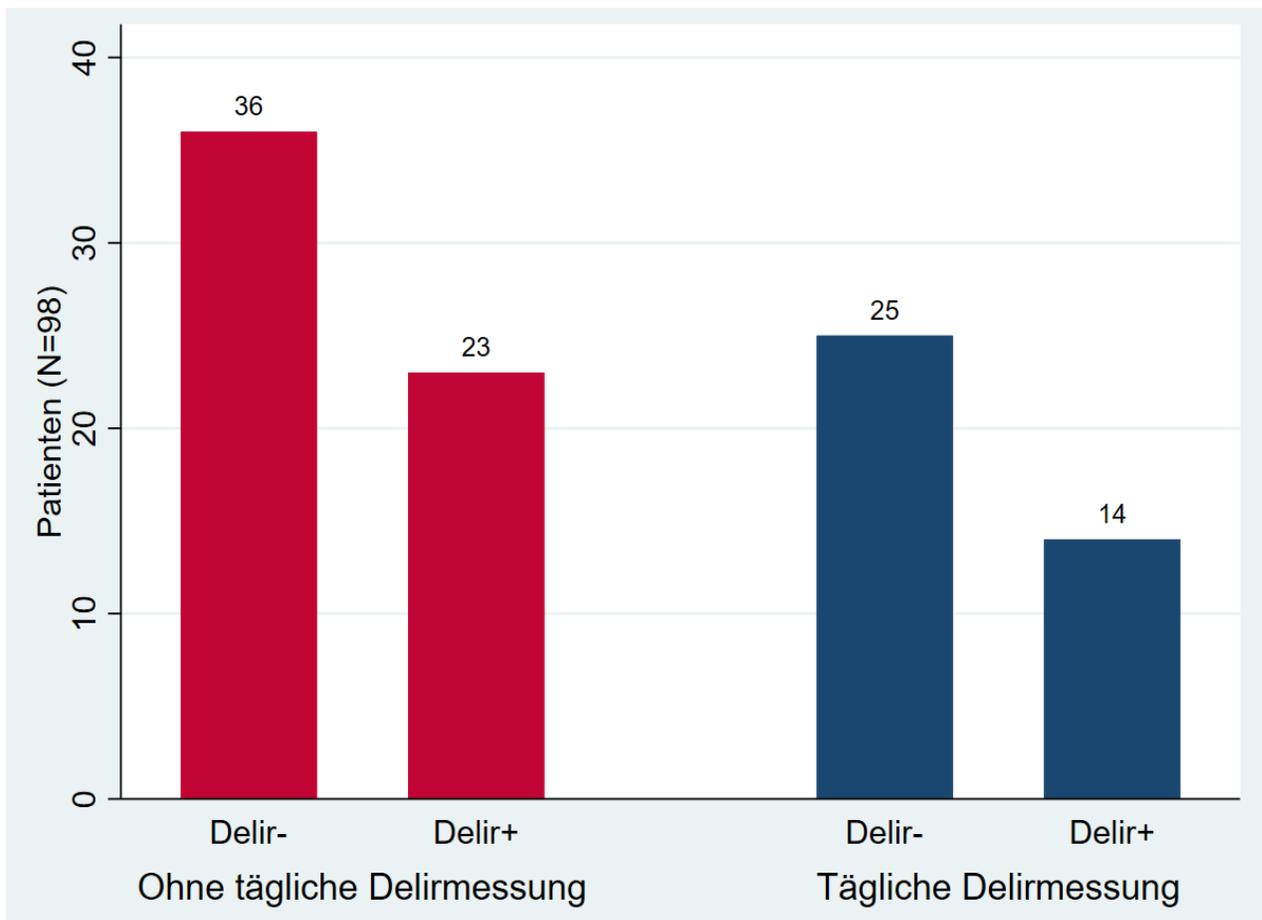


Abbildung 6: Häufigkeit von Patienten mit positivem Delir-Screening in den Subgruppen

Ein subsyndromales Delir, definiert als DDS zwischen zwei und sieben Punkten, wurde bei 60 der 98 Patienten (61 %) festgestellt. Alle 37 Patienten mit positiver Delirmessung erfüllten zumindest zeitweise die Kriterien des subsyndromalen Delirs. In der Gruppe der Patienten ohne tägliche Delirmessung wurde bei 38 von 59 (64 %) und in der Gruppe mit täglicher Delirmessung bei 22 von 39 (56 %) ein subsyndromales Delir detektiert ($p = 0,64$).

3.7. Analyse der Verordnung von Haloperidol bei deliranten Patienten in Abhängigkeit der Delir-Messung

33 von 98 Patienten wurden mittels Haloperidol behandelt. Von den 37 Patienten mit Delir erhielten 26 mindestens einmalig Haloperidol. Insgesamt sieben Patienten der gesamten Kohorte erhielten Haloperidol, obwohl zu keiner Zeit ein Delir detektiert wurde. Von diesen erfüllten allerdings vier Patienten die Kriterien des subsyndromalen Delirs. Somit erhielten

in der gesamten Kohorte drei Patienten Haloperidol, obwohl weder ein Delir noch ein subsyndromales Delir detektiert wurde. Die individuelle kumulative Dosis variierte zwischen 0 mg und 225 mg. Die pro Tag applizierte Dosis von Haloperidol variierte zwischen 0 und 20,45 mg/Tag (s. Tabelle 9 und Abbildung 7).

Haloperidol wurden bei 18 von 23 (78 %) deliranten Patienten ohne und bei 14 der 39 (57 %) deliranten Patienten mit täglicher Delirmessung eingesetzt ($p = 0,18$). In der Subgruppe ohne tägliche Delirmessung erhielten die deliranten Patienten im Median mit 4,5 mg die mehr als dreifache kumulative Haloperidol-Dosis gegenüber der Subgruppe der täglich gescreenten, wo diese nur 1,3 mg betrug ($p = 0,04$). Die Tagesdosis betrug in der Subgruppe ohne tägliche Delirmessung 0,75 mg und war somit beinahe doppelt so hoch wie in der Subgruppe mit täglicher Delirmessung (0,40 mg/Tag, $p = 0,25$).

Variable	Delir+ (N=37)	Delir+ und ohne tägliche Delirmessung (N=23)	Delir+ und tägliche Delirmessung (N=14)	p-Wert
Haloperidol-Therapie, N	26	18	8	0,18
Haloperidol, mg kumulativ	3 (0-12)*	4,5 (0,5-19,5)*	1,3 (0-4)*	0,04
Haloperidol, mg/Tag	0,75 (0-2,3)*	0,75 (0,7-2,5)*	0,4 (0-2)*	0,25

Tabelle 9: Therapie mittels Haloperidol aller Patienten mit positivem Delir-Screening sowie im Vergleich der Subgruppen

(* dargestellt ist der Median mit 25ster bis 75ster Perzentile. Die p-Werte im Subgruppenvergleich wurden für diskrete Merkmale mittels Mann-Whitney-Test und für kontinuierliche Merkmale mittels exaktem Fisher-Test ermittelt. p-Werte von $< 0,05$ wurden als signifikant angenommen und fett markiert.)

3.8. Analyse der Verordnung von Lorazepam in Abhängigkeit der Delir-Messung

Bei 35 der 98 Patienten wurde mindestens einmalig Lorazepam verabreicht. Betrachtet man die 37 Patienten mit positiver Delirmessung, so erhielten hiervon 21 Patienten Lorazepam. Die applizierte Tagesdosis variierte zwischen 0 und 4,5 mg/Tag. Lorazepam erhielten 14 von 23 (61 %) deliranten Patienten ohne und sieben von 14 (50 %) deliranten Patienten mit täglicher Delirmessung ($p = 0,73$). Die Tagesdosis (0,1 mg vs. 0 mg, $p = 0,83$) und die kumulative Dosis (0,7 mg vs. 0,3 mg, $p = 0,59$) von Lorazepam bei Patienten mit und ohne täglicher Delirmessung ergaben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (s. Tabelle 10 und Abbildung 7).

Variable	Delir+ (N=37)	Delir+ und ohne tägliche Delirmessung (N=23)	Delir+ und tägliche Delirmessung (N=14)	p-Wert
Lorazepam-Therapie, N	21	14	7	0,73
Lorazepam, mg kumulativ	0,6 (0-2,0) *	0,7 (0-2,0) *	0,3 (0-3,0) *	0,59
Lorazepam, mg/Tag	0,1 (0-0,4)*	0,1 (0-0,29)*	0 (0-0,4)*	0,83

Tabelle 10: Therapie mit Lorazepam aller Patienten mit positivem Delir-Screening sowie im Vergleich der Subgruppen

(* dargestellt ist der Median mit 25ster bis 75ster Perzentile. Die p-Werte im Subgruppenvergleich wurden für kontinuierliche Merkmale mittels Mann–Whitney-Test und für diskrete Merkmale mittels exaktem Fisher-Test ermittelt, p-Werte von $< 0,05$ wurden als signifikant angenommen.)

Insgesamt erhielten von den 37 Patienten mit positiver Delirmessung 30 Patienten (81 %) eine Therapie entweder mit Haloperidol und / oder Lorazepam, d. h. sieben von 37 Patienten (19 %) erhielten keines dieser Medikamente.

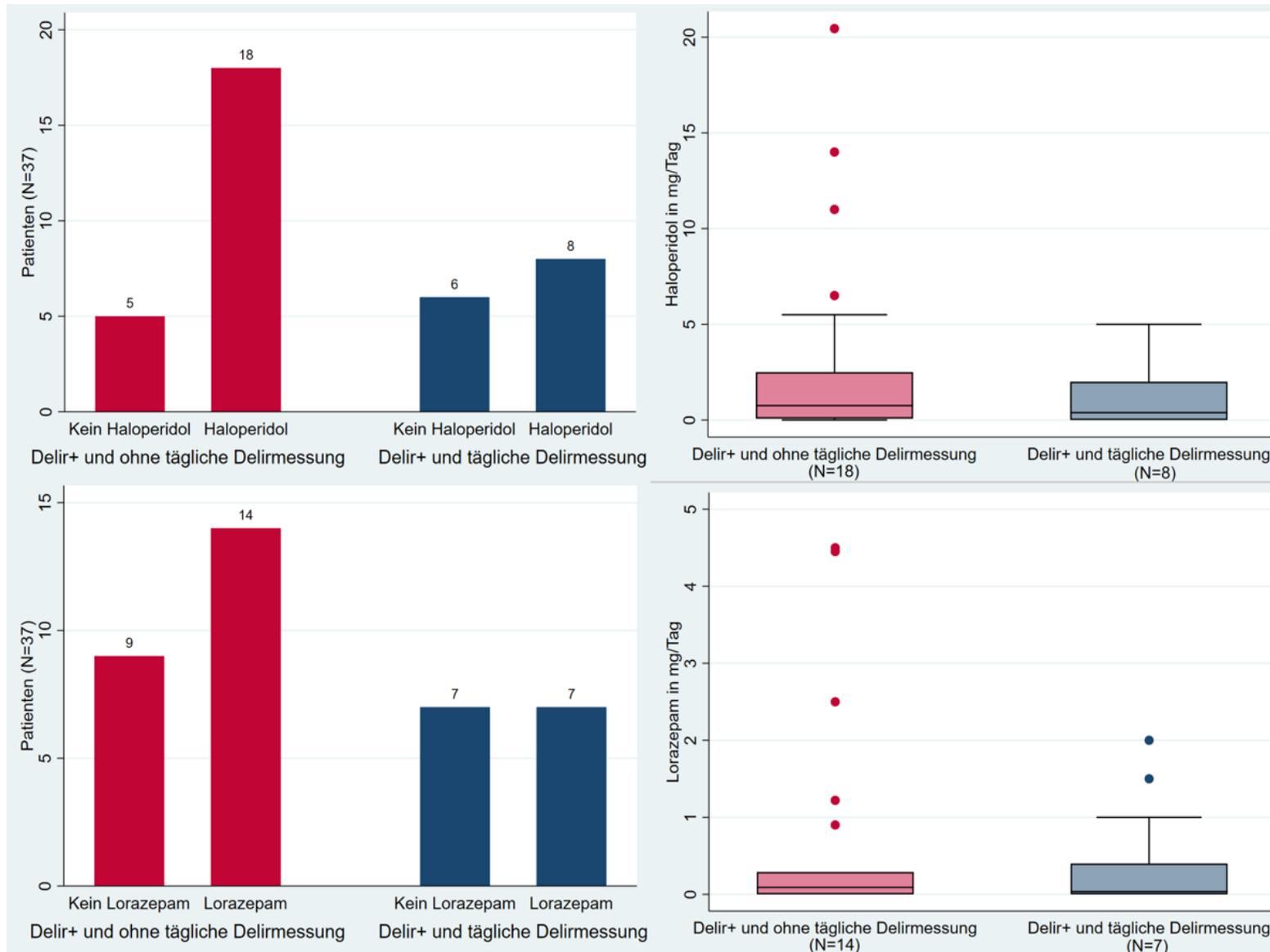


Abbildung 7: Pharmakotherapie der Patienten mit positiver Delirmessung mittels Haloperidol und Lorazepam im Vergleich der Subgruppen (Links: Balkendiagramme zur Darstellung der Häufigkeit einer mindestens einmaligen Haloperidol- bzw. Lorazepam-Therapie. Rechts: Boxplots der Tagesdosis von Haloperidol bzw. Lorazepam in mg/Tag)

3.9. Einfluss der Delir-Messung als unabhängige Variable auf den Heilverlauf

Zur Testung einer Assoziation der Delirmessung auf die ITS-Behandlungsdauer wurde eine robuste Regressionsanalyse durchgeführt, wobei die Adhärenz zur Delirmessung als die abhängige und die ITS-Behandlungsdauer als die unabhängige Variable definiert wurde (s. Material und Methodik). Um die Aussagekraft des Modells zu überprüfen, wurde zunächst der Varianzinflationsfaktor ermittelt. Werte des Varianzinflationsfaktors > fünf, welche auf eine Multikollinearität hinweisen, fanden sich nicht. Der durchschnittliche Varianzinflationsfaktor betrug 1,42 (s. Tabelle 11).

Variable	Varianzinflationsfaktor
Alter, Jahre	2.05
Männliches Geschlecht	0,32
Delirium, ja / nein	1.29
SAPS II	1.66
Adhärenz zur Delirmessung	0,69
RASS	1.26
NRS	1.29
Haloperidol, mg/Tag	1.49
Lorazepam, mg/Tag	1.41
Durchschnittswert	1.42

Tabelle 11: Testung des Varianzinflationsfaktors
(SAPS II = Simplified Acute Physiology Score, RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale, NRS = Numerische Ratingskala)

Als Hauptergebnis der robusten Regressionsanalyse zeigte sich die Adhärenz zur Delirmessung nicht signifikant mit der ITS-Behandlungsdauer assoziiert ($p = 0,69$). Statistisch signifikante Assoziationen bestanden zu einem positiven Ergebnis der Delirmessung ($p < 0,001$) und zur Tagesdosis von Haloperidol ($p < 0,001$, s. Tabelle 12).

Variable	p-Wert	95% Konfidenzintervall
Alter, Jahre	0,77	-0,28 – 0,21
Männliches Geschlecht	0,32	-0,95 – 0,31
Delir, ja / nein	< 0,001	0,97 – 2,33
SAPS II	0,35	-0,46 – 0,16
Adhärenz zum Screening	0,69	-1,4 – 0,90
RASS	0,68	-0,79 – 0,52
NRS	0,96	-0,27 – 2,28
Haloperidol, mg/Tag	< 0,001	0,22 – 0,46
Lorazepam, mg/Tag	0,223	-0,74 – 0,18

Tabelle 12: Robuste Regressionsanalyse zur intensivstationären Behandlungsdauer (p-Werte von < 0,05 wurden als signifikant angenommen und fett markiert. SAPS II = Simplified Acute Physiology Score, RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale, NRS = Numerische Ratingskala)

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung und Diskussion der Hauptergebnisse

Die täglichen Dosen von Haloperidol (0,4 mg vs. 0,75 mg, $p = 0,25$) und Lorazepam (0 mg vs. 0,1 mg, $p = 0,83$) blieben in dieser Sekundäranalyse zwischen deliranten Patienten mit und ohne täglicher Delirmessung ohne signifikanten Unterschied. Ebenfalls ohne signifikanten Unterschied war die Anzahl deliranter Patienten mit Haloperidol-Therapie (acht von 14 bzw. 57 % vs. 18 von 23 bzw. 78 %, $p = 0,18$) und Lorazepam-Therapie (sieben von 14 bzw. 50 % vs. 14 von 23 bzw. 61 %, $p = 0,73$). Nur die kumulativen Dosen von Haloperidol waren unter täglicher Delirmessung signifikant geringer (1,3 mg vs. 4,5 mg, $p = 0,04$), diejenigen von Lorazepam nicht (0,3 mg vs. 0,7 mg, $p = 0,59$). Signifikant kürzer war die mediane intensivstationäre Behandlungsdauer der gesamten Subgruppe unter täglicher Delirmessung (zwei vs. vier Tage, $p < 0,001$). Eine Assoziation der Delirmessung zur intensivstationären Behandlungsdauer fand sich in der robusten Regressionsanalyse nicht ($p = 0,69$).

Als Hypothese in dieser Sekundäranalyse wurde formuliert, dass bei deliranten Patienten eine vermehrte Therapie mit Haloperidol und Lorazepam unter täglicher Delirmessung zu beobachten sei. Hierfür war der Gedanke leitend, dass erst eine tägliche Delirmessung den Bedarf an symptomorientierter Therapie im Delir hinreichend erfasst. Dies könnte sich in einer höheren Anzahl an Patienten mit pharmakologischer Therapie und auch höheren Medikamentendosen widerspiegeln. Im Trend wurden als Ergebnis dieser Dissertation allerdings weniger delirante Patienten mit Haloperidol und Lorazepam unter täglicher Delirmessung behandelt als ohne tägliche Delirmessung. Gleiches gilt auch für die Tagesdosen von Haloperidol und Lorazepam, die ebenfalls im Trend unter täglicher Delirmessung geringer waren als ohne tägliche Delirmessung. Signifikant niedriger waren die kumulativen Dosen von Haloperidol unter täglicher Delirmessung. Insofern liegt im Sinne der formulierten Hypothese ein negatives Ergebnis vor.

Als limitierender Faktor kann die geringe Gruppengröße von insgesamt 37 deliranten Patienten bei insgesamt 98 eingeschlossenen Patienten angenommen werden. Da es sich um eine Sekundäranalyse aus einer Observationsstudie handelt, wurde keine

Poweranalyse zur Abschätzung der - für einen signifikanten Gruppenunterschied notwendigen - Kohortengröße durchgeführt.

Eine fehlende Signifikanz im Unterschied der Tagesdosen von Haloperidol und Lorazepam sowie der Patienten mit dieser Pharmakotherapie mit und ohne täglicher Delirmessung kann den Schluss nahelegen, dass eine tägliche Delirmessung keinen relevanten Einfluss auf die pharmakologische Therapie mit Haloperidol und Lorazepam hat. Der Vergleich mit der Literatur ist durch die geringe Anzahl publizierter Studien zu dieser Fragestellung erschwert. Einzig van den Boogaard untersuchte bislang als primären Endpunkt den Einfluss der Implementierung einer Delirmessung in die intensivstationäre klinische Routine auf die Gabe von Haloperidol ^[54]. Der Vergleich der Daten aus der vorgelegten Dissertation mit der zitierten Studie ist jedoch nicht uneingeschränkt möglich. Einerseits wurde dort eine Interventionsstudie über drei Jahre mit 1742 Patienten durchgeführt. Andererseits lagen keine validen Daten zur Anzahl deliranter Patienten vor der Implementierung vor und daher wurde die bis dahin dokumentierte Therapie mit Haloperidol als Surrogatmarker für delirante Patienten vor Implementierung verwendet. Nach der Implementierung der Delirmessung stieg der Anteil an Patienten mit Haloperidol-Therapie von 10 % auf 23 % ($p < 0,001$) an. Daher wurde gefolgert, dass durch die Implementierung der Delirmessung auch mehr delirante Patienten erkannt und diese dann auch mit Haloperidol behandelt wurden. Diese Folgerung ist in dem von van den Boogaard beschriebenen Setting auch nachvollziehbar, da dort gemäß hausinterner Behandlungsregel ausnahmslos alle Patienten mit positiver Delirmessung mit Haloperidol therapiert wurden ^[54]. Dies ist jedoch kritisch zu bewerten, da somit keine individuelle Nutzen-Risiko-Evaluation bzw. keine symptomorientierte Haloperidol-Therapie durchgeführt wurde. Ein Vergleich dieser Daten mit den hier vorgelegten Ergebnissen ist entsprechend nicht möglich, da in dieser Dissertation ausschließlich per Delirmessung erkannte delirante Patienten mit und ohne täglicher Delirmessung verglichen wurden. Auch die ITS-Behandlungszeiten waren in der zitierten Studie mit 1,3 Tagen vor und 1,0 Tage nach Implementierung um ca. 2/3 niedriger als die der Kohorte der vorgelegten Dissertation ^[54].

Während die Anzahl an Patienten mit Haloperidol-Therapie bei der zitierten Studie von van den Boogaard nach Implementierung zunahm, sanken die kumulativen Dosen von

Haloperidol in der Behandlung deliranter Patienten (von 18 mg auf 6 mg, $p = 0,01$). Bezüglich der geringeren Haloperidol-Dosierungen nach Implementierung der Delirmessung diskutiert van den Boogaard u. a., dass durch die regelmäßige Delirmessung eine Rekonvaleszenz vom Delir auch schneller erkannt und somit Haloperidol früher als vor der Implementierung abgesetzt wurde ^[54]. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass hiermit eine prolongierte und nicht am Bedarf ausgerichtete Haloperidol-Therapie vor der Implementierung der Delirmessung unterstellt wird. Hierfür sprechen die hohen medianen kumulativen Haloperidol-Dosen von 18 mg. In der in dieser Dissertation präsentierten Kohorte betragen die kumulativen Haloperidol-Dosen ohne tägliche Delirmessung 4,5 mg und mit täglicher Delirmessung 1,3 mg.

Wenngleich die täglichen Dosen von Haloperidol und Lorazepam keinen signifikanten Unterschied zwischen den in dieser Dissertation präsentierten Subgruppen zeigten, war immerhin ein Trend hin zu geringeren Tagesdosen deliranter Patienten unter täglicher Delirmessung auffällig. Somit stehen diese Daten - trotz aller methodischer Unterschiede im Studiendesign - zumindest teilweise im Einklang mit der Studie von van den Boogaard. Eine mögliche Erklärung des Trends einer verminderten Therapie mit Haloperidol und Lorazepam ist, dass Patienten mit täglicher Delirmessung ein weniger stark ausgeprägtes Delir entwickeln, sodass eine symptomorientierte pharmakologische Therapie bei weniger Patienten und wenn, dann in geringerer Dosis erforderlich war. Hintergrund dieses Gedankens ist, dass durch die tägliche Delirmessung ein Delir ggf. frühzeitiger erkannt werden kann als bei seltenerer Messung. In Anlehnung an van den Boogaard könnte ein früheres Erkennen deliranter Patienten noch unverstandene, und auch in dieser Sekundäranalyse nicht dokumentierte, positive Effekte auslösen, die die Dauer des Delirs ggf. reduzieren und somit keine oder eine kürzere Behandlung mit Haloperidol erforderlich machen ^[54]. Dies scheint insofern plausibel, da das Delir beispielsweise eine frühe Manifestation einer systemischen Infektion, wie einer Urosepsis oder pneumogener Sepsis, darstellt und somit ein früheres Erkennen des Delirs auch eine frühere antibiotische Therapie triggern könnte ^[66]. Durch die frühzeitige antibiotische Behandlung könnte in diesem Beispiel die Schwere und Dauer eines Delirs ggf. reduziert werden. Wäre dies zutreffend, könnte dies auch dazu führen, dass eine symptomorientierte pharmakologische Therapie mit Haloperidol weniger oder ggf. gar nicht notwendig würde.

Auch eine ggf. frühere Anpassung der Medikation, beispielsweise eine Reduktion prodelirogener / anticholinerg wirksamer Medikamente auf Grundlage einer positiven Delirmessung, wäre denkbar. Bezogen auf die vorgelegten Ergebnisse könnten solche sekundären Effekte erklären, warum Patienten mit täglicher Delirmessung nicht vermehrt - wie per Hypothese formuliert -, sondern zumindest im Trend vermindert mit Haloperidol und Lorazepam behandelt wurden. Um diese Argumentation zu unterstützen wäre eine dezidierte Erhebung der Schwere des individuellen Delirs erforderlich; diese Daten liegen allerdings nicht vor. Prinzipiell ist der DDS geeignet auch den Schweregrad des Delirs semiquantitativ abzubilden, wenngleich dies v. a. für die hyperaktive Manifestationsform gilt. Der Anteil an Patienten mit subsyndromalem Delir, definiert als DDS zwischen zwei und sieben Punkten, war in den Subgruppen nicht unterschiedlich (22 von 39 bzw. 56 % mit täglicher vs. 38 von 59 bzw. 64 % ohne täglicher Delirmessung, $p = 0,64$). Die in weit geringerer Anzahl benutzte CAM-ICU gibt keine Auskunft über den Schweregrad des Delirs. Außerdem wurde nicht dokumentiert, warum eine Behandlung mittels Haloperidol und Lorazepam bei sieben Patienten unterblieb, obwohl die Delirmessung positiv ausfiel. Insgesamt kam Haloperidol bei 26 von 37 deliranten Patienten (70 %) zum Einsatz. Somit wurde Haloperidol bei den deliranten Patienten dieser Kohorte häufiger eingesetzt als im Rahmen einer multinationalen Observationsstudie, in der Haloperidol bei 46 % der Patienten mit positiver Delirmessung zur Anwendung kam ^[39]. Lorazepam wurde bei 21 von 37 deliranten Patienten angewendet. Die verabreichten Tagesdosen von Lorazepam waren hierbei im Median 0 mg/Tag unter täglicher bzw. 0,1 mg/Tag ohne tägliche Delirmessung sehr gering. Lorazepam weist allerdings auch adverse und prodelirogene Effekte auf ^[48]. Daher gelten Benzodiazepine im Allgemeinen als präzipitierender Faktor eines Delirs und bedürfen einer strengen Nutzen-Risiko-Abwägung. Die Tagesdosen von Lorazepam waren beispielsweise niedriger als in der von Balas publizierten Studie. Dort betrug sie vor der Implementierung der ABCDE-Bundle 2,8 mg/Tag (ermittelt in Lorazepam-Äquivalenzdosen) und nach der Implementierung 1,7 mg/Tag ^[52]. Allerdings wurde bei Balas ein heterogenes Kollektiv aus intubierten und nicht intubierten Patienten untersucht, wodurch ein Vergleich der Ergebnisse nur stark eingeschränkt möglich ist. Dass die Gruppenunterschiede bei Haloperidol insgesamt deutlicher ausgeprägt waren als bei Lorazepam kann ggf. durch das breitere Indikationsspektrum von Lorazepam

bedingt sein. So wird Lorazepam nicht ausschließlich zur Milderung deliranter Symptome, sondern auch zur präoperativen milden Sedierung eingesetzt. Dies kann erklären warum nur 21 von 35 Patienten mit Lorazepam-Therapie eine positive Delirmessung hatten.

Als weiteres Hauptergebnis der vorgelegten Dissertation war die mediane intensivstationäre Behandlungsdauer mit täglicher Delirmessung signifikant niedriger als ohne tägliche Delirmessung (zwei vs. vier Tage, $p < 0,001$). Hierbei wurden alle Patienten der Subgruppen, und nicht wie bei der Analyse der Pharmakotherapie ausschließlich die deliranten Patienten, verglichen. Die mediane intensivstationäre Behandlungsdauer der gesamten Kohorte betrug drei Tage. Serafim et al. untersuchten 465 nicht intubierte intensivstationäre Patienten und fanden hierbei eine mediane intensivstationäre Behandlungsdauer von zwei Tagen ^[67].

Eine Assoziation zwischen der Adhärenz zur Delirmessung mit der ITS-Behandlungsdauer bestätigte sich in der robusten Regressionsanalyse nicht. In dieser robusten Regressionsanalyse waren jedoch die Kovariablen positive Delirmessung und die Tagesdosis von Haloperidol zur ITS-Behandlungsdauer signifikant assoziiert. Die Assoziation einer positiven Delirmessung mit der ITS-Behandlungsdauer überrascht nicht, da dieser Zusammenhang bereits in Metaanalysen und auch für ausschließlich nicht intubierte Patienten nachgewiesen werden konnte ^[67, 68]. Eine Assoziation der Tagesdosis von Haloperidol zur ITS-Behandlungszeit wirft demgegenüber Fragen auf. Denkbar ist eine statistische Verzerrung, da Haloperidol in dieser Studie im überwiegenden Fall bei deliranten Patienten zum Einsatz kam; somit könnte das Vorhandensein des Delirs alleine die Assoziation erklären. Allerdings ergab die Überprüfung der Multikollinearität hierfür keinen erhärtenden Anhalt. Alternativ kann argumentiert werden, dass eine Therapie mit Haloperidol indirekt und zusätzlich zum Vorliegen eines Delirs eine hohe Morbiditätslast anzeigt, was wiederum eine längere ITS-Behandlungszeit erklären könnte. Hinweise hierfür finden sich in der Studie von Collet, wo der Einsatz von Haloperidol mit einem höheren SAPS II bei Aufnahme und auch mit der Notwendigkeit einer Herz-Kreislauf-Unterstützung intensivstationärer Patienten assoziiert war ^[39]. Ein Unterschied bezogen auf die Morbidität bei Aufnahme fand sich zwischen den Subgruppen in dieser Dissertation zumindest nicht (s. Diskussion des Studiendesigns und der Studienpopulation). Schließlich wäre auch ein direkter negativer Einfluss von Haloperidol

zu diskutieren, der diese Assoziation erklären könnte. Solch ein Effekt konnte allerdings in Interventionsstudien nicht nachgewiesen werden; bei Page betrug beispielsweise die ITS-Behandlungsdauer mit und ohne Haloperidol-Therapie im Median neun Tage ^[69]. Obwohl Nebenwirkungen von Haloperidol im Sinne von extrapyramidal-motorischen Störungen, Torsade de Pointe-Rhythmusstörungen und Übersiedlung beschrieben sind, waren diese in der aktuellen großen randomisierten und placebo-kontrollierten Studie allerdings nicht vermehrt nachweisbar ^[44]. Dies ist umso relevanter, da die symptomorientierte Therapie des Delirs mit Haloperidol, wie einleitend dargelegt, national und international eine Neubewertung erfuhr. Dies kann exemplarisch anhand der Leitlinien der US-amerikanischen Gesellschaft für Intensivmedizin im Zeitverlauf dargelegt werden. Während 2002 diese Leitlinie eine Empfehlung zum Einsatz von Haloperidol enthielt ^[70], wurde 2013 keinerlei Evidenz und somit auch keine Empfehlung zum Einsatz von Haloperidol mehr ausgesprochen ^[71]. In der letzten Aktualisierung 2018 wurde Haloperidol zwar nicht für den routinemäßigen Gebrauch im Delir, jedoch unter Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall als therapeutische Option festgehalten ^[72].

Als Nebenergebnis fand sich kein statistischer Unterschied in der Dauer der Krankenhausbehandlung zwischen Patienten mit und ohne täglicher Delirmessung (21 Tage vs. 22 Tage, $p = 0,29$). Kritisch angemerkt werden kann, dass sich der Subgruppenunterschied in der ITS- Behandlungsdauer somit zumindest zum Teil wieder relativiert. Es wurden abgesehen von der Dauer der Krankenhausbehandlung und der Entlassungsart keine weiteren Daten der Patienten außerhalb ihrer intensivstationären Behandlung erhoben. Somit liegen auch keine Daten für diesbezüglich weitere Interpretation vor. In der gesamten Kohorte verstarben zwei der 98 Patienten. Serafim et al berichten mit 1,7% eine vergleichbare Mortalität bei nicht intubierten Intensivpatienten ^[67]. Beide Verstorbenen befanden sich in der Subgruppe der Patienten ohne tägliche Delirmessung. Die Mortalität der Kohorte war jedoch zu gering für eine valide statistische Auswertung. In der Kohorte der intubierten Patienten, die in dieser Dissertation nicht eingeschlossen wurden, war die Adhärenz zur Delirmessung mit einer verringerten Mortalität assoziiert ^[55]. Ob sich solche Assoziationen auch für nicht intubierte Patienten nachweisen lassen, müsste dementsprechend in größeren Patientenpopulationen untersucht werden.

4.2. Diskussion des Studiendesigns und der Studienpopulation

Die vorgelegte Sekundäranalyse schloss Daten aus einer Observationsstudie ein, welche die intensivstationäre klinische Routine kurz nach Implementierung eines Algorithmus zur Delirmessung begleitete. Ein alternatives Studiendesign im Sinne einer Interventionsstudie hätte bedeutet, dass ein Teil der Patienten per Studienprotokoll keine Delirmessung erhalten hätte. Dies wäre aus ethischer Sicht problematisch gewesen, da die Delirmessung der Intensivpatienten in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin zum Zeitraum der Datenerhebung bereits eingeführt worden war. Somit hätte ein Teil der Intensivpatienten bedingt durch das Studienprotokoll eine Standardunterschreitung im Vergleich zur Regelversorgung erfahren. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die S2-Leitlinie Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin gültig ^[73].

Die Subgruppen in Abhängigkeit von der Adhärenz zur Delirmessung zu bilden kann als anfällig für Verzerrungen bzw. Confounder kritisiert werden. Verzerrungen können durch signifikante Unterschiede im Patientenkollektiv bedingt sein. Die vergleichende Untersuchung der Basischarakteristika, sowie der intensivstationären Scores SAPS II und APACHE II ergaben allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne täglicher Delirmessung bei Aufnahme. Einzig der TISS-28-Wert der Patienten mit täglicher Delirmessung betrug bei Aufnahme im Median einen Punkt mehr ($p = 0,02$), was jedoch nicht als klinisch relevant einzuschätzen ist. Verzerrungen sind auch denkbar durch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen, die sich erst im Verlauf der Behandlung einstellen. Es ist beispielsweise möglich, dass eine geringere Adhärenz zur Delirmessung zu einer geringeren Detektionsrate deliranter Patienten führt. Der Vergleich deliranter Patienten zwischen den Subgruppen wäre dann aufgrund nicht berücksichtigter Patienten unvollständig, da ohne Delirmessung auch kein Delir hinreichend sicher detektiert werden kann. Hierfür geben die Daten allerdings keinen Anhalt, da der Anteil deliranter Patienten in den Subgruppen nahezu gleich hoch war (36 % bei täglicher und 39 % ohne tägliche Delirmessung, $p = 0,78$). Auch kann kritisch angemerkt werden, dass jeder ITS-Tag rein statistisch ein Risiko birgt eine Delirmessung zu verpassen und somit ein intrinsischer Selektions-Bias vorliegt. Dieser könnte dazu

führen, dass die Subgruppe mit täglicher Delirmessung sich aus Patienten mit niedrigerer Behandlungszeit zusammensetzt als die Gruppe ohne tägliche Delirmessung. Dieser Einwand wird ggf. durch die signifikant niedrigere ITS- Behandlungsdauer der Subgruppe mit täglicher Delirmessung untermauert. In der vorgelegten Dissertation wurden zudem nicht alle für eine symptomorientierte pharmakologische Therapie möglichen Pharmaka, wie beispielsweise atypische Neuroleptika untersucht. Diese Sekundäranalyse schloss zudem ausschließlich chirurgische nicht intubierte Intensivpatienten ein. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten in nicht chirurgischen Intensivstationen oder auf intubierte Patienten ist somit nicht uneingeschränkt möglich.

4.3. Diskussion des Deliralgorithmus und dessen Durchführung

In dem verwendeten Algorithmus zur Erfassung von Sedierungstiefe, Delir und Schmerz wurde als Delirmessinstrument nahezu ausschließlich der DDS verwendet. Die CAM-ICU wurde erst kurz vor Studienende implementiert und kam daher auch nur bei sechs von 98 Patienten überhaupt zur Anwendung. In späteren Untersuchungen zeigte sich der DDS insbesondere bezüglich der Sensitivität der CAM-ICU unterlegen ^[17, 74]. Auch daher wird der DDS in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin heute nicht mehr in der klinischen Routine eingesetzt. Der Algorithmus sah eine Delirmessung mindestens einmal pro Tag vor. Dass keine Delirmessung einmal pro Schicht gefordert wurde, ist der erst kurz zuvor erfolgten Implementierung geschuldet. Die aktuell für Deutschland gültige S3-Leitlinie empfiehlt eine Delirmessung einmal pro Schicht, d. h. alle acht Stunden ^[24]. Nicht in der Observationsstudie dokumentiert wurden die Gründe für eine nicht erfolgte Delirmessung. Hier wären beispielsweise erhebliche Komplikationen im intensivstationären Verlauf wie Abwesenheit von der Intensivstation durch prolongierte operative Eingriffe, oder palliative Konstellationen denkbar.

Die Delirmessung erfolgte bei 95 von 98 Patienten mindestens einmalig und im Median der Kohorte an 80 % der intensivstationären Tage. Derart hohe Adhärenzen fanden sich in einer multizentrischen Umfrage der intensivstationären klinischen Routine nicht, hier kam das Screening mit geeigneten Tools nur bei 27 % der Patienten zur Anwendung ^[26]. Die Detektionsrate deliranter Patienten betrug in der gesamten Kohorte 38 %. Im

Vergleich zur Literatur war somit die Anzahl deliranter Patienten relativ gering, wo Inzidenzen bis zu 87 % beschrieben werden ^[3]. Diese höchsten Delirinzidenzen fanden sich bei allerdings bei Kohorten intubierter ITS-Patienten ^[3].

Zur Schmerzerfassung und Quantifizierung bei nicht intubierten Patienten wurde dem Algorithmus zufolge die NRS verwendet und somit wurden auch delirante Patienten mittels NRS evaluiert. Dies ist als problematisch anzusehen, da der NRS für delirante Patienten nicht hinreichend validiert ist. Heute wird zur Schmerzerfassung deliranter und nicht intubierter Patienten die Behavioral Pain Scale (BPS-NI) empfohlen ^[75]. Diese ist eine Fortentwicklung der BPS speziell für Patienten, die unfähig sind selbst eine Quantifizierung der Schmerzen mitzuteilen.

4.4. Ausblick

Weitere Daten hätten zur fundierteren Interpretation der Ergebnisse beitragen können. So wurde beispielsweise weder die Dauer noch die Schwere des Delirs dokumentiert und insbesondere wurde nicht explizit dokumentiert, welche klinischen Entscheidungen abseits der pharmakologischen Therapie auf ein positives Ergebnis der Delirmessung folgten. Hier könnten weitere wissenschaftliche Arbeiten ansetzen. Denkbar wäre eine Studie, die explizit untersucht, welche weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen von Seiten des Pflegepersonals und der behandelnden Ärzte durch ein positives Ergebnis der Delirmessung ausgelöst werden. Diese könnten u. a. eine infektiologische, neurologische und pharmakologische Evaluation, aber auch die vermehrte Zuwendung zum Patienten und die Aktivierung von Angehörigen umfassen. Die Delirmessung wäre somit als komplexer und integrativer Baustein in der intensivstationären Patientenversorgung zu verstehen und weiter wissenschaftlich zu untersuchen.

5. Bibliographie

- 1) Zoremba, N., Coburn, M., 2019. Acute confusional states in hospital. *Deutsches Arzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0101>
- 2) Ouimet, S., Kavanagh, B.P., Gottfried, S.B., Skrobik, Y., 2007. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 33, 66–73.
- 3) Ely, E.W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G.R., Inouye, S.K., 2001. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine* 29, 1370–1379. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012>
- 4) Salluh, J.I.F., Wang, H., Schneider, E.B., Nagaraja, N., Yenokyan, G., Damluji, A., Serafim, R.B., Stevens, R.D., 2015. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 350, h2538–h2538. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2538>
- 5) Ely, E.W., Gautam, S., Margolin, R., Francis, J., May, L., Speroff, T., Truman, B., Dittus, R., Bernard, R., Inouye, S.K., 2001. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 27, 1892–900.
- 6) Ely, E.W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S.M., Harrell, F.E.J., Inouye, S.K., Bernard, G.R., Dittus, R.S., 2004. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291, 1753–62.
- 7) Salluh, J.I.F., Wang, H., Schneider, E.B., Nagaraja, N., Yenokyan, G., Damluji, A., Serafim, R.B., Stevens, R.D., 2015. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 350, h2538–h2538. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2538>
- 8) Sugimura, Y., Sipahi, N.F., Mehdiani, A., Petrov, G., Awe, M., Minol, J.P., Boeken, U., Korbmacher, B., Lichtenberg, A., Dalyanoglu, H., 2020. Risk and Consequences of Postoperative Delirium in Cardiac Surgery. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708046>
- 9) Pisani, M.A., Kong, S.Y., Kasl, S.V., Murphy, T.E., Araujo, K.L., Van, N.P.H., 2009. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med* 180, 1092–7.

- 10) Girard, T.D., Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Thompson, J.L., Shintani, A.K., Gordon, S.M., Canonico, A.E., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W., 2010. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med* 38, 1513–20.
- 11) Goldberg, T.E., Chen, C., Wang, Y., Jung, E., Swanson, A., Ing, C., Garcia, P.S., Whittington, R.A., Moitra, V., 2020. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline. *JAMA Neurology* 77, 1373. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2273>
- 12) Pandharipande, P.P., Girard, T.D., Jackson, J.C., Morandi, A., Thompson, J.L., Pun, B.T., Brummel, N.E., Hughes, C.G., Vasilevskis, E.E., Shintani, A.K., Moons, K.G., Geevarghese, S.K., Canonico, A., Hopkins, R.O., Bernard, G.R., Dittus, R.S., Ely, E.W., 2013. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 369, 1306–16.
- 13) Vasilevskis, E.E., Chandrasekhar, R., Holtze, C.H., Graves, J., Speroff, T., Girard, T.D., Patel, M.B., Hughes, C.G., Cao, A., Pandharipande, P.P., Ely, E.W., 2018. The Cost of ICU Delirium and Coma in the Intensive Care Unit Patient. *Med Care* 56, 890–897.
- 14) Milbrandt, E.B., Deppen, S., Harrison, P.L., Shintani, A.K., Speroff, T., Stiles, R.A., Truman, B., Bernard, G.R., Dittus, R.S., Ely, E.W., 2004. Costs associated with delirium in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine* 32, 955–962. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000119429.16055.92>
- 15) Laurila, J.V., Pitkala, K.H., Strandberg, T.E., Tilvis, R.S., 2004. Impact of Different Diagnostic Criteria on Prognosis of Delirium: A Prospective Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 18, 240–244. <https://doi.org/10.1159/000080022>
- 16) European Delirium Association; American Delirium Society. The DSM-5 criteria level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Medicine* 12. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0141-2>
- 17) Luetz, A., Heymann, A., Radtke, F.M., Chenitir, C., Neuhaus, U., Nachtigall, I., von, D.V., Marz, S., Eggers, V., Heinz, A., Wernecke, K.D., Spies, C.D., 2010. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med* 38, 409–18.

- 18) Devlin, J.W., Fong, J.J., Schumaker, G., O'Connor, H., Ruthazer, R., Garpestad, E., 2007. Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 35, 2721–4; quiz 2725.
- 19) Devlin, J.W., Fong, J.J., Howard, E.P., Skrobik, Y., McCoy, N., Yasuda, C., Marshall, J., 2008. Assessment of delirium in the intensive care unit: nursing practices and perceptions. *Am J Crit Care* 17, 555–65; quiz 566.
- 20) Spronk, P.E., Riekerk, B., Hofhuis, J., Rommes, J.H., 2009. Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Medicine* 35, 1276–1280. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1466-8>
- 21) Otter, H., Martin, J., Bäsell, K., von, H.C., Hein, O.V., Böllert, P., Jänsch, P., Behnisch, I., Wernecke, K.D., Konertz, W., Loening, S., Blohmer, J.U., Spies, C., 2005. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care* 2, 150–8.
- 22) Bergeron, N., Dubois, M.J., Dumont, M., Dial, S., Skrobik, Y., 2001. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 27, 859–64.
- 23) Gaudreau, J.D., Gagnon, P., Harel, F., Tremblay, A., Roy, M.A., 2005. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale.. *J Pain Symptom Manage* 29, 368–75.
- 24) DAS-Taskforce 2015; Baron, R., Binder, A., Biniek, R., Braune, S., Buerkle, H., Dall, P., Demirakca, S., Eckardt, R., Eggers, V., Eichler, I., Fietze, I., Freys, S., Fründ, A., Garten, L., Gohrbandt, B., Harth, I., Hartl, W., Heppner, H.J., Horter, J., Huth, R., Janssens, U., Jungk, C., Kaeuper, K.M., Kessler, P., Kleinschmidt, S., Kochanek, M., Kumpf, M., Meiser, A., Mueller, A., Orth, M., Putensen, C., Roth, B., Schaefer, M., Schaefers, R., Schellongowski, P., Schindler, M., Schmitt, R., Scholz, J., Schroeder, S., Schwarzmann, G., Spies, C., Stingele, R., Tonner, P., Trieschmann, U., Tryba, M., Wappler, F., Waydhas, C., Weiss, B., Weisshaar, G., 2015. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version.. *Ger Med Sci* 13, Doc19.

- 25) Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R.D., Audisio, R., Borozdina, A., Cherubini, A., Jones, C., Kehlet, H., MacLulich, A., Radtke, F., Riese, F., Slooter, A.J.C., Veyckemans, F., Kramer, S., Neuner, B., Weiss, B., Spies, C.D., 2017. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology* 34, 192–214. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000594>
- 26) Luetz, A., Balzer, F., Radtke, F.M., Jones, C., Citerio, G., Walder, B., Weiss, B., Wernecke, K.-D., Spies, C., 2014. Delirium Sedation and Analgesia in the Intensive Care Unit: A Multinational, Two-Part Survey among Intensivists. *PLoS ONE* 9, e110935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110935>
- 27) Maldonado, J.R., 2008. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment.. *Crit Care Clin* 24, 789–856, ix.
- 28) Gunther, M.L., Morandi, A., Ely, E.W., 2008. Pathophysiology of Delirium in the Intensive Care Unit. *Critical Care Clinics* 24, 45–65. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2007.10.002>
- 29) Campbell, N., 2009. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clinical Interventions in Aging* 225. <https://doi.org/10.2147/cia.s5358>
- 30) Yoshitaka, S., Egi, M., Morimatsu, H., Kanazawa, T., Toda, Y., Morita, K., 2013. Perioperative plasma melatonin concentration in postoperative critically ill patients: its association with delirium.. *J Crit Care* 28, 236–42.
- 31) Maldonado, J.R., 2018. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure.. *Int J Geriatr Psychiatry* 33, 1428–1457.
- 32) Inouye, S.K., Charpentier, P.A., 1996. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability.. *JAMA* 275, 852–7.
- 33) Kotfis, K., Marra, A., Ely, E.W., 2018. ICU delirium a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 50, 160–167. <https://doi.org/10.5603/ait.a2018.0011>
- 34) Lipowski, Z.J., 1989. Delirium in the elderly patient.. *N Engl J Med* 320, 578–82.

- 35) Krewulak, K.D., Stelfox, H.T., Leigh, J.P., Ely, E.W., Fiest, K.M., 2018. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 46, 2029–2035. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003402>
- 36) Latronico, N., 2018. Haloperidol and delirium in the ICU: the finger pointing to the moon. *Intensive Care Medicine* 44, 1346–1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5276-8>
- 37) Tyler, M.W., Zaldivar-Diez, J., Haggarty, S.J., 2017. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. *ACS Chemical Neuroscience* 8, 444–453. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00018>
- 38) Patel, R.P., Gambrell, M., Speroff, T., Scott, T.A., Pun, B.T., Okahashi, J., Strength, C., Pandharipande, P., Girard, T.D., Burgess, H., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W., 2009. Delirium and sedation in the intensive care unit: Survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Critical Care Medicine* 37, 825–832. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31819b8608>
- 39) Collet, M.O., and Jesús Caballero, Sonnevile, R., Bozza, F.A., Nydahl, P., Schandl, A., Wøien, H., Citerio, G., van den Boogaard, M., Hästbacka, J., Haenggi, M., Colpaert, K., Rose, L., Barbateskovic, M., Lange, T., Jensen, A., Krog, M.B., Egerod, I., Nibro, H.L., Wetterslev, J., Perner, A., 2018. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multinational AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Medicine* 44, 1081–1089. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5204-y>
- 40) Kalisvaart, K.J., Jonghe, J.F.M.D., Bogaards, M.J., Vreeswijk, R., Egberts, T.C.G., Burger, B.J., Eikelenboom, P., Gool, W.A.V., 2005. Haloperidol Prophylaxis for Elderly Hip-Surgery Patients at Risk for Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 53, 1658–1666. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53503.x>
- 41) Milbrandt, E.B., Kersten, A., Kong, L., Weissfeld, L.A., Clermont, G., Fink, M.P., Angus, D.C., 2005. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine* 33, 226–229. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000150743.16005.9a>

- 42) van den Boogaard, M., Slooter, A.J.C., Brüggemann, R.J.M., Schoonhoven, L., Beishuizen, A., Vermeijden, J.W., Pretorius, D., de Koning, J., Simons, K.S., Dennesen, P.J.W., der Voort, P.H.J.V., Houterman, S., van der Hoeven, J.G., Pickkers, P., van der Woude, M.C.E., Besselink, A., Hofstra, L.S., Spronk, P.E., van den Bergh, W., Donker, D.W., Fuchs, M., Karakus, A., Koeman, M., van Duijnhoven, M., and, G.H., 2018. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium. *JAMA* 319, 680. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0160>
- 43) Cascella, M., Fiore, M., Leone, S., Carbone, D., Napoli, R.D., 2019. Current controversies and future perspectives on treatment of intensive care unit delirium in adults. *World Journal of Critical Care Medicine* 8, 18–27. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v8.i3.18>
- 44) Girard, T.D., Exline, M.C., Carson, S.S., Hough, C.L., Rock, P., Gong, M.N., Douglas, I.S., Malhotra, A., Owens, R.L., Feinstein, D.J., Khan, B., Pisani, M.A., Hyzy, R.C., Schmidt, G.A., Schweickert, W.D., Hite, R.D., Bowton, D.L., Masica, A.L., Thompson, J.L., Chandrasekhar, R., Pun, B.T., Strength, C., Boehm, L.M., Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Brummel, N.E., Hughes, C.G., Patel, M.B., Stollings, J.L., Bernard, G.R., Dittus, R.S., Ely, E.W., 2018. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *New England Journal of Medicine* 379, 2506–2516. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1808217>
- 45) Burry, L., Hutton, B., Williamson, D.R., Mehta, S., Adhikari, N.K.J., Cheng, W., Ely, E.W., Egerod, I., Fergusson, D.A., Rose, L., 2019. Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011749.pub2>
- 46) Herling, S.F., Greve, I.E., Vasilevskis, E.E., Egerod, I., Mortensen, C.B., Møller, A.M., Svenningsen, H., Thomsen, T., 2018. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009783.pub2>
- 47) Ameer, B., Greenblatt, D.J., 1981. Lorazepam. *Drugs* 21, 161–200. <https://doi.org/10.2165/00003495-198121030-00001>
- 48) Pandharipande, P., Shintani, A., Peterson, J., Pun, B.T., Wilkinson, G.R., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W., 2006. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for

- Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology* 104, 21–26. <https://doi.org/10.1097/00000542-200601000-00005>
- 49) Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Herr, D.L., Maze, M., Girard, T.D., Miller, R.R., Shintani, A.K., Thompson, J.L., Jackson, J.C., Deppen, S.A., Stiles, R.A., Dittus, R.S., Bernard, G.R., Ely, E.W., 2007. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA* 298, 2644–53.
- 50) Pandharipande, P., Banerjee, A., McGrane, S., Ely, E.W., 2010. Liberation and animation for ventilated ICU patients: the ABCDE bundle for the back-end of critical care. *Critical Care* 14, 157. <https://doi.org/10.1186/cc8999>
- 51) Marra, A., Ely, E.W., Pandharipande, P.P., Patel, M.B., 2017. The ABCDEF Bundle in Critical Care.. *Crit Care Clin* 33, 225–243.
- 52) Balas, M.C., Vasilevskis, E.E., Olsen, K.M., Schmid, K.K., Shostrom, V., Cohen, M.Z., Peitz, G., Gannon, D.E., Sisson, J., Sullivan, J., Stothert, J.C., Lazure, J., Nuss, S.L., Jawa, R.S., Freihaut, F., Ely, E.W., Burke, W.J., 2014. Effectiveness and Safety of the Awakening and Breathing Coordination Delirium Monitoring/Management, and Early Exercise/Mobility Bundle. *Critical Care Medicine* 42, 1024–1036. <https://doi.org/10.1097/ccm.000000000000129>
- 53) Trogrlić, Z., van der Jagt, M., Bakker, J., Balas, M.C., Ely, E.W., van der Voort, P.H.J., Ista, E., 2015. A systematic review of implementation strategies for assessment prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Critical Care* 19. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0886-9>
- 54) van den Boogaard, M., Pickkers, P., van der Hoeven, H., Roodbol, G., van Achterberg, T., Schoonhoven, L., 2009. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Critical Care* 13, R131. <https://doi.org/10.1186/cc7991>
- 55) Luetz, A., Weiss, B., Boettcher, S., Burmeister, J., Wernecke, K.-D., Spies, C., 2016. Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective observational cohort study. *Journal of Critical Care* 35, 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.028>

- 56) Gall, J.R.L., 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 270, 2957–2963. <https://doi.org/10.1001/jama.270.24.2957>
- 57) Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E., 1985. APACHE II: a severity of disease classification system.. *Crit Care Med* 13, 818–29.
- 58) Godinjak, A., Iglica, A., Rama, A., Tančica, I., Jusufović, S., Ajanović, A., Kukuljac, A., 2016. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit.. *Acta Med Acad* 45, 97–103.
- 59) Cullen, D.J., Civetta, J.M., Briggs, B.A., Ferrara, L.C., 1974. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care.. *Crit Care Med* 2, 57–60.
- 60) Basler, H.-D., 2011. Akutschmerztherapie in Pädiatrie und Geriatrie Schmerzmessung: Welche Schmerzskala bei welchen Patienten?. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie* 46, 334–342. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1277977>
- 61) Sessler, C.N., Gosnell, M.S., Grap, M.J., Brophy, G.M., O'Neal, P.V., Keane, K.A., Tesoro, E.P., Elswick, R.K., 2002. The Richmond Agitation-Sedation Scale. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166, 1338–1344. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>
- 62) Ely, E.W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J.W.W., Wheeler, A.P., Gordon, S., Francis, J., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Sessler, C.N., Dittus, R.S., Bernard, G.R., 2003. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients. *JAMA* 289, 2983. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983>
- 63) Schäfer, U.B., Massarotto, P., Lehmann, A., Wehrmüller, C., Spirig, R., Marsch, S., 2009. Übersetzungsverfahren eines klinischen Assessmentinstrumentes am Beispiel der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Pflege* 22, 7–17. <https://doi.org/10.1024/1012-5302.22.1.7>
- 64) Ely, E.W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G.R., Inouye, S.K., 2001. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

- (CAM-ICU). *Critical Care Medicine* 29, 1370–1379. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012>
- 65) Guenther, U., Wrigge, H., Popp, J., Andorfer, U., Muders, T., Putensen, C., 2009. German short version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit for routine delirium monitoring. *Anesthesiologie und Intensivmedizin* 50.
- 66) Martin, B.-J., Buth, K.J., Arora, R.C., Baskett, R.J.F., 2010. Delirium as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study. *Critical Care* 14, R171. <https://doi.org/10.1186/cc9273>
- 67) Serafim, R.B., Dutra, M.F., Saddy, F., Tura, B., de Castro, J.E.C., Villarinho, L.C., da Gloria Santos, M., Bozza, F.A., Rocco, J.R., 2012. Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Annals of Intensive Care* 2, 51. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-51>
- 68) Salluh, J.I., Soares, M., Teles, J.M., Ceraso, D., Raimondi, N., Nava, V.S., Blasquez, P., Ugarte, S., Ibanez-Guzman, C., Centeno, J.V., Laca, M., Grecco, G., Jimenez, E., Árias-Rivera, S., Duenas, C., Rocha, M.G., 2010. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care* 14, R210.
- 69) Page, V.J., Ely, E.W., Gates, S., Zhao, X.B., Alce, T., Shintani, A., Jackson, J., Perkins, G.D., McAuley, D.F., 2013. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 1, 515–523. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(13\)70166-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(13)70166-8)
- 70) Jacobi, J., Fraser, G.L., Coursin, D.B., Riker, R.R., Fontaine, D., Wittbrodt, E.T., Chalfin, D.B., Masica, M.F., Bjerke, H.S., Coplin, W.M., Crippen, D.W., Fuchs, B.D., Kelleher, R.M., Marik, P.E., Nasraway, S.A., Murray, M.J., Peruzzi, W.T., Lumb, P.D., 2002. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Critical Care Medicine* 30, 119–141. <https://doi.org/10.1097/00003246-200201000-00020>
- 71) Barr, J., Fraser, G.L., Puntillo, K., Ely, E.W., Gélinas, C., Dasta, J.F., Davidson, J.E., Devlin, J.W., Kress, J.P., Joffe, A.M., Coursin, D.B., Herr, D.L., Tung, A., Robinson, B.R.H., Fontaine, D.K., Ramsay, M.A., Riker, R.R., Sessler, C.N., Pun, B., Skrobik, Y., Jaeschke, R., 2013. Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain Agitation,

- and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit. *Critical Care Medicine* 41, 263–306. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182783b72>
- 72) Devlin, J.W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D.M., Slooter, A.J.C., Pandharipande, P.P., Watson, P.L., Weinhouse, G.L., Nunnally, M.E., Rochweg, B., Balas, M.C., van den Boogaard, M., Bosma, K.J., Brummel, N.E., Chanques, G., Denehy, L., Drouot, X., Fraser, G.L., Harris, J.E., Joffe, A.M., Kho, M.E., Kress, J.P., Lanphere, J.A., McKinley, S., Neufeld, K.J., Pisani, M.A., Payen, J.-F., Pun, B.T., Puntillo, K.A., Riker, R.R., Robinson, B.R.H., Shehabi, Y., Szumita, P.M., Winkelman, C., Centofanti, J.E., Price, C., Nikayin, S., Misak, C.J., Flood, P.D., Kiedrowski, K., Alhazzani, W., 2018. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical Care Medicine* 46, e825–e873. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003299>
- 73) Martin J, B.H.et al., Bäsell K, 2005. Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin.. *Anaesthesiol Intensivmed* 46.
- 74) Gélinas, C., Bérubé, M., Chevrier, A., Pun, B.T., Ely, E.W., Skrobik, Y., Barr, J., 2018. Delirium Assessment Tools for Use in Critically Ill Adults: A Psychometric Analysis and Systematic Review. *Critical Care Nurse* 38, 38–49. <https://doi.org/10.4037/ccn2018633>
- 75) Chanques, G., Payen, J.-F., Mercier, G., de Lattre, S., Viel, E., Jung, B., Cissé, M., Lefrant, J.-Y., Jaber, S., 2009. Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. *Intensive Care Medicine* 35. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1590-5>

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Böttcher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen einer validierten Delirmessung auf die symptomorientierte pharmakologische Therapie mit Haloperidol und Lorazepam in der klinischen Routine bei nicht intubierten, chirurgischen Intensivpatienten“ [„Impact of a validated delirium monitoring on symptom guided pharmacotherapy with haloperidol and lorazepam“] 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, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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.“

Datum

Unterschrift

7. Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Sebastian Böttcher hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Luetz, A., Weiss, B., Boettcher, S., Burmeister, J., Wernecke, K.-D., Spies, C., 2016. Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective observational cohort study. *Journal of Critical Care* 35, 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.028>

Beitrag im Einzelnen:

- Akquisition, Analyse und Interpretation der Daten
- Mitarbeit an der Erstellung des Textes
- Einwilligung zur Veröffentlichung des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

8. Lebenslauf

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

9. Publikationen im Rahmen der Dissertation

Luetz, A., Weiss, B., Boettcher, S., Burmeister, J., Wernecke, K.-D., Spies, C., 2016. Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective observational cohort study. *Journal of Critical Care* 35, 168–173. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.05.028>

Poster Abstracts

Luetz, A., Boettcher, S., Burmeister, J., Spies, C., 2008. Delirium monitoring führt zu verbessertem Outcome bei Intensivpatienten. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 49

Luetz, A., Boettcher, S., Burmeister, J., Spies, C., 2009. Delirium Monitoring Is Associated with Improved Outcome in ICU Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 179

10. Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Alawi Lütz (Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité -Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine beständige Unterstützung auch in Zeiten der Pandemie bei der praktischen Durchführung und Publikation der Studie, für die inhaltliche und organisatorische Betreuung sowie die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Ich danke Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies (Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die Ermöglichung, inhaltliche Planung sowie organisatorische Leitung der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie.

Ich danke Herrn Dr. med. Björn Weiß und Herrn Nicolas Paul (jeweils Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité -Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die sorgfältige und kritische Durchsicht des Manuskripts.

Ich danke Herrn Dr. rer. hum. biol. Jochen Kruppa und Herrn Dr. rer. nat. Maximilian Wechsung (jeweils Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin) für die Beratung in Hinblick auf statistische Analysen.

Ich danke zudem all den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren und mich bei der Erhebung und Auswertung der Daten unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Johann Burmeister, Facharzt für Neurologie MVZ am Vivantes Krankenhaus Friedrichshain, mit dem ich zusammen die Daten erheben durfte, welche die Publikation ermöglichten.

Ich bedanke mich vielmals bei den Patienten für ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und insbesondere meiner Verlobten Vanessa Albrecht für die fortwährende liebevolle Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.