

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

DISSERTATION

Implementierung eines Delirmonitorings bei beatmeten
chirurgischen Intensivpatienten und die Veränderungen der
symptomorientierten Pharmakotherapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Johann Florian Burmeister
aus Elmshorn

Datum der Promotion: 26.06.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

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

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VI
Abstract	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Delir und Risikofaktoren.....	2
1.2 Diagnose und Messinstrumente des Delirs	4
1.3 Analgesie, Sedierung und Delirmanagement	6
1.4 Nichtpharmakologische Delirprävention und Therapie	7
1.5 Pharmakologische Delirprävention und Therapie.....	8
1.6 Fragestellung und Zielsetzung.....	10
2 Material und Methoden	12
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	12
2.2 Datenerhebung	12
2.3 In der Regelversorgung etablierter Algorithmus für Delir, Analgesie und Sedierung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin	13
2.4 Die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS).....	16
2.5 Delirium Detection Score (DDS).....	17
2.6 Die Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)	18
2.7 Numerische Ratingskala (NRS).....	20
2.8 Behavioral Pain Scale (BPS).....	21
2.9 Subgruppenbildung.....	22
2.10 Statistische Methoden	24
3 Ergebnisse	25
3.1 Studienpopulation und Charakteristika	25
3.2 Sedierung, Schmerz und Inzidenz des Delirs.....	27
3.3 Symptomorientierte Pharmakotherapie bei beatmeten Intensivpatienten.....	28
3.4 Subgruppenanalyse der Pharmakotherapie bei deliranten und nicht deliranten Patienten in Abhängigkeit von einem suffizienten Delirmonitoring.....	29
3.5 Subgruppenanalyse der Pharmakotherapie bei deliranten und nicht deliranten Patienten in Abhängigkeit von einem nicht suffizienten Delirmonitoring.....	30

3.6	Durchschnittliche Pharmakotherapie pro Tag bei Patienten mit suffizientem und nicht suffizientem Delirmonitoring.....	31
3.7	Durchschnittliche Pharmakotherapie pro Tag in den Subgruppen delirante / nicht delirante Patienten und suffizientes / nicht suffizientes Delirmonitoring.....	32
4	Diskussion	35
4.1	Subgruppenanalyse der Pharmakotherapie bei Patienten mit suffizientem und nicht suffizientem Delirmonitoring.....	35
4.2	Subgruppenanalyse der Pharmakotherapie bei deliranten Patienten sowie suffizientem und nicht suffizientem Delirmonitoring	36
4.3	Methodische Diskussion.....	39
4.4	Ergebnisse im Kontext der Literatur und Ausblick.....	41
5	Literaturverzeichnis	43
6	Eidesstattliche Versicherung.....	55
7	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	56
8	Lebenslauf.....	57
9	Publikation.....	60
10	Danksagung	61

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multifaktorielles Modell des Delirs bei älteren Menschen.....	3
Abbildung 2: Algorithmus für Delir, Analgesie und Sedierung.....	22
Abbildung 3: Pharmakologische Therapie mit Clonidin, Benzodiazepinen oder Haloperidol in Abhängigkeit der deliranten Symptome und Symptomgruppen des Delirium Detection Score (DDS)	16
Abbildung 4: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS).....	17
Abbildung 5: Delirium Detection Score (DDS).....	18
Abbildung 6: Deutsche Confusion Assessment Method (CAM-ICU).....	20
Abbildung 7: Die numerische Ratingskala (NRS).....	21
Abbildung 8: Behavioral Pain Scale (BPS).....	22
Abbildung 9: Subgruppenanalyse in 4 Schritten	23
Abbildung 10: Einschlussbaum	25
Abbildung 11: Symptomorientierte Pharmakotherapie bei beatmeten Intensivpatienten.....	29
Abbildung 12: Symptomorientierte Pharmakotherapie bei suffizientem Delirmonitoring und Patienten mit Delir und ohne Delir	30
Abbildung 13: Symptomorientierte Pharmakotherapie bei nicht suffizientem Delirmonitoring und Patienten mit und ohne Delir	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basisdaten der Patienten	27
Tabelle 2: Moderate/tiefe Sedierung, behandlungsbedürftiger Schmerz und Inzidenz des Delirs	28
Tabelle 3: Differenzierung einer symptomorientierten Pharmakotherapie mit Dosen pro Tag bei suffizientem und nicht suffizientem Delirmonitoring	32
Tabelle 4: Symptomorientierte Pharmakotherapie pro Tag in der Subgruppe suffizientes und nicht suffizientes Delirmonitoring sowie delirante oder nicht delirante Patienten	33
Tabelle 5: Symptomorientierte Pharmakotherapie pro Tag in der Subgruppe Patienten mit Delir sowie suffizientem oder nicht suffizientem Delirmonitoring ..	34

Abkürzungsverzeichnis

ABCDEF	A sses, prevent, and manage pain. B othe spontaneous awakening and breathing trials. C hoice of medication management. D elirium. E arly mobility and exercise. F amily engagement and empowerment
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BPS	Behavioral Pain Scale
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
DDS	Delirium Detection Scale
Delirmon.	Delirmonitoring
DRS-R98	Delirium Rating Scale – Revised-98
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition
HELP	Hospital Elder Life Program
ICD-10	International Classification of Diseases
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
NRS	numerische Ratingskala
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OR	Odds Ratio
PICS	Post-Intensive Care Syndrome
POCD	postoperative kognitive Dysfunktion
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOP	Standard Operation Procedure
Std.	Stunden
SSD	Subsyndromales Delirium
suff.	suffizient
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
ZNS	zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Einleitung:

Das Delir ist die häufigste klinische Manifestation einer akuten zerebralen Dysfunktion bei intensivpflichtigen Patienten. Es ist mit einer erhöhten Mortalität und kognitiven Langzeitstörungen assoziiert. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen ein routinemäßiges Delirscreening während der intensivmedizinischen Behandlung. In einer vorangestellten Publikation dieser Arbeit war die Implementierung eines Delirmonitorings bei beatmeten Intensivpatienten mit einem verbesserten Outcome verbunden. Es ist jedoch unklar, welche Versorgungsprozesse diese Effekte beeinflusst haben. Antipsychotika und andere zentral wirksame Medikamente werden in der Versorgung intensivpflichtiger deliranter Patienten häufig angewandt. Daher wurde in einer Sekundäranalyse die Frage untersucht, ob ein „suffizientes“ Delirmonitoring bei deliranten oder nicht deliranten Patienten mit einer vermehrten Anwendung einer symptomorientierten Pharmakotherapie assoziiert ist.

Material und Methoden:

In diese Sekundäranalyse wurden die Daten von beatmeten, postoperativen Intensivpatienten, die für mindestens 24 Stunden auf den untersuchten Stationen behandelt wurden, aufgenommen. Die Daten wurden in einer Observationsstudie (01.07.2007 bis 01.10.2007) erhoben. Ein Delirmonitoring, welches an über 50 % der ITS-Tage erfolgte, wurde als „suffizient“ definiert. In der Sekundäranalyse wurden die Häufigkeit des angewandten Delirmonitorings und die Menge der applizierten Dosen von Haloperidol, Lorazepam, Clonidin und Midazolam mittels univariater Testverfahren miteinander verglichen.

Ergebnisse:

87 Patienten wurden in die Datenanalyse aufgenommen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verordnung (Clonidin 32 vs. 18, $p = 0,12$; Haloperidol 31 vs. 23, $p = 0,37$; Lorazepam 29 vs. 24, $p = 0,82$; Midazolam 22 vs. 15, $p = 0,38$) und der Tagesdosis von Clonidin ($p = 0,32$), Haloperidol ($p = 0,42$), Lorazepam ($p =$

0,55) und Midazolam ($p = 0,22$) in den Gruppen „suffizientes“ und „nicht suffizientes“ Delirmonitoring. Bei „suffizientem“ Delirmonitoring wurden im Delir signifikant mehr Clonidin (28 vs. 4, $p = 0,04$) und Lorazepam (26 vs. 3, $p = 0,02$), bei „nicht suffizientem“ Delirmonitoring signifikant mehr Haloperidol verordnet (19 vs. 4, $p = 0,008$). Die verabreichte Tagesdosis bei deliranten Patienten mit und ohne „suffizientes“ Delirmonitoring zeigte für Midazolam ($p = 0,01$) einen signifikanten Unterschied. Für Clonidin ($p = 0,34$), Haloperidol ($p = 0,28$) und Lorazepam ($p = 0,35$) ergab sich keine statistische Signifikanz.

Schlussfolgerung:

Die vorliegende Sekundäranalyse erbrachte keinen Unterschied in der symptomorientierten Pharmakotherapie zwischen „suffizientem“ und „nicht suffizientem“ Delirmonitoring. Nur in der Gruppe deliranter Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede für Haloperidol, Lorazepam und Clonidin. Bis auf Midazolam erwies sich kein Unterschied in der Tagesdosis. Ob diese Veränderungen verantwortlich für das bessere Outcome von Patienten mit „suffizientem“ Delirmonitoring sind, sollte in weiteren Patientenpopulationen untersucht werden.

Abstract

Purpose:

Delirium is the most common clinical manifestation of acute brain dysfunction in critical care patients. Delirium is associated with increased mortality and is a positive predictor of long-term cognitive impairment. National and international guidelines recommend routine delirium-monitoring. In a previous publication, the implementation of sufficiently delirium-monitoring in mechanically ventilated patients was associated with an improved outcome. However, it is unclear which treatment processes influenced these effects. Antipsychotics and other central acting drugs are widely used to counter delirious symptoms. The secondary analysis examines, if delirium-monitoring is associated with a more frequent symptomatic pharmacological therapy in delirious or non-delirious patients.

Material and methods:

Ventilated, postoperative intensive care patients treated for at least 24 hours were included in the subgroup analysis. The observational study was conducted between 07/2007 and 10/2007. Delirium-monitoring on > 50 % of intensive care days was classified as “sufficient”. To investigate an influence of delirium-monitoring on symptomatic pharmacotherapy in delirium, the frequency and the amount of the administered doses of haloperidol, lorazepam, clonidine and midazolam were calculated using univariate tests.

Results:

87 patients were included into the final analysis. There was no significant difference in frequency of symptom-oriented pharmacotherapy in patients with “sufficient” vs. “insufficient” delirium-monitoring (clonidine 32 vs. 18, $p = 0.12$; haloperidol 31 vs. 23, $p = 0.37$; lorazepam 29 vs. 24, $p = 0.82$; midazolam 22 vs. 15, $p = 0.38$). No significant differences in daily doses of clonidine ($p = 0.32$), haloperidol ($p = 0.42$), lorazepam ($p = 0.55$) and midazolam ($p = 0.22$) were observed. In the setting of “sufficient” delirium-screening, significantly more delirious patients received clonidine (28 vs. 4, $p = 0.04$) and lorazepam (26 vs. 3, $p = 0.02$) while significantly more patients received

haloperidol (19 vs. 4, $p = 0.008$) in case of “insufficient” delirium-screening. Administered daily doses of midazolam in delirious patients showed statistical significance ($p = 0.01$) when sufficient delirium-monitoring was applied. No significant difference for clonidine ($p = 0.34$), haloperidol ($p = 0.28$) and lorazepam ($p = 0.35$) was observed in this setting.

Conclusion:

The secondary analysis showed no difference in symptom-oriented pharmacotherapy between “sufficient” and “insufficient” delirium-monitoring. A significant difference in administration of lorazepam, clonidine and haloperidol was observed in delirious patients. With the exception of midazolam, there was no difference in administration of daily doses. Whether these changes are responsible for the improved outcome of patients with “sufficient” delirium-monitoring should be further investigated.

1 Einleitung

Das Delir ist die häufigste klinische Manifestation einer akuten zerebralen Dysfunktion bei intensivpflichtigen Patienten* (Ely et al., 2001; Ely et al., 2001a; Inouye et al., 1999; Vasilevskis et al., 2010). Die Prävalenz wird in Abhängigkeit von den diagnostischen Methoden und der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung zwischen 32 % und 87 % beziffert, wobei invasiv beatmete Patienten ein höheres Risiko aufweisen, ein Delir zu entwickeln (Ely et al., 2001a; Ely et al., 2001b; Ely et al., 2004a; Ely et al., 2001c; Ouimet et al., 2007; Pandharipande et al., 2017). Beatmete Patienten mit einem Delir erleiden häufiger Komplikationen während einer Intensivbehandlung als nicht beatmete Patienten. Das Delir ist hierbei nicht nur mit einer verlängerten Intensivbehandlungsdauer und Beatmungszeit assoziiert, sondern führt auch zu einer erhöhten Mortalität (Balk, 2010; Ely et al. 2001c; Ely et al. 2001d; Ely, 2004; Siddiqi et al., 2006). In einer Studie von Pisani und Kollegen zeigte sich, dass die Jahresmortalität bei Intensivpatienten mit der Dauer der Delirtage zusammenhängt und dass das Risiko zu versterben mit jedem zusätzlichen Delirtag um 10 % ansteigt (Pisani et al., 2009). In einer prospektiven Observationsstudie mit 275 beatmeten Patienten war das Delir zudem ein unabhängiger Risikofaktor für eine dreifache Erhöhung der Sechs-Monats-Mortalität (Ely, 2004).

Doch nicht nur das Auftreten eines Delirs, sondern auch mögliche Langzeitbeeinträchtigungen der kognitiven Funktionen sind von hoher Relevanz für die Betroffenen (S3-Leitlinie, 2015). Deswegen sind neben dem akuten postoperativen Delir auch vorübergehende oder bleibende, postoperative kognitive Dysfunktionen (POCD) bzw. Post-Intensive Care Syndrome (PICS) seit Jahren Gegenstand der Forschung (Bickel et al., 2008; Monk et al., 2008; Saczynski et al., 2012; Needham et al., 2012; Goldberg et al., 2020). In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit mit 14 eingeschlossenen Studien konnten kognitive Defizite nach einer Intensivbehandlung noch 5 Monate bis 9 Jahre bei 17 % bis 78 % der Patienten nachgewiesen werden (Kohler et al., 2019). Ergänzend zeigte sich in einer Kohortenstudie mit 821 Patienten, dass über 24 % der untersuchten Patienten auch noch 12 Monate nach Beendigung der intensivstationären Behandlung kognitive Defizite aufweisen, die mit einem moderaten Schädelhirntrauma oder einer leichten

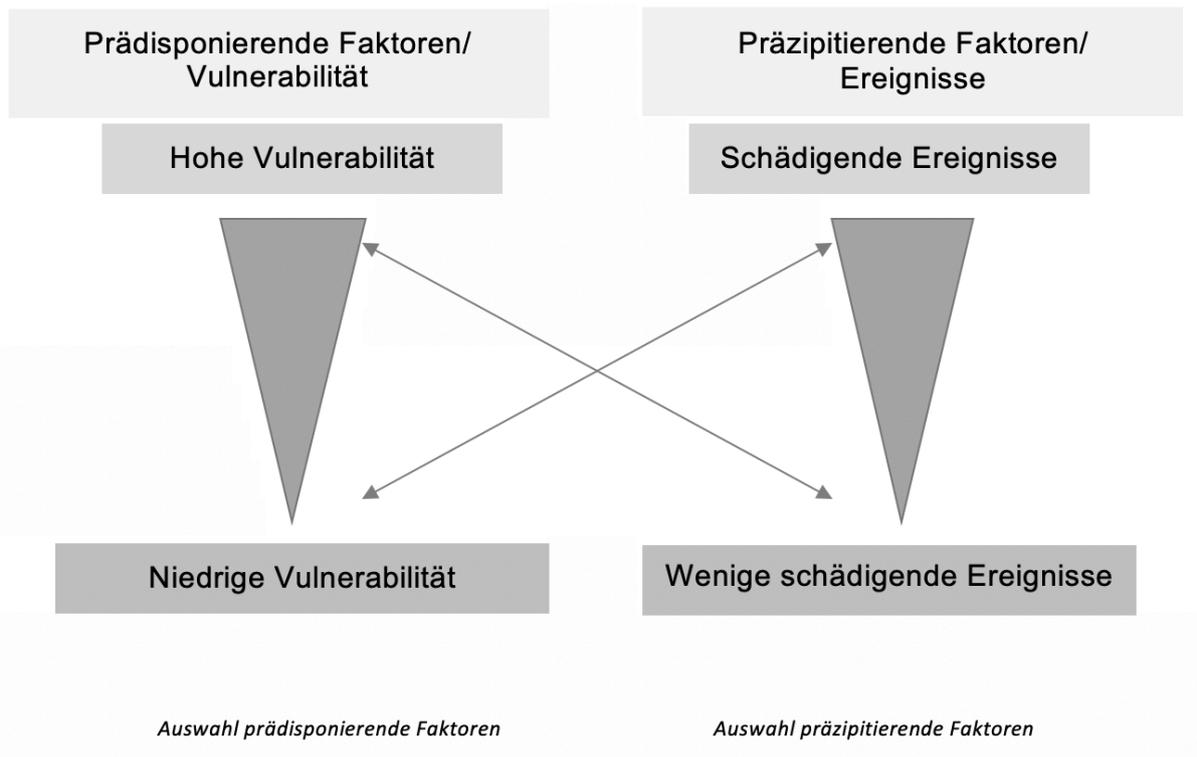
* In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet. Sie bezieht sich auf Personen beiderlei Geschlechts.

Alzheimer-Demenz (Testergebnis zwei Standardabweichungen unter dem Referenzmittelwert) vergleichbar sind (Pandharipande et al., 2013). Bemerkenswerterweise war das Risiko bleibender kognitiver Schäden in dieser Studie in allen Altersgruppen erhöht (Pandharipande et al., 2013).

Neben der bleibenden kognitiven Einschränkung müssen Patienten, die während der Intensivbehandlung ein Delir erleiden, auch häufig wegen depressiver Symptome oder posttraumatischer Belastungsstörungen behandelt werden (Jackson et al., 2014; Brummel et al., 2015, Marra et al., 2018). In einer prospektiven multizentrischen Studie an 821 Patienten konnten bei 29 % der Patienten ohne eine vorbeschriebene depressive Erkrankung nach 12 Monaten signifikante depressive Symptome objektiviert werden (Jackson et al., 2014). Besonders ältere Patienten entwickeln deutlich häufiger eine Demenz, nachdem sie im Krankenhaus ein Delir erlitten haben (Garcez et al., 2019, Guerra et al., 2015), sodass oft eine Entlassung in eine Pflegeeinrichtung erforderlich ist (Leslie et al., 2008). Die hieraus resultierenden Gesundheitskosten, die mit dem Delir assoziiert sind, werden pro Jahr auf 38 bis 152 Milliarden US-Dollar geschätzt (Leslie et al., 2008).

1.1 Delir und Risikofaktoren

Das Delir ist eine schwere, akute zerebrale Funktionsstörung, die durch ein multifaktorielles Geschehen verursacht wird (Pandharipande, 2017; Meagher, 2001; Inouye, 1999a, Aldecoa et al., 2018). Inouye unterscheidet in einem multifaktoriellen Modell zwischen prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren. In diesem seit Mitte der neunziger Jahre existierenden Modell wird angenommen, dass eine hohe Vulnerabilität des Patienten und einige wenige präzipitierende Faktoren, wie beispielsweise die Beatmung, ein Delir auslösen können (Inouye, 1996). Dass das höhere Alter als möglicher vulnerabler Faktor die Entwicklung eines Delirs begünstigt, konnte allerdings nicht eindeutig bestätigt werden (Müller et al., 2015). Andererseits kann eine geringe basale Anfälligkeit in Verbindung mit vielen präzipitierenden Faktoren wie einer postoperativen Behandlung oder einer Beatmung auf der Intensivstation ein Delir auslösen (Kalisvaart et al., 2006).



Auswahl prädisponierende Faktoren	Auswahl präzipitierende Faktoren
Kognitive Beeinträchtigung	Beatmung
Pflegebedürftigkeit/ Unselbstständigkeit	Hypotension, Embolie, Hypoxämie
Psychotrope Medikation	Sepsis
Polypharmazie	Schlafentzug
Seh-/Hörschwäche	Operation
Komorbidität	Benzodiazepine
Schwere der Erkrankung	Schmerz
Delir in der Vorgeschichte	Langer Intensivaufenthalt

Abbildung 1: Multifaktorielles Modell des Delirs bei älteren Menschen. Delirentstehung und Beziehung zwischen prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren (von Haken et al., 2010; Barr et al., 2013; Baron et al., 2015; Dasgupta und Dumbrell, 2006; Marcantonio, 2012; Noimark 2009; Young et al., 2010). Darstellung modifiziert nach Inouye et al. (1996).

In einer Metaanalyse mit 2338 Patienten wurden insgesamt 20 Risikofaktoren in einer multivariaten Analyse identifiziert (Ahmed et al., 2014). Vor allem beatmete Intensivpatienten sind einer Vielzahl der bereits bekannten präzipitierenden Risikofaktoren, die zur Entwicklung eines Delirs führen, ausgesetzt. Darunter befinden sich die Nutzung von Benzodiazepinen, Operationen, Intubation, Schmerzen, beatmungsassoziierte Infektionen, intensivstationäre Umgebungsfaktoren sowie der

Einsatz von Drainagen und intravenösen Zugängen (Darbyshire und Young, 2013; Naeije und Pepersack, 2014; Müller et al., 2015; Kahn et al., 1998; Reade und Finfer, 2014; Vaurio et al., 2006). Als häufige prädisponierende Faktoren können eine vorbestehende Komorbidität und Pflegebedürftigkeit, eine kognitive Beeinträchtigung und eine schwere Grunderkrankung genannt werden (Ahmed et al., 2014; Koftis, Marra und Ely, 2018). Das Wissen über die unterschiedlichen modifizierbaren und nicht modifizierbaren Risikofaktoren des Delirs ist besonders wichtig, damit Risikopatienten früh erkannt und entsprechende Präventionsstrategien eingeleitet werden können (Inouye, 1996a; Kalisvaart et al., 2006; O’Keeffe und Lavan, 1996).

1.2 Diagnose und Messinstrumente des Delirs

Die Diagnose eines Delirs erfolgt klinisch. Apparative Testverfahren wie z. B. EEG, MR-Bildgebung oder laborchemische Parameter sind aktuell Gegenstand der Forschung und werden derzeit nicht in der klinischen Routine angewendet (Zoremba, 2019). Die zeitnahe und sichere Diagnose des Delirs ist aufgrund der variablen Symptome eine besondere Herausforderung. Die für die Diagnose eines Delirs obligatorischen Merkmale werden in der 5. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs psychischer Störungen definiert (APA, 2013). Wesentliche Merkmale sind eine akut einsetzende Aufmerksamkeitsstörung, die in Abhängigkeit von der Schwere im Tagesverlauf fluktuieren kann, sowie eine Störung des Bewusstseins. Zudem wird das Vorliegen einer medizinischen Ursache gefordert, die nicht in einer vorbestehenden neurokognitiven Schädigung oder durch ein Koma begründet ist (APA, 2013).

Einige Patienten entwickeln nicht alle Symptome, die für die Diagnose eines Delirs nach den DSM-5-Kriterien benötigt werden. In der Literatur wird dieses Erkrankungsbild als subsyndromales Delir (SSD) beschrieben (Cole et al., 2003). Dies berücksichtigt den Umstand, dass das Delir kein binäres Phänomen ist, sondern ein Syndrom mit unterschiedlicher qualitativer und quantitativer Ausprägung (Luetz et al., 2012). Bisher gibt es allerdings keinen Konsens über die Definition eines SSD (Cole et al., 2012). Die Risikofaktoren, die zu einem SSD führen, ähneln denen des Delirs (Cole et al., 2003). Das kognitive und funktionelle Outcome ist bei Patienten mit einem SSD ebenso verschlechtert wie bei einem Delir (Zoremba et al., 2018). Mittlerweile gibt es mehrere Interventionsstudien, in denen die Konversion des SSD in ein Delir untersucht wurde (Al-Qadheeb et al., 2016; Hakim et al., 2012). In Bezug auf die

gestörte Psychomotorik wird zwischen einem hypoaktiven, einem hyperaktiven sowie einem gemischten Delir unterschieden (Meagher et al. 1998; O’Keeffe, 1999). Das hypoaktive Delir ist durch eine reduzierte Psychomotorik oder Apathie gekennzeichnet und tritt mit 30 % deutlich häufiger auf als der hyperaktive Typ (O’Keeffe, 1999; Luetz et al., 2010a). Letzteres ist durch eine erhöhte Agitation, Unruhe und Affektlabilität charakterisiert und tritt mit 5 % deutlich seltener auf (Meagher et al., 2000; O’Keeffe, 1999). Bei einem Wechsel zwischen hypo- und hyperaktivem Delir spricht man von einem gemischten Delir (O’Keeffe, 1999), welches mit 65 % am häufigsten auftritt (O’Keeffe 1999; Luetz et al., 2010a). Aufgrund der vergleichsweise auffälligen Symptome wird das hyperaktive Delir deutlich häufiger erkannt als das hypoaktive Delir oder der Mischtyp (Meagher et al., 2000; O’Keeffe, 1999; Rigney, 2006). Aus diesem Grund sollten validierte Testinstrumente zum Einsatz kommen, die eine sichere Identifikation des hypoaktiven Delirs bzw. des Mischtyps ermöglichen und für die Anwendung bei beatmeten Patienten auf Intensivstationen praktikabel sind. In einer von Luetz et al. publizierten Studie von 2014 wurde jedoch nur auf 27 % der untersuchten Intensivstationen ein validiertes Messinstrument zur Erkennung eines Delirs eingesetzt (Luetz et al., 2014).

Angesichts der hohen Prävalenz und der unzureichenden Diagnostik des Delirs wird in den Leitlinien internationaler und nationaler Fachgesellschaften ein standardisiertes Routinescreening mit validen Messinstrumenten zur Detektion des Delirs empfohlen (Ely et al., 2004a; Barr et al., 2013; Young et al., 2010; Baron et al., 2015; Martin et al., 2010a; Devlin et al., 2018). Die ICD-10-Kriterien und DSM-5-Kriterien stellen den Goldstandard zur Diagnose eines Delirs dar (Martin et al., 2010a), sind jedoch aufgrund der notwendigen psychiatrischen Qualifikationen der Anwender, des hohen zeitlichen Aufwandes und der Empfehlung einer regelmäßigen Delirüberwachung schwer in die Routine zu integrieren. Vor allem die in den Leitlinien zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement erarbeitete Empfehlung, auf Intensivstationen mindestens alle acht Stunden ein Delirscreening vorzunehmen, ist unter Anwendung der DSM-5-Kriterien oder ICD-10-Kriterien nur schwer zu realisieren (Baron et al., 2015; S3-Leitlinie, 2015). Zudem stellt das zeitnahe Erkennen eines Delirs bei beatmeten oder sedierten Patienten für Mitarbeiter auf Intensivstationen eine besondere Herausforderung dar, da ein großer Anteil der Patienten mit Trachealkanüle oder peroralem Endotrachealtubus nicht in der Lage ist, sich verbal zu äußern (Kersten et al., 2016). Das intensivstationäre Personal benötigt deswegen spezifische

Werkzeuge, um mit beatmeten Patienten kommunizieren zu können (Finke et al., 2008). Zur Umsetzung einer zeitnahen Diagnose des Delirs wurden mittlerweile mehrere Delirmessinstrumente entwickelt, die eine zuverlässige Erkennung des Delirs durch geschultes intensivstationäres Personal ermöglichen (Barr et al., 2013; Meagher 2001; Pandharipande et al., 2005; Martin et al., 2010a). In den S3-Leitlinien zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement werden die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU), die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSD), die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) sowie der Delirium Detection Score (DDS) aufgeführt (S3-Leitlinie, 2015; Baron et al., 2015; Müller et al., 2015).

1.3 Analgesie, Sedierung und Delirmanagement

Bedingt durch die engen Wechselwirkungen zwischen Delir, Schmerz und Bewusstseinslage sollten neben validierten Messinstrumenten zur Erkennung eines Delirs auch validierte Screeninginstrumente zur Erfassung von Schmerz und dem Bewusstseinszustand zur Anwendung kommen (Baron et al., 2015; Müller et al., 2015; Zoremba, 2019). Neben der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) wird in den S3-Leitlinien die numerische Ratingskala (NRS) bzw. für Patienten, die nicht in der Lage sind, ihre Schmerzen selbst einzuschätzen, die Behavioral Pain Scale (BPS) als Fremdeinschätzungsscore empfohlen (Ahlers et al., 2008; Payen et al., 2001; Sessler et al., 2002; Baron et al., 2015; S3-Leitlinie, 2015). Hierbei ist zu beachten, dass eine zu tiefe Sedierung von Intensivpatienten (RASS \leq -2) und ein dadurch bedingter Verlust der Kontaktfähigkeit mit einer erhöhten Delirinzidenz verbunden sind und vermieden werden sollten (Kersten et al., 2016; S3-Leitlinie, 2015). Für beatmete Patienten kann eine spezielle Version der BPS genutzt werden (Payen et al., 2001; Aïssaoui et al., 2005; Young et al., 2006). Die Anwendung valider Delirmessinstrumente kann insbesondere zu einer signifikanten Verbesserung der Delirerkennung beitragen (Devlin et al., 2007a) und ist die Voraussetzung für die Einleitung einer zeitnahen Diagnostik und einer symptomorientierten Therapie. In mehreren Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass die negativen Folgen des Delirs verringert werden können, wenn es frühzeitig erkannt wird, Präventionsstrategien vorhanden sind und angewandt werden und eine unmittelbare Therapie nach Diagnosestellung erfolgt (Inouye et al. 1999a; Lundström et al., 2005;

Milisen et al., 2001). Mittlerweile ist das Delirmanagement fester Bestandteil der intensivmedizinischen Behandlung geworden (Martin et al., 2010a).

1.4 Nichtpharmakologische Delirprävention und Therapie

Innerhalb der letzten Jahre sind mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs bei Intensivpatienten erforscht worden. Neben dem frühen Erkennen des Delirs und einer supportiven Therapie (psychosoziale Betreuung, ausreichende Kalorienzufuhr, Bewegungstherapie, Aspirationsprophylaxe) ist vor allem die Beseitigung präzipitierender Faktoren ein wichtiger Bestandteil einer effektiven Prävention und nichtmedikamentösen Delirtherapie (Cole, 2004). Inouye und Kollegen konnten als Erste nachweisen, dass die Modifikation präzipitierender Faktoren die Inzidenz und die Gesamttage eines Delirs vermindern konnte (Inouye et al., 1999a). Die Intervention dieser Studie erfolgte durch die Erkennung und Vermeidung von sechs Risikofaktoren (Beeinträchtigung der Kognition, Schlafentzug, Immobilität, Beeinträchtigung des Sehens und des Hörens sowie Dehydratation) und wurde unter dem Begriff des Hospital Elder Life Program (HELP) geführt (Inouye et al., 1999a). Das HELP konnte im Anschluss an die Studie an 13 weiteren medizinischen Standorten in die klinische Routine implementiert werden und führte zu einer Abnahme der Inzidenz des Delirs sowie zu einer Kostenreduktion (Inouye et al., 2006).

Zur weiteren Optimierung von Arbeitsvorgängen und zur Verbesserung von Behandlungsstrategien intensivpflichtiger Patienten wurden im Laufe der Jahre unterschiedliche Präventionsstrategien modifiziert, zu einem Gesamtkonzept gebündelt und als evidenzbasierter Leitfaden in die klinische Praxis intensivpflichtiger Patienten eingeführt (**ABCDEF**: **A**ssess, prevent, and manage pain, **B**oth Spontaneous Awakening Trials (SAT) and Spontaneous Breathing Trials (SBT), **C**hoice of analgesia and sedation, **D**elirium: assess, prevent, and manage, **E**arly mobility and exercise, and **F**amily engagement and empowerment) (Marra et al., 2017). In Bezug auf das ABCDEF-Bundle werden in der Literatur vor allem eine protokollbasierte Therapie der Sedierung ohne Verwendung einer kontinuierlichen medikamentösen Therapie mit Benzodiazepinen, eine frühzeitige Mobilisierung sowie eine Reduktion von Sedativa empfohlen (Strøm et al., 2010; Marra et al., 2017). In mehreren Studien hat die Anwendung des ABCDEF-Bundles zu einem verbesserten Outcome intensivpflichtiger Patienten geführt (Schweickert et al., 2009; Marra et al., 2017; Balas et al., 2014; Barnes-Daly et al., 2017).

1.5 Pharmakologische Delirprävention und Therapie

Die pharmakologische Therapie ist im Laufe des letzten Jahrzehnts immer weiter in den Hintergrund gerückt. Seit 2007 wurden mehrere Studien zur Wirksamkeit von cholinergen Medikamenten und Antipsychotika durchgeführt, in denen keine eindeutige Verbesserung des Heilverlaufs deliranter Patienten nachgewiesen werden konnte (Siddiqi et al., 2016; Neufeld et al., 2016, van Eijk et al., 2010; Page et al., 2013). In einer Metaanalyse von Overshott und Kollegen konnte keine positive Wirkung des Cholinesterasehemmers Donepezil aufgezeigt werden, wobei nur eine randomisierte kontrollierte Studie berücksichtigt wurde (Overshott et al., 2008). In einer weiteren Metaanalyse von 2018 konnte ebenfalls nur eine randomisierte kontrollierte Studie eingeschlossen werden. Hier zeigte eine Therapie mit dem Cholinesterasehemmer Rivastigmin keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Dauer des Delirs und zusätzlich keine signifikanten Unterschiede in Hinsicht auf die Krankenhausbehandlungsdauer oder die Krankenhausmortalität im Vergleich zur Placebogruppe (Yu et al., 2018). Aufgrund der geringen Stichprobengröße von 15 Patienten kann nach Angaben der Autoren keine klare Empfehlung zur Behandlung mit Cholinesterasehemmern gegeben werden (Yu et al., 2018). In den S3-Leitlinien zu „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wird eine Behandlung mit Cholinesterasehemmern nicht mehr aufgeführt (S3-Leitlinie, 2015; Baron et al., 2015). Stattdessen wird eine zeitnahe, symptomorientierte pharmakologische Therapie mit Antipsychotika, Alpha-2-Agonisten oder Benzodiazepinen empfohlen (S3-Leitlinie, 2015; Baron et al., 2015). Nur Patienten mit psychotischen Symptomen sollten nach Abwägung der Risiken mit hochpotenten typischen Neuroleptika wie Haloperidol oder mit atypischen Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin behandelt werden (Lonergan et al., 2007; Wang et al., 2013; Devlin et al., 2018). In Ausnahmefällen und nach kritischer Abwägung kann bei Patienten mit einem „hohen Risiko“ (Müller et al., 2015) für die Entwicklung eines Delirs eine präventive Therapie mit Antipsychotika erwogen werden (van den Boogaard et al., 2013). Die Datenlage bietet hierfür allerdings keine eindeutige Evidenz (Siddiqi et al., 2016) und deswegen wird diese Therapie in den US-amerikanischen Guidelines zur Prävention eines Delirs nicht empfohlen (Devlin et al., 2018).

In einer internationalen Befragung wurde Haloperidol als Antipsychotikum deutlich häufiger zur pharmakologischen Behandlung eines Delirs eingesetzt als atypische

Antipsychotika (Patel et al., 2009). Haloperidol wirkt vorwiegend als Dopamin-D₂-Rezeptor-Antagonist und besitzt neben seiner antipsychotischen Wirkung einen sedierenden Effekt (Tyler et al., 2017). Haloperidol sollte niedrigdosiert und titriert werden, da höhere Dosen (> 4,5 mg/Tag) im Vergleich zur Therapie mit Olanzapin und Risperidon mit einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen assoziiert sind (Lonergan et al., 2007). In einer 2015 publizierten Observationsstudie eines geriatrischen Patientenkollektivs war jedes zusätzliche Milligramm Haloperidol pro Behandlungstag mit einer 5 % höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, am Folgetag ein Delir zu erleiden (Pisani et al., 2015). In einer Metaanalyse mit 19 eingeschlossenen Studien konnte weder eine signifikante Minderung der Krankenhaus- oder Intensivbehandlungsdauer noch eine Verringerung der Delirinzidenz oder Delirdauer unter einer Neuroleptikagabe nachgewiesen werden (Neufeld et al., 2016). Auch in einer erst kürzlich veröffentlichten Metaanalyse unter Einschluss von acht randomisierten kontrollierten Studien ergaben sich keine eindeutigen Hinweise dafür, dass die Anwendung von Haloperidol zu einem verbesserten Heilverlauf bei Patienten mit einem Delir führt (Barbateskovic et al., 2020). Eine gesteigerte Psychomotorik bzw. Agitation kann mit kurzwirksamen Benzodiazepinen und eine vegetative Symptomatik mit Alpha-2-Agonisten behandelt werden (Baron et al., 2015). Benzodiazepine binden agonistisch am GABA_A-Rezeptor (Griffin et al., 2013) und werden aufgrund ihrer anxiolytischen und sedierenden Wirkung häufig zur präoperativen Sedierung oder als Anästhetikum für diagnostische Eingriffe eingesetzt (Griffin et al., 2013). Die antikonvulsive Wirkung wird zur Behandlung einer Epilepsie eingesetzt und die muskelrelaxierenden Eigenschaften werden zur Therapie einer Spastik bzw. muskulären Verspannung genutzt (Griffin et al., 2013). Die zentralnervösen Nebenwirkungen einer Benzodiazepintherapie können unter anderem mit einer Amnesie, motorischen Einschränkungen, Sedierung oder Unaufmerksamkeit assoziiert sein (Griffin et al., 2013). Vor allem ältere Menschen sind aufgrund der Änderung der Pharmakokinetik häufiger von kognitiven Störungen betroffen (Griffin et al., 2013). Wegen der sedierenden Wirkung von Benzodiazepinen können auch spezifische Symptome des Delirs maskiert werden (Gaertner et al., 2019). Darüber hinaus kann die Einnahme von Benzodiazepinen ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs bei Intensivpatienten sein (Barr et al., 2013). In einer Studie an 198 beatmeten Intensivpatienten entwickelten Patienten unter der Gabe mittellang wirksamer Benzodiazepine (Lorazepam) proportional zur Dosis signifikant

häufiger ein Delir ($p = 0,003$), sodass die Gabe aufgrund der prodelirogenen Potenz symptomorientiert erfolgen sollte (Pandharipande et al., 2006). In einer randomisierten kontrollierten Studie an 106 beatmeten Intensivpatienten konnte im Gegensatz zur Sedierung mit Benzodiazepinen eine geringere Delirinzidenz (63 % vs. 92 %) unter der Gabe des Alpha-2-Agonisten Dexmedetomidin gemessen werden (Pandharipande et al., 2007). Dexmedetomidin stimuliert ähnlich wie Clonidin dosisabhängig zentrale Alpha-2-Adrenorezeptoren und verringert die Noradrenalinfreisetzung, wobei Clonidin im Vergleich zu Dexmedetomidin eine geringere Alpha-2-Rezeptorspezifität besitzt. Alpha-2-Agonisten werden unter anderem zur Behandlung eines arteriellen Hypertonus sowie zur Sedierung, Analgesie und Linderung von Angstzuständen eingesetzt (Wang et al., 2017; Chen et al., 2015).

1.6 Fragestellung und Zielsetzung

Beatmete Intensivpatienten erkranken zu über 80 % an einem Delir (Pun und Ely, 2007). Beatmete Intensivpatienten, die ein Delir entwickeln, sind einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt, länger im Krankenhaus behandelt zu werden, postoperative Komplikationen zu erleiden und zu versterben (Eden, 2005; Ely, 2004; Shehabi et al., 2010). In Anbetracht der hohen Anzahl nicht detektierter Delirpatienten bedarf es eines routinemäßigen Screenings aller intensivpflichtigen, beatmeten Patienten (Pandharipande et al., 2005; Martin et al., 2010a). Im intensivstationären Umfeld sollte daher ein routinemäßiges Screening durch einen einheitlichen, klar definierten und sinnvoll in die Arbeitsabläufe zu integrierenden Algorithmus erfolgen, der bei beatmeten Intensivpatienten zum Einsatz kommen kann. In den 2016 publizierten Daten (Luetz et al., 2016) konnte eine unabhängige Assoziation zwischen einem Delirmonitoring, welches an mindestens 50 % der intensivstationären Behandlungstage durchgeführt wurde, und der Krankenhausmortalität bei beatmeten Intensivpatienten aufgezeigt werden. Unklar bleibt jedoch, ob die mit einem Delirmonitoring assoziierte Verbesserung des Outcomes durch Veränderungen des Versorgungsprozesses bzw. durch eine Änderung medikamentöser Behandlungsstrategien bedingt ist. In der vorgelegten Dissertation wurde folgende Hypothese untersucht:

Beatmete Intensivpatienten mit einem Delirmonitoring an über 50 % der ITS-Tage erhalten häufiger eine symptomorientierte Pharmakotherapie mit Haloperidol,

Clonidin, Lorazepam und Midazolam als Patienten, die unter 50 % der ITS-Tage ein Delirmonitoring erhalten haben.

Beatmete Intensivpatienten mit Delir und einem Delirmonitoring an über 50 % der ITS-Tage bekommen häufiger eine symptomorientierte Pharmakotherapie mit Haloperidol, Clonidin, Lorazepam und Midazolam als nicht delirante Patienten.

Beatmete Intensivpatienten mit Delir und einem Delirmonitoring an unter 50 % der ITS-Tage erhalten häufiger eine symptomorientierte Pharmakotherapie mit Haloperidol, Clonidin, Lorazepam und Midazolam als nicht delirante Patienten.

2 Material und Methoden

Die dieser Sekundäranalyse zugrundeliegenden Daten wurden in einer 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) erhoben. Die Schulung des Personals sowie die Implementierung des Algorithmus erfolgten vor dem Beginn dieser Studie und waren nicht Bestandteil der Observationsstudie. Teilergebnisse dieser Arbeit wurden in einer Koautorenschaft publiziert (Luetz et al., 2016).

In dieser Sekundärstudie wurden ausschließlich Daten beatmeter intensivstationärer Patienten im Hinblick auf die oben aufgeführte Hypothese analysiert. Die Patienten wurden im Zeitraum vom 01.07.2007 bis zum 01.10.2007 in die vorliegende Sekundäranalyse aufgenommen.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die mindestens das 18. Lebensjahr erreicht hatten, beatmungspflichtig waren und chirurgisch versorgt werden mussten, wurden in die Sekundäranalyse einbezogen. Mangelnde Deutschkenntnisse, präoperative hirnorganische Erkrankungen wie Schädel-Hirn-Trauma, Demenz oder anderweitige schwere vorbestehende kognitive Einbußen, die Unfähigkeit zur Kommunikation bei Hörverlust oder eine Behandlungszeit von unter 24 Stunden führten zum Ausscheiden der Studienteilnehmer. Patienten, die zwischen 22:00 Uhr und 07:00 Uhr aufgenommen wurden, erfüllten ebenfalls die Ausschlusskriterien und wurden nicht in die Analyse aufgenommen.

2.2 Datenerhebung

Die Dokumentation der erhobenen Daten erfolgte täglich von 07:00 bis 22:00 Uhr auf den jeweiligen Intensivstationen. Befunde, Merkmale und Charakteristika der Patienten wurden aus den für diese Intensivstationen genutzten Programmen der Firma COPRA System GmbH (COPRA PDMS) und MedVision erhoben. Neben der Erhebung von Basisdaten ermittelte das Studienpersonal die Rate durchgeführter Delirmessungen anhand der dokumentierten Einträge in der elektronischen Patientenakte sowie durch passives Beobachten am Patientenbett. Alle Patienten der

zwei Intensivstationen erhielten eine Patientenidentifikationsnummer und eine einmalige Fallnummer, sodass die im Rahmen der klinischen Routine erhobenen Daten pseudonymisiert ausgewertet werden konnten. Zur Beurteilung des klinischen Zustandes und zur Prognose der Patienten erfolgte eine tägliche Dokumentation intensivstationärer Scores, bestehend aus dem Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE), dem Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), dem Simplified Acute Physiology Score (SAPS) und dem Therapeutic Intervention Scoring System (TISS). Darüber hinaus geschah eine Differenzierung zwischen Patienten mit einem „suffizienten“ und „nicht suffizienten“ Delirmonitoring (siehe Abschnitt 2.9). Die Dokumentation der pharmakologischen Therapie mit Haloperidol, Clonidin, Lorazepam und Midazolam wurde 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.

2.3 In der Regelversorgung etablierter Algorithmus für Delir, Analgesie und Sedierung der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin

Die Implementierung eines täglichen Monitorings zur Erfassung des Schmerz- und Sedierungsniveaus erfolgte in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin bereits 2005. Das integrierte Konzept bestehend aus Schmerzmanagement, Sedierungsüberwachung und Delirerkennung sollte die Patientensicherheit und -behandlung verbessern. Zur Beurteilung der Sedierungstiefe fand ein regelmäßiges Monitoring mittels RASS statt. Die Beurteilung des Schmerzniveaus wurde durch NRS (Ahlers et al., 2008) oder BPS erfasst (Payen et al. 2001). Darüber hinaus erfolgte bereits vor Beginn der Studie die Schulung des pflegerischen und ärztlichen Personals mithilfe schon etablierter Trainingsmethoden zum Verstehen und Erkennen eines Delirs. In diesen Fortbildungen wurde das Personal in der Durchführung von Delirmessungen durch die Anwendung des DDS und später der CAM-ICU geschult. Das Training fand hierbei als Fortbildung am Arbeitsplatz durch ein multiprofessionelles Team aus Ärzten und Pflegepersonal statt (Radtke et al., 2012). Zur Steigerung der Effektivität und zeitnahen Umsetzung des Monitorings erfolgte die Zusammenführung des Delir-, Schmerz- und Sedierungsmonitorings in einem Algorithmus. Die Erarbeitung des Deliralgorithmus geschah in Zusammenarbeit mit den wissenschaftlichen Mitarbeitern der Anästhesie

und operativen Intensivmedizin des Virchow-Klinikums mit dem Themenschwerpunkt „Delir im Intensivbereich“. Im Anschluss wurde das standardisierte Vorgehen verbindlich als Standard Operation Procedure (SOP) dokumentiert (Radtke et al., 2012). Die intensivmedizinischen Mitarbeiter wurden dazu angehalten, eine Delirmessung mittels DDS oder CAM-ICU analog dem Deliralgorithmus im Abstand von acht Stunden bei allen Patienten mit RASS von ≥ -2 (Sedierungsmonitoring) durchzuführen. NRS oder BPS wurden in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe bzw. vom Vorliegen eines Delirs eingesetzt. Bei Patienten ohne Delir erfolgte die Anwendung des NRS. Ein RASS-Wert von < -2 führte zur Reduktion der Sedierung und zu einer erneuten Reevaluation des Deliralgorithmus nach acht Stunden, wobei als Ziel eine leichte oder ausbleibende Sedierung (RASS von 0 bis -2) festgelegt wurde. Wenn Patienten weiterhin zu stark sediert waren (RASS-Wert von < -2) oder delirant waren (DDS/CAM-ICU positiv), erfolgte die Anwendung der BPS zur Erfassung des Schmerzniveaus.

Algorithmus zur Erfassung von Delir, Analgesie und Sedierung

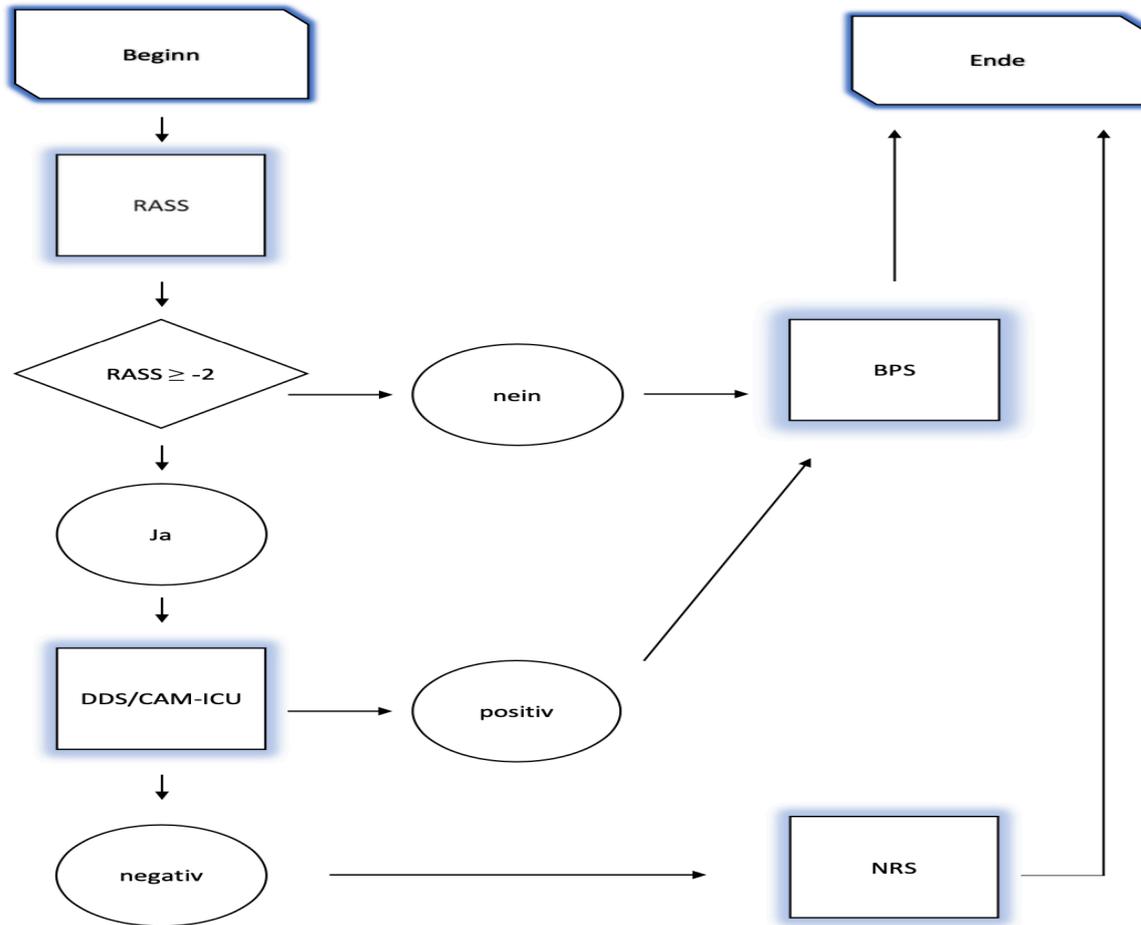


Abbildung 2: Algorithmus für Delir, Analgesie und Sedierung. Bei allen Patienten wurden alle acht Stunden erstens die Sedierungstiefe, zweitens ein mögliches Delir mittels DDS/CAM-ICU und drittens das Schmerzniveau mittels BPS (positives Ergebnis der Delirmessung) oder NRS (negatives Ergebnis der Delirmessung) erfasst.

CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU), DDS (Delirium Detection Score), NRS (Numerical Rating Scale), BPS (Behavioral Pain Scale).

Für das Delir wurde innerhalb der SOP „Delir im Intensivbereich“ eine symptomatische, pharmakologische Therapie mit Clonidin (60 µg/h - 180 µg/h iv.), einem Benzodiazepin (Lorazepam: 3 x 0,5 mg - 3 x 2 mg iv.) sowie Haloperidol (3 x 0,5 mg - 3 x 5 mg iv.) empfohlen (vgl. Abbildung 2).

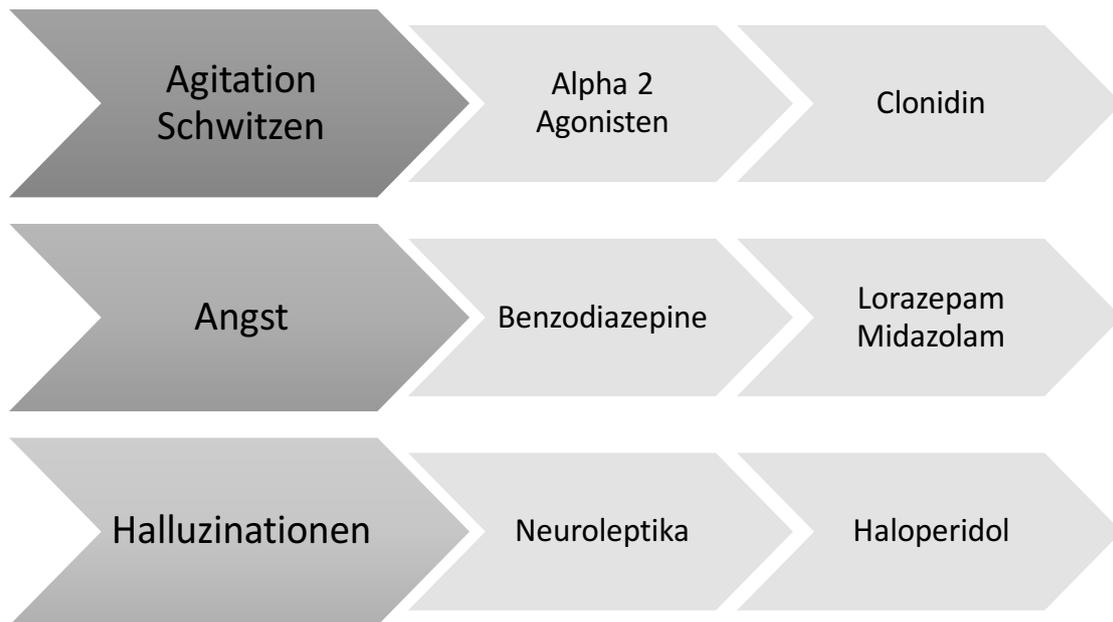


Abbildung 3: Pharmakologische Therapie mit Clonidin, Benzodiazepinen oder Haloperidol in Abhängigkeit von den deliranten Symptomen und Symptomgruppen des Delirium Detection Scores (DDS)

Bei allen Studienteilnehmern, bei denen die Delirmessung mindestens einmal pro Tag richtig angewandt wurde (Anwendung des DDS oder CAM-ICU), wurde das Delirmonitoring als adhärent bewertet. Patienten, die während der Reevaluierung (alle acht Stunden, siehe Abbildung 2) anhaltend RASS-Werte von ≤ -3 zeigten, wurden ebenfalls zur Gruppe mit erfülltem Delirmonitoring gezählt. Bei Patienten, die während des Studienzeitraums auf eine nicht der Studie angeschlossene Station verlegt wurden, wurde das Delirmonitoring als nicht eingehalten dokumentiert.

2.4 Die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) ist ein reliabler und valider Score zur Messung der Sedierungstiefe und Agitation sowie ihrer Veränderung über die Zeit. Er kann unabhängig vom Delirscreening eingesetzt werden (Otter et al., 2005). Die RASS umfasst zehn unterschiedliche Kriterien, die eine Unterscheidung zwischen agitierten (RASS-Wert von +1 bis +4) und sedierten (RASS-Wert von -2 bis -5) Patienten ermöglichen (Barr et al., 2013; Sessler et al., 2002; Ely et al., 2003). Sollte der Patient zum Untersuchungszeitpunkt nicht wach sein, erfolgt eine laute Ansprache mit Namen. Damit soll der Patient zum Blickkontakt aufgefordert werden. Sollte auf die laute Ansprache keine Reaktion erfolgen, werden taktile Reize (z. B. Schütteln an den Schultern) zur Stimulation eingesetzt. Die RASS kann ein intensivmedizinisches Delir

nicht detektieren. Eine Änderung des mentalen Status kann aber sowohl auf die pharmakologische Wirkung des Sedativums zurückgeführt werden als auch durch die Entwicklung eines Delirs bedingt sein (Ely et al., 2003). Ein RASS-Wert von ≥ -2 ist die Voraussetzung, ein Delirscreening beim Patienten anwenden zu können, da erst dann eine adäquate Mitarbeit des Patienten angenommen werden kann (Luetz et al., 2010). Mithilfe der RASS kann zudem zwischen den motorischen Subtypen des Delirs unterschieden werden (Peterson et al., 2006). Abbildung 4 zeigt die deutschsprachige Übersetzung der RASS:

Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)		
Punkte	Ausdruck	Beschreibung
+4	Streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder 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 aufmerksam, aber erwacht anhaltend durch Stimme (> 10 s)
-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (< 10 s)
-3	Mäßige Sedierung	Bewegungen oder Augenöffnen durch Stimme (aber keinen Augenkontakt)
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegungen oder Augenöffnen durch körperliche Reize
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperliche Reize

Abbildung 4: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) (Schäfer et al., 2009)

2.5 Delirium Detection Score (DDS)

Die Fünf-Punkte-Skala des DDS ermöglicht anhand einer Unterscheidung und Quantifikation unterschiedlicher Symptomebenen des Delirs eine Erfassung des Schweregrades (Luetz et al., 2010). Jedes Symptom wird dem individuellen Schweregrad entsprechend mit 0, 1, 4 oder 7 Punkten bewertet (Otter et al., 2005). Der maximal erreichbare Punktwert ist 35. Die Auffächerung der verschiedenen Symptomebenen kann nicht nur den Schweregrad erfassen, sondern auch die symptomorientierte Therapie des Delirs erleichtern (Otter et al., 2005; Luetz et al., 2010a). In einer an der Charité durchgeführten Validierungsstudie zur Erkennung eines Delirs erreichte der DDS eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 81 %

bei einem Cut-off von > 3 Punkten (Luetz et al., 2010a). Zudem konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Anwendung einer graduierten Symptomskala die Diagnose eines subsyndromalen Delirs (SSD) ermöglicht (Luetz et al., 2010; Luetz et al., 2012).

Delirium Detection Score		
Item	Beschreibung	Punktwert
Orientierung	Orientiert zu Zeit, Ort, eigener Person, Fähigkeit der Konzentration	0
	Nicht sicher orientiert zu Zeit und/oder Ort, Unfähigkeit der Konzentration	1
	Nicht orientiert zu Zeit und/oder Ort	4
	Nicht orientiert zu Zeit, Ort und eigener Person	7
Halluzination	Normale Aktivität	0
	Gelegentliche leichte Halluzination	1
	Permanente leichte Halluzination	4
	Permanente schwere Halluzination	7
Agitation	Normale Aktivität	0
	Leicht gesteigerte Aktivität	1
	Moderate Unruhe	4
	Schwere Unruhe	7
Angst	Keine	0
	Leichte Angst	1
	Gelegentlich moderate Angst	4
	Akute Panikattacken	7
Schweißausbrüche	Keine	0
	Meist unbemerkt, vor allem an Händen	1
	Schweißperlen auf der Stirn	4
	Starkes Schwitzen	7

Abbildung 5: Delirium Detection Score (DDS) (Otter et al., 2005)

2.6 Die Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU)

Die Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) ist ein Monitoringinstrument zur Delirerkennung bei Intensivpatienten, das in einer verkürzten Form aus vier Merkmalen besteht (Inouye, 1990):

1. Akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf
2. Aufmerksamkeitsstörung
3. Bewusstseinsveränderung
4. Unorganisiertes Denken

Nach CAM-ICU liegt bei positiven Merkmalen 1 und 2 zuzüglich Merkmal 3 und/oder 4 ein Delir vor. Die Reliabilität und Validität dieses Scores wurden für beatmete Intensivpatienten in mehreren Studien beschrieben (Ely et al., 2001; Lin et al., 2004; Ely et al., 2001). Die Sensitivität und die Spezifität zur Delirerkennung der CAM-ICU

liegen nach erfolgreicher Implementierung bei Werten von über 90 % (Ely et al., 2001; Lin et al., 2004; Inouye, 1990). Mittels des Merkmals 1 wird anhand der dokumentierten RASS-Werte objektiviert, ob innerhalb der letzten 24 Stunden ein wechselnder Verlauf des Bewusstseinszustandes bestand oder sich der psychische Zustand durch die Erkrankung oder die operative Intervention im Vergleich zum Vorzustand des Patienten verändert hat. Mittels des Merkmals 2 wird durch eine auditive Aufgabe eine mögliche Störung der Aufmerksamkeit geprüft. Dem Patienten wird hierzu das Wort ANANASBAUM buchstabiert. Beim Buchstaben „A“ sollte der Patient die Hand des Untersuchers drücken. Das Merkmal der Aufmerksamkeitsstörung wird dann als positiv gewertet, wenn bei dieser Aufgabe mindestens drei Fehler gemacht wurden. Für Merkmal 3 wird die Bewusstseinsveränderung mittels RASS geprüft. Das Merkmal wird als positiv gewertet, wenn die RASS ≥ -3 und $\neq 0$ ist. Zur Erfassung des Merkmals 4 nutzt der Untersucher Ja-Nein-Fragen, die auch von beatmeten Patienten durch nonverbale Kommunikation (Kopfschütteln, Nicken) beantwortet werden können. Im Anschluss erfolgt eine weitere Prüfung des unorganisierten Denkens durch Anweisungen, in denen der Patient unter anderem dazu aufgefordert wird, dieselbe Anzahl an Fingern zu zeigen wie der Untersucher. Das Merkmal 4 wird als positiv gewertet, wenn der Patient mindestens zwei Fehler macht.

Confusion Assessment Method für Intensivstation CAM-ICU

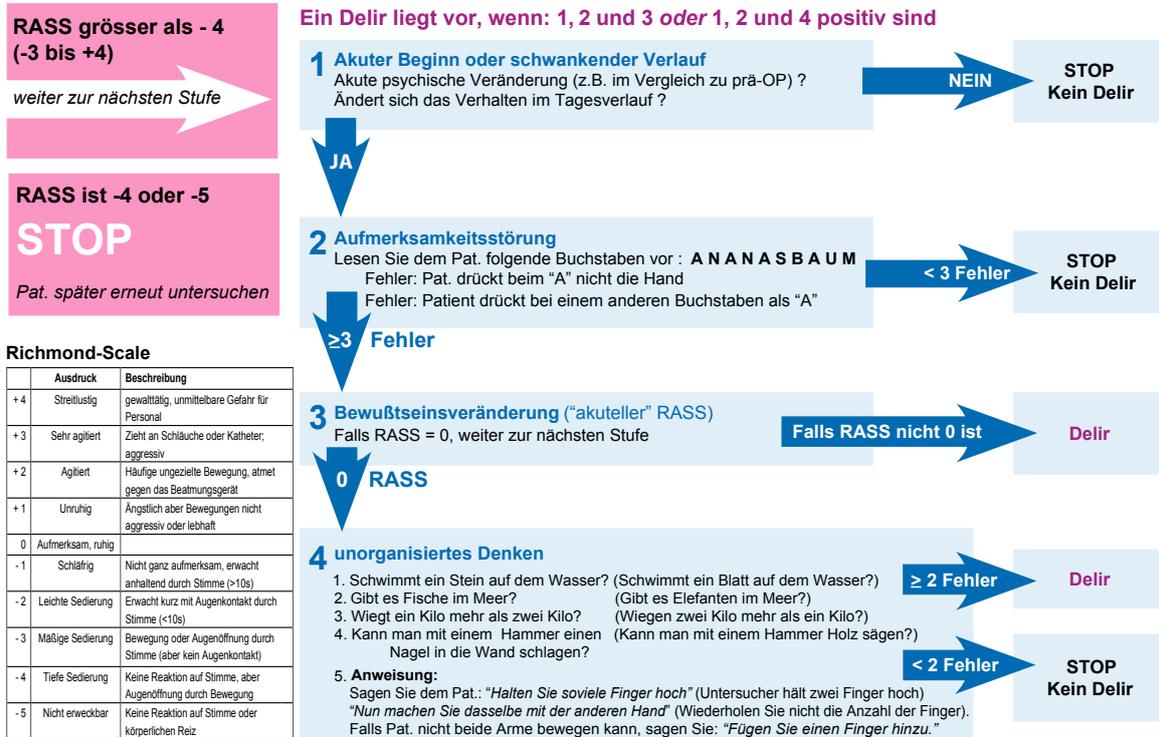


Abbildung 6: Deutsche Confusion Assessment Method (CAM-ICU) zur Feststellung eines Delirs auf Intensivstationen. Pfeildiagramm der verkürzten Version und Darstellung der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) nach Schäfer et al. (2009) zur Messung des Bewusstseins von Intensivpatienten. Copyright: E. Wesley Ely und Vanderbilt University, 2002. Abdruck mit Genehmigung des Urhebers.

2.7 Numerische Ratingskala (NRS)

Eine der am häufigsten eingesetzten Schmerzskalen ist die einfach anzuwendende numerische Ratingskala (Barr et al., 2013; Aubrun et al., 2005). Hierbei sollen die Patienten auf einer Skala von 0 bis 10 verbal oder anhand eines Schiebeinstruments die Stärke der empfundenen Schmerzen angeben, wobei die Angabe 0 „keine Schmerzen“ und die Angabe 10 „stärkste vorstellbare Schmerzen“ abbilden soll. In den S3-Leitlinien für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin wird eine Interventionsgrenze ab einem NRS-Wert von > 3 festgelegt (Gerbershagen et al., 2011).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Kein Schmerz

Stärkste
vorstellbare
Schmerzen

Abbildung 7: Die numerische Ratingskala (NRS) (Quelle: Anhang Klinische Messinstrumente zur S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin)

2.8 Behavioral Pain Scale (BPS)

Die Behavioral Pain Scale (BPS) ist eine Skala, die zur Einschätzung des Schmerzes bei beatmeten, sedierten und zudem kommunikativ eingeschränkten Patienten entwickelt wurde (Young et al., 2006; Ahlers et al., 2010). Kommunikationsbarrieren können sich durch medizinische Maßnahmen, aber auch durch eine Bewusstseinsstörung bzw. durch ein Delir ergeben. Durch diesen validierten Fremdeinschätzungsscore erfolgt die Einordnung des Schmerzes über die Beurteilung der Merkmale „Gesichtsausdruck des Patienten“, „Bewegung der oberen Extremitäten“ sowie „Anpassung an die mechanische Beatmung“. Hierbei wird jedes Merkmal mit einem bis vier Punkten bewertet. Die so addierten Werte zwischen drei und zwölf Punkten ermöglichen eine Objektivierung der gefühlten Schmerzintensität. Der Punktwert/Score bzw. das Analgesieziel sollte < 6 sein.

Behavioral Pain Scale		
Item	Beschreibung	Punkte
Gesichtsausdruck	Entspannt	1
	Teilweise angespannt	2
	Stark angespannt	3
	Grimassieren	4
Obere Extremität	Keine Bewegung	1
	Teilweise Bewegung	2
	Anziehen mit Bewegung Finger	3
	Ständiges Anziehen	4
Adaption an Beatmungsgerät	Beatmung wird gut toleriert	1
	Seltenes Husten	2
	Kämpfen mit dem Beatmungsgerät	3
	Kontrollierte Beatmung nicht möglich	4

Abbildung 8: Behavioral Pain Scale (BPS)

Modifiziert nach Payen JF et al. (2001); Quelle Anhang Klinische Messinstrumente zur S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin).

2.9 Subgruppenbildung

Die Erfassung der Häufigkeit des angewandten Delirmonitorings erfolgte auf Basis einer täglichen Observation im klinischen Alltag. Aufgrund der erst kurz vor Studienbeginn etablierten SOP (siehe Abschnitt 2.3) wurde eine hohe Implementierungsrate des Algorithmus zum Studienbeginn als unwahrscheinlich angenommen. Patienten, bei denen einmal pro Tag ein Delirmonitoring durchgeführt wurde, wurden als ausreichend gescreent betrachtet. Die Definition eines eingehaltenen Delirmonitorings geschieht durch die Berechnung eines Quotienten. Die Einhaltung wurde für jeden einzelnen Patienten berechnet: Hierzu wurde die Anzahl der Tage, an denen mindestens eine Delirmessung stattfand, durch die Gesamtsumme der intensivstationären Behandlungstage dividiert. Alle Patienten, bei denen an weniger als 50 % der intensivstationären Behandlungstage ein Delirmonitoring angewandt wurde, wurden als nicht adhärent bzw. „nicht suffizient“ gemessen definiert. In der Subgruppenanalyse wurden Patienten mit einem ausreichend angewandten, „suffizienten“ Delirmonitoring (Monitoring an ≥ 50 % der intensivstationären Behandlungstage) der Gruppe mit einem nicht ausreichenden Delirmonitoring gegenübergestellt. Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurde die Veränderung der symptomorientierten Pharmakotherapie untersucht. Zur besseren Veranschaulichung der Änderung einer symptomorientierten Pharmakotherapie wurden die Subgruppen mit einer symptomorientierten Pharmakotherapie der Subgruppe gegenübergestellt, bei der die Therapie mit Haloperidol, Clonidin, Lorazepam und Midazolam nicht erfolgte. Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurden im ersten Schritt die Gruppen „suffizientes“ und „nicht suffizientes“ Delirmonitoring gegenübergestellt sowie in einem zweiten und dritten Schritt die hieraus resultierenden Subgruppen Patienten mit Delir oder ohne Delir verglichen. Das schrittweise Vorgehen der Subgruppenanalyse ist im folgenden Flowchart abgebildet.

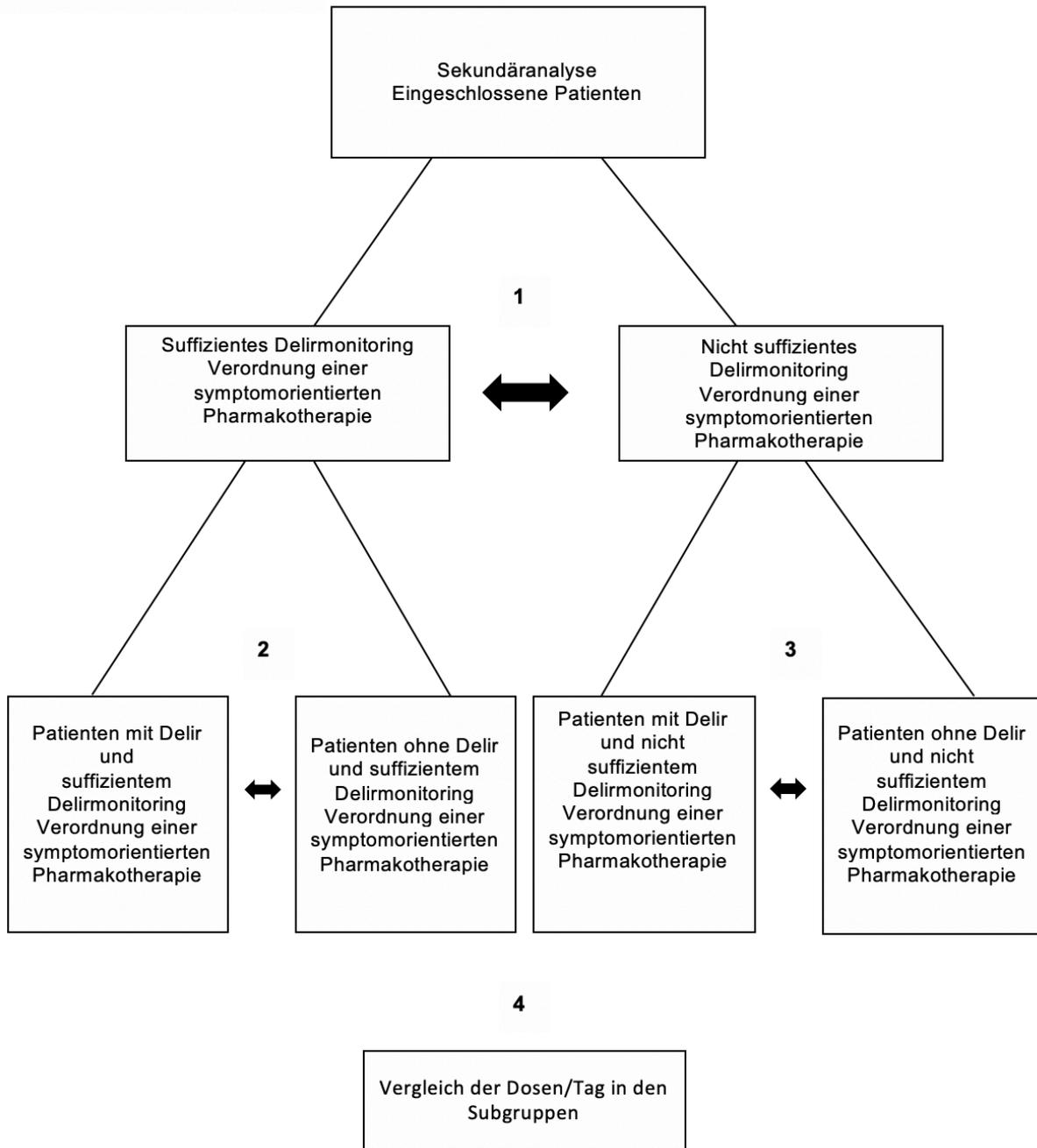


Abbildung 9: Subgruppenanalyse in 4 Schritten. 1: Vergleich der Pharmakotherapie bei „suffizientem“ und „nicht suffizientem“ Delirmonitoring. 2: Vergleich der Pharmakotherapie bei deliranten und nicht deliranten Patienten und einem „suffizientem“ Delirmonitoring. 3: Vergleich der Pharmakotherapie bei deliranten und nicht deliranten Patienten und einem „nicht suffizientem“ Delirmonitoring. 4: Vergleich der Dosen pro intensivstationärem Tag in den Subgruppen. Pharmakotherapie mit Clonidin intravenös, Haloperidol intravenös, Lorazepam intravenös und Midazolam intravenös.

2.10 Statistische Methoden

Die zugrundeliegende Statistik dieser Arbeit resultiert aus einer sekundären Analyse, da die Datensatzauswertung der oben aufgeführten Hauptstudie als primäre Analyse angesehen wird. Die p -Werte sind deswegen im Rahmen der sekundären Analyse zu interpretieren.

In der deskriptiven Darstellung wurden kontinuierliche Variablen als Mediane mit Interquartilsabständen angegeben, während Daten von kategorialen oder dichotomen Variablen als absolute oder als relative Häufigkeiten in Prozentzahlen aufgeführt wurden. Für die Analyse der Häufigkeitsverteilung wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. bei limitierter Stichprobengröße für den Vergleich zweier Gruppen der Exakte Test nach Fisher oder bei nicht normalverteilten Variablen nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test) verwendet. Die Variablen für die statistische Analyse wurden a priori auf Basis einschlägiger Literatur und klinischer Erfahrungen festgelegt. Sie umfassten das Alter, das Geschlecht, die Ergebnisse der Delirmessung (Anwendung des DDS und/oder der CAM-ICU), des Simplified Acute Physiology Scores II (SAPS II) zum Zeitpunkt der Aufnahme, der RASS, der BPS und/oder der NRS sowie die applizierte Dosis von Haloperidol, Midazolam, Lorazepam und Clonidin pro intensivstationärem Tag. Zur Detektion signifikanter Unterschiede wurden alle Variablen für Patienten mit einem „suffizienten“ und „nicht suffizienten“ Delirmonitoring berechnet und gegenübergestellt. Ein p -Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Datenanalyse wurde mit *STATA 16.0* durchgeführt.

Herr Dr. rer. hum. biol. Jochen Kruppa aus dem Biometrischen Institut der Charité – Universitätsmedizin Berlin überprüfte in beratender Funktion die statistischen Berechnungen für die vorliegende Arbeit.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und Charakteristika

Insgesamt konnten von 355 gescreenten Patienten der zitierten Observationsstudie 185 Patienten im Studienzeitraum eingeschlossen werden. 87 beatmete Patienten wurden in die Sekundäranalyse der vorliegenden Arbeit aufgenommen. Das Vorgehen, der Ablauf sowie die resultierenden Patientenzahlen sind in dem folgenden Einschlussbaum abgebildet:

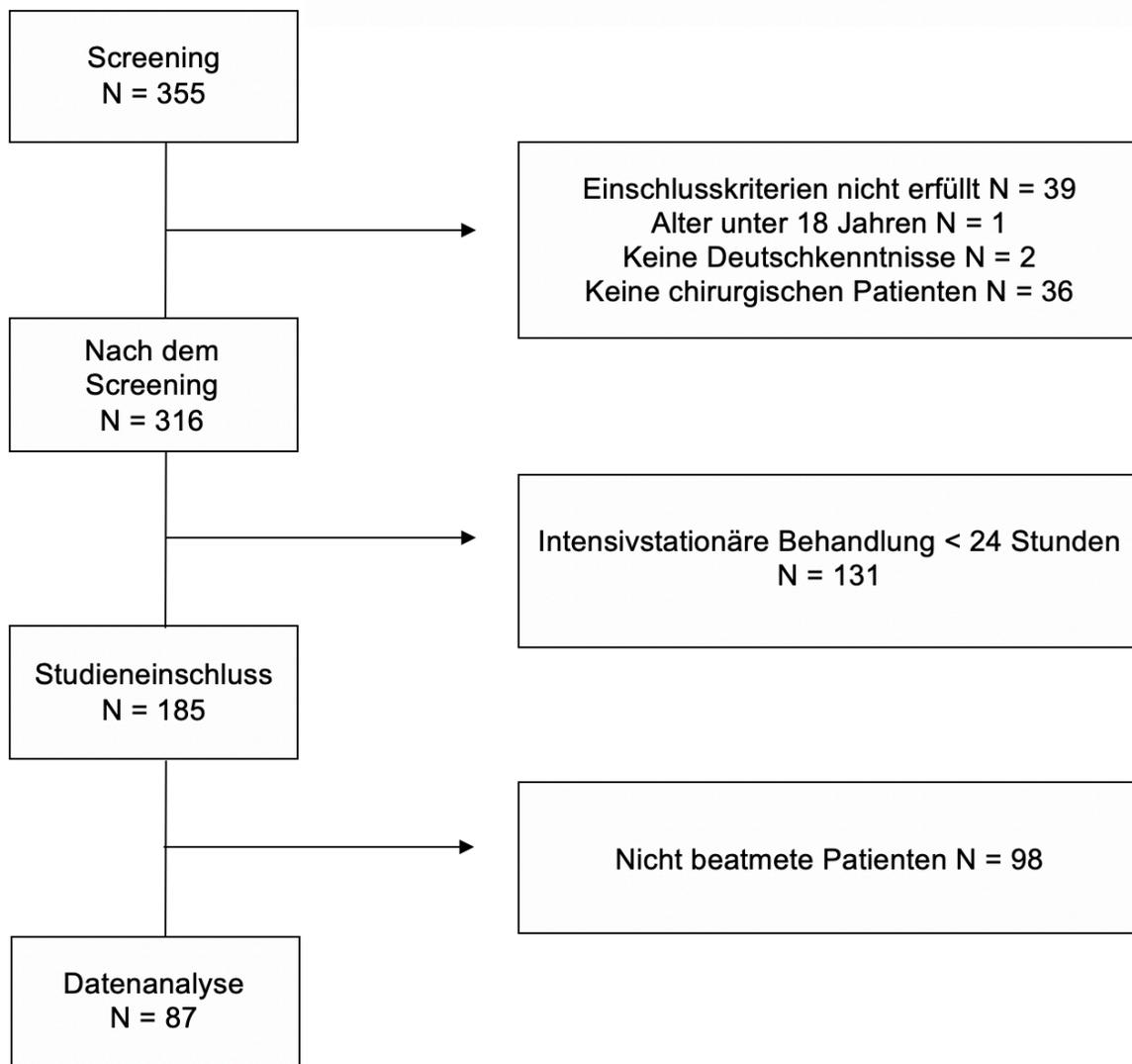


Abbildung 10: Einschlussbaum

Die Basischarakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Die vier häufigsten Diagnosen nach den ICD-10-Diagnosekriterien waren eine bösartige Neubildung des Aerodigestivtraktes (25,3 %), ein Trauma (nicht ZNS-assoziiert,

17,2 %), Erkrankungen des zentralen Nervensystems (12,6 %) und das Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS, 10,3 %). Es ergaben sich keine Hinweise für signifikante Unterschiede in den Basischarakteristika und den ITS-Scores der Subgruppen „suffizientes“ und „nicht suffizientes“ Delirmonitoring. Die mediane ITS-Behandlungsdauer betrug in der gesamten Studienpopulation 20 Tage. Die Krankenhausbehandlungsdauer war im Median mit 45 Tagen in der Subgruppe „nicht suffizientes“ Delirmonitoring um 11 Tage höher als in der Subgruppe „suffizientes“ Delirmonitoring. Dieser Subgruppenunterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. In der gesamten Patientenpopulation verstarben 33 Patienten.

	Alle Patienten (N = 87)	Nicht suff. Delirmonitoring (N = 41)	Suff. Delirmonitoring (N = 46)	p-Wert*
Alter (Jahre)	61 (47/71)#	59 (59/68)#	63 (47/75)#	0,43
Geschlecht, männlich	79 % (69/87)	76 % (31/41)	63 % (29/46)	0,25
<u>Hauptdiagnosen, N</u>				0,22
bösartige Neubildung des Aerodigestivtraktes	22	9	13	
Trauma (nicht ZNS-assoziiert)	15	5	10	
Erkrankungen des ZNS	11	8	3	
ARDS	9	2	7	
nicht maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	6	2	4	
Angiopathien außerhalb des ZNS	5	3	2	
Infektionserkrankungen außerhalb des ZNS	3	1	2	
Sepsis	3	2	1	
Lebererkrankungen	3	5	1	
benigne Tumoren	1	0	0	
psychiatrische Erkrankungen	1	1	0	
andere Erkrankungen	8	5	3	
Behandlungstage im Krankenhaus	39 (20/63)#	45 (24/66)#	33,5 (20/58)#	0,17
Behandlungstage auf Intensivstationen	20 (10/36)#	24 (12/51)#	18 (9/27)#	0,086
Präoperative Behandlungstage	1 (0/4)#	2 (0/6)#	1 (0/4)#	0,39
APACHE	20 (15/25)#	20 (16/25)#	20 (15/24)#	0,69
SAPS II zum Aufnahmezeitpunkt	40 (32/50)#	37 (28/49)#	37,5 (28/53)#	0,91
SOFA	6 (3,7/8,5)#	6 (3,7/8,4)#	6 (4/9,2)#	0,88
TISS	36 (31,8/43)#	35 (31/39)#	39 (32/46)#	0,09
Aufnahme SAPS	37 (28/51)#	42 (30/50)#	40 (34/47)#	0,62
Beatmungstunden	284 (59/747)#	297 (59/899)#	200 (68/496)#	0,25
<u>Entlassungsart/Verstorben</u>				
Verstorben, N	33	17	16	0,65
Nach Hause, N	25	12	13	1
Externes Krankenhaus, N	24	12	12	0,81
Nachstationär, N	4		4	
Aus Budgetgründen, N	1		1	

Tabelle 1: Basisdaten aller Patienten sowie der Subgruppen. Der p-Wert wurde für kontinuierliche Merkmale mit Fishers exaktem Test, für diskrete Merkmale mittels Mann-Whitney U-Test oder für die Hauptdiagnosen mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Simplified Acute Physiology Score (SAPS), Therapeutic Intervention Scoring System (TISS). Delirmonitoring an über 50 % der ITS-Tage wurde als „suffizient“ (suff.) bewertet. Die Werte sind in Prozentzahlen aufgeführt oder Medianwerte. #Interquartilsabstand mit 25. und 75. Perzentile. *p < 0,05 wurde als signifikant angenommen.

3.2 Sedierung, Schmerz und Inzidenz des Delirs

Die Mehrheit der Patienten (N = 75, 86 %) war für mindestens 24 Stunden während der intensivstationären Behandlung moderat oder tief sediert (RASS von -3 bis -5). Die

Schmerzintensität gemessen mittels BPS oder NRS lag im Median bei beiden Subgruppen bei vier bzw. eins und somit im unteren Skalenbereich. Ein relevanter Schmerz, definiert als ein mindestens einmaliger NRS-Wert > 3 oder BPS-Wert > 5, wurde mindestens einmalig bei fast 90 % (N = 77, 88,5 %) der Studienteilnehmer dokumentiert. Die Anwendung von NRS oder BPS erfolgte bei allen untersuchten Patienten. Das Delir konnte mit DDS oder CAM-ICU bei über 70 % der Patienten nachgewiesen werden. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der Ergebnisse hinsichtlich der Schmerzerfassung, der Sedierung sowie der Inzidenz des Delirs unter den 87 Patienten. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen „suffizientes“ und „nicht suffizientes“ Delirmonitoring.

	Alle Patienten (N = 87)	Nicht suff. Delirmonitoring (N = 41)	Suff. Monitoring Delirmonitoring (N = 46)	p-Wert*
Kein Delir vorhanden	25 (28,7%)	15 (37%)	10 (22%)	0,15
Delir vorhanden	62 (71,3%)	26 (63%)	36 (78%)	0,15
Behandlungsbedürftiger Schmerz	77 (88,5%)	36 (87,8%)	41 (89,1%)	1,0
NRS	0 (0-1)#	0 (0-1)#	0 (0-1)#	0,90
BPS	4 (3-5)#	4 (4-5)#	4 (3-5)#	0,32
Subsyndromales Delir (SSD)	75 (86,2%)	33 (80,5%)	42 (91,3%)	0,21
RASS	-1 (-2-0)#	-1 (-2-0)#	-1 (-1-0)#	0,53
Moderate/tiefe Sedierung	75 (86,2%)	33 (80,5%)	42 (91,3%)	0,21

Tabelle 2: Moderate/Tiefe Sedierung, behandlungsbedürftiger Schmerz und Inzidenz des Delirs. Differenzierung der Daten bei „suffizientem“ (suff.) und „nicht suffizientem“ Delirmonitoring mit Angabe des p-Wertes. Der p-Wert wurde für kontinuierliche Merkmale mit Fishers exaktem Test, für diskrete Merkmale mittels Mann-Whitney U-Test berechnet. Moderate/Tiefe Sedierung: wurde als RASS von -3 bis 5 definiert. Als behandlungsbedürftiger Schmerz wird ein mindestens einmaliger NRS-Wert > 3 oder BPS-Wert > 5 definiert. SSD (subsyndromales Delir): Punktwert des Delirium Detection Scores (DDS) von 2 bis 7 Punkten. CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU). Die Werte sind in Prozentzahlen oder in Medianwerten (Interquartilsabstand) aufgeführt. #Interquartilsabstand mit 25. und 75. Perzentile. *p < 0,05 wurde als signifikant angenommen. RASS: Richmond Agitation Sedation Scale; NRS: Numeric Rating Scale; BPS: Behavioral Pain Scale.

Der Cut-off für ein SSD wurde durch einen DDS-Punktwert ≥ 2 bis 7 definiert. Ein SSD konnte bei 86 % (N = 75) der Patienten nachgewiesen werden.

3.3 Symptomorientierte Pharmakotherapie bei beatmeten Intensivpatienten

Die Anzahl der verordneten Pharmakotherapie mit Haloperidol, Lorazepam, Clonidin und Midazolam war bei Patienten mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring größer (> 50 %) als bei Patienten, die kein „suffizientes“ Delirmonitoring erhalten haben. In der Gruppe mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring erhielten 32 von insgesamt 53 (60 %) Patienten eine Pharmakotherapie.

Patienten Clonidin, 31 von insgesamt 54 (57 %) Patienten Haloperidol, 29 von insgesamt 53 (55 %) Patienten Lorazepam und 22 von insgesamt 37 (59 %) Patienten Midazolam. Clonidin ($p = 0,12$), Haloperidol ($p = 0,37$), Lorazepam ($p = 0,82$) und Midazolam ($p = 0,38$) wurden nicht signifikant häufiger verordnet, wenn Patienten ein „suffizientes“ Delirmonitoring erhalten haben (siehe Abbildung 11).

Symptomorientierte Pharmakotherapie bei beatmeten Intensivpatienten

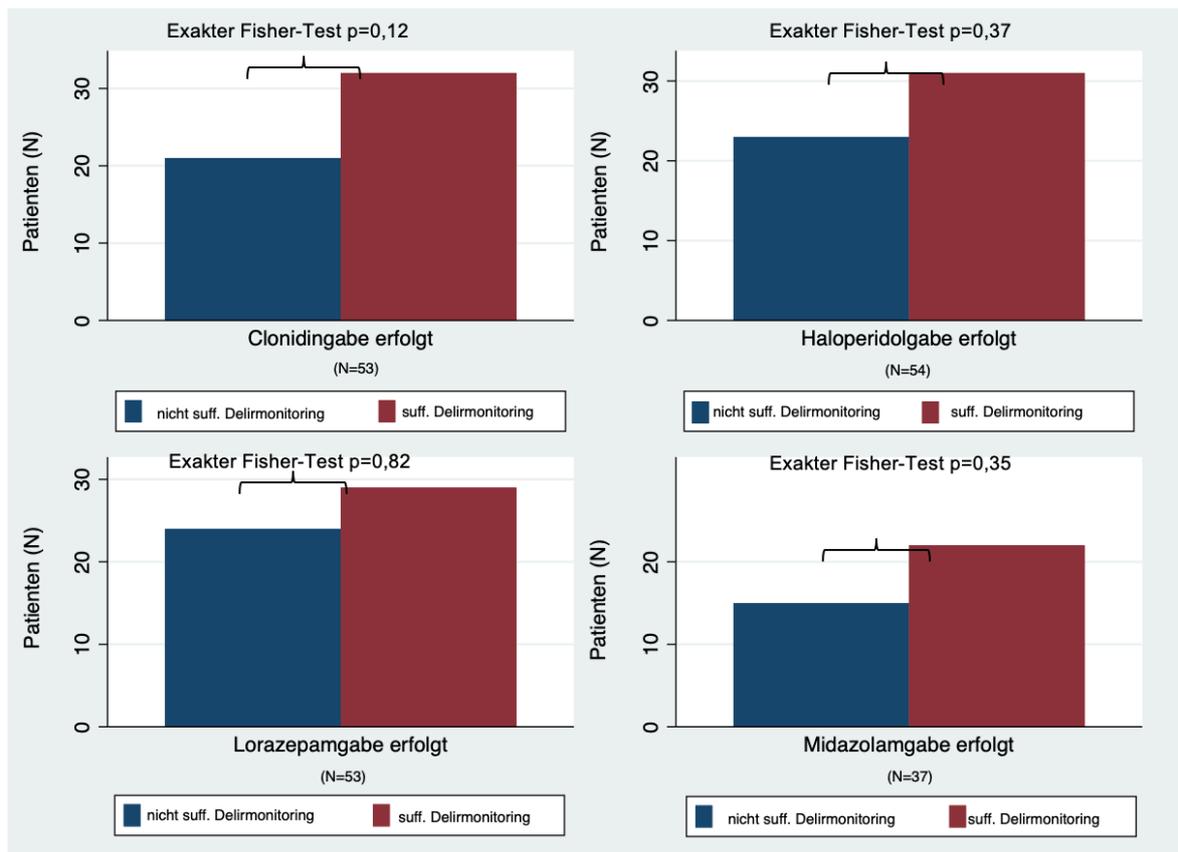


Abbildung 11: „Suffizientes“ (suff.) und „nicht suffizientes“ Delirmonitoring sowie Pharmakotherapie mit Clonidin intravenös, Haloperidol intravenös, Lorazepam intravenös und Midazolam intravenös mit Angabe der Häufigkeiten (N) und prozentualer Ausführung. Definition der „suffizienten“ Anwendung: An mindestens 50 % oder mehr der intensivstationären Liegetage erfolgte ein Delirmonitoring. Signifikanztest mit Fishers exaktem Test: $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

3.4 Subgruppenanalyse der Pharmakotherapie bei deliranten und nicht deliranten Patienten in Abhängigkeit von einem suffizienten Delirmonitoring

In der statistischen Auswertung zeigte sich, dass die Pharmakotherapie mit Clonidin (28 von 32 bzw. 87,5%, $p = 0,04$) und Lorazepam (26 von 29 bzw. 89,6 %, $p = 0,02$) bei deliranten Patienten mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring signifikant häufiger gegeben wurde als bei nicht deliranten Patienten und einem „suffizienten“ Delirmonitoring (siehe Abbildung 12).

Symptomorientierte Pharmakotherapie bei suffizientem Delirmonitoring und Patienten mit Delir und ohne Delir

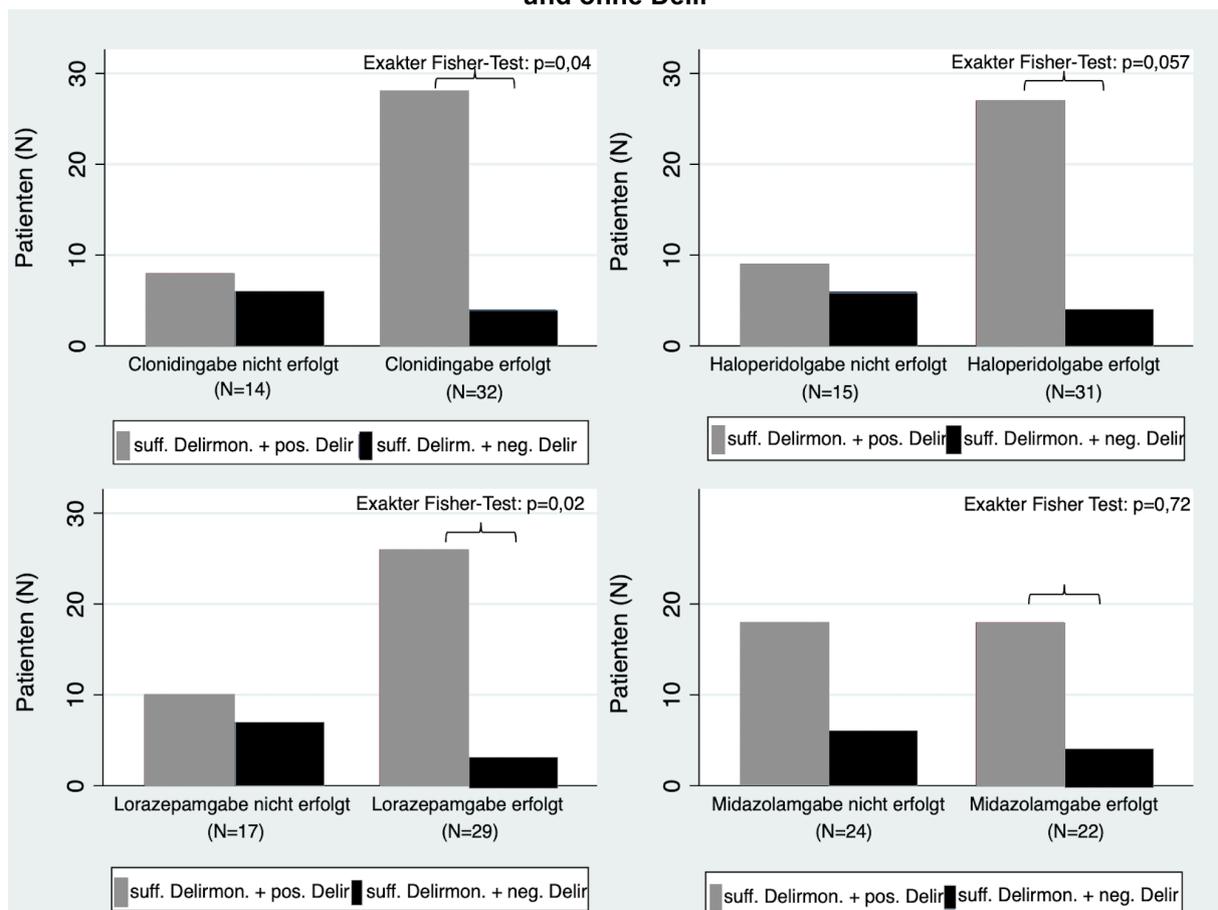


Abbildung 12: „Suffizientes“ (suff.) Delirmonitoring (Delirmon./Delirm.) sowie Pharmakotherapie mit Clonidin intravenös, Haloperidol intravenös, Lorazepam intravenös und Midazolam intravenös mit Angabe der Häufigkeiten (N) bei „suffizientem“ Delirmonitoring und Patienten mit Delir (pos.) oder ohne Delir (neg.). Definition der „suffizienten“ Anwendung: An mindestens 50 % oder mehr der intensivstationären Liegetage erfolgte ein Delirmonitoring. Signifikanztest mit Fishers exaktem Test: $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

Es zeigte sich kein statistischer Unterschied in der Verordnung der Medikamente Haloperidol (27 von 31 bzw. 87,0 %, $p = 0,057$) und Midazolam (18 von 22 bzw. 81 %, $p = 0,72$) in dieser Subgruppe (siehe Abbildung 12).

3.5 Subgruppenanalyse der Pharmakotherapie bei deliranten und nicht deliranten Patienten in Abhängigkeit von einem nicht suffizienten Delirmonitoring

Delirante Patienten mit einem „nicht suffizienten“ Delirmonitoring erhielten signifikant häufiger Haloperidol (19 von 23 bzw. 82,6 %, $p = 0,008$) als nicht delirante Patienten (siehe Abbildung 13). Die Anwendung von Clonidin (15 von 21 bzw. 71 %, $p = 0,34$), Lorazepam (18 von 24 bzw. 75 %, $p = 0,10$) oder Midazolam (7 von 15 bzw. 46,6 %, $p = 0,10$) war in dieser Subgruppe nicht signifikant erhöht (siehe Abbildung 13).

Symptomorientierte Pharmakotherapie bei nicht suffizientem Delirmonitoring und Patienten mit und ohne Delir

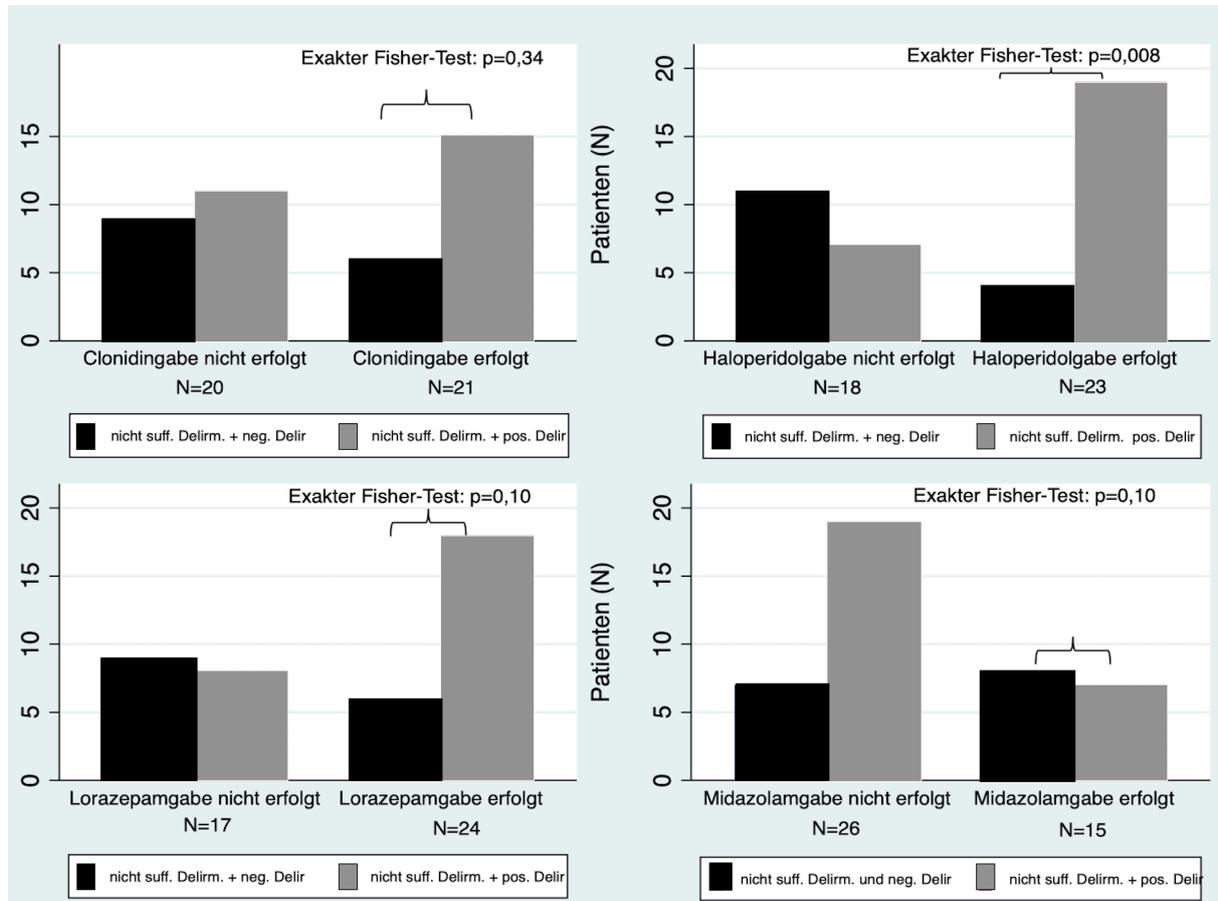


Abbildung 13: „Nicht suffizientes“ (suff.) Delirmonitoring (Delirm.) sowie Pharmakotherapie mit Clonidin intravenös, Haloperidol intravenös, Lorazepam intravenös und Midazolam intravenös mit Angabe der Häufigkeiten (N) bei „nicht suffizientem“ (suff.) Delirmonitoring und Patienten mit Delir (pos.) oder ohne Delir (neg.). Definition der „suffizienten“ Anwendung: An mindestens 50 % oder mehr der intensivstationären Liegetage erfolgte ein Delirmonitoring. Signifikanztest mit Fishers exaktem Test: $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

3.6 Durchschnittliche Pharmakotherapie pro Tag bei Patienten mit suffizientem und nicht suffizientem Delirmonitoring

Die Tagesdosis von Clonidin ($p = 0,32$), Haloperidol ($p = 0,42$), Lorazepam ($p = 0,55$) und Midazolam ($p = 0,22$) in den Gruppen „suffizientes“ und „nicht suffizientes“ Delirmonitoring war ohne signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 3).

**Differenzierung einer symptomorientierten Pharmakotherapie mit Dosen pro Tag bei
suffizientem und nicht suffizientem Delirmonitoring**

Medikamente	Alle Patienten N = 87	Nicht suff. Delirmonitoring N = 41	Suff. Delirmonitoring N = 46	p-Wert*
Lorazepam (mg/Tag)	0,08 (0-0,7)	0,08 (0-0,5)	0,1 (0-0,8)	0,55
Midazolam (mg/Tag)	0 (0-18,7)	0 (0-6,6)	0 (0-33,69)	0,22
Haloperidol (mg/Tag)	0,3 (0-1,6)	0,1 (0-1,6)	0,35 (0-1,4)	0,42
Clonidin (µg/Tag)	91,88 (0-452,9)	18,75 (0-378,4)	149,12 (0-460)	0,32

*Tabelle 3: Dosis der verabreichten Benzodiazepine (intravenös), Antipsychotika (intravenös) und Alpha-2-Agonisten (intravenös). Differenzierung der Daten bei „suffizientem“ (suff.) und „nicht suffizientem“ Delirmonitoring mit Angabe des p-Wertes. Definition der „suffizienten“ Anwendung: An mindestens 50 % oder mehr der intensivstationären Liegetage erfolgte ein Delirmonitoring. Der p-Wert wurde für kontinuierliche Merkmale mit Fishers exaktem Test, für diskrete Merkmale mittels Mann-Whitney U-Test berechnet. In Klammern: Mediane mit 25. und 75. Perzentile. *p < 0,05 wurde als signifikant angenommen. N: Patienten, mg: Milligramm, µg: Mikrogramm.*

3.7 Durchschnittliche Pharmakotherapie pro Tag in den Subgruppen delirante / nicht delirante Patienten und suffizientes / nicht suffizientes Delirmonitoring

Die Dosis von Haloperidol (0,4 mg/Tag und 0,8 mg/Tag), Clonidin (164,42 µg/Tag und 132,3 µg/Tag) und Lorazepam (0,15 mg/Tag und 0,16 mg/Tag) war in der Subgruppe bei Patienten mit Delir, im Gegensatz zur Gruppe ohne Delir, erhöht. Die Tagesdosis von Midazolam war in der Gruppe ohne Delir und „suffizientem“ Delirmonitoring am höchsten (0,7 mg/Tag) (siehe Tabelle 4).

Symptomorientierte Pharmakotherapie pro Tag in der Subgruppe suffizientes und nicht suffizientes Delirmonitoring sowie delirante und nicht delirante Patienten

	Patienten mit Delir und suffizientem Delirmonitoring (N = 36)	Patienten ohne Delir und suffizientem Delirmonitoring (N = 10)	Patienten mit Delir und nicht suffizientem Delirmonitoring (N = 26)	Patienten ohne Delir und nicht suffizientem Delirmonitoring (N = 15)
Medikamente				
Lorazepam (mg/Tag)	0,15 (0-0,85)	0 (0-0,29)	0,16 (0-0,9)	0 (0-0,2)
Midazolam (mg/Tag)	0,02 (0-27)	0,7 (0-396)	0 (0-0,09)	0 (0-283,9)
Haloperidol (mg/Tag)	0,4 (0,065-2,2)	0 (0-0,05)	0,8 (0-2,1)	0 (0-0,7)
Clonidin (µg/Tag)	164,42 (10,4-423,6)	0 (0-315,5)	132,3 (0-534,3)	0 (0-427,5)

Tabelle 4: Tabelle mit „suffizient“ und „nicht suffizient“ durchgeführtem Delirmonitoring sowie mit Delir und ohne Delir. Definition der „suffizienten“ Anwendung: An mindestens 50 % oder mehr der intensivstationären Behandlungstage erfolgte ein Delirmonitoring. Dokumentation von Benzodiazepinen (Lorazepam intravenös, Midazolam kontinuierlich intravenös), Antipsychotika (Haloperidol intravenös) und Alpha-2-Agonisten (Clonidin intravenös). N: Patienten, mg: Milligramm, µg: Mikrogramm. Die Werte sind als Medianwerte aufgeführt. In Klammern: Interquartilsabstand mit 25. und 75. Perzentile.

Die verabreichten Tagesdosen zeigten, außer für Midazolam ($p = 0,01$), bei deliranten Patienten mit und ohne „suffizientem“ Delirmonitoring keinen signifikanten Unterschied für Clonidin ($p = 0,34$), Haloperidol ($p = 0,28$) und Lorazepam ($p = 0,35$) (siehe Tabelle 5).

**Symptomorientierte Pharmakotherapie pro Tag in der Subgruppe Patienten mit Delir sowie
suffizientem oder nicht suffizientem Delirmonitoring**

Medikament	Patienten mit Delir (N = 62)	Patienten mit Delir und suffizientem Delirmonitoring (N = 36)	Patienten mit Delir und nicht suffizientem Delirmonitoring (N = 26)	p-Wert*
Haloperidol, N	46	27	19	1,0
Haloperidol (mg/Tag)		0,4 (0,06 - 2,2)	0,8 (0 - 2,1)	0,28
Clonidin, N	43	28	15	0,10
Clonidin (µg/Tag)		164,42 (10,48 - 423,6)	132,3 (0 - 534,3)	0,34
Lorazepam, N	44	26	18	1,0
Lorazepam (mg/Tag)		0,15 (0 - 0,85)	0,16 (0 - 0,9)	0,35
Midazolam, N	25	18	7	0,11
Midazolam (mg/Tag)		0,02 (0 - 27)	0 (0 - 0,09)	0,01

Tabelle 5: Tabelle mit „suffizient“ und „nicht suffizient“ durchgeführtem Delirmonitoring sowie Patienten mit Delir. Definition der „suffizienten“ Anwendung: An mindestens 50 % oder mehr der intensivstationären Behandlungstage erfolgte ein Delirmonitoring. Dokumentation von Haloperidol, Clonidin, Midazolam und Lorazepam intravenös. Der p-Wert wurde für kontinuierliche Merkmale mit Fishers exaktem Test, für diskrete Merkmale mittels Mann-Whitney U-Test berechnet. $p^ < 0,05$ wurde als signifikant angenommen. Die Werte sind als Medianwerte aufgeführt. In Klammern: Interquartilsabstand mit 25 und 75 Perzentile. N: Patienten, mg: Milligramm, µg: Mikrogramm.*

4 Diskussion

4.1 Subgruppenanalyse der Pharmakotherapie bei Patienten mit suffizientem und nicht suffizientem Delirmonitoring

In dieser Sekundäranalyse konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring nicht signifikant häufiger eine symptomorientierte, medikamentöse Therapie mit Haloperidol, Alpha-2-Agonisten oder Benzodiazepinen erhalten haben als Patienten, die „nicht suffizient“ gemessen wurden (Clonidin $p = 0,12$; Haloperidol $p = 0,37$; Lorazepam $p = 0,82$; Midazolam $p = 0,38$). Die Dosis pro intensivstationärem Tag war in den Gruppen „suffizientes“ und „nicht suffizientes“ Delirmonitoring nicht signifikant unterschiedlich (Clonidin $p = 0,32$; Haloperidol $p = 0,42$; Lorazepam $p = 0,55$; Midazolam $p = 0,22$).

In einer Publikation aus den Studiendaten, die dieser Arbeit vorangestellt wurde, war die Implementierung eines Delirmonitorings bei beatmeten Intensivpatienten mit einem verbesserten Outcome assoziiert. Es ist jedoch unklar, welche Versorgungsprozesse diese Effekte beeinflusst haben. In der SOP „Delir im Intensivbereich“ wurde in Abhängigkeit von der Delirmessung eine symptomatische, pharmakologische Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 2.3). Der Bedarf einer symptomorientierten Pharmakotherapie im Delir sollte durch ein „suffizientes“ Delirmonitoring spezifischer erfasst werden. Eine Zunahme der Pharmakotherapie im Delir wurde nach dem Implementierungsprozess als wahrscheinlich angenommen. In der vorliegenden Arbeit wurde in einer Sekundäranalyse untersucht, ob ein „suffizientes“ Delirmonitoring mit einer vermehrten Anwendung einer symptomorientierten Pharmakotherapie verbunden ist. Aufgrund der fehlenden Signifikanz im Unterschied der Häufigkeit einer Verordnung und applizierten Tagesdosis in den Gruppen „suffizientes“ und „nicht suffizientes“ Delirmonitoring ist davon auszugehen, dass ein „suffizientes“ Delirmonitoring keinen relevanten Einfluss auf die pharmakologische Therapie mit Haloperidol, Midazolam, Clonidin und Lorazepam hat. Aufgrund der geringen Anzahl publizierter Studien mit ähnlicher Fragestellung ist ein systematischer Vergleich mit der Literatur erschwert. Zudem erscheint eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Intensivbereiche, ohne die vorhergehende Implementierung einer SOP mit Empfehlung zur symptomorientierten Pharmakotherapie, nur begrenzt möglich. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung der hier dargestellten Observationsstudie wurden mehrere Studien publiziert, in denen eine Assoziation zwischen Outcome-

Verbesserung und Haloperidolgabe postuliert wurde (Kalisvaart et al., 2005; Milbrandt et al., 2005), so dass eine Outcome-Verbesserung unter einer kontrollierten Pharmakotherapie mit Haloperidol, Benzodiazepinen und Alpha-2-Agonisten als wahrscheinlich angenommen wurde. Dieser Effekt konnte in aktuellen Interventionsstudien jedoch nicht nachgewiesen werden (Girard et al., 2018; van den Boogaard et al., 2018). Aufgrund der Limitationen der Studie (siehe Abschnitt 4.3) sollten die Ergebnisse in anderen Patientenpopulationen untersucht werden.

4.2 Subgruppenanalyse der Pharmakotherapie bei deliranten Patienten sowie suffizientem und nicht suffizientem Delirmonitoring

In der Gruppe mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring konnte ein Delir häufiger (78 %) detektiert werden als in der Gruppe mit einem „nicht suffizienten“ Delirmonitoring (63%). Delirante Patienten mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring erhielten erwartungsgemäß häufiger eine Pharmakotherapie mit Clonidin ($p = 0,04$) und Lorazepam ($p = 0,02$) als Patienten mit einem „insuffizienten“ Delirmonitoring. Die Gabe von Haloperidol und Midazolam war in der Gruppe deliranter Patienten mit „suffizienten“ Delirmonitoring nicht signifikant verändert. Midazolam wurde kontinuierlich intravenös appliziert, sodass davon auszugehen ist, dass eine symptomorientierte Gabe bei deliranten Patienten weniger häufig angewandt wurde und deswegen keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Delirante Patienten mit „nicht suffizientem“ Delirmonitoring erhielten signifikant häufiger Haloperidol ($p = 0,008$). In der statistischen Analyse zeigte sich außerdem, dass delirante Patienten mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring (siehe Tabelle 4) im Trend weniger Antipsychotika (Haloperidol) pro intensivstationärem Tag (Haloperidol: 0,4 mg/intensivstationärem Tag) und im Trend mehr Alpha-2-Agonisten (Clonidin: 164,4 µg/intensivstationärem Tag) erhalten haben als Patienten mit einem „nicht suffizienten“ Delirmonitoring (Haloperidol: 0,8 mg/intensivstationärem Tag, Clonidin: 132,3 µg/intensivstationärem Tag). Die verabreichte Tagesdosis zeigte aber bei deliranten Patienten mit und ohne „suffizientem“ Delirmonitoring keinen signifikanten Unterschied für Clonidin ($p = 0,34$), Haloperidol ($p = 0,28$) und Lorazepam ($p = 0,35$). Einzig für Midazolam konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,01$) in dieser Subgruppe nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Haloperidol wurde Midazolam aber mutmaßlich nicht als spezifisches Medikament zur Behandlung eines Delirs eingesetzt. Die Behandlung mit Midazolam wurde wahrscheinlich primär zur Sedierung und weniger zur Therapie von

Angstzuständen im Delir angewandt, so dass Dosisunterschiede in der Gruppe ohne ein Delir und mit „suffizientem“ Delirmonitoring nicht unmittelbar mit der Behandlung eines Delirs im Zusammenhang stehen. Dies kann erklären, warum nur 25 von 62 Patienten mit einer Midazolamtherapie ein Delir hatten. Auch wenn die Sedierung mit Midazolam möglicherweise in allen Subgruppen als Standardvorgehen gewählt wurde, deuten die weiten Interquartilsabstände in der Subgruppe der deliranten Patienten mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring darauf hin, dass die Tagesdosis nicht konsistent appliziert wurde und bei wenigen Patienten ein höherer Midazolambedarf erforderlich war. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben. Die in allen Subgruppen gemessene niedrige Midazolamdosis pro intensivstationärem Tag (0-0,7 mg/Tag) hat das klinische Outcome der Patienten wahrscheinlich nicht relevant beeinträchtigt. In einer niederländischen Studie war die tägliche Dosis von 5 mg Midazolam mit einer um 4 % erhöhten Wahrscheinlichkeit assoziiert, am Folgetag ein Delir zu entwickeln (Zaal et al., 2015). In einer Studie von Balas und Kollegen konnten die Gabe von Midazolam und die Dosis pro Tag vor und nach der Implementierung der ABCDE-Bundle untersucht werden (Balas et al., 2014). Hierbei zeigte sich nach der Implementation der ABCDE-Bundle ein gegensätzlicher Trend mit einer geringeren Verordnung von Midazolam (51,3 % vs. 62,3 %) sowie einer geringeren Tagesdosis (1,7 mg/Tag vs. 2,8 mg/Tag) von Midazolam (Balas et al., 2014). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte in den Gruppen aber nicht nachgewiesen werden (Balas et al., 2014). In einer Metaanalyse von Peng und Kollegen war die Pharmakotherapie mit Midazolam im Vergleich zu einer Pharmakotherapie mit Dexmedetomidin mit einem erhöhten Risiko assoziiert, ein Delir zu entwickeln (Peng et al., 2017), so dass eine Outcome-Verbesserung unter einer erhöhten Midazolamgabe zweifelhaft erscheint. Andererseits war in einer Studie von Zaal und Kollegen eine intermittierende Benzodiazepingabe nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden, ein Delir zu entwickeln (Zaal et al., 2015), so dass der prodelirogene Effekt von Benzodiazepinen möglicherweise nicht zwangsläufig der Wirkstoffgruppe zuzuordnen ist, sondern einer Übersedierung.

Die fehlende Signifikanz im Unterschied der Tagesdosis von Clonidin, Lorazepam und Haloperidol impliziert, dass eine symptomorientierte Pharmakotherapie bei deliranten Patienten nicht relevant durch ein „suffizientes“ Delirmonitoring beeinflusst wird. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, dass die Anwendung des in dieser Studie dargestellten Deliralgorithmus bei deliranten Patienten neben einer Änderung

der Verordnung von Haloperidol auch zu einer vermehrten Gabe prodelirogener Medikamente wie Benzodiazepinen führen könnte.

In einer Studie von van den Boogaard und Kollegen konnten nach Implementierung eines Delirmonitorings eine kürzere Anwendung und eine geringere Dosis mit Haloperidol gemessen werden (van den Boogaard et al., 2009). Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit ist davon auszugehen, dass die Verwendung eines Delirmonitorings mit einer höheren Erkennungsrate deliranter Patienten assoziiert ist (van den Boogaard et al., 2009). Im Gegensatz zu der Arbeit von van den Boogaard und Kollegen erfolgte in unserer Studie jedoch eine symptomorientierte Pharmakotherapie im Delir. Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die Behandlungsdauer mit Haloperidol in der Studie von van den Boogaard und Kollegen nach der Implementierung eines Delirmonitorings abgenommen hat (van den Boogaard et al., 2009). In der zitierten Studie wurde angenommen, dass durch die Anwendung des Delirmonitorings häufiger ein Sistieren deliranter Symptome erkannt wurde und dies zu einer Einsparung der Therapie mit Haloperidol geführt haben könnte (van den Boogaard et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit war die Häufigkeit der Haloperidolgabe bei Patienten mit einem „suffizienten“ Delirmonitoring nicht signifikant verändert. Andererseits erhielten delirante Patienten mit einem „nicht suffizienten“ Delirmonitoring signifikant häufiger eine Therapie mit Haloperidol ($p = 0,008$). Insgesamt kam Haloperidol bei 46 von 62 deliranten Patienten zum Einsatz. In einer multinationalen Observationsstudie wurde Haloperidol nur bei 46 % der deliranten Patienten gegeben (Collet et al., 2018). Obwohl ein signifikanter Unterschied der Tagesdosis von Haloperidol in diesen Subgruppen nicht nachgewiesen werden konnte (siehe Tabelle 5), war zumindest ein Trend hin zu einer reduzierten Dosis deliranter Patienten mit einem „suffizienten Delirmonitoring“ erkennbar. Eine mögliche Erklärung könnte in der früheren Anwendung einer Pharmakotherapie im Delir und der Reduktion der Delirdauer begründet sein. Dies könnte eine Einsparung der Haloperidoldosis bewirken. Möglicherweise hat der Implementierungsprozess des Deliralgorithmus zu einer schnelleren Erkennung des Delirs sowie zu einer zeitnaheren symptomorientierten Pharmakotherapie im Delir geführt. Dies hätte wiederum einen möglichen positiven Effekt auf die Delirdauer nehmen können. Dass die Dauer des Delirs die Mortalität langfristig erhöhen kann, wurde bereits in anderen Studien untersucht (Pisani et al., 2009). Die Delirdauer wurde im Rahmen der Observationsstudie allerdings nicht erfasst. In einer an der Charité –

Universitätsmedizin durchgeführten Observationsstudie konnte an 204 Patienten mit einem Delir unter einer verzögerten symptomorientierten antideliranten Therapie (> 24 h) eine Verdreifachung des Sterblichkeitsrisikos (HR 3,023) nachgewiesen werden (Heymann et al., 2010). Ob Patienten in der vorliegenden Arbeit auch unabhängig von der Änderung der Tagesdosis mit Haloperidol, Clonidin und Lorazepam von einer differenzierteren bzw. schnelleren Anwendung einer Pharmakotherapie im Delir profitiert haben könnten, muss spekulativ bleiben. Die positiven Effekte einer Pharmakotherapie im Delir wurden in aktuelleren Studien zumindest nicht bestätigt (Girard et al., 2018; van den Boogaard et al., 2018).

4.3 Methodische Diskussion

In der hier vorgelegten Sekundäranalyse wurden Daten aus einer Observationsstudie genutzt. Im Unterschied zu einer randomisierten, prospektiven Studie kann in einer Observationsstudie die Strukturgleichheit der Gruppen nicht sichergestellt werden (Kabisch et al., 2011). Die Zusammensetzung der „suffizienten“ und „nicht suffizienten“ Gruppe erfolgte durch exponierende und nicht exponierende Faktoren. Die Aufteilung der Behandlungsgruppen geschah in Abhängigkeit von dem definierten Schwellenwert (Delirmonitoring an über 50 % der ITS-Tage = „suffizient“). Dies könnte zu einem systematischen Fehler geführt haben. Auch wenn sich in den Basisdaten der Subgruppen kein Hinweis für einen signifikanten Unterschied ergab, können aufgrund der fehlenden Randomisierung nicht erfasste Patientencharakteristika zu einem Unterschied beigetragen haben.

In der klinischen Forschung sollte ein kausaler Zusammenhang aber mithilfe einer randomisierten, kontrollierten Studie nachgewiesen werden, die das beste Studiendesign darstellt, um potenzielle Effekte einer Intervention auf vorab definierte Wirksamkeitsendpunkte hin zu prüfen. Darüber hinaus könnten Verzerrungen zwischen den Subgruppen im Verlauf der Behandlung entstanden sein. Eine Limitation könnte dadurch begründet sein, dass ein Delirmonitoring, welches an mindestens 50 % der intensivstationären Behandlungstage durchgeführt wird, zu einer höheren Detektionsrate deliranter Patienten führt. Eine valide Aussage über die Delirprävalenz in der Subgruppe „nicht suffizientes“ Delirmonitoring wäre aufgrund einer mangelnden Delirmessung somit nicht hinreichend möglich. Auch wenn in den Subgruppen („suffizientes“ versus „nicht suffizientes“ Delirmonitoring) kein signifikanter Unterschied der Delirprävalenz festgestellt werden konnte (63 % bei „nicht suffizientem“

Delirmonitoring und 78 % mit suffizientem Delirmonitoring, $p = 0,15$), ist aufgrund der nicht regelhaft durchgeführten Delirmessung in der Gruppe „nicht suffizientes“ Delirmonitoring von einer höheren Delirprävalenz auszugehen.

Des Weiteren wurde, bedingt durch das Studiendesign, eine spezifische postoperative Patientengruppe untersucht. Hieraus resultierte eine Patientenkohorte mit schweren Erkrankungen, langer intensivstationärer Liegedauer und erhöhter Mortalität, sodass eine Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf andere Patientengruppen nur begrenzt möglich ist. Zudem wurden Patienten mit schweren neurologischen oder schweren vorbestehenden kognitiven Einbußen aus unserer Studie ausgeschlossen, sodass sich aus der vorliegenden Untersuchung möglicherweise Abweichungen zu anderen neurologisch erkrankten Populationen ergeben, bei denen diese Risikofaktoren zur Entwicklung eines Delirs nicht ausgeschlossen werden können. Durch die Datenerhebungszeiten zwischen 07:00 und 22:00 Uhr resultieren ebenfalls Limitationen. So wurde bei nächtlichen Aufnahmen nach 22:00 Uhr nicht auf unmittelbare Daten zurückgegriffen, was zu einer Verzerrung geführt haben könnte. Eine andere Limitation der Studie bestand in der späten Erweiterung des Delirüberwachungsverfahrens, sodass erst kurz vor dem Beginn der Studie neben dem DDS die CAM-ICU aufgrund ihrer besseren diagnostischen Möglichkeiten in das Trainingsprotokoll implementiert wurde. Die Ausführung der CAM-ICU unterscheidet sich vom DDS hinsichtlich der Interaktion zwischen Patienten und Untersucher. Wegen der höheren Sensibilität und Spezifität wird heutzutage die Anwendung der CAM-ICU oder der Intensive Care Delirium Screening Checklist empfohlen (Gusmao-Flores et al., 2012). Der Hauptfokus des DDS bezieht sich auf Symptome des hyperaktiven Delirs, während die Kriterien für das hypoaktive Delir mit dem Score nur ungenügend erfasst werden (Devlin et al., 2007). Aufgrund der primären Anwendung des DDS in unserer Studie besteht die Möglichkeit einer mangelhaften oder falsch-negativen Erfassung deliranter Patienten. Im Gegensatz zum DDS können mit der CAM-ICU vor allem kognitive Störungen sensitiver erfasst und somit gezielter Symptome des hypoaktiven Delirs erkannt werden (Otter et al., 2005; Devlin et al., 2007; Girard et al., 2006). Mögliche Unterschiede in der Effektivität zwischen dem DDS und der CAM-ICU wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt. Die Erkennung eines subsyndromalen Delirs durch eine herabgesetzte Schweregradeinstufung (in unserer Studie als DDS-Punktwert ≥ 2 definiert) wird sowohl bei der DDS als auch bei anderen Delirscores wie der Delirium Rating Scale – Revised-98 (DRS-R98), der Intensive Care Delirium

Screening Checklist (ICDSC) (Sepulveda et al., 2017) und der CAM-ICU beschrieben (Serafim et al., 2017; Khan et al., 2017). In unserer Studie konnten Prävalenzraten des SSD bei 86 % der Patienten nachgewiesen werden. Ob die Identifizierung und Behandlung eines SSD mit einem verbesserten Outcome assoziiert sein könnte, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. In der statistischen Berechnung wurde das Delirmonitoring als ausreichend häufig dokumentiert, sofern es innerhalb von 24 Stunden einmal angewandt wurde, obwohl eine Prüfung der Sedierungstiefe, des Delirs und des Schmerzniveaus alle acht Stunden in unserem Algorithmus gefordert wurde (Abschnitt 2.3). Auch in den aktuellen S3-Leitlinien wird ein Delirmonitoring dreimal täglich bzw. alle acht Stunden empfohlen (Baron et al., 2015; S3-Leitlinie, 2015). Patienten, die auf eine nicht der Studie angeschlossene Station verlegt wurden, wurden mit einer fehlenden Delirüberwachung dokumentiert (nicht eingehaltenes Delirmonitoring). Andererseits wurden Patienten, die aufgrund einer starken Sedierung nicht adäquat mit dem DDS oder CAM-ICU untersucht werden konnten, als erfolgreich gemessen betrachtet, wenn die RASS adäquat angewandt wurde, sodass hierbei mögliche Verzerrungen der Ergebnisse entstanden sind. Dass auch der Sedierungsgrad von Patienten einen Einfluss auf die Prävalenzmessung des Delirs haben kann, konnte ebenfalls in Studien nachgewiesen werden (Haenggi et al., 2013). Eine weitere Limitation unserer Studie liegt ferner darin, dass die Ursachen der individuell fehlenden Einhaltung des Delirmonitorings nicht untersucht worden sind, auch wenn die patientenbedingten Einflussfaktoren (chirurgischer Eingriff außerhalb der Intensivstation, schwere hämodynamische Instabilität) dazu beigetragen haben werden (Luetz et al., 2016). Zur Verbesserung der Implementierung des Delirmonitorings haben wir auf die Anwendung bereits erprobter, standardisierter und publizierter Trainingsprotokolle zurückgegriffen. Zur Vermeidung systematischer Fehler erfolgte die Nutzung eines definierten Untersuchungsprogramms mit festgelegten Untersuchungs- und Messverfahren, welches bei der Dokumentation der Daten zur Anwendung kam (Luetz et al., 2016).

4.4 Ergebnisse im Kontext der Literatur und Ausblick

In der Literatur gibt es mittlerweile eine gute Evidenz dafür, dass ein Delirmanagement im Rahmen eines Gesamtkonzeptes (ABCDEF-Bundle) zu einer Verbesserung des Heilverlaufes führt (Pun et al., 2019). Unklar ist in der aktuellen Studienlage, ob die Implementierung eines Delirmonitorings mit einem verbesserten Heilverlauf assoziiert

ist. Es gibt jedoch inzwischen Hinweise dafür, dass die schrittweise Implementierung des ABCDEF-Bundles mit einer Verbesserung des Heilverlaufes assoziiert ist, beispielweise durch die Reduzierung von Sedativa und die Einführung eines Delirmonitorings (Hsieh et al., 2019). Mittlerweile wird der nichtpharmakologischen Therapie des Delirs, die sich auf die Reduzierung modifizierbarer (präzipitierender) Risikofaktoren für ein Delir bezieht, eine höhere Wirksamkeit zugewiesen (Devlin et al., 2018). Darüber hinaus kann das Delir als Ausdruck einer frühen Organdysfunktion verstanden werden, die als Indikator für eine beginnende systemische Erkrankung gewertet werden kann. Dies zeigt sich beispielsweise bei postoperativen Patienten, bei denen ein Delir häufig vor der Entwicklung einer Sepsis erkannt wird (Martin et al., 2010). Die Behandlungsstrategien des Delirs orientieren sich dabei häufig an der Erfassung und Behandlung reversibler Ursachen ohne Anwendung einer spezifischen medikamentösen Therapie. Eine strukturierte Diagnostik des Delirs kann also das Bewusstsein für frühe Anzeichen von Komplikationen (z. B. Sepsis) erhöhen und damit Grundlage für eine unmittelbare Therapie sein, die zu einer Reduktion der Mortalität führt (van Zanten et al., 2014). Darüber hinaus können sich der Überwachungsprozess selbst und die frühzeitige nichtpharmakologische Behandlung von Delirsymptomen positiv auf das Outcome der Patienten auswirken und zu einer Veränderung der Pharmakotherapie im Delir beitragen. Zur weiteren Einordnung der positiven Effekte eines Delirmonitorings sollten die nachgeschalteten Prozesse bzw. die hieraus resultierenden therapeutischen Maßnahmen in weiteren Studien genauer untersucht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders R, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter A, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B and Spies C. n.d. European Society Of Anaesthesiology Evidence-Based And Consensus-Based Guideline On Postoperative Delirium. *Eur J Anaesthesiol* **35**, 718-719, 2018.
2. Ahlers SJ, van der Veen AM, van Dijk M, Tibboel D, Knibbe CA. The Use of the Behavioral Pain Scale to Assess Pain in Conscious Sedated Patients. *Anesthesia & Analgesia* **110**, 127133, 2010.
3. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM, van Dongen HP, Bruins P, Belitser SV, de Boer A, Tibboel D, Knibbe CA. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Critical Care* **12**, R15 Springer Nature, 2008.
4. Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* **43**, 326-33, 2014.
5. Aïssaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R. Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* **101**, 1470-6, 2005.
6. APA, DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, ed. 5, Washington DC, 2013.
7. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, Devlin JW. Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol. *Critical Care Medicine* **44**, 583-591 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2016.
8. Aubrun F, Paqueron X, Langeron O, Coriat P, Riou B. What pain scales do nurses use in the postanesthesia care unit?. *European Journal of Anaesthesiology* **20**, 745-749 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2005.
9. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM, Schmid KK, Shostrom V, Cohen MZ, Peitz G, Gannon DE, Sisson J, Sullivan J, Stothert JC, Lazure J, Nuss SL, Jawa RS, Freihaut F, Ely EW, Burke WJ. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. *Crit Care Med* **42**, 1024-36, 2014.
10. Balk RA. The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Yearbook of Critical Care Medicine* **2010**, 26-27 Elsevier BV, 2010.
11. Barbateskovic M, Krauss SR, Collet MO, Andersen-Ranberg NC, Mathiesen O, Jakobsen JC, Perner A, Wetterslev J. Haloperidol for the treatment of delirium in critically ill patients: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* **64**, 254-266, 2020.
12. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD

- Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients. *Crit Care Med* **45**, 171-178, 2017.
13. 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 HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, 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. 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, 2015.
 14. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM, Coursin DB, Herr DL, Tung A, Robinson BRH, Fontaine DK, Ramsay MA, Riker RR, Sessler CN, Pun B, Skrobik Y, Jaeschke R. 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 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2013.
 15. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Förstl H. High Risk of Cognitive and Functional Decline after Postoperative Delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **26**, 26-31 S. Karger AG, 2008.
 16. van den Boogaard M, Pickkers P, van der Hoeven H, Roodbol G, van Achterberg T, Schoonhoven L. Implementation of a delirium assessment tool in the ICU can influence haloperidol use. *Crit Care* **13**, R131, 2009.
 17. van den Boogaard M, Schoonhoven L, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Pickkers P. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. *Critical Care* **17**, R9 Springer Science and Business Media LLC, 2013.
 18. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, Pretorius D, de Koning J, Simons KS, Dennesen PJW, Van der Voort PHJ, Houterman S, van der Hoeven JG, Pickkers P, van der Woude MCE, Besselink A, Hofstra LS, Spronk PE, dvan en Bergh W, Donker DW, Fuchs M, Karakus A, Koeman M, van Duijnhoven M, Hannink G. Effect of Haloperidol on Survival Among Critically Ill Adults With a High Risk of Delirium: The REDUCE Randomized Clinical Trial. *JAMA* **319**, 680-690, 2018.
 19. Brummel NE, Balas MC, Morandi A, Ferrante LE, Gill TM, Ely EW. Understanding and Reducing Disability in Older Adults Following Critical Illness. *Critical Care Medicine* **43**, 1265-1275 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2015.
 20. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015.
 21. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Dubuc-Sarrasin M. Subsyndromal delirium in older people: a systematic review of frequency risk factors, course and outcomes. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **28**, 771-780 Wiley, 2012.

22. Cole MG, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of sub-syndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* **51**, 754-60, 2003.
23. Cole MG. Delirium in Elderly Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **12**, 7-21 Elsevier BV, 2004.
24. Collet MO, Caballero J, Sonnevile R, Bozza FA, 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 MB, Egerod I, Nibro HL, Wetterslev J, Perner A; AID-ICU cohort study co-authors. Prevalence and risk factors related to haloperidol use for delirium in adult intensive care patients: the multi-national AID-ICU inception cohort study. *Intensive Care Med.* **44**, 1081-1089, 2018.
25. Darbyshire JL, Young JD. An investigation of sound levels on intensive care units with reference to the WHO guidelines. *Crit Care* **17**, R187, 2013.
26. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative risk assessment for delirium after non-cardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* **54**, 1578-89, 2006.
27. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Medicine* **33**, 929-940 Springer Nature, 2007.
28. JW Devlin, JJ Fong, Schumaker G, O'Connor H, Ruthazer R, Garpestad E. Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* **35**, 2721-4; quiz 2725, 2007a.
29. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* **46**, e825-e873, 2018.
30. Eden A. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *Survey of Anesthesiology* **49**, 66 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2005.
31. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, Spronk PE, van Gool WA, van der Mast RC, Kesecioglu J, Slooter AJ. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet* **376**, 1829-1837 Elsevier BV, 2010.
32. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring Sedation Status Over Time in ICU Patients. *JAMA* **289**, 2983 American Medical Association (AMA), 2003.

33. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA* **286**, 2703 American Medical Association (AMA), 2001.
34. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med* **22**, 115-26, 2001a.
35. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* **286**, 2703-10, 2001b.
36. EW EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* **29**, 1370-9, 2001c.
37. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard G, Inouye S. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Medicine* **27**, 1892-1900 Springer Nature, 2001d.
38. Ely EW. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA* **291**, 1753 American Medical Association (AMA), 2004.
39. Ely EW, RK Stephens, JC Jackson, JW Thomason, B Truman, S Gordon, RS Dittus, GR Bernard. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* **32**, 106-12, 2004a.
40. Finke EH, Light J, Kitko L. A systematic review of the effectiveness of nurse communication with patients with complex communication needs with a focus on the use of augmentative and alternative communication. *Journal of Clinical Nursing* **17**, 2102-2115 Wiley, 2008.
41. Gaertner J, Eychmueller S, Leyhe T, Bueche D, Savaskan E, Schlögl M. Benzodiazepines and/or neuroleptics for the treatment of delirium in palliative care?- a critical appraisal of recent randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* **8**, 504-515, 2019.
42. Garcez FB, Apolinario D, Campora F, Curiati JAE, Jacob-Filho W, Avelino-Silva TJ. Delirium and post-discharge dementia: results from a cohort of older adults without baseline cognitive impairment. *Age Ageing* **48**, 845-851, 2019.
43. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, Meissner W. Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. *Br J Anaesth* **107**, 619-26, 2011.
44. Girard TD, Jackson JC, Ely EW. Comment on Validity and Reliability of the DDS for Severity of Delirium in the ICU. *Neurocritical Care* **4**, 190-191 Springer Nature, 2006.

45. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, Douglas IS, Malhotra A, Owens RL, Feinstein DJ, Khan B, Pisani MA, Hyzy RC, Schmidt GA, Schweickert WD, Hite RD, Bowton DL, Masica AL, Thompson JL, Chandrasekhar R, Pun BT, Strength C, Boehm LM, Jackson JC, Pandharipande PP, Brummel NE, Hughes CG, Patel MB, Stollings JL, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med* **379**, 2506-2516, 2018.
46. Goldberg E, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, Garcia PS, Whittington RA, Moitra V. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2020.
47. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner J.* **13**, 214-223, 2013.
48. Guerra C, Hua M, Wunsch H. Risk of a Diagnosis of Dementia for Elderly Medicare Beneficiaries after Intensive Care. *Anesthesiology* **123**, 1105-12, 2015.
49. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhub R, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical Care* **16**, R115 Springer Nature, 2012.
50. Haenggi M, Blum S, Brechbuehl R, Brunello A, Jakob SM, Takala J. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Medicine* **39**, 2171-2179 Springer Science and Business Media LLC, 2013.
51. von Haken R, Gruß M, Plaschke K, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, Weigand MA. Delir auf der Intensivstation. *Der Anaesthetist* **59**, 235-247 Springer Science and Business Media LLC, 2010.
52. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early Treatment with Risperidone for Subsyndromal Delirium after On-pump Cardiac Surgery in the Elderly. *Anesthesiology* **116**, 987-997 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2012.
53. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Luetz A, MacGuill M, Wernecke KD, Spies C. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res* **38**, 1584-95, 2010.
54. Hsieh SJ, Otusanya O, Gershengorn HB, Hope AA, Dayton C, Levi D, Garcia M, Prince D, Mills M, Fein D, Colman S, Gong MN. Staged Implementation of Awakening and Breathing, Coordination, Delirium Monitoring and Management, and Early Mobilization Bundle Improves Patient Outcomes and Reduces Hospital Costs. *Crit Care Med* **47**, 885-893, 2019.
55. Inouye SK. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. *Annals of Internal Medicine* **113**, 941 American College of Physicians, 1990.
56. Inouye SK. Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons. *JAMA* **275**, 852 American Medical Association (AMA), 1996.

57. Inouye SK. Predisposing and Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Older Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* **10**, 393-400 S. Karger AG, 1999.
58. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM. A Multicomponent Intervention to Prevent Delirium in Hospitalized Older Patients. *New England Journal of Medicine* **340**, 669-676 Massachusetts Medical Society, 1999a.
59. Inouye SK, Baker DI, Fugal P, Bradley EH. Dissemination of the hospital elder life program: implementation, adaptation, and successes. *J Am Geriatr Soc* **54**, 1492-9, 2006.
60. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, Pun BT, Vasilevskis EE, Morandi A, Shintani AK, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* **2**, 369-79, 2014.
61. Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M, Blettner M. Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* **108**, 663-668, 2011.
62. Kahn DM, Cook TE, Carlisle CC, Nelson DL, Kramer NR, Millman RP. Identification and Modification of Environmental Noise in an ICU Setting. *Chest* **114**, 535-540 Elsevier BV, 1998.
63. Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P. Risk Factors and Prediction of Postoperative Delirium in Elderly Hip-Surgery Patients: Implementation and Validation of a Medical Risk Factor Model. *Journal of the American Geriatrics Society* **54**, 817-822 Wiley, 2006.
64. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA. 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 Wiley, 2005.
65. Kersten A, Reith S. Delir und Delirmanagement bei kritisch kranken Patienten. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin* **111**, 14-21 Springer Nature, 2016.
66. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, Hui SL, Campbell NL, Farber MO, Chlan LL, Boustani MA. The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale. *Critical Care Medicine* **45**, 851-857 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2017.
67. Kohler J, Borchers F, Endres M, Weiss B, Spies C, Emmerich JV. Cognitive Deficits Following Intensive Care. *Dtsch Arztebl Int.* **116**, 627-634, 2019.
68. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* **168**, 27-32, 2008.

69. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, Fang YF, Shieh MH, Kuo HP. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine* **32**, 2254-2259 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2004.
70. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies C. Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use?. *Critical Care Medicine* **38**, 409-418, 2010.
71. Luetz A, Heymann A, Radtke F, Spies C. Was wir nicht messen, detektieren wir meist auch nicht [If delirium is not monitored it will often be not detected]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie* **45**, 106-111, 2010a.
72. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citerio G, Walder B, Weiss B, Wernecke KD, Spies C. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PLoS One* **9**, e110935, 2014.
73. Luetz A, Weiss B, Held H, Spies C. Das Delir auf Intensivstationen: Ein Überblick für Pflegekräfte und Ärzte [Delirium in the intensive care unit: Overview for nurses and physicians]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. **107**, 289-97, 2012.
74. Luetz A, Weiss B, Boettcher S, Burmeister J, Wernecke KD, Spies C. Routine delirium monitoring is independently associated with a reduction of hospital mortality in critically ill surgical patients: A prospective, observational cohort study. *J Crit Care* **35**, 168-73, 2016.
75. Lundström M, Edlund A, Karlsson S, Brännström B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc* **53**, 622-8, 2005.
76. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007.
77. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA* **308**, 73-81, 2012.
78. Marra A, Ely EW, Pandharipande PP, Patel MB. The ABCDEF Bundle in Critical Care. *Crit Care Clin* **33**, 225-243, 2017.
79. Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, Patel MB, Hughes CG, Jackson JC, Thompson JL, Chandrasekhar R, Ely EW, Brummel NE. Co-Occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems Among 406 Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med* **46**, 1393-1401, 2018.
80. Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJF. Delirium as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study. *Critical Care* **14**, R171 Springer Nature, 2010.
81. Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz

- J, Schröder S, Schreiter D, Schüttler J, Schwarzmann G, Stinglele R, Tonner P, Tränkle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Spies C. Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care – short version. *Ger Med Sci* **8**, Doc02, 2010a.
82. Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ* **322**, 144-9, 2001.
 83. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship Between Symptoms and Motoric Subtype of Delirium. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* **12**, 51-56 American Psychiatric Publishing, 2000.
 84. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship between etiology and phenomenologic profile in delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **11**, 146-9; discussion 157-8, 1998.
 85. Milbrandt EB, Kersten A, Kong L, Weissfeld LA, Clermont G, Fink MP, Angus DC. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine* **33**, 226-229 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2005.
 86. Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, De Geest S, Godderis J, Vandermeulen E, Fischler B, Delooz HH, Spiessens B, Broos PL. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr Soc* **49**, 523-32, 2001.
 87. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* **108**, 18-30, 2008.
 88. Müller A, Weiß B, Spies C. Analgesie Sedierung und Delirmanagement. Die neue S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015). *AINS – Anästhesiologie \(\cdot\cdot\cdot\) Intensivmedizin \(\cdot\cdot\cdot\) Notfallmedizin \(\cdot\cdot\cdot\) Schmerztherapie* **50**, 698-703 Georg Thieme Verlag KG, 2015.
 89. Naeije G, Pepersack T. Delirium in elderly people. *Lancet* **383**, 2044-2045, 2014.
 90. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* **40**, 502-9, 2012.
 91. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta- Analysis. *J Am Geriatr Soc.*, 2016.
 92. Noimark D. Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age Ageing* **38**, 368-73, 2009.

93. O’Keeffe S, Lavan JN. Predicting Delirium in Elderly Patients: Development and Validation of a Risk-stratification Model. *Age and Ageing* **25**, 317-321 Oxford University Press (OUP), 1996.
94. O’Keeffe S. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age and Ageing* **28**, 115-119 Oxford University Press (OUP), 1999.
95. Otter H, Martin J, Bäsell K, von Heymann C, Hein OV, Böllert P, Jänsch P, Behnisch I, Wernecke KD, Konertz W, Loening S, Blohmer JU, Spies C. Validity and Reliability of the DDS for Severity of Delirium in the ICU. *Neurocritical Care* **2**, 150-158 Springer Nature, 2005.
96. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* **33**, 66-73, 2007.
97. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Wiley, 2008.
98. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, Jackson J, Perkins GD, McAuley DF. 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 Elsevier BV, 2013.
99. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*. **298**, 2644-2653, 2007.
100. Pandharipande PP, Shintani A, Peterson J, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* **104**, 21-6, 2006.
101. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *New England Journal of Medicine* **369**, 1306-1316 New England Journal of Medicine (NEJM/MMS), 2013.
102. Pandharipande PP, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Current Opinion in Internal Medicine* **4**, 448-456, 2005.
103. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA, La Calle GH, Cunningham C, Devlin JW, Elefante J, Han JH, MacLulich AM, Maldonado JR, Morandi A, Needham DM, Page VJ, Rose L, Salluh JIF, Sharshar T, Shehabi Y, Skrobik Y, Slooter AJC, Smith HAB. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* **43**, 1329-1339, 2017.
104. Patel RP, Gambrell M, Speroff T, Scott TA, Pun BT, Okahashi J, Strength C, Pandharipande P, Girard TD, Burgess H, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Delirium and sedation in the intensive care unit: Survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Critical Care Medicine* **37**, 825-832, 2009.

105. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Critical Care Medicine* **29**, 2258-2263, 2001.
106. Peng W, Shimin S, Hongli W, Yanli Z, Ying Z. Delirium Risk of Dexmedetomidine and Midazolam in Patients Treated with Postoperative Mechanical Ventilation: a Meta-analysis. *Open Med (Wars)* **12**, 252-256, 2017.
107. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JWW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and Its Motoric Subtypes: A Study of 614 Critically Ill Patients. *Journal of the American Geriatrics Society* **54**, 479-484 Wiley, 2006.
108. Pisani MA, Araujo KLB, Murphy TE. Association of Cumulative Dose of Haloperidol With Next-Day Delirium in Older Medical ICU Patients. *Critical Care Medicine* **43**, 996-1002, 2015.
109. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH. Days of Delirium Are Associated with 1-Year Mortality in an Older Intensive Care Unit Population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **180**, 1092-1097, 2009.
110. Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* **132**, 624-36, 2007.
111. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, Byrum D, Carson SS, Devlin JW, Engel HJ, Esbrook CL, Hargett KD, Harmon L, Hielsberg C, Jackson JC, Kelly TL, Kumar V, Millner L, Morse A, Perme CS, Posa PJ, Puntillo KA, Schweickert WD, Stollings JL, Tan A, D'Agostino MGL, Ely EW. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med* **47**, 3-14, 2019.
112. Radtke FM, Heymann A, Franck M, Maechler F, Drews T, Luetz A, Nachtigall I, Wernecke KD, Spies C. How to implement monitoring tools for sedation pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Medicine* **38**, 1974-1981 Springer Nature, 2012.
113. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med* **370**, 444-54, 2014.
114. Rigney TS. Delirium in the Hospitalized Elder and Recommendations for Practice. *Geriatric Nursing* **27**, 151-157 Elsevier BV, 2006.
115. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. AWMF Register 2015 Nr.: 001/012.
116. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* **367**, 30-9, 2012.
117. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* **373**, 1874-82, 2009.

118. Schäfer UB, Massarotto P, Lehmann A, Wehrmüller C, Spirig R, Marsch S. Übersetzungsverfahren eines klinischen Assessmentinstrumentes am Beispiel der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Pflege* **22**, 7-17 Hogrefe Publishing Group, 2009.
119. Sepulveda E, Leonard M, Franco JG, Adamis D, McCarthy G, Dunne C, Trzepacz PT, Gaviria AM, de Pablo J, Vilella E, Meagher DJ. Subsyndromal delirium compared with delirium dementia, and subjects without delirium or dementia in elderly general hospital admissions and nursing home residents. *Alzheimers & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* **7**, 1-10 Elsevier BV, 2017.
120. Serafim RB, Soares M, Bozza FA, Lapa e Silva JR, Dal-Pizzol F, Paulino MC, Povoá P, Salluh JIF. Outcomes of subsyndromal delirium in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* **21** Springer Nature, 2017.
121. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* **166**, 1338-44, 2002.
122. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW. Delirium duration and mortality in lightly sedated mechanically ventilated intensive care patients. *Critical Care Medicine* **38**, 2311-2318 Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), 2010.
123. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age and Ageing* **35**, 350-364 Oxford University Press (OUP), 2006.
124. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2016.
125. Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet* **375**, 475-80, 2010.
126. Tyler MW, Zaldivar-Diez J, Haggarty SJ. Classics in Chemical Neuroscience: Haloperidol. *ACS Chemical Neuroscience* **8**, 444-453, 2017.
127. Vasilevskis EE, Ely EW, Speroff T, Pun BT, Boehm L, Dittus RS. Reducing iatrogenic risks: ICU-acquired delirium and weakness – crossing the quality chasm. *Chest* **138**, 1224-33, 2010.
128. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg* **102**, 1267-73, 2006.
129. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **67**, 323-331 Wiley, 2013.
130. Wang JG, Belley-Coté E, Burry L, Duffett M, Karachi T, Perri D, Alhazzani W, D'Aragon F, Wunsch H, Rochweg B. Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. **21**(1):75, 2017.

131. Young J, Siffleet J, Nikoletti S, Shaw T. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated unconscious and/or sedated patients. *Intensive and Critical Care Nursing* **22**, 32-39 Elsevier BV, 2006.
132. Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, OMahony R and Guideline Development Group. Diagnosis prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ* **341**, c3704-c3704 BMJ, 2010.
133. Yu A, Wu S, Zhang Z, Dening T, Zhao S, Pinner G, Xia J, Yang D. Cholinesterase inhibitors for the treatment of delirium in non-ICU settings. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018.
134. Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PM, van der Kooi AW, Ong DS, Cremer OL, Groenwold RH, Slooter AJ. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med.* **41**, 2130-7, 2015.
135. Zoremba N, Coburn M, Schälte G. Delir beim Intensivpatienten. *Der Anaesthetist* **67**, 811-820 Springer Nature, 2018.
136. Zoremba N, Coburn M. Acute confusional states in hospital. *Dtsch Arztebl Int* **116**: 101-6, 2019.
137. van Zanten AR, Brinkman S, Arbous MS, Abu-Hanna A, Levy MM, de Keizer NF; Netherlands Patient Safety Agency Sepsis Expert Group. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* **42**, 1890-8, 2014.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johann Florian Burmeister, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Implementierung eines Delirmonitorings bei beatmeten chirurgischen Intensivpatienten und die Veränderungen der symptomorientierten Pharmakotherapie“ 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/der Erstbetreuer/in 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 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Herr Johann Florian Burmeister hatte Anteil an der folgenden Publikation:

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

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung des Manuskripts:

Der Koautor hatte in allen Abschnitten der ersten Version des Manuskripts bis zur Einreichung des Manuskripts eine maßgebliche Mitwirkung. Der Koautor hatte an der Erstellung der Ergebnisse, der Überarbeitung sowie dem Peer-Review-Prozess eine maßgebliche Teilhabe.

Konzeption der Studie:

Maßgebliche Mitwirkung am ersten Entwurf des Studiendesigns sowie an der Erstellung der Datenbank.

Datenerhebung und Management:

Der Koautor hatte einen maßgeblichen Anteil an der Datenerhebung am Patientenbett und der Aufarbeitung der Rohdaten und Überführung in die Statistiksoftware.

Methodik und Analysen:

Der Koautor hat die zugrundeliegende Methodik durch die Vorbereitung der deskriptiven Statistik sowie die klinische Methodenkritik der weiterführenden Statistik unterstützt.

Ergebnisdarstellung:

Der Koautor war substantiell an der Erstellung der Grafiken, Parameter und Tabellen im Manuskript beteiligt.

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 Publikation

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

POSTER ABSTRACTS

Luetz A, Heymann A, Burmeister J, Radtke F, Heinz A, Spies C. Different Assessment Tools for ICU Delirium. Which score to use? *Anästh Intensivmed* **49**:S239, 2008.

Luetz A, Boettcher S, Burmeister J, Spies CD. Delir-Monitoring führt zu verbessertem Outcome bei Intensivpatienten. *Anästh Intensivmed* **49**, 2008.

Luetz A, Boettcher S, Burmeister J, Spies CD. Delirium monitoring is associated with improved outcome in ICU patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **179**, 2009.

10 Danksagung

Mein herzlicher Dank richtet sich an Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Alawi Luetz (Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte) für seine Unterstützung bei der praktischen Durchführung und Publikation der Studie, für die inhaltliche und organisatorische Betreuung und die Durchsicht des Manuskripts sowie die Überlassung des Dissertationsthemas.

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 dieser Studie.

Ich danke Herrn Dr. med. Björn Weiß (Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum) für die inhaltliche Betreuung, für seine Unterstützung bei der praktischen Durchführung und Publikation der Studie, die sorgfältige und kritische Durchsicht des Manuskripts und seine Hilfsbereitschaft bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke Herrn Nicolas Paul (M.Sc. Health Economics) für die investierte Zeit, die kritische Durchsicht des Manuskripts und die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. Jochen Kruppa (stellvertretender Institutsleiter Statistische Bioinformatik im Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie) für die professionelle Unterstützung bei der Durchführung der Statistik.

Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke (Geschäftsführer der SOSTANA GmbH und ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums Charité) danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ich danke zudem all den Doktoranden 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, und insbesondere Herrn Sebastian Böttcher.

Ich danke meiner Familie für die Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit, und meiner Freundin Jana, die mich im Laufe meines Medizinstudiums, als praktizierender Arzt und bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt und motiviert hat.

Nicht zuletzt bedanke ich mich vielmals bei den Patienten für ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen.