

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

DISSERTATION

Einfluss der anticholinergen Last von Langzeitmedikamenten auf das
Auftreten eines postoperativen Delirs

Influence of anticholinergic burden of long-term medication on the
development of postoperative delirium

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kerstin Hartmann

aus Oldenburg/Oldb.

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Publikation 1: Schmidt, M., Müller, A., Eckardt, R., Weiss, B., Hartmann, K., Wernecke, KD., Spies, C. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. Poster präsentiert auf dem ASA 2014. Jährlicher Kongress im Rahmen der American Society of Anesthesiologists; 11-15 Oktober 2014; New Orleans, Louisiana

Publikation 2: Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, PERATECS-Gruppe*. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged \geq 65 Years - A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2015;10(9):e0137824.

*PERATECS Gruppe:

Claudia Spies, Maren Schmidt, Rahel Eckardt, Vera von Dossow, Kathrin Scholtz, Edith Weiß-Gerlach, Anwar Al-Hashem, Susanne Braun, Frederik Brinkmann, Anna-Maria Collette, Franziska Degel, Frederic de Beukelaer, Susanne Geue, Kerstin Hartmann, Saskia Hennig, Inga Hoffmann, Oskar Mohr, Georgi Petrov.

Publikation 3: Mueller, A., Spies, C. Eckardt, R., Weiss, B., Pohrt, A., Wernecke, KD., Schmidt, M., PERATECS-Group. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. J Clin Anesth. 2020;5;61:109632

Inhaltsverzeichnis

I.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
II.	TABELLENVERZEICHNIS	5
III.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1	ABSTRAKT	7
2	EINLEITUNG	9
2.1	DEFINITION DES DELIRS	9
2.2	DAS POSTOPERATIVE DELIR.....	10
2.3	PATHOGENESE	11
2.4	RISIKOFAKTOREN	12
2.5	DIAGNOSE UND PRÄVENTION DES DELIRS	13
2.6	POLYPHARMAZIE UND DELIR	15
2.7	CHOLINERGES SYSTEM UND DELIR.....	15
2.8	ANTICHOLINERGE LAST	16
2.9	BEURTEILUNG DER ANTICHOLINERGEN LAST.....	17
2.10	ZIEL DER STUDIE	18
3	MATERIAL UND METHODEN	19
3.1	STUDIENDESIGN UND ABLAUF DER STUDIE	19
3.2	ETHIKVOTUM UND DATENSCHUTZVOTUM.....	20
3.3	ERHEBUNGSZEITRAUM UND LOKALISATION.....	20
3.4	STUDIENPOPULATION.....	20
3.5	EIN-UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	21
3.6	AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG.....	21
3.7	ZIELPARAMETER.....	22
3.8	PRÄOPERATIV ERHOBENE DATEN	22
3.8.1	<i>Basisdaten</i>	22
3.8.2	<i>Berechnung der anticholinergen Last</i>	23
3.8.3	<i>Bewertung der Benzodiazepine</i>	24
3.9	INTRAOPERATIV ERHOBENE DATEN.....	27
3.10	POSTOPERATIV ERHOBENE DATEN	28
3.10.1	<i>Delirium Diagnostik</i>	28
3.11	STATISTISCHE ANALYSE.....	33
4	ERGEBNISSE	34
4.1	STUDIENPOPULATION.....	34

4.2	BASISCHARAKTERISTIKA	36
4.3	CHARAKTERISTIKA VON PATIENTEN MIT UND OHNE DELIR.....	37
4.4	LOGISTISCHE REGRESSION	40
4.4.1	<i>Ergebnisse der univariaten logistischen Regression</i>	40
4.4.2	<i>Zusammenhang von Prämedikation und POD</i>	42
4.4.3	<i>Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression</i>	42
5	DISKUSSION	44
5.1	HAUPTERGEBNIS	44
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	45
5.2.1	<i>Inzidenz POD.....</i>	45
5.2.2	<i>Prävention.....</i>	46
5.2.3	<i>Anticholinerge Langzeitmedikamente.....</i>	48
5.2.4	<i>Risikofaktoren</i>	50
5.2.5	<i>Delirprophylaxe.....</i>	52
5.2.6	<i>Benzodiazepine</i>	53
5.3	DISKUSSION DER METHODIK	54
5.3.1	<i>Auswahl der Anticholinergen Medikamentenliste</i>	55
5.4	LIMITATIONEN.....	56
5.5	STÄRKEN DER STUDIE	58
5.6	SCHLUSSFOLGERUNG.....	58
6	ZUSAMMENFASSUNG	59
7	LITERATURVERZEICHNIS	60
8	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	72
9	AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	73
10	LEBENS LAUF.....	76
11	PUBLIKATIONS LISTE.....	78
12	DANKSAGUNG.....	79
13	BESCHEINIGUNG DER STATISTIK	80

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: deutsche Version des CAM-ICU Flowsheets	29
Abbildung 2: Flow Chart, Einschluss der Studienpatienten laut Hauptstudie.....	35
Abbildung 3: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression	43

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anticholinergic Drug Scale.....	26
Tabelle 2: Nu-DESC	31
Tabelle 3: Charakteristika von Patienten mit und ohne Delir.....	39
Tabelle 4: Zusammenhang mit POD: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression	41

III. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Anticholinergic Cognitive Burden
ACh	Acetylcholin
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
ADS	Anticholinergic Drug Scale
APA	American Psychiatric Association
ARS	Anticholinergic Risk Scale
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA-PS	ASA Physical Status Classification System
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CCS	Charlson Comorbidity Score
CRS	Confusion Rating Scale
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
GDS	Geriatrische Depressions Skala
ICU	Intensive Care Unit
IQR	Interquartilsabstand
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA	Mini Nutritional Assessment
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OR	Odds Ratio, Quotenverhältnis, Risikoverhältnis
POD	Postoperatives Delirium
POSSUM	Physiological and Operative Severity Scoring system for enUmeration of Mortality and morbidity
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
SAA	Anticholinerge Aktivität im Serum
TUG	Timed Up-and-Go Test
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Abstrakt

Hintergrund: Das postoperative Delir (POD) ist eine häufige Komplikation nach operativen Eingriffen und geht mit schwerwiegenden Komplikationen einher. Das cholinerge System spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Delirs. Diese Studienarbeit untersucht den Einfluss von präoperativer anticholinerg wirksamer Langzeitmedikation auf das postoperative Delirium bei Karzinompatienten ≥ 65 Jahre.

Methoden: Es handelt sich um eine Subanalyse einer kontrollierten randomisierten klinischen Studie. An zwei Universitätskliniken in Deutschland wurden Patienten ≥ 65 Jahre, die für eine gastrointestinale, thorakale oder urogenitale Tumoroperation vorgesehen waren, in die prospektive klinische Studie aufgenommen. Präoperativ wurde die anticholinerg wirksame Langzeitmedikation anhand der „Anticholinergic Drug Scale“ (ADS) ausgewertet. Die postoperative Delirdiagnostik wurde anhand der Nursing Delirium Screening Scale (NuDESC) bzw. des CAM-ICU für die ersten sieben postoperativen Tage durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 651 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen (das Durchschnittsalter war 71 Jahre, 68,3% der Patienten waren männlich). Präoperativ waren 104 Patienten mit positivem ADS, definiert als ein oder mehr Punkte, diagnostiziert worden (16%). Innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage entwickelten 66 Patienten (10,1%) ein postoperatives Delirium. In der Gruppe mit POD zeigten signifikant mehr Patienten auch einen positiven Wert auf der Anticholinergic Drug Scale' (33,3% vs. 12,7%; $p \leq 0.01$). Ein positiver ADS war unabhängig mit dem Auftreten eines POD assoziiert ($p=0.006$; OR 2.33, CI 95% 1.27-4.27). Außerdem korrelierten das Alter (pro 5 Jahre $p=0.016$; OR 1.39; CI 95% 1.06-1.83), der ASA Status ($p=0.002$; OR 2.50; CI 95% 1.41 – 4.43), die Dauer der Anästhesie (pro 15 Minuten, $p=0.003$; OR 1.005; CI 95% 1.02 – 1.08) und die präoperative Herzfrequenz (pro Schlag $p=0.013$; OR: 1.03, CI 95% 1.01 – 1.05) positiv mit dem Auftreten eines POD.

Schlussfolgerung: Die Berechnung des ADS durch Langzeitmedikamente scheint eine sinnvolle und sichere Methode zu sein, um ältere Karzinompatienten mit einem erhöhten Risiko für ein postoperatives Delir zu identifizieren.

Abstract

Background: Postoperative delirium (POD) is a common complication after surgery with severe concomitant implications. The cholinergic system plays an important role in the pathomechanism of delirium. This analysis evaluates the impact of pre-operative anticholinergic load on POD in ≥ 65 -year-old cancer patients.

Methods: This study is a subanalysis of a randomized clinical trial. At two tertiary university hospitals in Germany, patients ≥ 65 years scheduled for surgery for gastrointestinal, genitourinary or gynaecological cancer were included in a prospective clinical trial. Preoperatively, the long-term medication was analyzed according to the anticholinergic drug scale (ADS). Post-operatively, delirium detection was performed with the Nursing Delirium Screening Scale and the CAM-ICU, respectively, within seven days. Independent association with occurrence of POD was determined by multivariate logistic regression analysis.

Results: Overall 651 patients (mean age 71 years, 68,3% males) were included. Preoperatively 104 patients with positive ADS, defined as 1 or more points, were detected (16%). Within the first 7 days after operation 66 patients (10,1%) developed POD. In the group of patients with POD, significant more patients showed a positive ADS (33. 3% vs. 12,7%; $p \leq 0.01$). A positive ADS was independently associated with the occurrence of postoperative delirium ($p=0.006$; OR 2.33, CI95 % 1.27– 4.27). Further, age (per 5 years $p=0.016$; OR 1.39; CI 95% 1.06-1.83), ASA state ($p=0.002$; OR 2.50; CI 95% 1.41 – 4.43), length of anaesthesia (per 15 minutes, $p=0.003$; OR 1.005; CI 95% 1.02 – 1.08), and preoperative heart rate (per beat $p=0.013$; OR: 1.03, CI 95% 1.01 – 1.05) were independently associated with POD.

Conclusion: Calculation of ADS by long-term medication seems to be a useful and certain parameter to identify elderly cancer patients at higher risk for postoperative delirium.

2 Einleitung

2.1 *Definition des Delirs*

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird ein Delir in der zehnten Auflage der 'Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und Verwandter Gesundheitsprobleme' (ICD-10, Englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) folgendermaßen beschrieben: „Ein ätiologisch unspezifisches hirnrorganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Dauer ist sehr unterschiedlich und der Schweregrad reicht von leicht bis zu sehr schwer.“ (1).

Die 'Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft' (APA, Englisch: American Psychiatric Association) definiert in der fünften Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen (DSM-V) ein Delir als eine akut auftretende Bewusstseinsstörung, die im Verlauf oft schwankt oder fluktuierend verläuft, kombiniert mit einer Störung der Aufmerksamkeit oder der Wahrnehmung, sowie entweder einer Störung der Vigilanz oder einer Störung des Denkens (2).

Beim postoperativen Delir, um welches es in dieser Studienarbeit geht, tritt die genannte Symptomatik innerhalb weniger Tage nach einer Operation auf. Es definiert sich durch seine Entstehungssituation und stellt keine pathophysiologische Sonderform dar (3).

2.2 Das postoperative Delir

Das postoperative Delir ist besonders für ältere Patienten eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach chirurgischen Eingriffen (4-7). Zwischen 10% und 65% liegt das Risiko, ein postoperatives Delir zu entwickeln (8-10). Unter anderem haben die Art der Operation sowie Lebensalter und Vorerkrankungen einen großen Einfluss auf die Inzidenz (11-18). Die nachgewiesene erhöhte Mortalität, persistierende kognitive Dysfunktion und erhöhte Rate an Komplikationen führen zu einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus und zu häufigeren und längeren Aufenthalten auf der Intensivstation (11, 19-25). Auch die Langzeitprognosen für Patienten mit einem Delir sind erheblich schlechter als für Patienten, die während ihres Krankenhaus- bzw. Intensivstationsaufenthaltes kein Delir entwickelt haben (26, 27). So konnten Einbußen in der funktionellen Alltagsfähigkeit (27, 28) sowie ein erhöhtes Risiko für die Unterbringung in einem Pflegeheim festgestellt werden (29). Auch das Risiko eine Demenz zu entwickeln, steigt nach einem Delir (30). Die negativen Auswirkungen auf persönlicher und ökonomischer Ebene sind hoch. So schätzt man in den USA die jährlichen Kosten, die durch die Diagnose Delir verursacht werden, auf bis zu 150 Milliarden US- Dollar (31). Damit rangiert es auf gleicher Ebene wie die Kosten, die jährlich durch Diabetes Mellitus oder Stürze verursacht werden (31). Aber auch die massiven persönlichen Nachteile für den Patienten sind nicht zu vernachlässigen. Neben oben genannten Komplikationen und Langzeitfolgen werden die Erinnerungen an die Zeit während eines Delirs von Patienten als unangenehm und beängstigend beschrieben (32).

2.3 Pathogenese

Auch wenn die genaue Pathophysiologie des Delirs nicht abschließend erforscht ist, scheint das Missverhältnis verschiedener Neurotransmitter (besonders Acetylcholin und Dopamin) eine große Rolle zu spielen (33, 34). So beschreiben diverse Studien einen Mangel an Acetylcholin und Melatonin bzw. einen Überschuss an Dopamin als auslösende Faktoren (33, 35, 36). Entsprechend wurde auch ein Zusammenhang zwischen Medikamenten aus der Gruppe der Anticholinergika sowie Antidepressiva mit dem Auftreten eines Delirs dargestellt (37-39). Auch in der Leitlinie der ‚European Society of Anesthesiologists‘ von 2017 wird die präoperative Einnahme von anticholinergen Medikamenten als Risikofaktor beschrieben (40).

Inouye und Charpentier (10) beschrieben 1996 ein Modell, in welchem das individuelle Patientenrisiko (prädisponierende Faktoren), zu denen zum Beispiel Alter und Vorerkrankungen zählen, mit Faktoren interagieren, die potentiell ein Delir auslösen können (präzipitierende Faktoren). Diese sind Noxen oder klinikbezogene Faktoren wie akute Infektionen, Operationen, delirogene Medikation, psychosozialer Stress, Raum- und Personalwechsel sowie akute metabolische Entgleisungen (3, 10). So kann beispielsweise bei einem Patienten ohne oder mit nur wenigen individuellen Risikofaktoren nach einer großen Operation (präzipitierender Faktor) trotzdem ein Delir auftreten. Umgekehrt hat ein Patient mit vielen Risikofaktoren auch bei einem kleinen operativen Eingriff schon ein erhöhtes Risiko ein Delir zu entwickeln (10, 41).

Das Verständnis dieser Risikofaktoren bildet die Grundlage zur frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein postoperatives Delir und der Möglichkeit einer frühzeitigen Intervention (41).

2.4 Risikofaktoren

Laut britischer Leitlinie 'National Institute for Health and Care Excellence' (NICE) (42) werden besonders folgende Risikofaktoren hervorgehoben: Alter über 65 Jahre, chronische kognitive Beeinträchtigung oder Demenz, akute Hüftfraktur und schwere Erkrankung. Weitere Quellen beschreiben zuvor genannte und weitere Risikofaktoren. Erhöhtes Alter (7, 15, 43-45) sowie Multimorbidität (46) rangieren dabei weit vorne. Ein physischer Status laut 'American Society of Anesthesiologists' (ASA-PS) > 2 (44), neurologische Grunderkrankungen wie Parkinson (47), kognitive Beeinträchtigung z.B. durch Demenz (48-50), eine präoperativ bestehende Depression (51, 52) oder postoperativer Stress, wie er z.B. durch Schmerzen verursacht wird (53, 54), gehen einher mit einem erhöhten Risiko postoperativ ein Delir zu entwickeln. Weitere präzipitierende Faktoren wie Art und Dauer der Narkose, Art und Lokalisation des chirurgischen Eingriffs sowie die Verabreichung einer Vielzahl an Medikamenten, wie es im Krankenhaus häufig der Fall ist, potenzieren das Risiko (7, 11-15, 41, 45, 55).

2.5 Diagnose und Prävention des Delirs

Für das breite Patientenkollektiv existieren nach wie vor keine validen apparativen Instrumente bzw. zuverlässigen Biomarker zur präoperativen Risikoeinschätzung des Delirs. In dem umfangreichen Forschungsprojekt ‚BioCog‘ wird aktuell nach Biomarkern zur Risikoeinschätzung und Vorhersage des Auftretens von postoperativem Delirium und postoperativer kognitiver Dysfunktion gesucht (56). Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt aber nach wie vor eine spezifische klinische sowie anamnestische Untersuchung unter Einbeziehung der bekannten Risikofaktoren Grundvoraussetzung zur Diagnose und Prävention des POD. Erst wenn andere behandelbare Ursachen (z.B. Infekt, Hypoxie) ausgeschlossen werden konnten, kann die definitive Diagnose gestellt und eine Therapie begonnen werden. Bei der Diagnose postoperatives Delir steht der zeitliche Zusammenhang mit der Operation im Vordergrund. In den ersten 1-3 Tagen nach der Operation ist ein neu aufgetretenes Delir noch mit hoher Wahrscheinlichkeit direkt mit der Operation assoziiert. Je später die auftretende Symptomatik vom Operationstag entfernt liegt, desto wichtiger ist eine umfangreiche Diagnostik, um andere Krankheitsbilder wie Sepsis oder einen zerebrovaskulären Insult als Ursache der neurokognitiven Veränderung auszuschließen (57, 58).

Allerdings blieb das Delir, trotz seiner ausgeprägten klinischen Bedeutung, jahrelang in vielen Fällen unerkannt (59, 60).

Um die Diagnostik einfacher und präziser zu gestalten, wurden deshalb in den letzten Jahren verschiedene Scores und Screening Instrumente entwickelt, die sich an den oben genannten Kriterien der ICD-10 und des DSM orientieren, welche den Goldstandard zur Diagnostik eines Delirs darstellen.

Diverse Studien zeigen bei frühzeitig durchgeführtem Delir-Risiko-Screening sowie entsprechender Intervention ein deutlich verbessertes Patienten-Outcome, eine kürzere Krankenhausverweildauer, geringere Schwere/Ausprägung des Delirs und signifikant gesenkte Mortalität (7, 16, 61-66).

Frühzeitiges Erkennen und Behandeln des Delir-Risikos scheint der Schlüssel zur erfolgreichen Bekämpfung zu sein (66). So empfiehlt die AWMF S3-Leitlinie (67) proaktives Handeln, basierend auf den drei Säulen des Delirmanagements: Prävention, Früherkennung

und Frühbehandlung. Das bedeutet frühzeitige Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Delirrisiko durch Screening ab dem Zeitpunkt der Aufnahme, interdisziplinäre Evaluation der zugrunde liegenden Risikofaktoren des Delirs, basale Präventionsmaßnahmen wie zum Beispiel das Absetzen delirogener Medikamente (wie Anticholinerga), sowie ggf. unterstützende Therapie wie Hypoxietherapie, Hydratation, Ernährung und Frühmobilisierung (67-69).

Wenn die Entstehung des Delirs auf multiple, miteinander interagierende prädisponierende sowie präzipitierende Faktoren zurückzuführen ist (41), erfordert auch die Behandlung bzw. die Prävention einen Ansatz, der multiple Komponenten umfasst. Guenther et al. (70) haben bereits 2016 die Notwendigkeit der Etablierung einfacher Verfahren zur präoperativen Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Delirrisiko betont. Eine entsprechende Anpassung des intraoperativen und postoperativen Prozederes solle erfolgen. Dieses beinhaltet idealerweise ein Monitoring zur Narkosetiefe, Vermeidung von Hypoxie und Hypotonie sowie das Vermeiden von zusätzlich psychoaktiv wirksamen Medikamenten (wie z.B. Benzodiazepine oder intravenöse Opioide). Ein effektives Schmerzmanagement solle am besten ohne Opioide durchgeführt werden. Postoperativ stehe ein frühzeitiges und regelmäßiges Screening auf Delir im Vordergrund sowie die frühe Mobilisation und kognitives Training.

In einem aktuellen Review aus diesem Jahr betonen Duning et al. (69) dass die präoperative Identifikation delirgefährdeter Patienten in Kombination mit medikamentöser und nicht-medikamentöser Prävention entscheidend für Prophylaxe und Therapie des Delirs sind. Die bekannten Risikofaktoren wie erhöhtes Alter, vorbestehende kognitive Defizite und Multimorbidität und die Polypharmazie sind als entscheidende Risikofaktoren auch in diesem Review bestätigt worden.

2.6 Polypharmazie und Delir

Laut Catic et al. (71) beträgt das Risiko eines medikamenteninduzierten Delirs bei älteren Patienten bis zu 39%. Zunehmende Komorbiditäten im Alter machen öfter die Einnahme mehrerer verschiedener Medikamente notwendig. Durch die hinzukommenden altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik kommt es vermehrt zu unerwünschten Wechsel- und Nebenwirkungen. Die zentrale anticholinerge Wirkung vieler der im Alter verschriebenen Medikamente spielt hier wahrscheinlich eine entscheidende Rolle (72, 73). Ein Vorteil einer deutlichen Dosisreduktion, bzw. sogar des vollständigen Absetzens von nicht überlebenswichtigen Medikamenten, zeigt sich besonders hinsichtlich des Sturzrisikos und der kognitiven Leistung älterer Patienten (74-77).

2.7 Cholinerges System und Delir

Acetylcholin (ACh) ist ein wichtiger Neurotransmitter, der sowohl im zentralen Nervensystem als auch in Teilen des peripheren Nervensystems eine Rolle spielt (78).

Cholinerge Neurone sind unter anderem an der Steuerung der Motorik (Fortbewegung, Haltung, Blick) und an kognitiven Prozessen wie Steuerung der Aufmerksamkeit, Erinnerung und Gedächtnis sowie Plastizität und Lernen beteiligt (79). Auch bei der Motivation sowie in der Regulation des Schlaf- und Wachrhythmus spielen sie eine Rolle (79, 80). Eine Beteiligung des cholinergen Systems an verschiedenen Erkrankungen, insbesondere neurodegenerativer Genese, erscheint plausibel (73, 81). So konnte bereits vor Jahren gezeigt werden, dass Patienten mit beginnenden neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson und Alzheimer eine verminderte cholinerge Aktivität aufweisen (82). Symptome dieser Erkrankungen, wie kognitive Beeinträchtigung, Verhaltens- oder motorische Störungen weisen auf eine Dysfunktion des cholinergen Systems hin.

Rein physiologisch verändert sich das cholinerge System mit zunehmendem Alter. Am Rattenmodell bei alternden Ratten wurde, im Gegensatz zu Jungtieren, ein geringerer Acetylcholinspiegel an den Nervenenden in der präsynaptischen Membran nachgewiesen sowie eine geringere Bindungsaffinität der Acetylcholinrezeptoren (83, 84). Auch eine

niedrigere Muscarinrezeptordichte im Gehirn sowie eine reduzierte Aktivität der Cholinacetyltransferase an der präsynaptischen Membran konnten dargestellt werden (85, 86).

Neben altersbedingter endogener anticholinergischer Aktivität werden anticholinerge Medikamentennebenwirkungen als Ursache für kognitive Verschlechterung und delirante Zustände bei älteren Patienten angesehen (73, 87-90). Die anticholinergen Nebenwirkungen der Medikamente lassen sich durch kompetitive Mechanismen der Acetylcholinrezeptor-Subtypen erklären. Je stärker der antagonistische Effekt des Medikaments an den Muskarin-Rezeptoren, desto stärker die Nebenwirkungen, also z.B. die kognitive Beeinträchtigung (72). Besonders ältere Patienten nehmen zunehmend viele Langzeitmedikamente ein, häufig mit anticholinergen Nebenwirkungen (91).

2.8 Anticholinerge Last

Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften sind Substanzen, die die Wirkung des Neurotransmitters Acetylcholin vermindern. Dies kann therapeutisch gewünscht sein, kann aber auch einhergehen mit unangenehmen Nebenwirkungen wie trockene Augen, unscharfes Sehen, Mundtrockenheit, Konstipation, Harnverhalt, vermehrtes Schwitzen, erhöhte Herzfrequenz, kognitive Einschränkungen, Verwirrheitszustände und Delirium (78). Die Bezeichnung „anticholinerge Last“ oder „anticholinerges Risiko“ bedeutet die kumulative Wirkung bei Einnahme mehrerer dieser Medikamente mit einem erhöhten Risiko für eben diese Nebenwirkungen. Besonders ältere Patienten reagieren sehr empfindlich auf solche Einflüsse, da durch physiologische altersbedingte Veränderungen und prädisponierende Vorerkrankungen, wie z.B. Demenz, die Sensitivität gegenüber anticholinergen Nebenwirkungen noch erhöht wird (92-95).

2.9 Beurteilung der anticholinergen Last

Es gibt grundsätzlich zwei Methoden zur Bewertung der anticholinergen Last. Die Ermittlung der anticholinergen Aktivität im Serum 'Serum Anticholinergic Activity' (SAA) anhand des Rezeptor-Bindungs-Tests wurde 1980 erstmalig von Tune et al. (96) beschrieben. Dieses Verfahren ist ein recht aufwendiges und vergleichsweise teures Verfahren und eignet sich deshalb nicht als Standarduntersuchung im klinischen Alltag. Mittels homogenisierter Muscarinrezeptoren aus Rattenhirnmembranen wird die Affinität der Liganden zum Rezeptor gemessen. Die Anticholinergika konkurrieren um die muskarinergen Acetylcholinrezeptoren. Als Vergleich dient eine standardisierte Atropin-Dosis (72, 96). Die anticholinerge Aktivität im Serum kann durch Medikamente sowie durch endogene Substanzen verursacht werden. Auch als eine Reaktion auf Stress kann die SAA erhöht sein (97).

Im klinischen Gebrauch hat sich eher die Verwendung von sogenannten „anticholinergen Medikamentenlisten“ durchgesetzt (98). Die meisten Listen beruhen auf einem Punktesystem (von 0-3), welches die anticholinerge Last aufgrund jahrelanger klinischer Beobachtung anticholinergischer Nebenwirkungen von Medikamenten bewertet (99). Manche dieser Listen beinhalten zusätzlich die Messung der SAA mithilfe des Liganden-Bindungs-Tests nach Tune et al. (72). Die Medikamentenlisten sind leicht und schnell anzuwenden, kostengünstig und laut entsprechenden Studien zuverlässig prädiktiv für ein erhöhtes anticholinerges Risiko (100-102). Medikamente mit anticholinergen Eigenschaften können einfach und schnell identifiziert werden.

2.10 Ziel der Studie

In unserer Studie untersuchten wir den Einfluss der anticholinergen Last durch Langzeitmedikamente auf das Auftreten eines postoperativen Delirs. Die anticholinerge Last wurde anhand der 'Anticholinergic Drug Scale' (ADS) ermittelt. Untersucht wurden 651 Patienten über 65 Jahren mit einer malignen Tumorerkrankung, welche sich einem elektiven operativen Eingriff unterzogen.

Eine effektive Behandlung eines postoperativen Delirs erfordert eine möglichst frühzeitige Diagnostik, im besten Falle schon präoperativ. Mit dem Nachweis eines Zusammenhangs zwischen anticholinenger Last und postoperativem Delir wäre ein einfaches und leicht anzuwendendes Hilfsmittel für zukünftige Delirprävention gefunden.

Eine standardmäßige Untersuchung auf anticholinerge Belastung ist kostengünstig, wenig zeitintensiv und könnte problemlos in das präoperative Prozedere integriert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Ablauf der Studie

Die hier vorgestellte Untersuchung war Teil der PERATECS-Studie (Patienten-Empowerment und Risiko-adaptierte Behandlung zur Verbesserung des Outcomes älterer Patienten nach gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Operationen bei malignen Erkrankungen), einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie, die von der Deutschen Krebshilfe e.V. gefördert wurde (103). Ziele der PERATECS-Studie waren, durch aktive Involvierung des Patienten (Patienten-Empowerment), physische, psychische und sozial benachteiligende postoperative Beeinträchtigungen zu vermeiden und damit den Rehabilitationsprozess zu beschleunigen sowie eine postoperativ verbesserte Lebensqualität für den älteren Patienten (Alter \geq 65 Jahre) zu erreichen. Teilnehmende Patienten wurden nach Einschluss in die Studie per Blockrandomisierung (mit einer Blockgröße von vier) entweder der Interventionsgruppe oder der Kontrollgruppe zugewiesen. Alle Teilnehmer erhielten die Standardbehandlung der jeweiligen Kliniken, welche präoperativ, in der Regel einen Tag vor der OP, Aufklärungsgespräche sowohl von Seiten der Chirurgie als auch der Anästhesie beinhalteten. Diese informierten über das generelle Vorgehen, den Eingriff im Speziellen und entsprechende Risiken. Die Patienten in der Interventionsgruppe erhielten zusätzliche weitere Informationen bezüglich der peri- und postoperativen Zeit (Patienten-Empowerment).

Die Befragungen wurden durch geschultes Personal durchgeführt. Nur Studienärzte, Medizinstudenten und die 'Study nurses', die alle zuvor von einer Geriaterin und einer Psychologin im geriatrischen sowie psychologischen Assessment geschult und in die Durchführung der entsprechenden Tests eingeführt wurden, führten die Untersuchungen durch. Die Schulungen wurden während der gesamten Studiendauer in regelmäßigen Abständen wiederholt. Eine Untersuchung inklusive aller Befragungen dauerte zwischen 60-120 Minuten. Die ausführliche und komplette Methodik zur PERATECS-Studie findet sich in der Hauptpublikation (104).

3.2 Ethikvotum und Datenschutzvotum

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Nummer EA 2/241/08) sowie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Nummer 095-11) genehmigt und bei ClinicalTrials.gov (NCT01278537) registriert. Alle Teilnehmer gaben schriftlich ihre Einverständniserklärung.

Die Daten wurden gemäß der Deklaration von Helsinki für „Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ pseudonymisiert gesammelt und gespeichert.

3.3 Erhebungszeitraum und Lokalisation

Die PERATECS-Studie wurde von Februar 2011 bis Januar 2014 an zwei Hochschulzentren (Charité – Universitätsmedizin Berlin mit 3200 Betten und Ludwig-Maximilians-Universität München mit 2244 Betten) durchgeführt.

3.4 Studienpopulation

Alle Patienten ab 65 Jahren, die sich aufgrund eines gastrointestinalen, urogenitalen oder thorakalen Karzinoms einer Operation an einem der beiden Zentren unterziehen mussten, wurden durch geschultes ärztliches Personal gescreent und bei Erfüllung aller unten genannten Einschlusskriterien sowie dem Fehlen von Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Ausreichende Deutschkenntnisse wurden aufgrund des Aufklärungsgesprächs durch den Versuchsleiter beurteilt. Da kein Einfluss des Patienten-Empowerments in der Hauptstudie auf das postoperative Delir gezeigt werden konnte (104), wurden die Patienten der Studiengruppe und der Kontrollgruppe für die vorliegende Arbeit zusammengefasst.

3.5 Ein-und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme war das Bestehen des Mini-Mental-Tests (105) mit mindestens 24 Punkten, das Beherrschen der deutschen Sprache (als Voraussetzung zur adäquaten Durchführung und Auswertung der kognitiven Tests in deutscher Sprache) sowie die freiwillige Einwilligungserklärung und Erlaubnis zur Verwendung der Daten. Des Weiteren durfte zeitgleich kein maligner Zweittumor diagnostiziert sein, die Behandlung der Patienten musste elektiv sein, also keine Notfalloperation, und die Lebenserwartung musste zwei Monate oder mehr betragen (Einschätzung durch die jeweils behandelnden Ärzte).

Die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten Woche vor dem Einschluss oder die geplante Studienteilnahme innerhalb der ersten Woche nach der Operation sowie die Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung waren weitere Ausschlusskriterien.

Fehlende selbstständige Einverständnismöglichkeit sowie Patienten, die sich ausschließlich einer ambulanten Behandlung unterzogen oder Mitarbeiter eines der behandelnden Zentren waren, durften ebenfalls nicht teilnehmen.

3.6 Aufklärung und Einwilligung

Die ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung mit Erläuterung des Umfangs, der praktischen Realisierung und den Zielen dieser Studie war Voraussetzung für alle Studienteilnehmer und wurde mindestens 24 Stunden vor dem chirurgischen Eingriff durchgeführt. Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die schriftliche Einwilligung. Jeder Teilnehmer erhielt ein Exemplar der Einwilligung. Die Freiwilligkeit zur Teilnahme an der Studie wurde ausdrücklich betont. Ein Studienabbruch war zu jeder Zeit ohne Konsequenzen für die Behandlung des Patienten möglich. Bei Widerruf des Einverständnisses wurden alle personenbezogenen Daten gelöscht.

3.7 Zielparameter

Fokus der vorliegenden Studienarbeit war das Auftreten eines Delirs innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage, mit der Hypothese eines Zusammenhangs von POD und anticholinergem Langzeitmedikation.

Primärer Endpunkt:

Auftreten eines postoperativen Delirs innerhalb von 7 Tagen nach der Operation

3.8 Präoperativ erhobene Daten

3.8.1 Basisdaten

Basisdaten wurden auf demographischer und klinischer Ebene erfasst. Diese beinhalteten Daten wie Patientenalter bei Aufnahme, Geschlecht, Erstdiagnose, Komorbiditäten sowie präoperative Langzeitmedikation. Komorbiditäten wurden gemäß des ICD-10-Codes erfasst und anhand des Charlson-Komorbiditäts-Index (106) ausgewertet. Das präoperative Risiko wurde anhand der ASA-PS Klassifikation 'American Society of Anaesthesiologists Physical Status Classification System' (107) ermittelt und der Schweregrad des operativen Eingriffs mittels des POSSUM-Scores 'Physiological and Operative Severity Scoring system for enumeration of Mortality and morbidity' bewertet (108).

Weitere Daten für die präoperative Risikoeinschätzung wurden im Rahmen von umfangreichen geriatrischen Untersuchungen gesammelt. So dienten der 'Activity of Daily Living' (ADL) (109) und der 'Timed Up and Go-Test' (TUG) (110) der Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit, der 'Mini Nutritional Assessment' (MNA) (111) der Einschätzung des Ernährungsstatus und die 'Geriatric Depression Scale' (GDS) (112) wurde als psychologischer Test zur Diagnose einer Altersdepression verwendet. Zur kognitiven Bewertung diente der Folstein 'Mini-Mental State Examination' (MMSE) (105).

Präoperative Vital- und Laborparameter wurden nach klinischer Routine gemessen bzw. abgenommen. Nach der Entlassung wurden die Länge des Krankenhausaufenthaltes sowie die Länge des Intensivstationären-Aufenthaltes dem Krankenhausinformationssystem entnommen. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bezeichnet in dieser Studie die Krankenhausverweildauer nach dem chirurgischen Eingriff.

3.8.2 Berechnung der anticholinergen Last

Ursprünglich wurde erstmals 1978 von W.K. Summers (113) eine Anticholinerge-Medikamenten-Skala für 62 Medikamente - basierend auf einem Punktesystem (0 = keine anticholinerge Aktivität, 3 = hohe anticholinerge Aktivität) - entwickelt. Han et al. (89) entwickelten auf dieser Grundlage 2001 die 'Clinician-rated Anticholinergic Scale' (CrAS), eine Ausweitung der von 1978 bekannten Medikamente auf 340 Medikamente mit anticholinergischer Aktivität. Diese Skala wurde 2006 durch Carnahan et al. (101) erneut validiert und in die heute bekannte 'Anticholinergic Drug Scale' umbenannt.

Weitere bekannte Medikamentenlisten sind die 'Anticholinergic Cognitive Burden Scale' (ACB) von Boustani et al. (114) und die 'Anticholinergic Risk Scale' (ARS) von Rudolph et al. (100). Beide beruhen, wie die ADS, auf einem Punktesystem (0-3) zur Bewertung der anticholinergen Last (101, 115). Die Listen wurden anhand von systematischen Literaturrecherchen zu entsprechenden Medikamenten mit bekannter anticholinergischer Wirkung erstellt (90, 101). Während die 'Anticholinergic Risk Scale' das Risiko von zentralen und peripheren anticholinergen Nebenwirkungen beurteilt, bewertet die ACB auch Medikamente, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine kognitive Verschlechterung bewirken (92, 98, 116). Auf einer ähnlichen Grundlage wurden auch in Australien (117), Norwegen (118), Frankreich (119) und in den U.S.A. (120) anticholinerge Medikamentenlisten entwickelt.

In unserer Studie wurde die anticholinerge Last anhand der zuvor beschriebenen, von Carnahan et al. (101) entwickelten, 'Anticholinergic Drug Scale' berechnet. Sie klassifiziert die anticholinerge Aktivität für mehr als 300 Medikamente. Die anticholinerge Wirkung der einzelnen Medikamente rangiert auf einer Skala von „0“ (= keine anticholinerge Aktivität) bis „3“ (= hohe anticholinerge Aktivität) (siehe Tabelle 1: Anticholinergic Drug Scale Tabelle 1). Sämtliche Medikamente wurden präoperativ erfasst und mittels der ADS ausgewertet. Ein ADS Score ≥ 1 wurde in dieser Studie als positiver ADS gewertet.

3.8.3 Bewertung der Benzodiazepine

Benzodiazepine, die kurzfristig vor der Operation als Prämedikation, bzw. intraoperativ verabreicht wurden, sowie die verwendeten Narkosemittel wurden in unserer Studie nicht zugunsten der anticholinergen Last gewertet. Auch wenn einige Studien zeigen, dass Benzodiazepine das Risiko eines Delirs erhöhen können (8, 55, 121-123), und viele der standardmäßig verwendeten Narkosemittel laut ADS ein erhöhtes anticholinerges Risiko zeigen, liegt der Fokus dieser Studienarbeit auf der Auswirkung von anticholinerg wirksamen Langzeitmedikamenten (Einnahme ≥ 1 Monat) auf das postoperative Delir. Nur diese wurden in dieser Studie analysiert und verwendet. Benzodiazepine wurden als Covariablen berechnet.

Medikament	Anticholinergic Drug Scale (ADS)
Alimemazine	0
Alprazolam	1
Alverine = mebeverine	0
Amantadine	1
Amitriptyline	3
Amoxapine	0
Ampicillin	1
Atenolol	0
Atropine	3
Azathioprine	1
Baclofen	0
Belladone	0
Benztropine	3
Bromocriptine	1
Brompheniramine	3
Bupropion	0
Captopril	1
Carbamazepine	2
Carbinoxamine	3
Carisoprodol	0
Cefoxitine	1
Cephalotin	1
Cephmandole	1
Cetirizine	0
Chlordiazepoxide	1
Chlorpheniramine	3
Chlorpromazine	3
Chlortalidone	1
Cimetidine	2
Clemastine	3
Clindamycin	1
Clomipramine	3
Clonazepam	1
Clorazepate	1
Clozapine	3
Codein	1
Colchicine	0
Cyclobenzaprine	2
Cyproheptadine	2
Darifenacin	3
Desipramine	3
Dexamethasone	1

Medikament	Anticholinergic Drug Scale (ADS)
Imipramine	3
Isosorbide	1
Ketotifen	1
Levodopa	0
Loperamide	1
Loratadine	0
Lorazepam	1
Loxapine	2
Meclizine	3
Meperidin = pethidine	2
Methocarbamol	0
Methotrimeprazine	2
Methylprednisolone	1
Metoclopramide	0
Metoprolol	0
Midazolam	1
Mirtazapine	0
Molindone	2
Morphine	1
Nifedipine	1
Nizatidine	1
Nortriptyline	3
Olanzapine	1
Orphenadrine	3
Oxazepam	1
Oxcarbazepine	2
Oxybutynin	3
Oxycodone	1
Pancuronium	1
Paroxetine	1
Perphenazine	1
Phenelzine	1
Pimozide	2
Piperacillin	1
Pramipexole	0
Prednisolone	1
Prednisone	1
Prochlorperazine	1
Procyclidine	3
Promethazine	3
Propantheline	3
Protriptyline	3

Diazepam	1
Dicyclomine	3
Digitoxin	1
Digoxin	1
Diltiazem	1
Dimenhydrinate	3
Diphenhydramine	3
Dipyridamole	1
Doxepin	3
Dysopiramide	2
Entacapone	0
Estazolam	1
Famotidine	1
Fentanyl	1
Flavoxate	3
Fluoxetine	1
Fluphenazine	1
Flurazepam	1
Fluticasone-Salmeterol	1
Fluvoxamine	1
Furosemide	1
Gentamycin	1
Haloperidol	0
Hydralazine	1
Hydrocortisone	1
Hydroxyzine	3
Hyosciamine products	3

Pseudoephedrine	0
Pyrilamine = mepiramine	3
Quetiapine	0
Quinidine	0
Ranitidine	2
Risperidone	0
Scopolamine	3
Selegiline	0
Sertraline	1
Temazepam	1
Theophylline	1
Thioridazine	3
Thiothixene	1
Tizanidine	0
Tolterodine	3
Tramadol	1
Trazodone	0
Triamcinolone	1
Triamterene	1
Triazolam	1
Trifluoperazine	1
Trihexyphenidyl	3
Trimipramine	3
Valproic	1
Vancomycin	1
Warfarin	1
Ziprasidone	0

Tabelle 1: Anticholinergic Drug Scale

nach Carnahan et al. 2006 (101)

3.9 Intraoperativ erhobene Daten

Das Anästhesieverfahren sowie sämtliche perioperativen Prozeduren erfolgten für alle Patienten nach den Standards der beteiligten Kliniken 'Standard Operating Procedure' (SOP) (124). Das beinhaltete die Vorbereitung und Aufrechterhaltung der Narkose, die postoperative Überwachung im Aufwachraum bzw. auf den Intensivstationen und das indizierte invasive Monitoring der Patienten. An intraoperativen Parametern wurden die Dauer der Anästhesie, die verabreichte Prämedikation und die Verabreichung einer intraoperativen medikamentösen Delirprophylaxe erfasst. Als perioperative Delirprophylaxe wurde in dieser Studie ein nach Einleitung der Narkose verabreichter intravenöser Clonidin- (0,3-0,35 µg/kg KG) bzw. Esketamin-Bolus (0,15-0,25 µg/kg KG) oder die Gabe von Haloperidol (in 1-2mg i.v. Boli) definiert. Über die Gabe dieser medikamentösen Delirprophylaxe wurde individuell vom verantwortlichen behandelnden Anästhesisten entschieden, der sich anhand des Narkoseprotokolls einen Überblick über das Risikoprofil des Patienten machen konnte. Zur Entscheidung trugen bekannte Risikofaktoren wie Alter, voraussichtliche Länge der OP, vorbestehende kognitive Einschränkungen und bekannter Substanzabusus bei.

3.10 Postoperativ erhobene Daten

3.10.1 Delirium Diagnostik

Täglich bis zum 5. postoperativen Tag und letztmalig am 8. postoperativen Tag wurden die Patienten von den geschulten Mitgliedern der Forschungsgruppe auf ein Delir untersucht. Diese Untersuchungen fanden einmal pro Tag, in der Regel zwischen 8-18Uhr, statt. Für Patienten auf der Intensivstation wurde die 'Confusion Assessment Method for Intensive Care Units' (CAM-ICU) und für alle anderen Patienten die 'Nursing Delirium Screening Scale' (Nu-DESC) verwendet, beides validierte Messinstrumente, die in einer deutschen Version vorliegen (125-129).

Die Confusion-Assessment-Method for Intensive-Care-Unit (CAM-ICU) für das Delir-Monitoring auf Intensivstationen wurde 2001 durch Ely et al. (130) entwickelt, und stellt eine Anpassung der Confusion Assessment Method (CAM) (1990 von Inouye et al. (131) entwickelt) an die intensivmedizinischen Bedingungen dar. Der Vorteil der CAM-ICU ist die Anwendbarkeit bei mechanisch ventilierten Patienten, die sich verbal nicht äußern können (127, 132). Die hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnose eines Delirs (130) sowie die einfache und schnelle Handhabung machen sie zu einem der meistgenutzten Messinstrumente zur Detektion eines Delirs auf Intensivstationen (133). Die CAM/CAM-ICU wird sowohl von der deutschen als auch der britischen und amerikanischen Leitlinie als Routineinstrument zur Diagnostik eines Delirs empfohlen (42, 53, 67, 134, 135). Eine ebenfalls sehr hohe Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum Goldstandard zeigt die 2005 durch Gaudreau et al. (125), speziell für die Anwendung durch pflegerisches Personal entwickelte, Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC). Sie basiert auf den Kriterien der Confusion Rating Scale (CRS) (136) und ist extrem schnell und einfach in der Durchführbarkeit (137), was sie zu einem geeigneten primären Screenig-Tool zur Delirdiagnostik macht (138).

CAM-ICU

Die CAM-ICU setzt sich aus vier Merkmalen zur Diagnose eines Delirs zusammen. Sind die Merkmale eins und zwei vorhanden sowie zusätzlich Merkmal drei und/oder vier liegt ein Delir vor.

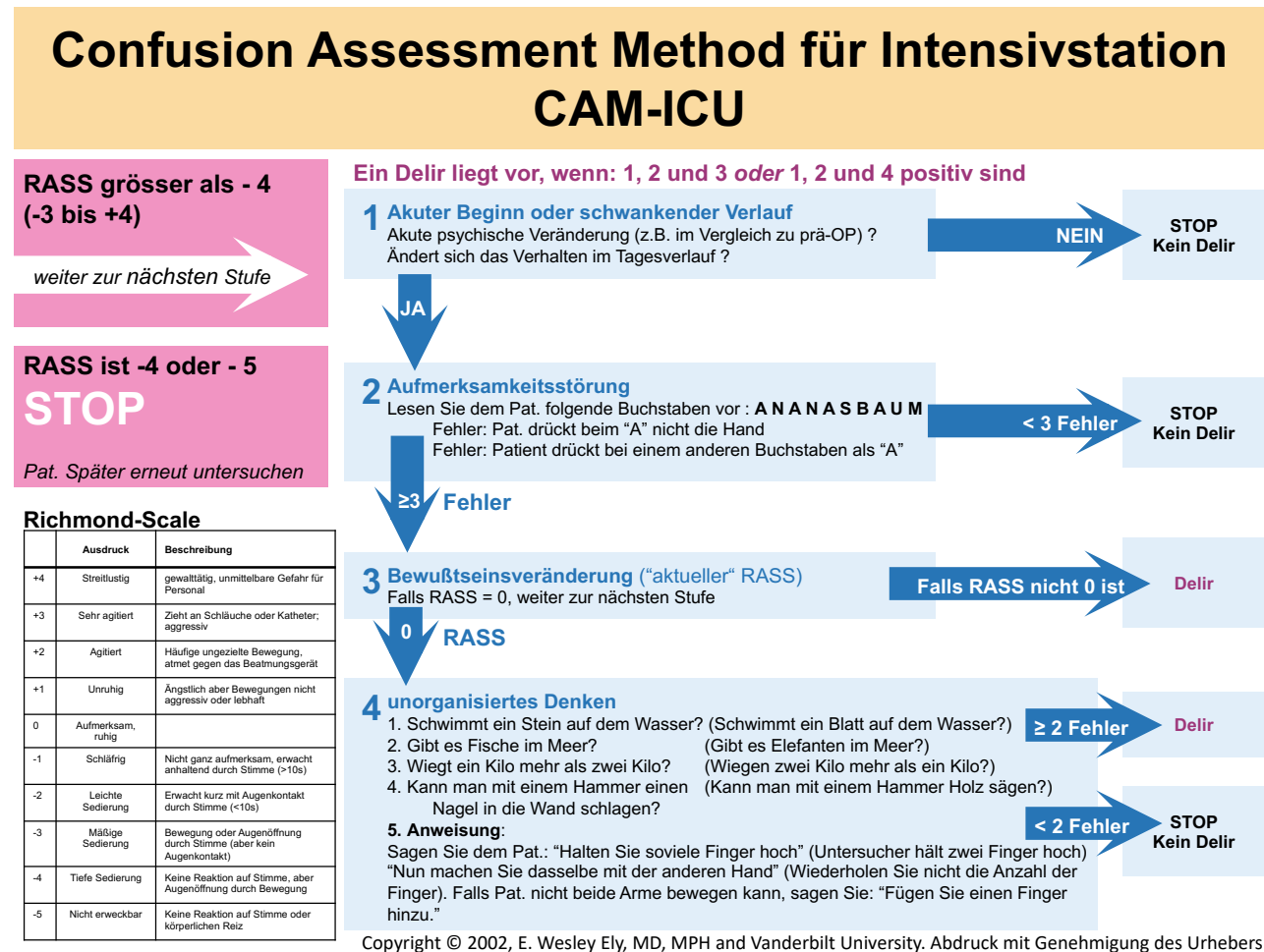


Abbildung 1: deutsche Version des CAM-ICU Flowsheets

nach Ely et al. 2001 (129) und Guenther et al. 2010 (139): Vier Merkmale zur Diagnose eines Delirs werden nach dargestelltem Algorithmus geprüft. Merkmal 3, die Bewusstseinsveränderung, wird anhand der 'Richmond Agitation and Sedation Scale' (RASS) (140) definiert, welche auf dem Flowsheet extra abgebildet ist.

Nu-DESC

In unserer Studie wurde die 2008 durch Lütz et al. (126) autorisierte und validierte deutsche Fassung der 'Nursing Delirium Screening Scale' (Nu-DESC) verwendet, welche ursprünglich 2005 von Gaudreau et al. (125) entwickelt wurde.

Die fünf Merkmale der Nu-DESC beinhalten jeweils Punktwerte von null bis zwei. Ein Punktwert von null bedeutet, das Merkmal ist nicht vorhanden, eins bedeutet, das Merkmal ist vorhanden und zwei bedeutet, das Merkmal ist in starker Ausprägung vorhanden. Der jeweilige Untersucher ist für die Einschätzung der Ausprägung der jeweiligen Merkmale verantwortlich. Ist die Gesamtsumme größer oder gleich zwei liegt ein Delir vor (siehe Tabelle 2).

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

Tabelle 2: Nu-DESC

nach Gaudreau et al. 2005 und Lütz et al. 2008 (125, 126)

Zeigte sich ein Patient positiv in einem der zuvor genannten Tests (Nu-DESC, CAM-ICU), wurde das Ergebnis als positives POD für unsere Studie gewertet. Betroffene Patienten wurden entsprechend der Standards der beteiligten Kliniken 'Standard Operating Procedure' (124) auf ein Delir behandelt. Die täglichen Visiten mit entsprechenden Untersuchungen durch unser Studienteam wurden, wie oben beschrieben, fortgeführt.

3.11 Statistische Analyse

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit war das Auftreten eines postoperativen Delirs innerhalb der ersten 7 postoperativen Tage.

Bezugnehmend auf den primären Endpunkt postoperatives Delir wurden zunächst signifikante Faktoren per univariater logistischer Regression ermittelt, die dann in die multivariate logistische Regression einbezogen wurden.

In die multiple logistische Regression wurden folgende Variablen mit einbezogen: Alter (je 5 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Anzahl der Langzeitmedikamente (je Stück), der Charlson-Komorbiditäts-Index (je Punkt), ASA dichotomisiert (I/II vs. III), der Mini-Mental-Test nach Folstein (je Punkt), Lokalisation des Tumors (urogenital vs. gastrointestinal), Schwere des operativen Eingriffs (moderat/schwer vs. sehr schwer), Herzfrequenz pro Schlag und Länge der Anästhesie (je 15 Minuten).

Deskriptive Datenanalysen wurden für alle Variablen durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten (%) angegeben, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und, wenn keine Normalverteilung vorlag, als Median (mit 25/75 Perzentilen). Für den Vergleich zweier Gruppen wurde für Häufigkeiten der Chi Quadrat Test beziehungsweise für kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney U Test durchgeführt.

Ein Quotenverhältnis (Odds ratio, OR) mit einem Konfidenzniveau von 95% wurde in der logistischen Regression ermittelt. Ein Signifikanzwert von $p \leq 0.05$ bei einem zweiseitigen Test wurde als statistisch signifikant erachtet. Da es sich um eine explorative Datenanalyse handelte wurde keine Bonferroni Korrektur durchgeführt.

Die statistischen Analysen wurden mithilfe einer SPSS Software durchgeführt (Version 22.0 SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Von Februar 2011 bis Januar 2014 wurden insgesamt 1.451 Patienten, die im Rahmen eines operativen Eingriffs in einem der zwei beteiligten Hochschulzentren in Berlin und München behandelt wurden, gescreent. Es erfüllten 429 Patienten die vorgeschriebenen Einschlusskriterien nicht und 332 Patienten lehnten die Teilnahme ab. Die übrigen 690 Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. Nach weiterem Drop-out von 38 Patienten blieben 652, die in die klinische Studie aufgenommen wurden. Ein Patient verstarb während der Operation. Die übrigen 651 Patienten wurden in die vorliegende Analyse eingeschlossen.

Der Ablauf des Screenings sowie die entsprechenden Patientenzahlen sind in folgendem Flow-Chart aufgeführt (siehe Abbildung 2).

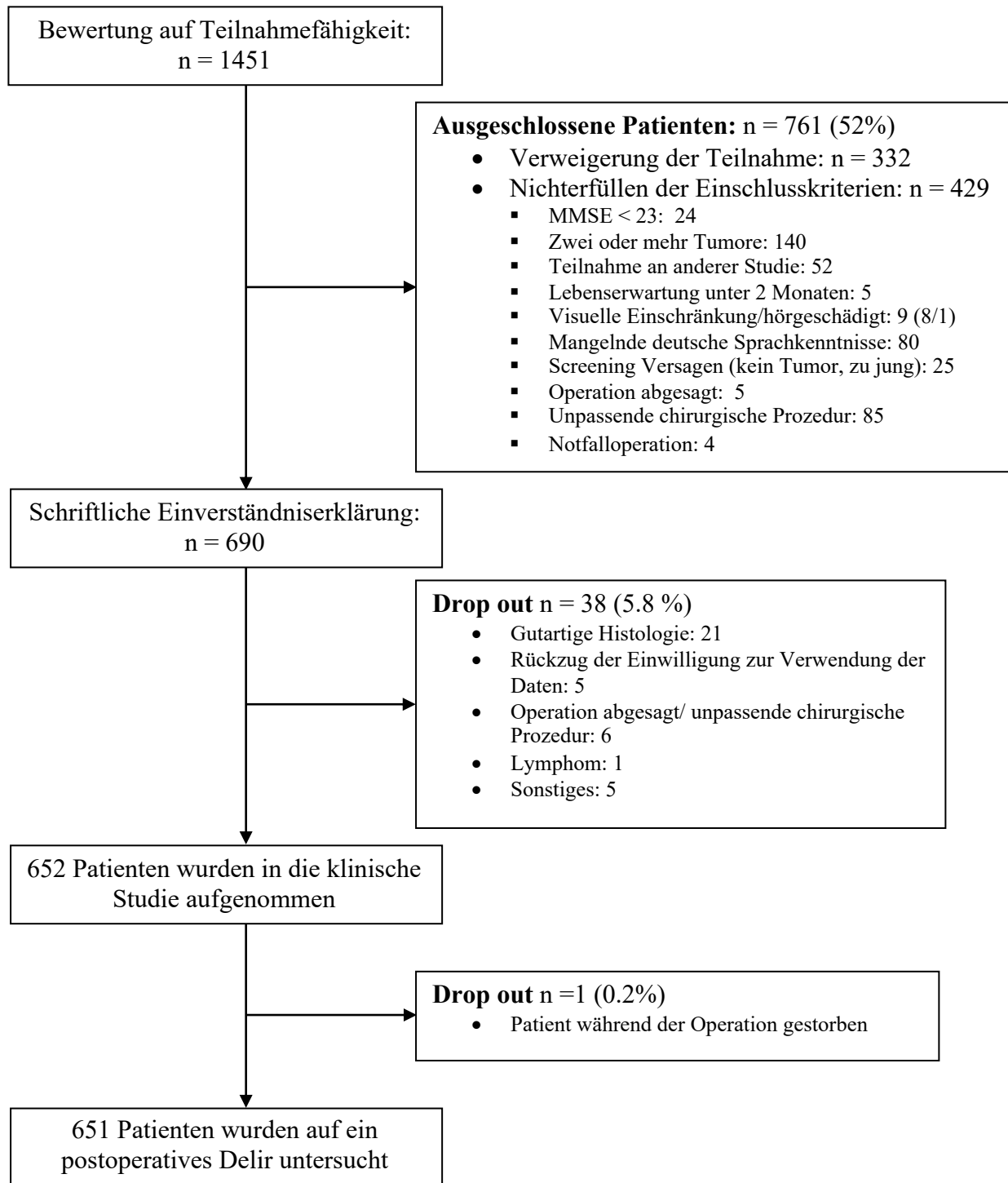


Abbildung 2: Flow Chart, Einschluss der Studienpatienten laut Hauptstudie

nach Schmidt et al. 2015 (104)

4.2 Basischarakteristika

Das Alter der Patienten betrug im Median 71 Jahre (IQR 8 Jahre) und der Hauptanteil der eingeschlossenen Patienten war männlich (68,5%, n = 446). Lediglich 9,2% der Patienten schnitten im präoperativen Mini-Mental-Test mit weniger als 27 Punkten ab (Median 29 Punkte, IQR 2). Etwa 40% der Patienten mussten sich einem sehr schweren operativen Eingriff unterziehen (n = 264), wobei nur 34,6% der Patienten einen ASA- Status > 2 aufwiesen. Der operative Eingriff beruhte in 68% der Fälle auf einem karzinogenen Geschehen im urogenitalen Bereich. Der Großteil der Patienten erhielt eine Prämedikation mit Benzodiazepinen (81%) und 14% der Patienten bekamen eine perioperative medikamentöse Delirprophylaxe.

Die mittlere Anzahl von Langzeitmedikamenten waren drei einhalb Medikamente pro Tag (IQR 5; Anzahl 0 - 15). Bei 104 Patienten (16%) wurde ein positiver ADS nachgewiesen. Der höchste ADS betrug 6 Punkte.

4.3 Charakteristika von Patienten mit und ohne Delir

Insgesamt entwickelten 66 Patienten (10,1%) innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage ein postoperatives Delir.

In der Patientengruppe mit POD gab es signifikant mehr Patienten mit einem positiven ADS (33,3% vs. 14,2% Patienten, $p \leq 0,01$). Außerdem zeigte sich, dass Patienten mit einem Delir signifikant älter waren ($p \leq 0,01$), eine höhere ASA Klassifikation aufwiesen ($p \leq 0,01$) und deutlich mehr Langzeitmedikamente einnahmen ($p \leq 0,002$). Die Dauer der Anästhesie bei Patienten mit POD war signifikant länger ($p \leq 0,01$). Auch die Länge des Krankenhausaufenthaltes ($p \leq 0,01$) sowie die Rate an Komorbiditäten laut Charlson-Komorbiditätsindex war signifikant höher in der Gruppe mit POD ($p \leq 0,02$). Auffallend war eine signifikant höhere präoperative Herzfrequenz ($p = 0,03$) in der Patientengruppe mit POD. Die Handhabung der intraoperativen Delirprophylaxe war für beide Gruppen, Patienten mit und Patienten ohne Delir, vergleichbar ($p = 0,09$). Ein signifikanter Einfluss zeigte sich somit nicht. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der präoperativen Gabe von Benzodiazepinen und dem Auftreten eines POD. Auch das Geschlecht, der Ernährungsstatus sowie ein präoperatives Ergebnis < 27 Punkten im MMSE zeigten keinen Zusammenhang mit POD (siehe Tabelle 3). Die Ergebnisse der Kontroll- und der Interventionsgruppe zeigten keinen Unterschied bezüglich der postoperativen Delirinzidenz. Daraus lässt sich folgern, dass das Patienten-Empowerment keinen Vorteil bezüglich des Auftretens eines postoperativen Delirs hatte (siehe Tabelle 3 und Tabelle 4).

	Delirium n = 66	kein Delirium n = 585	p
Intervention erhalten	36	289	0.43
Kontrollgruppe	30	296	
Alter, Jahre	74 [69,77]	71 [68,74]	≤0.01*
Geschlecht: Männlich	41 (62.1 %)	405 (69.2 %)	0.26
Tumorlokalisation: urogenital	37 (56.1%)	410 (70.1%)	0.03*
Tumorlokalisation: abdominothorakal	29 (43.9%)	175 (29.9%)	
Moderat – schwere Operation	26 (39.4%)	361 (61.7%)	≤0.01*
Sehr schwere Operation	40 (60.6%)	224 (38.3%)	
ASA1+2	25 (37.9%)	400(68.4%)	≤ 0.01*
ASA3+4	41 (62.1%)	185 (31.6%)	
MMSE < 27	10 (15.2%)	50 (8.5%)	0.11
Normaler Ernährungsstatus	39 (59.1%)	413 (73.5%)	0.01*
Risiko für Mangelernährung	22 (33.3%)	137 (24.4%)	
Mangelernährt	5 (7.6%)	12 (2.1%)	
ADL < 100	14 (21.2%)	100 (17.3%)	0.40
CCS, Median [IQR]	3 [2;5]	2 [2;4]	0.02*
Risiko für /manifeste Depression	10 (17.9%)	55 (10.4%)	0.11
TUG > 10 sec	22 (34.9%)	136 (24.5%)	0.09
Anzahl verschriebener Langzeitmedikamente, Median [IQR]	4 [2;7]	3 [1;5]	≤ 0.01*
Positiver ADS	21 (33.3%)	83 (12.7%)	≤0.01*
Benzodiazepine als Prämedikation	51 (82.3%)	478 (87.1%)	0.32
Perioperative Delirium Prophylaxe	14 (21.5%)	78 (13.3%)	0.09
Herzfrequenz Schläge/Minute, Median [IQR]	75 [68;82]	72 [65;80]	0.03*

Postoperative Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen, Median [IQR]	13 [9;27]	9 [6;14]]	≤0.01*
Dauer der Anästhesie; Minuten, Median [IQR]	300 [200;390]	210 (140;315)	≤0.01*

Tabelle 3: Charakteristika von Patienten mit und ohne Delir

*Diskrete Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (%) angegeben und wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests für nichtparametrische Proben analysiert. Kontinuierliche Variablen werden als Median mit 25/75 Perzentilen angegeben und anhand des Mann-Whitney-U-Tests für nichtparametrische Proben analysiert. * $p \leq 0,05$;*

Schwere des operativen Eingriffs nach POSSUM (Physiological and Operative Severity Scoring system for enUmeration of Mortality and morbidity); ASA: American Society of Anesthesiologists, MMSE: Mini-Mental Test, Ernährungsstatus nach MNA (Mini Nutritional Assessment), ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living), CCS: Charlson Komorbiditätsindex; IQR: Interquartilsabstand, Depression nach Geriatrischer Depressions Skala (GDS), TUG: Timed Up-and-Go Test, ADS: Anticholinergic Drug Scale

4.4 Logistische Regression

4.4.1 Ergebnisse der univariaten logistischen Regression

Bezugnehmend auf den primären Endpunkt postoperatives Delir wurden zunächst signifikante Einflussfaktoren per univariater logistischer Regression ermittelt. Diese waren hohes Alter sowie ein ASA-Status > 2, urogenitale Tumorlokalisation, sehr schwere operative Eingriffe, erhöhte präoperative Herzfrequenz, Einnahme mehrerer Langzeitmedikamente, ein positiver ADS und das Vorhandensein von Komorbiditäten (ermittelt anhand der CCS). Auch die Dauer der Anästhesie zeigte sich als signifikanter Einflussfaktor (siehe Tabelle 4).

	Odds ratio	Konfidenzintervall 95%		p
Alter in Jahren	1.11	1.05	1.16	≤0.01*
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	1.37	0.81	2.35	0.24
Tumorlokalisation (abdominothorakal vs. urogenital)	1.84	1.10	3.08	0.02*
Schwere des operativen Eingriffs (schwer vs. moderat/schwer)	2.48	1.47	4.18	≤0.01*
ASA (I/II vs. III/IV)	3.55	2.09	6.01	≤0.01*
Herzfrequenz pro Schlag	1.02	1.00	1.04	0.03*
Anzahl der Langzeitmedikamente pro Stück	1.20	1.09	1.30	≤0.01*
Positiver ADS (Nein vs. Ja)	3.02	1.72	5.31	≤0.01*
MMSE < 27 vs. > 27	1.91	0.92	3.98	0.08
CCS pro Punkt	1.15	1.03	1.29	0.01*
Normaler Ernährungsstatus/Risiko für Mangelernährung vs. Mangelernährung	3.76	1.28	11.02	0.02
Dauer der Anästhesie pro Minute	1.003	1.001	1.005	≤0.01*
Midazolam als Prämedikation	0.69	0.34	1.38	0.30
Perioperative Delirium Prophylaxe	0.56	0.30	1.06	0.08
Intervention erhalten	0.81	0.49	1.36	0.43

Tabelle 4: Zusammenhang mit POD: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression

*nach Schmidt et al.: Ein Quotenverhältnis (Odds ratio, OR) mit einem Konfidenzintervall von 95% wurde in der logistischen Regression ermittelt. Ein Signifikanzwert von ≤ 0.05 bei einem zweiseitigen Test wurde als statistisch signifikant erachtet. *p≤0,05. ASA: American Society of Anesthesiologists, MMSE: Mini Mental Test, CCS: Charlson Komorbiditätsindex, ADS: Anticholinergic Drug Scale*

4.4.2 Zusammenhang von Prämedikation und POD

Mehr als 80% der Patienten erhielten vor dem operativen Eingriff eine Prämedikation. Am häufigsten wurde Midazolam mit einer mittleren Dosierung von 7,5mg (IQR 3,75- 7,5mg, Bereich 3-9mg) verschrieben. Entgegen der vielseitig publizierten Annahme Benzodiazepine erhöhten das Risiko ein postoperatives Delir zu entwickeln, konnte in unserer Studie in der univariaten logistischen Regression keine Korrelation zwischen präoperativ verabreichten Benzodiazepinen und POD ermittelt werden ($p= 0,3$; OR 0.69; CI 95% 0,34 – 1,38) (siehe Tabelle 4).

4.4.3 Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression

Die in der univariaten logistischen Regression ermittelten signifikanten Faktoren sowie die Design-Variable (Intervention vs. Kontrolle) wurden in die multivariate logistische Regression einbezogen. Einbezogene Variablen waren somit: Intervention (ja vs. nein), Alter (je 5 Jahre), positiver ADS (ja vs. nein), der Charlson-Komorbiditäts-Index (je Punkt), ASA dichotomisiert (I/II vs. III/IV), Lokalisation des Tumors (urogenital vs. gastrointestinal), Schwere des operativen Eingriffs (moderat/schwer vs. sehr schwer), Herzfrequenz pro Schlag, Ernährungsstatus (Normal/Risiko vs Mangelernährung und Länge der Anästhesie (je 15 Minuten). In der multivariaten logistischen Regression zeigte sich, dass die Intervention (das Empowerment) keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines postoperativen Delirs hat ($p=0,138$; OR 0,66, CI95% 0,38-1,14). Hingegen zeigte sich, dass ein positiver ADS unabhängig assoziiert ist mit dem Auftreten eines POD ($p=0,006$; OR 2.33, CI95% 1,27 – 4,27). Außerdem korrelierten das Alter (pro 5 Jahre $p=0,016$; OR 1,39; CI 95% 1,06– 1,83), der ASA Status (ASA I/II vs ASA III $p= 0,002$; OR 2,50; CI 95% 1,41– 4,43), die Dauer der Anästhesie (pro 15 Minuten, $p= 0,003$; OR 1,05; CI 95% 1,02 – 1,08) und die präoperative Herzfrequenz (pro Schlag $p=0,013$; OR 1,03, CI 95% 1,01 – 1,05) positiv und unabhängig mit dem Auftreten eines POD (siehe Abbildung 3).

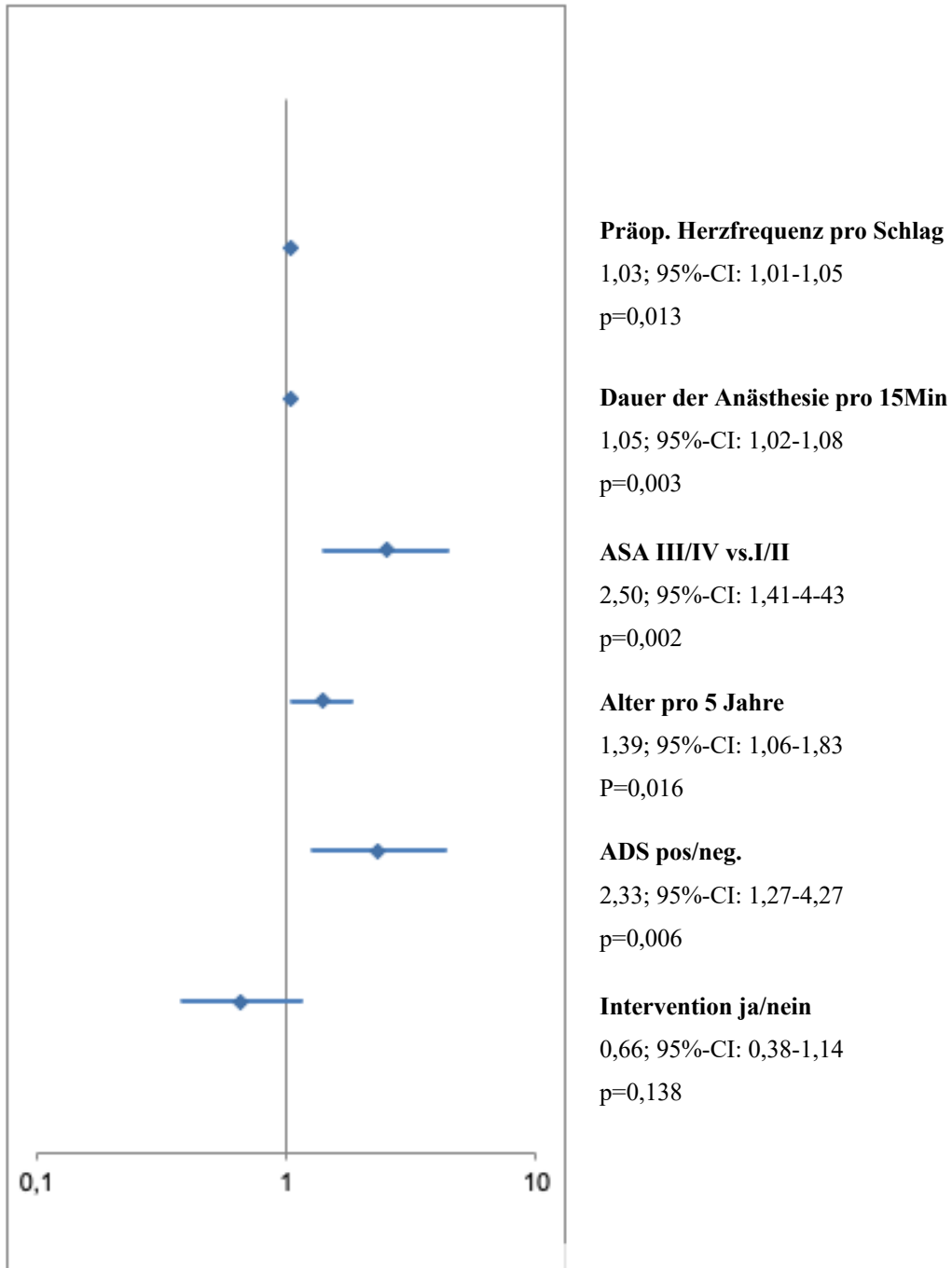


Abbildung 3: Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression

Logistische Regression von Risikofaktoren für ein POD:

Die Daten werden als Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervallen (CI) dargestellt. Die einbezogenen Variablen im ersten Schritt waren: Schwere des operativen Eingriffs, Alter je 5 Jahre, Charlson Komorbiditäts-Index, Tumorlokalisation, ASA Status, ADS Punktesystem, Dauer der Anästhesie pro 15 Minuten und Herzfrequenz.

5 Diskussion

5.1 Hauptergebnis

In die Studie wurden 651 Patienten über 65 Jahre eingeschlossen, bei denen aufgrund eines gastrointestinalen, urogenitalen oder thorakalen Karzinoms die Indikation einer elektiven Operation bestand. Die Delirinzidenz innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage lag bei 10,1%.

Das Hauptergebnis der Studienarbeit zeigt, dass eine erhöhte präoperative anticholinerge Belastung positiv und unabhängig mit dem Auftreten eines POD korreliert ($p=0,006$; OR 2.33, CI95 % 1,27 – 4,27). Außerdem korrelierten das Alter, der ASA Status, die Länge der Anästhesie und die präoperative Herzfrequenz positiv und unabhängig mit dem Auftreten eines POD.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Inzidenz POD

Die negativen Auswirkungen des postoperativen Delirs, besonders bei älteren Patienten, werden in der publizierten Literatur vielfach beschrieben (4, 5, 11, 15, 22, 26, 31, 69, 141). Die angegebenen Inzidenzen zwischen 10% und 65% (8-10) werden häufig in Abhängigkeit zur Art des operativen Eingriffs sowie Lebensalter und Vorerkrankungen genannt (11-18). Die Inzidenz als älterer Patient (> 65 Jahre) postoperativ ein Delir zu entwickeln lag mit 10,1% in unserer Studienpopulation am unteren Ende der weitläufig publizierten Inzidenz von 10% - 65%. Ein Selektionsbias könnte durch das zugrunde liegende Studiendesign entstanden sein. Betrachtet man die häufigsten Risikofaktoren für ein postoperatives Delir (42, 46, 50, 69) reduzierten sich diese bei unserer Patientenpopulation zum Teil durch die Ausschlusskriterien. Mit einem MMSE von mindestens 24 Punkten als Voraussetzung zur Teilnahme waren die eingeschlossenen Patienten wahrscheinlich weniger anfällig für kognitive Störungen als Patienten mit bereits vorbestehenden kognitiven Einschränkungen (17, 142). Wie in der Einleitung bereits erwähnt, bilden vorbestehende kognitive Veränderungen, insbesondere die Demenz (42, 50, 143-145) ein erhöhtes Risiko ein Delir zu entwickeln. Auch das Durchschnittsalter und die Komorbiditäten der Studienpopulation spielen eine wichtige Rolle. In einer Studie von Sharma et al. (146) beispielsweise, betrug die Inzidenz für ein postoperatives Delir 36%; das Durchschnittsalter der teilnehmenden Patienten lag allerdings bei 77 Jahren und nicht wie in unserer Studie bei 71 Jahren. Auch der ASA-PS ≥ 3 bei 77% der Patienten unterschied sich deutlich von dem Ergebnis unserer Studie. Hier wiesen nur knapp 35% der Patienten einen ASA-PS > 2 auf. Sowohl Alter als auch Multimorbidität werden in der Literatur immer wieder als Risikofaktoren für ein Delir genannt (7, 15, 43-46). Auch die Art des operativen Eingriffs könnte einen Einfluss gehabt haben. Während Operationen nach Hüftfrakturen mit besonders hohen Delirinzidenzen beschrieben werden (42, 141, 143), wurden Patienten unserer Studienpopulation ausschließlich aufgrund von thorakalen, abdominalen oder urogenitalen Karzinomen operiert. Des Weiteren waren alle Patienten unserer Studienpopulation ausschließlich für elektive Operationen geplant. Auch hier wird in der Literatur ein erhöhtes Risiko für Delirium nach Notfalloperation beschrieben (65).

Die 66 Patienten, die in unserer Studie ein postoperatives Delir entwickelten, verteilten sich gleichmäßig auf die Kontroll- und Interventionsgruppe. Ein Einfluss des Patienten-Empowerments, durch zusätzliche Informationen, auf das POD zeigte sich nicht. Eine Studie von Chevillon und Kollegen (147), in welcher ebenfalls der Einfluss von zusätzlicher präoperativer (d.h. über das geläufige Maß an Aufklärung hinausgehender) Patienteninformation auf ein postoperatives Delir untersucht wurde, konnte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang darstellen.

5.2.2 Prävention

Das rechtzeitige Erkennen des Delir- Risikos und Einleitung entsprechender Maßnahmen zeigen einen hohen positiven Einfluss auf die Prävention des Delirs (7, 8, 16, 66, 69, 148, 149). Deshalb entstanden in den letzten Jahren zahlreiche Risiko-Modelle um die frühzeitige Erkennung von Risikofaktoren und damit die Prävention und Diagnose des Delirs zu vereinfachen bzw. zu verbessern. Van Meenen et al. (150) fanden in einer Metaanalyse im Jahr 2014, in der alle bestehenden Risiko-Vorhersage-Modelle ('Risk Prediction Model' RPM) für ein postoperatives Delir untersucht wurden, heraus, dass keines der Modelle zuverlässig ist. In einem aktuellen systemischen Review von Chen und Kollegen (151), welche sich mit bestehenden Risiko-Vorhersage-Modellen zum Delirium befassten, wird auch allenfalls moderate Vorhersagekraft für sechs Modelle beschrieben. Diese sei aber mit Vorsicht zu bewerten, da durch den Einschluss der teilnehmenden Studien ein Bias entstanden sein könnte.

Zunehmend in den Fokus der Delirprävention rückt die Vermeidung der Polypharmazie bei älteren Patienten. Darunter versteht man die gleichzeitige Verordnung mehrerer Medikamente für einen Patienten(76). Dies kommt besonders bei älteren Patienten vor, da die zunehmende Multimorbidität im Alter häufig eine Therapie mit verschiedenen Medikamenten erfordert. Ein großes Problem stellt hier die im Alter veränderte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie die Wechselwirkungen der Medikamente untereinander dar (152). So kann es beispielsweise zu erhöhten oder verminderten

Wirkspiegeln eines Medikamentes kommen mit der Folge einer Wirkungsverminderung oder -verstärkung. Dies kann einerseits therapeutisch erwünscht sein, kann auf der anderen Seite aber auch unerwünschte Nebenwirkungen verstärken. Folglich steigt mit zunehmender Medikamentenzahl auch das Risiko für unerwünschte Neben- und Wechselwirkungen (153). Die Forschungsgruppe Catic und Kollegen (71) gehen von einer fast 40%igen Delirinzidenz allein durch Medikamente aus. Untermauert wird dieses Ergebnis von Forschungsergebnissen, welche niedrigere Delirinzidenzen, eine bessere kognitive Leistung sowie ein vermindertes Sturzrisiko bei vorheriger Reduktion oder sogar dem vollständigen Absetzen von nicht überlebenswichtigen Medikamenten zeigen (74-77, 154). Da unter anderem die zentrale anticholinerge Wirkung vieler Medikamente als ursächlich für die Entstehung eines Delirs angesehen wird (72), scheint besonders eine Reduktion dieser Medikamente sinnvoll.

Die Patienten unserer Studie nahmen im Mittel dreieinhalb Langzeitmedikamente pro Tag ein (IQR 5; Anzahl 0 - 15). Damit liegen diese Ergebnisse nicht im Bereich der Polypharmazie, welche als Einnahme von täglich fünf oder mehr verschiedenen Medikamenten definiert wird (76, 155). Eine Erklärung könnte das verhältnismäßig gesunde Patientenkollektiv unserer Studie sein. Immerhin hatten mehr als 65% der Patienten einen ASA-Status ≤ 2 , waren also relativ gesund und benötigten somit vermutlich auch weniger Medikamente. Laut Rizk und Kollegen (154) würde dieses Ergebnis auch die verhältnismäßig niedrige Delirinzidenz unserer Studienpopulation erklären.

Es zeigte sich aber auch in unserer Studie, dass in der Patientengruppe mit Delir zuvor signifikant mehr Medikamente dauerhaft eingenommen worden waren als in der Gruppe ohne Delir (siehe Tabelle 3).

5.2.3 Anticholinerge Langzeitmedikamente

Schätzungen gehen von 20-50% der älteren Bevölkerung mit mindestens einem verschriebenen anticholinerg wirksamen Medikament aus (87). Medikamente dieser Art werden bei einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen verschrieben und finden sich besonders häufig bei älteren Patienten (72, 73, 156). In unserer Studie nahmen 16,1% der Patienten mindestens ein anticholinerg wirksames Langzeitmedikament ein. Die möglichen negativen Auswirkungen von Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung werden in der Literatur ausgiebig behandelt. In einer Reihe von Studien wird ein Zusammenhang zwischen anticholinergen Medikamenten und einer Verschlechterung der kognitiven Funktion beschrieben (37, 38, 157-163). Auch das Risiko eine Demenz zu entwickeln, scheint nach Einnahme von anticholinergen Medikamenten erhöht zu sein (143, 164). In zwei umfangreichen systematischen Metaanalysen mit insgesamt knapp 185.000 Patienten wurden von Fox et al. (165) und Ruxton et al. (77) insbesondere die dauerhafte Verschlechterung der kognitiven Funktion gezeigt. Die Einnahme von Anticholinergika bei schon bestehender kognitiver Einschränkung - z.B. durch Alzheimer Erkrankung - scheint das Risiko der dauerhaften kognitiven Verschlechterung noch zu potenzieren (166).

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Egberts und Kollegen (167) wurde die Zuverlässigkeit der verschiedenen Anticholinergen Medikamentenskalen hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft bezüglich des postoperativen Delirs untersucht.

In dieser Studie zeigte sich, dass die „Anticholinergic Risk Scale“ eindeutig mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs korrelierte, während die anderen Skalen lediglich inhomogene Ergebnisse und keine eindeutigen Korrelationen mit der Delirhäufigkeit zeigten.

Es stellt sich die Frage, ob es auch in unserer Studie durch den Einsatz einer anderen Anticholinergen-Mess-Skala zu anderen Ergebnissen gekommen wäre. Weitere Studien zur Verifizierung, Abgleichung und klinischen Nützlichkeit der verschiedenen Anticholinergen Medikamenten-Skalen werden hierfür benötigt.

Die Tatsache einer kognitiven - also zentralen - Verschlechterung, bedingt durch anticholinerge Belastung, gemessen anhand der anticholinergen Aktivität im Serum (SAA), lässt die Schlussfolgerung zu, dass es auch einen Zusammenhang zwischen der Aktivität

im Serum und im Liquor gibt. Diesen untersuchten Plaschke et al. (168) genauer und fanden heraus, dass bei Einnahme von anticholinerg wirksamer Langzeitmedikation (mindestens über 4 Wochen) sowohl die anticholinerge Aktivität im Serum als auch die anticholinerge Aktivität in der Cerebrospinalflüssigkeit anstieg.

Folgestudien, die die SAA als Risikovorhersagewert für ein postoperatives Delir untersuchten, konnten trotz der Hinweise auf diesen Zusammenhang die SAA nicht als alleinigen Prädiktor für ein POD bestätigen (169, 170). In entsprechenden Studien wurde dieser Zusammenhang allerdings immer über einen kurzen Zeitraum gemessen, was die Vermutung nahelegt, dass die Dauer der Einnahme einen entscheidenden Einfluss auf die anticholinergen Nebenwirkungen hat. So scheint eine einzelne Dosis sowie die kurzfristige Einnahme anticholinergischer Medikamente keinen Einfluss auf die Ausbildung eines Delirs zu haben, die Langzeiteinnahme (> 4 Wochen) allerdings schon. Aus diesem Grunde wurde in unserer Studie auch nur der Einfluss der Langzeitmedikamente untersucht und die multivariate logistische Regression dieser Studienarbeit bestätigt, dass ein positiver ADS durch Langzeitmedikamente unabhängig mit dem Auftreten eines POD assoziiert ist ($p=0,006$; OR 2.33, CI95 % 1,27– 4,27). Die Dauer der Einnahme anticholinerg wirksamer Medikamente scheint einen relevanten Einfluss auf die Entstehung von Neben- und Wechselwirkungen zu haben.

5.2.4 Risikofaktoren

Neben dem ADS bestätigten sich in unserer Studie die Dauer der Anästhesie, das Alter, ein schlechter ASA-Status, erhöhte Anzahl an Komorbiditäten sowie Komplikationen wie Reoperationen und Intensivstationsaufenthalte als weitere Risikofaktoren für ein postoperatives Delir. Diese Ergebnisse stimmen mit den bereits publizierten Risiken für POD überein (11, 12, 18, 43, 44, 46, 69, 171). Auch der in unserer Studie dargestellte Zusammenhang zwischen postoperativem Delir und verlängertem Krankenhausaufenthalt spiegelt das Ergebnis bisheriger Forschung wieder (11, 172).

Der relativ niedrige ASA-Status unserer Studienpopulation (gut 65% der Patienten zeigten einen ASA-Status \leq II) erklärt sich wahrscheinlich durch das Studiendesign. Die Freiwilligkeit der Teilnahme sowie die umfangreichen körperlichen und kognitiven Tests im Rahmen der Studie schlossen eine deutlich krankere Klientel gegebenenfalls schon im Vorhinein aus.

Etwa 40% der Patienten unserer Studie ($n = 264$) erhielten einen 'sehr schweren operativen Eingriff' laut Possum Score. Dies ist vermutlich durch den Umstand bedingt, dass ausschließlich Patienten mit gastrointestinalen, thorakalen und urogenitalen Karzinomen in die Studie eingeschlossen wurden. Karzinome dieser Art erfordern häufig umfangreiche und schwere operative Eingriffe.

Auffallend in unserer Analyse zeigte sich eine erhöhte präoperative Herzfrequenz, welche signifikant mit dem Auftreten eines postoperativen Delirs korreliert. Eine erhöhte Herzfrequenz könnte durch präoperative Aufregung oder Angst verursacht werden. Es gibt einige Studien, die den Zusammenhang zwischen präoperativer Aufregung/Angst und dem Auftreten eines postoperativen Delirs untersuchen. Eine signifikante Korrelation konnte allerdings nicht festgestellt werden (121, 142, 173). Auch in einer aktuellen Studie von 2020 konnte von Milisen et al kein Zusammenhang dargestellt werden (174). Weitere Ursachen für eine erhöhte Herzfrequenz können ein allgemein schlechter Gesundheitsstatus oder eine Infektion sein. Erhöhte Herzfrequenz als Symptom der anticholinergen Nebenwirkungen durch die Einnahme entsprechender Medikamente wäre ebenfalls eine Erklärung. Sowohl ein allgemein schlechter Gesundheitsstatus als auch Infektionen und die Einnahme von

anticholinerg wirksamen Medikamenten gehen laut zahlreicher wissenschaftlicher Nachweise mit einem erhöhten Risiko einher, ein POD zu entwickeln (11-14, 44, 46, 171). Erhöhte Herzfrequenz als Symptom eben genannter Ursachen könnte somit möglicherweise auch die Korrelation der Herzfrequenz mit einem POD erklären. In dieser Analyse kann der Einfluss lediglich beschrieben werden, insgesamt gibt es zu wenige Daten um das Ergebnis zu analysieren und gegebenenfalls handelt es sich um einen Confounder. Weitere Untersuchungen eines kausalen Zusammenhanges müssten folgen.

5.2.5 Delirprophylaxe

Der Nutzen einer medikamentösen Delirprophylaxe ist weiterhin unklar. Nach aktueller Datenlage gibt es kein Medikament, welches alleinig zur erfolgreichen Prävention des postoperativen Delirs eingesetzt werden könnte (70). Allgemein ist die Studienlage diesbezüglich recht inhomogen (66). Einige Studien berichten über Vorteile von medikamentöser Delirprophylaxe, die meisten Studien sehen diese eher kritisch. Janssen und Kollegen beschreiben in einem Review von 2018, in welchem 35 Studien eingeschlossen wurden, Vorteile bei Verabreichung von Antipsychotika bzw. Dexmedetomidine (149, 175, 176). Auch eine Untersuchung von 2017 an 200 Patienten kommt zu dem Ergebnis einer erfolgreichen Delirprävention bei prophylaktischer Gabe von Haloperidol postoperativ an Tag 0-5 (149, 175, 176). Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer umfangreichen Datenanalyse von Siddiqi et al. (63), welche die Daten von gut 16.000 Patienten analysiert. Hier konnte kein Vorteil einer medikamentösen Delirprophylaxe gezeigt werden. Bestätigt werden diese Ergebnisse ebenfalls 2016 in einer Meta-Analyse von Neufeld und Kollegen (177) mit knapp 11.000 zugrunde liegenden Daten.

Dies spiegelt auch das Ergebnis unserer Analyse wider, welches nach Gabe einer medikamentösen Delirprophylaxe keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines POD zeigt.

Der Nutzen von multimodalen pflegerischen Präventionsmaßnahmen scheint hingegen wenig umstritten. Verminderte Delirinzidenzen von 30-40% werden in der Literatur beschrieben (7, 16, 25, 61-63, 66, 69, 148, 178).

Da es aus zuvor genanntem Gründen bisher keine standardisierten Verfahrensanweisungen zur Verabreichung einer medikamentösen intraoperativen Delirprophylaxe gibt, wurde in unserer Studienpopulation das vermeintliche Delirrisiko vom verantwortlichen behandelnden Anästhesisten eingeschätzt und individuell über die Gabe einer Prophylaxe entschieden. Entscheidungsstützend waren oben genannte Risikofaktoren.

In unserer Studie hatte die Patientengruppe mit postoperativem Delir in 21% der Fälle zuvor eine medikamentöse Prophylaxe erhalten. Bei fast 80% der Patienten mit Delirrisiko war dieses zuvor entweder nicht identifiziert worden oder aufgrund unsicherer Datenlage und

somit mangelnder Verfahrensanweisungen nicht interveniert worden. Besonders beim älteren Patienten scheint das Risiko eines postoperativen Delirs nach wie vor häufig unerkannt zu bleiben. Dies liegt unter anderem in der Tatsache begründet, dass bisher keine objektiven Untersuchungsverfahren präoperativ etabliert sind (65). Es bedarf weiterer Forschung, um entsprechende standardisierte Untersuchungsverfahren in den Klinikalltag einzuführen und zu etablieren. Die Einbeziehung des anticholinergen Risikos könnte hier eine einfache und effektive Möglichkeit darstellen.

5.2.6 Benzodiazepine

Diverse Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Benzodiazepinen und dem Auftreten eines postoperativen Delirs (121, 179). Auch die aktuelle S3- Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ rät vom Einsatz von Benzodiazepinen ab. Vielfach wurde in diesem Zusammenhang ein erhöhtes Auftreten von Delirium beschrieben (55, 122, 123, 180-182). In unserer Studienpopulation erhielten mehr als 80% der Patienten eine Prämedikation mit Benzodiazepinen, am häufigsten wurde Midazolam verabreicht. Ein vermehrtes Auftreten von postoperativem Delir konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine Erklärung könnte der Selektionsbias speziell unserer Studienpopulation sein. Ein Delirium entsteht als Folge eine Kombination verschiedener Risikofaktoren, wobei hochbetagte fragile Patienten besonders gefährdet sind. In unserer Studie jedoch zeigten gut 65% der Patienten einen ASA Status ≤ 2 . Die einmalige präoperative Gabe der Benzodiazepine bei unserem verhältnismäßig gesunden Patientenkollektiv hatte möglicherweise keinen entsprechend starken Einfluss, wie sie es unter Umständen bei einer anderen, deutlich krankeren Studien Klientel gehabt hätte. Es ist außerdem nicht ausgeschlossen, dass die besonders delirgefährdeten Patienten (Alter, funktionell eingeschränkt) keine Prämedikation mit Benzodiazepinen erhielten.

5.3 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Studienarbeit ist Teil einer großen Studie, in der untersucht wurde, ob das Patienten-Empowerment einen Einfluss auf das postoperative Outcome und die Lebensqualität hat. Der primäre Endpunkt der Hauptuntersuchung war somit nicht das postoperative Delirium. Dieses wurde lediglich als sekundärer Outcome-Parameter untersucht. Allerdings war das gesamte Studienpersonal bestens durch unser internes Delir-Experten Team in der Delir-Diagnostik geschult. Auf den Normalstationen wurde die NuDESC verwendet, welche mit hoher Sensitivität und wenig Übung leicht und sicher anzuwenden ist (138), was sie zu einem idealen Werkzeug für unser Studiensetting machte. Das Delirscreening auf den Normalstationen wurde ausschließlich vom geschulten Studienpersonal durchgeführt.

Auf der Intensivstation wurde die CAM-ICU durchgeführt, bzw. die Diagnose Delir/positiver CAM-ICU aus der Krankenakte übernommen. Die hohe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnose Delir (130) sowie auch hier eine einfache und schnelle Handhabung macht die CAM-ICU zu einem der meistgenutzten und zuverlässigsten Messinstrumente zur Detektion eines Delirs auf Intensivstationen (133). Evidenzhierarchisch zählt sie somit zu einer der besten Diagnostik-Methoden. Delir-Screening auf den Intensivstationen durch Pflegekräfte ist etabliert und wird einmal pro Schicht durchgeführt. Eine Übernahme der Diagnose aus der Krankenakte ist somit valide. Falls das Delir-Assessment nicht bereits von den Pflegekräften durchgeführt wurde, wurde dies vom Studienpersonal übernommen.

5.3.1 Auswahl der Anticholinergen Medikamentenliste

Als Schwachpunkt dieser Studie könnte die Entstehung der Medikamentenlisten, basierend auf sogenannten „Expertenmeinungen“, betrachtet werden. Dies bedeutet Evidenz aufgrund von Berichten von Experten-Ausschüssen bzw. klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Dieser Studientyp steht in der üblichen Evidenzhierarchie wissenschaftlicher Untersuchungen an unterster Stelle. Einige Studien zeigen, dass die verschiedenen anticholinergen Medikamentenlisten untereinander teilweise stark variieren und keine der untersuchten Listen eine standardisierte Methode darstellt (98) (183). Weitere Forschung auf diesem Gebiet zur Etablierung eines standardisierten Verfahrens wäre notwendig.

5.4 Limitationen

Limitationen ergaben sich durch den Studienaufbau und die fehlende Poweranalyse. Die zugrunde liegende Hauptstudie untersuchte einen anderen primären Endpunkt als diese Studienarbeit. Das postoperative Delir war lediglich Sekundärparameter. Ein Selektionseffekt ergab sich, da ausschließlich Patienten über 65 Jahre mit einem malignen Tumor, welche für eine elektive Tumoroperation im gastrointestinalen, thorakalen oder urogenitalen Bereich ins Krankenhaus aufgenommen wurden, als Teilnehmer der Studie in Betracht kamen. Des Weiteren war die Teilnahme freiwillig und beinhaltete ein umfangreiches Studienprotokoll, welches zeitaufwendige und teilweise anstrengende Untersuchungen zum physischen, psychischen und kognitiven Status vorsah. Die Untersuchungen begannen bereits einen Tag vor dem operativen Eingriff; Patienten, die körperlich geschwächt und/oder aufgrund ihrer Diagnose und in Anbetracht der bevorstehenden großen Operation supprimiert waren, sahen die Teilnahme an der Studie möglicherweise als vermeidbare Belastung an und könnten deswegen eine Teilnahme abgelehnt haben. Außerdem können wir nicht ausschließen, dass die bereits einen Tag präoperativ beginnenden täglichen Visiten und der somit enge und vertrauensvolle Umgang zwischen Patienten und Studienpersonal einen Effekt auf den untersuchten Endpunkt POD ausübte. Laut Lundstrom et al. (62) wirkt sich ein vertrauensvoller Umgang zwischen Patienten und Pflegepersonal vermeidend auf ein postoperatives Delir aus. Auch Guo et al. (64) beschreiben in einer aktuellen Studie, dass die Aufrechterhaltung einer sicheren und möglichst vertrauten Umgebung sowie Kontaktpflege und zwischenmenschliche Beziehungen das Risiko eines POD verringern. Durch den regelmäßigen Kontakt aller teilnehmenden Patienten (Studien- sowie Kontrollgruppe) zum Studienpersonal, welches aus einer relativ kleinen Personengruppe bestand, entstand möglicherweise ein gewisses Vertrauensverhältnis. Auch die zeitintensiven körperlichen und kognitiven Untersuchungen können eine gewisse Vertrautheit generiert haben. All diese Faktoren könnten sich auf das Wohlbefinden der Patienten ausgewirkt und somit einen Einfluss bezüglich des Delirs gezeigt haben.

Der Umstand, dass die Untersuchungen auf ein Delir von unserem Studienpersonal lediglich einmal täglich und meistens zwischen 8-18Uhr durchgeführt wurden, bedeutet ebenfalls eine Limitation für das Studienergebnis. Spätabendliche bzw. nächtliche Delir-Episoden wurden somit nicht erfasst. Bei Patienten auf der Intensivstation allerdings wurde das Delirassessment von den behandelnden Pflegekräften einmal pro Schicht, also auch nachts erfasst. Hier konnte die Diagnose dann aus der Krankenakte übernommen werden.

Desweiteren könnte der Umstand, dass alle teilnehmenden Patienten eine maligne Tumorerkrankung hatten, einen Effekt auf das cholinerge System und somit den Outcome-Parameter POD gehabt haben. So beschreiben Paleari et al. (184) einen Zusammenhang zwischen dem cholinergen System und verschiedenen Erkrankungen, unter anderem auch malignen Tumorerkrankungen. Beinhaltet eine maligne Tumorerkrankung per se schon eine Veränderung im cholinergen System, könnte man annehmen, dass die zusätzliche Einnahme von Medikamenten, die ebenfalls ins cholinerge System eingreifen, den Effekt verstärken oder zumindest in irgendeiner Form beeinflussen. Der Outcome Parameter POD, bei dem wir eine Veränderung im cholinergen System als Risikofaktor postulieren, wäre somit unmittelbar betroffen. Auch hier müssten weitere Studien erfolgen um die Theorie zu verifizieren.

5.5 Stärken der Studie

Stärken der Studie sind die hohe Fallzahl mit knapp 700 Patienten sowie die multizentrische Untersuchung und die homogene Studienpopulation.

5.6 Schlussfolgerung

Anticholinerge Langzeitmedikamente stellen laut unserem Studienergebnis einen Risikofaktor für ein postoperatives Delir bei älteren Karzinompatienten dar. Findet dieser Umstand zukünftig im präoperativen Setting Beachtung, könnten gefährdete Patienten gegebenenfalls bereits präoperativ leichter identifiziert und Präventionsmaßnahmen frühzeitig begonnen werden. Es gibt allerdings noch weiteren Forschungsbedarf; so müssen z.B. die diversen anticholinergen Medikamentenlisten aufeinander abgestimmt und standardisiert werden, um ein zuverlässiges Werkzeug zur Bewertung der anticholinergen Last zur Verfügung zu haben. Fortschritt in diesem Bereich ist absolut lohnenswert, lässt sich so zukünftig vielleicht die Inzidenz einer der größten Komplikationen im postoperativen Setting beim älteren Patienten besser identifizieren und frühzeitiger therapieren.

Weitere prospektive und kontrollierte Studien mit einem Studiendesign mit POD als primärem Endpunkt sind notwendig, um die in dieser Studie untersuchten Ergebnisse zu verifizieren.

6 Zusammenfassung

Das postoperative Delirium ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach operativen Eingriffen besonders bei älteren Patienten. Auch wenn der Pathomechanismus nicht abschließend erforscht ist, scheint die Supprimierung des cholinergen Systems eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Delirs zu spielen. Diese Studienarbeit hat den Einfluss von präoperativer anticholinerg wirksamer Langzeitmedikation auf das POD bei älteren Karzinompatienten untersucht, welche für eine elektive Tumoroperation geplant waren. Das anticholinerge Risiko wurde anhand der 'Anticholinergic Drug Scale' ausgewertet und die postoperative Delirdiagnostik anhand der Nu-DESC auf Normalstationen bzw. der CAM-ICU auf Intensivstationen durchgeführt.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines POD in Verbindung mit anticholinergischer Langzeitmedikation in der multivariaten logistischen Regression nachgewiesen werden.

Die Berechnung der präoperativen anticholinergen Belastung durch Langzeitmedikamente scheint somit eine sinnvolle Methode zu sein, ältere Karzinompatienten mit erhöhtem Risiko für ein postoperatives Delir zu identifizieren. Weiterer Forschungsbedarf besteht in der Standardisierung und Etablierung anticholinergischer Medikamentenlisten für den klinischen Alltag.

7 Literaturverzeichnis

1. WHO. ICD-10-GM 2019: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision- German Modification, Version 2019 2019. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-f00-f09.htm>. Zugriff am 15. Juni 2021.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA.2013.
3. Gallinat J, Moller H, Moser RL, Hegerl U. [Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment]. *Anaesthesist*. 1999;48(8):507-18.
4. Raats JW, van Eijnden WA, Crolla RM, Steyerberg EW, van der Laan L. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136071.
5. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(6):670-5.
6. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *Presse Med*. 2018;47(4 Pt 2):e53-e64.
7. Curtis MS, Forman NA, Donovan AL, Whitlock EL. Postoperative delirium: why, what, and how to confront it at your institution. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(5):668-73.
8. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(9):1066-76.
9. Scott JE, Mathias JL, Kneebone AC. Incidence of delirium following total joint replacement in older adults: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(3):223-9.
10. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275(11):852-7.
11. Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJ, Dautzenberg PL, Bosscha K. Delirium after abdominal surgery at a surgical ward with a high standard of delirium care: incidence, risk factors and outcomes. *Dig Surg*. 2009;26(1):63-8.
12. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B. Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg*. 2010;251(4):759-65.
13. Morimoto Y, Yoshimura M, Utada K, Setoyama K, Matsumoto M, Sakabe T. Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly. *J Anesth*. 2009;23(1):51-6.
14. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(5):411-6.
15. Scholz AF, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2016;103(2):e21-8.
16. Nazemi AK, Gowd AK, Carmouche JJ, Kates SL, Albert TJ, Behrend CJ. Prevention and Management of Postoperative Delirium in Elderly Patients Following Elective Spinal Surgery. *Clin Spine Surg*. 2017;30(3):112-9.

17. Adogwa O, Elsamadicy AA, Mehta AI, Vasquez RA, Cheng J, Karikari IO, Bagley CA. Association Between Baseline Affective Disorders and 30-Day Readmission Rates in Patients Undergoing Elective Spine Surgery. *World Neurosurg.* 2016;94:432-6.
18. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS. Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(4):448-56.
19. Olin K, Eriksdotter-Jonhagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005;92(12):1559-64.
20. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care.* 2005;9(4):R375-81.
21. Edelstein DM, Aharonoff GB, Karp A, Capla EL, Zuckerman JD, Koval KJ. Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(422):195-200.
22. Veiga D, Luis C, Parente D, Fernandes V, Botelho M, Santos P, Abelha F. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(4):469-83.
23. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):66-73.
24. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 2004;291(14):1753-62.
25. Neuner B, Hadzidiakos D, Bettelli G. Pre- and postoperative management of risk factors for postoperative delirium: who is in charge and what is its essence? *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(3):245-8.
26. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med.* 2002;162(4):457-63.
27. Devore EE, Fong TG, Marcantonio ER, Schmitt EM, Trivison TG, Jones RN, Inouye SK. Prediction of Long-term Cognitive Decline Following Postoperative Delirium in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(12):1697-702.
28. Zakriya K, Sieber FE, Christmas C, Wenz JF, Sr., Franckowiak S. Brief postoperative delirium in hip fracture patients affects functional outcome at three months. *Anesth Analg.* 2004;98(6):1798-802, table of contents.
29. McAvay GJ, Van Ness PH, Bogardus ST, Jr., Zhang Y, Leslie DL, Leo-Summers LS, Inouye SK. Older adults discharged from the hospital with delirium: 1-year outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(8):1245-50.
30. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(4):221-7.
31. 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.* 2008;168(1):27-32.
32. Schofield I. A small exploratory study of the reaction of older people to an episode of delirium. *J Adv Nurs.* 1997;25(5):942-52.
33. Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;21(12):1190-222.

34. Wang Y, Shen X. Postoperative delirium in the elderly: the potential neuropathogenesis. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(11):1287-95.
35. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(7):764-72.
36. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(7):687-94.
37. Shinohara M, Yamada M. [Drug-induced Cognitive Impairment]. *Brain Nerve.* 2016;68(4):421-8.
38. Salahudeen MS, Nishtala PS. Examination and Estimation of Anticholinergic Burden: Current Trends and Implications for Future Research. *Drugs Aging.* 2016;33(5):305-13.
39. Kogoj A. Selective serotonin reuptake inhibitors-induced delirium: a case review. *Psychiatr Danub.* 2014;26(3):277-80.
40. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214.
41. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(5):393-400.
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Delirium: Diagnosis, Prevention and Management. (Clinical Guideline 103). London (UK)2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103>. Zugriff am 20. Juni 2021.
43. 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. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(5):817-22.
44. Bilge EU, Kaya M, Senel GO, Unver S. The Incidence of Delirium at the Postoperative Intensive Care Unit in Adult Patients. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2015;43(4):232-9.
45. Zhu C, Wang B, Yin J, Xue Q, Gao S, Xing L, Wang H, Liu W, Liu X. Risk factors for postoperative delirium after spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(8):1417-34.
46. Gosselt AN, Slooter AJ, Boere PR, Zaal IJ. Risk factors for delirium after on-pump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care.* 2015;19:346.
47. Lubomski M, Rushworth RL, Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(3):324-30.
48. Visser L, Prent A, van der Laan MJ, van Leeuwen BL, Izaks GJ, Zeebregts CJ, Pol RA. Predicting postoperative delirium after vascular surgical procedures. *J Vasc Surg.* 2015;62(1):183-9.
49. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, Saczynski JS, Ngo LH, Alsop DC, Jones RN. The short-term and long-term relationship

- between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement*. 2016.
50. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *BMJ*. 2007;334(7598):842-6.
 51. Smith PJ, Attix DK, Weldon BC, Monk TG. Depressive Symptoms and Risk of Postoperative Delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(3):232-8.
 52. Tully PJ, Baker RA, Winefield HR, Turnbull DA. Depression, anxiety disorders and Type D personality as risk factors for delirium after cardiac surgery. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(11):1005-11.
 53. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older A. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. 2015;220(2):136-48 e1.
 54. Griffiths R, Beech F, Brown A, Dhese J, Foo I, Goodall J, Harrop-Griffiths W, Jameson J, Love N, Pappenheim K, White S, Association of Anesthetists of Great B, Ireland. Peri-operative care of the elderly 2014: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2014;69 Suppl 1:81-98.
 55. Chaiwat O, Chanidnuan M, Pancharoen W, Vijitmalak K, Danpornprasert P, Toaditthep P, Thanakiattiwibun C. Postoperative delirium in critically ill surgical patients: incidence, risk factors, and predictive scores. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):39.
 56. Winterer G, Androsova G, Bender O, Boraschi D, Borchers F, Dschietzig TB, Feinkohl I, Fletcher P, Gallinat J, Hadzidiakos D, Haynes JD, Heppner F, Hetzer S, Hendrikse J, Ittermann B, Kant IMJ, Kraft A, Krannich A, Krause R, Kuhn S, Lachmann G, van Montfort S, Muller A, Nurnberg P, Ofosu K, Pietsch M, Pischon T, Preller J, Renzulli E, Scheurer K, Schneider R, Slooter AJC, Spies C, Stamatakis E, Volk HD, Weber S, Wolf A, Yurek F, Zacharias N, BioCog c. Personalized risk prediction of postoperative cognitive impairment - rationale for the EU-funded BioCog project. *Eur Psychiatry*. 2018;50:34-9.
 57. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*. 2009;249(1):173-8.
 58. Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2001;23(2):84-9.
 59. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22(2):115-26.
 60. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, Katz KH, Cooney LM, Jr. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2467-73.
 61. Naughton BJ, Saltzman S, Ramadan F, Chadha N, Priore R, Mylotte JM. A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(1):18-23.
 62. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):622-8.
 63. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD005563.

64. Guo Y, Fan Y. A Preoperative, Nurse-Led Intervention Program Reduces Acute Postoperative Delirium. *J Neurosci Nurs*. 2016;48(4):229-35.
65. Kim MY, Park UJ, Kim HT, Cho WH. DELirium Prediction Based on Hospital Information (Delphi) in General Surgery Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3072.
66. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161-74.
67. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin 1.Auflage 2004 updated August 2015, aktuell in Bearbeitung.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/001-012.html>. Zugriff am 20. Juni 2021.
68. Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12(1):7-21.
69. Duning T, Ilting-Reuke K, Beckhuis M, Oswald D. Postoperative delirium - treatment and prevention. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(1):27-32.
70. Guenther U, Riedel L, Radtke FM. Patients prone for postoperative delirium: preoperative assessment, perioperative prophylaxis, postoperative treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(3):384-90.
71. Catic AG. Identification and management of in-hospital drug-induced delirium in older patients. *Drugs Aging*. 2011;28(9):737-48.
72. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry*. 1992;149(10):1393-4.
73. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, Cherubini A, Landi F. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(1):25-35.
74. van der Cammen TJ, Rajkumar C, Onder G, Sterke CS, Petrovic M. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age Ageing*. 2014;43(1):20-5.
75. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging*. 2008;25(12):1021-31.
76. Varghese D, Ishida C, Haseer Koya H. Polypharmacy. *StatPearls. Treasure Island (FL)2021*.
77. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209-20.
78. Klingelhöfer J, Berthele A. . *Klinikleitfaden Neurologie*. 7.Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2020.
79. Mori F, Okada KI, Nomura T, Kobayashi Y. The Pedunculopontine Tegmental Nucleus as a Motor and Cognitive Interface between the Cerebellum and Basal Ganglia. *Front Neuroanat*. 2016;10:109.
80. Yamakawa GR, Basu P, Cortese F, MacDonnell J, Whalley D, Smith VM, Antle MC. The cholinergic forebrain arousal system acts directly on the circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):13498-503.
81. Tata AM, Velluto L, D'Angelo C, Reale M. Cholinergic system dysfunction and neurodegenerative diseases: cause or effect? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(7):1294-303.

82. Sunderland T, Tariot PN, Cohen RM, Weingartner H, Mueller EA, 3rd, Murphy DL. Anticholinergic sensitivity in patients with dementia of the Alzheimer type and age-matched controls. A dose-response study. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(5):418-26.
83. Smith DO, Weiler MH. Acetylcholine metabolism and choline availability at the neuromuscular junction of mature adult and aged rats. *J Physiol*. 1987;383:693-709.
84. Smith DO, Chapman MR. Acetylcholine receptor binding properties at the rat neuromuscular junction during aging. *J Neurochem*. 1987;48(6):1834-41.
85. Perry EK, Perry RH, Smith CJ, Purohit D, Bonham J, Dick DJ, Candy JM, Edwardson JA, Fairbairn A. Cholinergic receptors in cognitive disorders. *Can J Neurol Sci*. 1986;13(4 Suppl):521-7.
86. Ray PG, Meador KJ, Loring DW, Zamrini EW, Yang XH, Buccafusco JJ. Central anticholinergic hypersensitivity in aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1992;5(2):72-7.
87. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, Schubert CC, Munger S, Fick D, Miller D, Gulati R. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-33.
88. Naja M, Zmudka J, Hannat S, Liabeuf S, Serot JM, Jouanny P. In geriatric patients, delirium symptoms are related to the anticholinergic burden. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(4):424-31.
89. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001;161(8):1099-105.
90. Tune LE, Egeli S. Acetylcholine and delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):342-4.
91. Iwaki H, Nomoto M. [The adverse effects of anticholinergic drugs]. *Brain Nerve*. 2014;66(5):551-60.
92. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*. 2000;93(9):457-62.
93. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993;3(4):335-48.
94. Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, Abbruscato TJ, Stenhouse AC. Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy*. 2005;25(11):1592-601.
95. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 21:11-4.
96. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(3):293-7.
97. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(2):151-9.
98. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15:31.
99. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):85-90.
100. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508-13.

101. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(12):1481-6.
102. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):781-7.
103. Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, Group P. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged \geq 65 Years - A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137824.
104. Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, PeratecsGroup. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged \geq 65 Years - A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137824.
105. Folstein M, Folstein, SE., McHugh, PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
106. Story D. Postoperative complications in elderly patients and their significance for long-term prognosis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(3):375-9.
107. Perry E. The cholinergic system in old age and Alzheimer's disease. *Age Ageing.* 1980;9:1-8.
108. Copeland G, Jones, D., Walters, M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991;78(3):355-60.
109. Mahoney F, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J.* 1965;14(Feb):61-5.
110. Podsiadlo D, Richardson, S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142-8.
111. Guigoz Y, Lauque, S., Vellas, BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition: The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med.* 2002;18(4):737-57.
112. Yesavage J, Brink, TL., Rose, TL., Lum, O., Huang, V., Adey, M., Leirer, VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17(1):37 - 49.
113. Summers WK. A clinical method of estimating risk of drug induced delirium. *Life Sci.* 1978;22(17):1511-6.
114. Boustani M et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health.* 2008;4(3):311–20.
115. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Reglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):143-51.
116. Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Violi F, Mannucci PM. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging.* 2013;30(2):103-12.
117. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, Hilmer S, Lautenschlager NT, Maruff P, Masters CL, Martins RN, Rowe C, Szoek C, Ellis KA,

- Aibresearchgroup. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-8.
118. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):160-5.
119. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332(7539):455-9.
120. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2203-10.
121. Lepouse C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth*. 2006;96(6):747-53.
122. Tomimaru Y, Park SA, Shibata A, Miyagawa S, Noguchi K, Noura S, Imamura H, Shirakawa T, Dono K. Predictive Factors of Postoperative Delirium in Patients After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(4):849-54.
123. Memtsoudis S, Cozowicz C, Zubizarreta N, Weinstein SM, Liu J, Kim DH, Poultsides L, Berger MM, Mazumdar M, Poeran J. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing lower extremity joint arthroplasty: a retrospective population-based cohort study. *Reg Anesth Pain Med*. 2019.
124. Spies C, Kastrup, M., Kerner, T., Melzer-Gartzke, C., Zielke, H., Kox, WJ. SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
125. Gaudreau J, Gagnon, P., Harel, F., Tremblay, A., Roy, MA. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(4):368-75.
126. Lütz A, Radtke, FM., Franck, M., Seeling, M., Gaudreau, JD., Kleinwächter, R., Kork, F., Zieb, A., Heymann, A., Spies, CD. Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) – Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2008;43(02):98-102.
127. Van de Meeberg EK, Festen S, Kwant M, Georg RR, Izaks GJ, Ter Maaten JC. Improved detection of delirium, implementation and validation of the CAM-ICU in elderly Emergency Department patients. *Eur J Emerg Med*. 2016.
128. Hestermann U, Backenstrass M, Gekle I, Hack M, Mundt C, Oster P, Thomas C. Validation of a German version of the Confusion Assessment Method for delirium detection in a sample of acute geriatric patients with a high prevalence of dementia. *Psychopathology*. 2009;42(4):270-6.
129. Ely EW, Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G., Inouye, S. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*. 2001;29(7):1370-9.
130. 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*. 2001;286(21):2703-10.

131. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):941-8.
132. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370-9.
133. 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.* 2014;9(11):e110935.
134. Royal College of Physicians of London. Prevention, Diagnosis and Management of Delirium in Older People. National guidelines 2006.
135. Guideline Watch. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Delirium. American Psychiatric Association 2004.
http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/delirium.pdf. Zugriff am 20. Juni 2021.
136. Williams MA. Delirium/acute confusional states: evaluation devices in nursing. *Int Psychogeriatr.* 1991;3(2):301-8.
137. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(4):368-75.
138. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, Joshi D, Wanamaker BL, Rios-Robles J, Needham DM. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):612-8.
139. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care.* 2010;25(1):144-51.
140. 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.* 2002;166(10):1338-44.
141. Bucht G, Gustafson Y, Sandberg O. Epidemiology of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(5):315-8.
142. Van Grootven B, Detroyer E, Devriendt E, Sermon A, Deschodt M, Flamaing J, Dubois C, Milisen K. Is preoperative state anxiety a risk factor for postoperative delirium among elderly hip fracture patients? *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(8):948-55.
143. Mosk CA, Mus M, Vroemen JP, van der Ploeg T, Vos DI, Elmans LH, van der Laan L. Dementia and delirium, the outcomes in elderly hip fracture patients. *Clin Interv Aging.* 2017;12:421-30.
144. Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(10):1723-32.
145. Morandi A, Davis D, Bellelli G, Arora RC, Caplan GA, Kamholz B, Kolanowski A, Fick DM, Kreisel S, MacLulich A, Meagher D, Neufeld K, Pandharipande PP, Richardson S, Slooter AJ, Taylor JP, Thomas C, Tieges Z, Teodorczuk A, Voyer P, Rudolph JL. The Diagnosis of Delirium Superimposed on Dementia: An Emerging Challenge. *J Am Med Dir Assoc.* 2016.

146. Sharma PT, Sieber FE, Zakriya KJ, Pauldine RW, Gerold KB, Hang J, Smith TH. Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. *Anesth Analg*. 2005;101(4):1215-20, table of contents.
147. Chevillon C, Hellyar M, Madani C, Kerr K, Kim SC. Preoperative education on postoperative delirium, anxiety, and knowledge in pulmonary thromboendarterectomy patients. *Am J Crit Care*. 2015;24(2):164-71.
148. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM, Jr. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 1999;340(9):669-76.
149. Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, Mattace-Raso F, Mosk CA, van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1095-117.
150. van Meenen LC, van Meenen DM, de Rooij SE, ter Riet G. Risk prediction models for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2383-90.
151. Chen J, Yu J, Zhang A. Delirium risk prediction models for intensive care unit patients: A systematic review. *Intensive Crit Care Nurs*. 2020;60:102880.
152. Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque ME, Chica L. Deprescribing: a new goal focused on the patient. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;1-2.
153. Alkan A, Yasar A, Karci E, Koksoy EB, Urun M, Senler FC, Urun Y, Tuncay G, Ergun H, Akbulut H. Severe drug interactions and potentially inappropriate medication usage in elderly cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(1):229-36.
154. Rizk P, Morris W, Oladeji P, Huo M. Review of Postoperative Delirium in Geriatric Patients Undergoing Hip Surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2016;7(2):100-5.
155. Hoffmann F, Schmiemann G, Dorks M. [Assessment of polypharmacy: A question of definition and underlying data]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2016;113:27-35.
156. Ness J, Hoth A, Barnett MJ, Shorr RI, Kaboli PJ. Anticholinergic medications in community-dwelling older veterans: prevalence of anticholinergic symptoms, symptom burden, and adverse drug events. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):42-51.
157. Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016.
158. Kojima T, Akishita M. [Drug-induced dementia]. *Nihon Rinsho*. 2016;74(3):510-4.
159. Lopez-Matons N, Conill Badell D, Obrero Cusido G, Gil Saladie D, Padros Selma J, Martin-Lopez A. Anticholinergic drugs and cognitive impairment in the elderly. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(4):141-4.
160. Boccardi V, Baroni M, Paolacci L, Ercolani S, Longo A, Giordano M, Ruggiero C, Mecocci P. Anticholinergic Burden and Functional Status in Older People with Cognitive Impairment: Results from the Regal Project. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):389-96.
161. Brombo G, Bianchi L, Maietti E, Malacarne F, Corsonello A, Cherubini A, Ruggiero C, Onder G, Volpato S. Association of Anticholinergic Drug Burden with Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results from the CRIME Project. *Drugs Aging*. 2018;35(10):917-24.
162. Luukkanen MJ, Uusvaara J, Laurila JV, Strandberg TE, Raivio MM, Tilvis RS, Pitkala KH. Anticholinergic drugs and their effects on delirium and mortality in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011;1(1):43-50.

163. Kruger C, Schafer I, van den Bussche H, Bickel H, Fuchs A, Gensichen J, König HH, Maier W, Mergenthal K, Riedel-Heller SG, Schön G, Weyerer S, Wiese B, von Renteln-Kruse W, Langebrake C, Scherer M. Anticholinergic drug burden according to the anticholinergic drug scale and the German anticholinergic burden and their impact on cognitive function in multimorbid elderly German people: a multicentre observational study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e044230.
164. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, Myint PK, Grossi CM, Mattishent K, Bennett K, Campbell NL, Boustani M, Robinson L, Brayne C, Matthews FE, Savva GM. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018;361:k1315.
165. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, Boustani M, Kwok CS, Glover M, Koopmans I, Campbell N. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2014;43(5):604-15.
166. Britt DM, Day GS. Over-Prescribed Medications, Under-Appreciated Risks: A Review of the Cognitive Effects of Anticholinergic Medications in Older Adults. *Mo Med*. 2016;113(3):207-14.
167. Egberts A, Moreno-Gonzalez R, Alan H, Ziere G, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(1):65-73 e4.
168. Plaschke K, Thomas C, Engelhardt R, Teschendorf P, Hestermann U, Weigand MA, Martin E, Kopitz J. Significant correlation between plasma and CSF anticholinergic activity in presurgical patients. *Neurosci Lett*. 2007;417(1):16-20.
169. Plaschke K, Hill H, Engelhardt R, Thomas C, von Haken R, Scholz M, Kopitz J, Bardenheuer HJ, Weisbrod M, Weigand MA. EEG changes and serum anticholinergic activity measured in patients with delirium in the intensive care unit. *Anaesthesia*. 2007;62(12):1217-23.
170. van Munster BC, Thomas C, Kreisel SH, Brouwer JP, Nanninga S, Kopitz J, de Rooij SE. Longitudinal assessment of serum anticholinergic activity in delirium of the elderly. *J Psychiatr Res*. 2012;46(10):1339-45.
171. National Institute for Health and Clinical Excellence N.I.C.E. Delirium: Diagnosis, Prevention and Management. National Institute for Health and Clinical Excellence. London 2010.
172. Gonzalez M, Martinez G, Calderon J, Villarreal L, Yuri F, Rojas C, Jeria A, Valdivia G, Marin PP, Carrasco M. Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study. *Psychosomatics*. 2009;50(3):234-8.
173. Detroyer E, Dobbels F, Verfaillie E, Meyfroidt G, Sergeant P, Milisen K. Is preoperative anxiety and depression associated with onset of delirium after cardiac surgery in older patients? A prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2278-84.
174. Milisen K, Van Grootven B, Hermans W, Mouton K, Al Tmimi L, Rex S, Detroyer E. Is preoperative anxiety associated with postoperative delirium in older persons undergoing cardiac surgery? Secondary data analysis of a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):478.
175. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, Zhu X, Zhu SN, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10054):1893-902.

176. Fukata S, Kawabata Y, Fujishiro K, Kitagawa Y, Kuroiwa K, Akiyama H, Takemura M, Ando M, Hattori H. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surg Today*. 2016.
177. 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;64(4):705-14.
178. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):516-22.
179. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(6):394-403.
180. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW, Rocha MG, Group SS. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-99.
181. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-6.
182. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Jr., Dittus R, Ely EW. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008;65(1):34-41.
183. Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs Aging*. 2018;35(6):523-38.
184. Paleari L, Grozio A, Cesario A, Russo P. The cholinergic system and cancer. *Semin Cancer Biol*. 2008;18(3):211-7.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kerstin Hartmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der anticholinergen Last von Langzeitmedikamenten auf das Auftreten eines postoperativen Delirs / Influence of anticholinergic burden of long-term medication on the development of postoperative delirium“ 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

Kerstin Hartmann

9 Ausführliche Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Kerstin Hartmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Schmidt, M., Müller, A., Eckardt, R., Weiss, B., Hartmann, K., Wernecke, KD., Spies, C. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. Poster präsentiert auf dem ASA 2014. Jährlicher Kongress im Rahmen der American Society of Anesthesiologists; 11-15 Oktober 2014; New Orleans, Louisiana

- Studiendurchführung mit Probandenrekrutierung und -untersuchungen
 - o Durchführung von Erstgesprächen und Anamneseerhebung
 - o Diagnosesicherung sowie Studienaufklärung
 - o Organisation, Koordination und Durchführung der kognitiven und körperlichen Untersuchungen der Probanden
 - o Regelmäßige Visiten mit Instruktion der Probanden zum Ausfüllen der Fragebögen und Durchführung der körperlichen sowie kognitiven Untersuchungen
 - o Durchführung von Hausbesuchen sowie telefonische Erhebung der körperlichen und kognitiven Daten nach Krankenhausentlassung
- Datenverarbeitung und -analyse
 - o Aufarbeitung und Verwaltung der erhobenen Daten und Eingabe in die Studiendatenbank sowie Auswertung der Ergebnisse mithilfe der Statistiksoftware SPSS mit anschließender Validierung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité
- Aufarbeitung, Interpretation, Diskussion und Auswertung der Ergebnisse gemeinsam mit den Koautoren
 - o Beitrag zur kritischen Würdigung der Ergebnisse mit Identifikation der relevanten Aussagen der Studie ebenso wie ihre Limitationen

Publikation 2: Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, PERATECS-Gruppe*. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged \geq 65 Years - A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2015;10(9):e0137824.

*PERATECS Gruppe:

Claudia Spies, Maren Schmidt, Rahel Eckardt, Vera von Dossow, Kathrin Scholtz, Edith Weiß-Gerlach, Anwar Al-Hashem, Susanne Braun, Frederik Brinkmann, Anna-Maria Collette, Franziska Degel, Frederic de Beukelaer, Susanne Geue, Kerstin Hartmann, Saskia Hennig, Inga Hoffmann, Oskar Mohr, Georgi Petrov.

- Studiendurchführung mit Probandenrekrutierung und -untersuchungen
 - o Durchführung von Erstgesprächen und Anamneseerhebung
 - o Diagnosesicherung sowie Studienaufklärung
 - o Organisation, Koordination und Durchführung der kognitiven und körperlichen Untersuchungen der Probanden
 - o Regelmäßige Visiten mit Instruktion der Probanden zum Ausfüllen der Fragebögen und Durchführung der körperlichen sowie kognitiven Untersuchungen
 - o Durchführung von Hausbesuchen sowie telefonische Erhebung der körperlichen und kognitiven Daten nach Krankenhausentlassung
- Datenverarbeitung und -analyse
 - o Aufarbeitung und Verwaltung der erhobenen Daten und Eingabe in die Studiendatenbank sowie Auswertung der Ergebnisse mithilfe der Statistiksoftware SPSS mit anschließender Validierung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité
- Aufarbeitung, Interpretation, Diskussion und Auswertung der Ergebnisse gemeinsam mit den Koautoren

Publikation 3: Mueller, A., Spies, C. Eckardt, R., Weiss, B., Pohrt, A., Wernecke, KD., Schmidt, M., PERATECS-Group. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. J Clin Anesth. 2020;5;61:109632

- Studiendurchführung mit Probandenrekrutierung und -untersuchungen
 - o Durchführung von Erstgesprächen und Anamneseerhebung
 - o Diagnosesicherung sowie Studienaufklärung
 - o Organisation, Koordination und Durchführung der kognitiven und körperlichen Untersuchungen der Probanden
 - o Regelmäßige Visiten mit Instruktion der Probanden zum Ausfüllen der Fragebögen und Durchführung der körperlichen sowie kognitiven Untersuchungen
 - o Durchführung von Hausbesuchen sowie telefonische Erhebung der körperlichen und kognitiven Daten nach Krankenhausentlassung
- Datenverarbeitung und -analyse
 - o Aufarbeitung und Verwaltung der erhobenen Daten und Eingabe in die Studiendatenbank sowie Auswertung der Ergebnisse mithilfe der Statistiksoftware SPSS mit anschließender Validierung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité
- Aufarbeitung, Interpretation, Diskussion und Auswertung der Ergebnisse gemeinsam mit den Koautoren
 - o Beitrag zur kritischen Würdigung der Ergebnisse mit Identifikation der relevanten Aussagen der Studie ebenso wie ihre Limitationen

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

10 Lebenslauf

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

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

11 Publikationsliste

Publikation 1: Schmidt, M., Müller, A., Eckardt, R., Weiss, B., Hartmann, K., Wernecke, KD., Spies, C. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. Poster präsentiert auf dem ASA 2014. Jährlicher Kongress im Rahmen der American Society of Anesthesiologists; 11-15 Oktober 2014; New Orleans, Louisiana

Publikation 2: Schmidt M, Eckardt R, Scholtz K, Neuner B, von Dossow-Hanfstingl V, Sehouli J, Stief CG, Wernecke KD, Spies CD, PERATECS-Gruppe*. Patient Empowerment Improved Perioperative Quality of Care in Cancer Patients Aged ≥ 65 Years - A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2015;10(9):e0137824.

*PERATECS Gruppe:

Claudia Spies, Maren Schmidt, Rahel Eckardt, Vera von Dossow, Kathrin Scholtz, Edith Weiß-Gerlach, Anwar Al-Hashem, Susanne Braun, Frederik Brinkmann, Anna-Maria Collette, Franziska Degel, Frederic de Beukelaer, Susanne Geue, Kerstin Hartmann, Saskia Hennig, Inga Hoffmann, Oskar Mohr, Georgi Petrov.

Publikation 3: Mueller, A., Spies, C. Eckardt, R., Weiss, B., Pohrt, A., Wernecke, KD., Schmidt, M., PERATECS-Group. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: a clinical trial. J Clin Anesth. 2020;5;61:109632

12 Danksagung

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Bescheinigung der Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Hartmann, Kerstin
E-mailadresse: [REDACTED]
Matrikelnummer: 229504
PromotionsbetreuerIn: Fr. Prof. Dr. Spies
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Anästhesie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Kerstin Hartmann innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 18.02.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Arbeit entspricht den gängigen Anforderungen der Statistik an eine medizinische Dissertation.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

