

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

DISSERTATION

Polypharmazie und potentiell inadäquate Medikation als
Risikofaktoren für die Entwicklung des postoperativen Delirs bei
älteren Patient*innen

Polypharmacy and potentially inadequate medication as risk
factors for the development of postoperative delirium in
elderly patients

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Nottbrock

Datum der Promotion: 25.06.2023

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Dissertation wurden veröffentlicht in:

Maria Heinrich, Anja Nottbrock, Friedrich Borchers, Rudolf Mörgeli, Jochen Kruppa,
Georg Winterer, Arjen J C Slooter, Claudia Spies, BioCog Consortium

„Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction“ (Clin Transl Sci. 2021 September; 14(5):1830-1840).

INHALTSVERZEICHNIS

VORWORT	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 ABSTRAKT	1
2 ABSTRACT	3
3 EINLEITUNG	5
3.1 Epidemiologie	5
3.2 Diagnostik des Delirs/POD	6
3.3 Ätiologie des POD	8
3.4 Prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren des POD	9
3.5 Multimorbidität und Polypharmazie	12
3.6 Potentiell inadäquate Medikation	13
3.6.1 PRISCUS-Liste(Holt et al., 2010)	14
3.6.2 EU(7)PIM-Liste (Renom-Guiteras et al., 2015)	15
3.7 Prävention des POD	15
4 FRAGESTELLUNG UND ZIEL	17
5 METHODIK	19
5.1 Primäres Endziel der BioCog Studie	20
5.2 Ein- und Ausschlusskriterien	20
5.3 Erhebung und Auswahl der Studiendaten	21
5.4 Statistische Analyse	25
6 ERGEBNISSE	27
6.1 Soziodemographische Charakteristika	27

6.2	Klinische Parameter	28
6.2.1	MNA-SF, Operationsbereich, Anästhesiedauer, CCI (Charlson Comorbidity Index), MMSE (Mini-Mental-Status), ADL, Timed up & Go und GDS	28
6.2.2	Polypharmazie, Wirkstoffanzahl, Medikamente gemäß EU(7)PIM-Liste und PRISCUS-Liste numerisch in Klassen und kategorial	30
6.3	Logistische Regressionsanalyse	31
7	DISKUSSION	37
7.1	Stärken der Studie	47
7.2	Schwächen und Limitationen der Studie	48
7.3	Ausblick	49
7.4	Schlussfolgerung	51
8	LITERATURVERZEICHNIS	52
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	61
	ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	62
	LEBENS LAUF	63
	PUBLIKATIONS LISTE	64
	DANKSAGUNG	65
	STATISTISCHE BESCHEINIGUNG	66

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Prädisponierende Risikofaktoren gemäß der ESA Leitlinien 2017 [28]	10
Tabelle 2: Listen potentiell inadäquater Medikation verschiedener Länder	13
Tabelle 3: Soziodemographische Häufigkeitsverteilung POD/Kein-POD	28
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung klinischer Parameter POD/Kein-POD	29
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung Wirkstoffanzahl, Polypharmazie, PRISCUS-Liste (Anzahl In Klassen, kategorial), Eu(7)PIM-Liste (Anzahl In Klassen, kategorial) POD/Kein-POD	31
Tabelle 6: <i>p</i> -Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 1	33
Tabelle 7: <i>p</i> -Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 2	33
Tabelle 8: <i>p</i> -Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 3	34
Tabelle 9: <i>p</i> -Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 4	34
Tabelle 10: <i>p</i> -Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 5	35
Tabelle 11: <i>p</i> -Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 6	35
Tabelle 12: Studien/Reviews zu Polypharmazie und POD	39
Tabelle 13: Prävalenzen in Studien für PIM gemäß Eu(7)PIM-Liste im Ländervergleich	43

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vulnerabilitätsmodell nach Inouye et al. [27]	10
Abbildung 2: Flowchart zum Studiendesign	19

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

6MDWD	6-Minute-Walking-Distance-Test
ABDA	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände
ADL	Activities of Daily Life
ADS	Anticholinergic drug scale
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASA-PS	America Society Anesthesiologist` Physical Status Classification System
ATC	Anatomical-Therapeutic-Chemical
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BioCog	Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment
BMI	Body-Mass-Index
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method – Intensive Care Unit
CCI	Charlson Comorbidity Index
CIAS	Clinical Impairment Assessment Score
COPD	Chronic obstructive pulmonary
CVK	Campus Virchow Klinikum
DEGS-Studie	Gesundheit der Erwachsenen in Deutschland
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Version)
EEG	Elektroenzephalogramm
EHIS	European Health Interview Survey
ESA	European Society of Anaesthesiology
EU(7)PIM	European potentially inappropriate medication
FODMAP	Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols
FORTA	Fit fOR The Aged
GDS	Geriatric Depression Scale
GEDA-Studie	Gesundheit in Deutschland aktuell
FORTA	Fit fOR The Aged
HIS	Heaviness of Smoking Index
hkk	Handelskrankenkasse

IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD-10	International Classification of Diseases
IL	Interleukin
ISCED	International Standard Classification of Education
MAI	Medication Appropriateness Index
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
MNA-SF	Mini Nutritional Assessment (shortform)
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
Nu-DESC	Nursing Delirium Scale
OR	Odds Ratio
OTC	Over the counter
PIM	Potentiell inadäquate Medikation
POD	Postoperatives Delir
POCD	Postoperatives kognitives Defizit
POQI-6	6. perioperative Qualitätsinitiative
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
TNFα	Tumor Nekrose Faktor α
USA	United States of America
VS	Versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 ABSTRAKT

Einleitung

Das postoperative Delir (POD) ist eine häufige postoperative Erkrankung mit erhöhten Komplikations- und Mortalitätsraten. Die Ätiologie ist multifaktoriell. Betagte Menschen (≥ 65 Jahre) sind aufgrund des Zusammenwirkens prädisponierender und präzipitierender Risikofaktoren besonders gefährdet. Polypharmazie und potentiell inadäquate Medikamente (PIMs) können mittelbar oder unmittelbar delirogen wirken. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Zusammenhang zwischen präoperativer Polypharmazie oder potentiell inadäquater Medikation (PIM) gemäß der PRISCUS-Liste oder der EU(7)PIM-Liste und der Entwicklung eines POD bei älteren Patienten aufzuzeigen.

Methoden

Die vorliegende Arbeit fand im Rahmen der multizentrischen Studie „Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly (BioCog)“ am Standort Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum (CVK) statt. Es wurden Patient*innen ≥ 65 Jahre mit größerem elektivem Eingriff (≥ 60 Minuten) eingeschlossen. Den primären Endpunkt bildete die Inzidenz von POD innerhalb von 7 Tagen postoperativ, erhoben anhand der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Kriterien (DSM-5) und/oder der Nursing Delirium Screening Scale (NuDESC) und/oder der Confusion Assessment Method (CAM) und/oder der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) und/oder Chart-Review. Die Dauermedikation der Studienteilnehmer*innen wurde auf Polypharmazie (≥ 5 Medikamente) geprüft und mittels PRISCUS-Liste und EU(7)PIM List auf PIMs untersucht. Die Auswertung der Daten erfolgte über eine logistische Regressionsanalyse. Dabei wurden folgende Störgrößen berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Ernährungsstatus, Operationsbereich, Anästhesiedauer, Komorbiditäten (nach Charlson Comorbidity Index) und Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL).

Ergebnisse

Es wurden 394 Studienteilnehmer*innen (Altersmedian 73 Jahre, 49,7 % Frauen) eingeschlossen, von denen 25,1% ein POD entwickelten. In der an POD erkrankten Studiengruppe zeigten mehr Studienteilnehmer*innen eine Polypharmazie (54,5% vs. 40,3%) und PIMs gemäß EU(7)PIM-Liste (70,7% vs. 54,9%) oder PRISCUS-Liste (12,1 % vs. 10,5 %). In der Regressionsanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen Polypharmazie oder PIM und POD nachgewiesen werden. Es bestätigte sich der bereits bekannte Einfluss der Störgrößen Alter, Bildungsstatus und Anästhesiedauer.

Schlussfolgerung

Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von POD konnten Polypharmazie und PIMs gemäß PRISCUS-Liste oder EU(7)PIM-Liste nicht bestätigt werden. Diese Studie ist bei Betrachtung der internationalen Studienlage die derzeit einzige, die den Einfluss von PIMs auf POD untersucht. Da Polypharmazie und PIMs das Risiko für Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen und schwere unerwünschte Ereignisse im Allgemeinen erhöhen, sollten sie auch in zukünftigen Studien zum POD und im Kontext der Delirprävention berücksichtigt werden.

2 ABSTRACT

Introduction

Postoperative delirium (POD) is a common postoperative disorder with increased complication and mortality rates. The aetiology is multifactorial. The elderly (≥ 65 years) are particularly at risk because of high cerebral vulnerability and the interaction of predisposing and precipitating risk factors. Polypharmacy and potentially inadequate medications (PIMs) can have an indirect or direct delirogenic effect. This paper investigates a possible association between preoperative polypharmacy and potentially inadequate medication (according to the PRISCUS list and the EU(7)PIM list) and the development of POD in elderly patients.

Methods

This investigation was conducted as a part of the multicenter study "Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly (BioCog)" at the location Charité Universitätsmedizin Campus Virchow Klinikum (CVK). Patients aged ≥ 65 years with major elective surgery (≥ 60 minutes) were included. The primary endpoint was the incidence of POD within 7 days postoperatively, assessed using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria (DSM-5) and/or the Nursing Delirium Screening Scale (NuDESC) and/or the Confusion Assessment Method (CAM) and/or the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and/or chart review. The long-term medication of the study participants was tested for polypharmacy (≥ 5 drugs) and screened for potentially inadequate medication using the PRISCUS list and EU(7)PIM list. The data were analysed using logistic regression analysis. The following confounding variables were considered: age, gender, education level, nutritional status, surgical area, duration of anaesthesia, comorbidities (according to Charlson Comorbidity Index) and activities of daily living (ADL).

Results

From October 2015 to April 2017 394 study participants (median age 73 years, 49.7% women) were included, of whom 25.1% developed POD. In the study group suffering from POD, more study participants showed polypharmacy (54.5% vs. 40.3%) and PIMs according to the EU(7)PIM list (70.7% vs. 54.9%) or PRISCUS list

(12.1% vs. 10.5%). In the regression analysis no association between polypharmacy or PIM and POD could be demonstrated. The already known influence of the confounders age, educational status and duration of anaesthesia was confirmed.

Conclusion

Polypharmacy and PIMs according to the PRISCUS list or EU(7)PIM have not been shown to be independent risk factors for the development of POD. This study is currently the only one investigating the influence of PIMs on POD when considering the international study situation. Because polypharmacy and PIMs generally increase the risk of side effects, drug interactions and serious adverse events, they should be considered in future studies on POD and in the context of delirium prevention.

3 EINLEITUNG

3.1 Epidemiologie

Das Delir ist ein psychopathologisches Phänomen, das Menschen jeden Alters in unterschiedlichsten Konstellationen betrifft. Es stellt eine akute Veränderung des mentalen Zustandes dar und ist durch das plötzliche Auftreten und den fluktuierenden Verlauf von Aufmerksamkeits-, Bewusstseins- und kognitiven Störungen gekennzeichnet (Hewer, Thomas, & Drach, 2016).

Die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Delirs in der Allgemeinbevölkerung ist mit 1-2% vergleichsweise niedrig (Hewer et al., 2016) (Inouye, 2006). Laut Statistischem Bundesamt lag die Delirprävalenz 2017 (für das Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Drogen bedingt) unter vollstationären Patient*innen bei 46.652 im Vergleich zu 10.780 des Jahres 2000 (Y. Wu et al., 2015). Dabei werden im klinischen Alltag aufgrund des fluktuierenden Verlaufs und der vielgestaltigen Manifestation bis zu 60% der Delirien nicht erkannt (Inouye, 2006) und damit auch nicht behandelt. Von den 46.652 Patient*innen im Jahre 2017 waren zudem 43.221 älter als 65 Jahre, wobei die Gruppe derjenigen mit Demenz mit 32.0177 die höchste Prävalenz verzeichnete (Bundes, DESTATA, & RKI, 2016). Damit stellt das Delir eine ernsthafte und häufige Erkrankung mit progredienten Inzidenzzahlen besonders des älteren und kognitiv eingeschränkten Menschen dar.

Das Auftreten eines Delirs ist mit erhöhten Komplikations- und Mortalitätsraten verbunden (Bickel, Gradinger, Kochs, & Forstl, 2008) (Moskowitz et al., 2017). In einer retrospektiven Beobachtungsstudie herzchirurgischer Patient*innen von Januar 2009 bis März 2016 zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für Reintubation, Tracheostomie und verlängerte Liegedauer bei Patient*innen mit diagnostiziertem Delir (Jones et al., 2018). Zudem bedingt eine Persistenz der kognitiven Defizite bei 65% der Delirpatient*innen eine Demenzerkrankung (Davis et al., 2012) und ist mit Einschränkungen in der Alltagskompetenz der Betroffenen bis hin zur Pflegebedürftigkeit verbunden (Sprung et al., 2017).

Im vollstationären Behandlungskontext lassen sich die höchsten Delirinzidenzen bei intensivmedizinisch betreuten Patient*innen mit einer Inzidenzrate bis zu 82% (Inouye, 2006) und im palliativmedizinischen Setting mit einer Prävalenz von 85% (Marcantonio, 2017) finden. Auf Platz drei liegen die chirurgischen Fächer mit dem

postoperativen Delir (POD). So betrug in einer prospektiven klinischen Studie von Wang et al. die Inzidenz für das postoperative Delir bei chirurgischen Patient*innen nach orthopädischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie 13,8% (Wang et al., 2015). Eine ähnliche Studie ermittelte 2014-2015 unter 20.212 geriatrischen Patient*innen (≥ 65 Jahre), die sich einer Operation unterzogen eine Delirinzidenz von 12% (Berian et al., 2017). In einer retrospektiven klinischen Studie wurde die Inzidenz bei älteren Patient*innen nach chirurgischer Intervention bei Zustand nach Schenkelhalsfraktur mit 33 bis 35% (Oh et al., 2015) angegeben. In der systemischen Übersichtsarbeit von Bruce et al. entwickelten sogar 53,3% der Patient*innen ein postoperatives Delir (Bruce, Ritchie, Blizard, Lai, & Raven, 2007). Das postoperative Delir stellt somit eine häufige postoperative Komplikation dar.

3.2 Diagnostik des Delirs/POD

Die Klassifikation des Delirs orientiert sich an der Verschlüsselung der International Classification of Diseases in der 10. Revision (ICD-10) und für den anglo-amerikanischen Raum am Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der 5. Version (DSM-5) ("The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer," 2014).

Gemäß DSM-5 ist das Delir durch eine sich akut (Stunden bis wenige Tage) entwickelnde Aufmerksamkeitsstörung charakterisiert, die im Tagesverlauf fluktuiert und zusätzlich mit einer kognitiven Leistungsminderung in Bezug auf Gedächtnis, Orientierung, Sprache und visuell-räumlicher Wahrnehmung einhergeht. Die Symptomatik tritt nicht in Zusammenhang mit Arouseleffekten (z.B. Koma) oder sich allgemein entwickelnden kognitiven Störungen auf. Häufig gibt es anamnestische Hinweise auf somatische Krankheitsfaktoren, Substanzintoxikation oder Substanzentzug ("The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer," 2014).

Anhand der veränderten Psychomotorik wird das Delir in Subtypen eingeteilt. Das hyperaktive Delir präsentiert sich mit einer Plussymptomatik wie affektiven Erregungszuständen, Aggression, Wahnvorstellungen und Schlaflosigkeit. Das hypoaktive Delir ist geprägt von Apathie, Adynamie, Anhedonie und Rückzugsverhalten mit gesteigertem Schlafbedürfnis. Die gemischte Delirform zeigt sowohl Plus- als auch Minussymptome.

Das postoperative Delir beginnt meist noch im Aufwachraum und kann sich bis zum fünften postoperativen Tag entwickeln. Dabei zeigten in einer Studie von Robinson et al. zum postoperativen Delir 68% der Patient*innen ein hypoaktives Delir, 31% eine Mischform und nur 1% ein hyperaktives Delir (Robinson, Raeburn, Tran, Brenner, & Moss, 2011). Das hypoaktive Delir wird im stationären Setting häufig als beginnende Demenz fehlinterpretiert (Hewer et al., 2016) und zeigte in dieser Studie eine erhöhte 6-Monats-Mortalitätsrate im Vergleich zur gemischten Delirform (Robinson et al., 2011).

Neben einer sorgfältigen Anamnese (auch unter Einbeziehung fremdanamnestischer Angaben) gelten die Kriterien des DSM-5 als Goldstandard für die Detektion des Delirs. Diese erfassen das Delir mit einer Sensitivität von bis zu 89% und einer Spezifität von 96% (Sepulveda et al., 2016). Zudem sind diverse Delirscreeningtests entwickelt worden, die sich deutlich in Sensitivität, Spezifität und Zeitaufwand unterscheiden. Mit der Confusion Assessment Method (CAM) werden mittels Anamnese, Fremdanamnese, Beobachtung und Befragung Aufmerksamkeit, Organisiertheit des Denkens, qualitativer und quantitativer Bewusstseinszustand, Orientierung, Gedächtnis, Wahrnehmung, Psychomotorik und Schlaf-Wach-Rhythmus evaluiert und über einen Delirium-Index 3-stufig kategorisiert (Sensitivität 83-100%, Spezifität 70-99% (Shenkin et al., 2019)). In einem systemischen Review von De J. et al 2015 (De & Wand, 2015) zeigte sich, dass die Confusion Assessment Method (CAM) in der Delirdiagnostik für ältere, hospitalisierte Patient*innen die am häufigsten angewendete Skala ist. Für das intensivmedizinische Delirscreening ist die CAM als Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) weiterentwickelt worden und differenziert zusätzlich zwischen Sedierung und Delirsymptomatik mittels Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) (Sensitivität 83%, Spezifität 100% nach Chanques et al. (Chanques et al., 2018)). Im stationären Setting wird häufig der Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) eingesetzt, der „Desorientierung, unangemessenes Verhalten, unangemessene Kommunikation, Illusionen/Halluzinationen und psychomotorische Retardierung“ erfasst und nach Symptomschwere beurteilt (Sensitivität 86%, Spezifität 87% Gaudreau et al. (Gaudreau, Gagnon, Harel, Tremblay, & Roy, 2005)).

3.3 Ätiologie des POD

Das POD ist Ausdruck einer zerebralen Dysfunktion, deren Ätiologie multifaktoriell und nicht genau bekannt ist. Zur Neuropathogenese des Delirs im Allgemeinen gibt es zahlreiche Hypothesen, die sich gegenseitig ergänzen (Maldonado, 2013) und auf klinischen Beobachtungen sowie tierexperimentellen Untersuchungen basieren.

So führt akuter peripherer Stress wie beispielsweise Operationseingriffe, Verletzungen und systemische Infektionen zu einer aseptischen Entzündungsreaktion durch Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren (TNF α , IL-1beta, IL-6, IL-18). Diese erreichen über die Blut-Hirn-Schranke und über das periphere Nervensystem wie den Nervus vagus das zentrale Nervensystem (ZNS) und führen ihrerseits im Gehirn zu einer Freisetzung proinflammatorischer Faktoren aus den Mikrogliazellen, die eine wichtige Rolle in der Regulation neuronaler Vorgänge wie Lernen und Erinnerung einnehmen. Dieser Prozess wird als Neuroinflammation bezeichnet und hat eine Dysbalance der Neurotransmitter Dopamin und Acetylcholin zur Folge. Unter einem Überangebot von Dopamin zeigen sich Symptome des hyperaktiven Delirs wie Wahnvorstellungen und Agitationen, ein Acetylcholinmangel führt zu einer gestörten Kurzzeitgedächtnisleistung und zu Halluzinationen (Cortese & Burger, 2017). Die inflammatorischen Prozesse bewirken zudem Dysregulationen der Hypothalamus-Hypophysenachse und induzieren einen Postaggressionsstoffwechsel. Dies ist eine physiologische Reaktion des Organismus auf Stress. Durch eine gesteigerte Freisetzung von Cortisol und Katecholaminen wird der Metabolismus intensiviert, um mehr Nährstoffe zur Verfügung zu stellen. Der mobilisierte Glukose- und Lipidstoffwechsel ist fragil und kann leicht zu einer Hyperglykämie und zu Dysregulationen im Flüssigkeits-, Elektrolyt-, und Säure-Basen-Haushalt führen. Dadurch wird das florierende Entzündungsgeschehen weiter verstärkt (Maldonado, 2013).

Bei betagten Menschen (Alter \geq 65 Jahre) erhöhen neuronale Alterungsprozesse die Vulnerabilität des Gehirns für Stressfaktoren. So bewirken altersbedingte Veränderungen des Gehirnstoffwechsels wie kontinuierlicher Neuronenabbau, Neurotransmitterdysbalancen, Mikrozirkulationsstörungen und Modulationen im intrazellulären Signaltransduktionssystem eine Neurodegeneration und verminderte Kompensationskompetenz des Gehirns (Maldonado, 2013). Da Kognition einer komplexen Vernetzung und Interaktion verschiedener Bereiche im Gehirn bedarf,

führen Störungen in der Organisation dieses funktionalen Netzwerkes zu kognitiven Einschränkungen und begünstigen die Entstehung eines POD/Delirs. Dies konnte von van Dellen et al. mittels Elektroenzephalographie nachgewiesen werden (van Dellen et al., 2014).

Kommt es gleichzeitig auf physischer Ebene zu diversen körperlichen Funktionseinbußen, Multimorbidität oder sozialer Deprivation durch Verlust von Partner*innen und Freund*innen, kann dieser Prozess exponentiell beschleunigt werden. Damit sind Ältere besonders sensibel und prädisponiert, ein POD/Delir zu entwickeln. Eine bereits bestehende kognitive Einschränkung wie auch die Demenz stellt dabei den wichtigsten Risikofaktor dar (Inouye, 1998). In mehreren Studien zeigte sich, dass ein POD zu einer signifikant erhöhten Demenzinzidenz führt (Davis et al., 2012) (Olofsson et al., 2018). So auch in der prospektiven Studie von Olofsson et al. 2018 (Olofsson et al., 2018). Hier entwickelten von 135 Patient*innen ohne Anzeichen einer Demenz 55,5% ein postoperatives Delir. Im 3-Jahres-Follow-up hatten 31,8% (43/135 Patient*innen) der Studiengruppe eine Demenz entwickelt. Von den jetzt dementen Patient*innen waren vor 3 Jahren 90,6% delirpositiv getestet worden.

3.4 Prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren des POD

Sharon Inouye (Inouye, Westendorp, & Saczynski, 2014) hat die komplizierten Interaktionsmechanismen zur Entstehung des Delirs in seinem Vulnerabilitätsmodell zusammengefasst. Danach bestimmen prädisponierende Faktoren das Maß der Vulnerabilität des Gehirns, präzipitierende Faktoren wirken als delirsauslösendes Agens. Sie verhalten sich umgekehrt proportional zu einander. So kann ein schwacher Auslöser bei einer bereits bestehenden zerebralen Schädigung leicht ein Delir auslösen. Ein nicht vorgeschädigtes Gehirn ist resilienter bezüglich auslösender Faktoren.

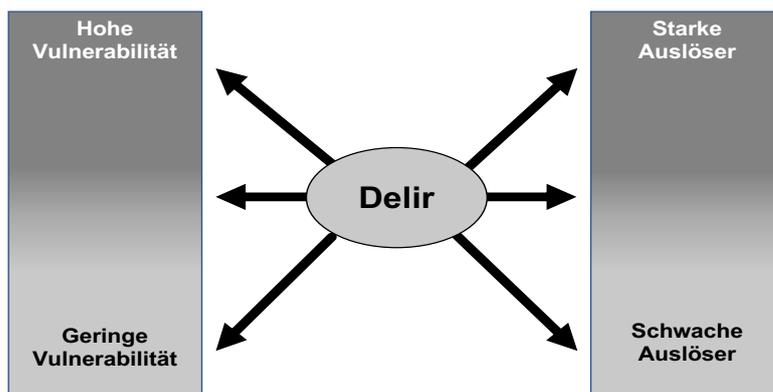


Abbildung 1: Vulnerabilitätsmodell nach Inouye et al. (Inouye et al., 2014)

Im Februar 2017 ist von der European Society of Anaesthesiology (ESA) eine Leitlinie zur Prävention und Behandlung des postoperativen Delirs veröffentlicht worden (Aldecoa et al., 2017). Im Sinne des Vulnerabilitätsmodells von Inouye (Inouye et al., 2014) wird die Erfassung folgender prädisponierender Faktoren für Menschen ≥ 65 Jahre im Kontext der Risikoevaluation des POD empfohlen.

Tabelle 1: Prädisponierende Risikofaktoren gemäß der ESA Leitlinien 2017 (Aldecoa et al., 2017)

Alter ≥ 65 Jahre
Komorbiditäten <ul style="list-style-type: none"> • intrakranielle Erkrankungen • zerebrovaskuläre Erkrankungen • weitere Hirnerkrankungen wie Multiple Sklerose, Morbus Parkinson • metabolisch-hormonelle Störungen wie Diabetes • internistische Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, COPD • Depressionen • chronische Schmerzen • Angststörungen
Ergebnisse der Komorbiditätsscores <ul style="list-style-type: none"> • Charlson Comorbidity Index (CCI) • American Society Anesthesiologists` Physical Status Classification System (ASA-PS) • Clinical Impairment Assessment Score (CIAS)
Präoperative Dehydrierung

Tabelle 2: Prädisponierende Risikofaktoren gemäß der ESA Leitlinien 2017 (Aldecoa et al., 2017)

Hyper- oder Hyponatriämie
Medikamente mit anticholinergem Wirkspektrum, erhoben über den Anticholinergic Drug Scale (ADS)
Alkoholabusus
Kognitive Beeinträchtigungen
Funktionelle Defizite/Frailty
Mangelernährung
Sensorische Defizite wie Seh- und Hörstörungen

Für das POD werden intra- und postoperative Risikofaktoren als delirauslösend und damit präzipitierend beschrieben. Intraoperativ sind dies chirurgieassoziierte Risikofaktoren wie die eigentliche Operation (akut/elektiv), Operationssitus, Operationsdauer und ein intraoperativer Blutverlust von mehr als 1000 ml. Zu den intraoperativen anästhesieassoziierten Risikofaktoren gehören Form und Durchführung der Narkose (Allgemeinanästhesie, Regionalanästhesieverfahren wie Spinal- und Epiduralanästhesie), Hypothermie, Hyperoxie (Lopez et al., 2017), Hypertonie/Tachykardie (L. Yang et al., 2016), ein Bispectral-Index > 80 sowie die Gabe von Propofol.

Zu den postoperativen Risikofaktoren zählen Hypoxie, Hypoglykämie, Anämie, Schmerzen, Schlafstörungen sowie postoperative Komplikationen. In der retrospektiven Kohortenstudie von Ozrazgat-Basanti et al. sind dies vor allem die akute Niereninsuffizienz und eine intensivmedizinische Betreuung > 48 Stunden, gefolgt von kardiovaskulären und respiratorischen Ereignissen (Ozrazgat-Baslanti et al., 2016).

In den jüngst veröffentlichten Empfehlungen des Consensus der 6. perioperativen Qualitätsinitiative (POQI-6) werden folgende Medikamentengruppen als präzipitierende Risikofaktoren für das POD genannt: Benzodiazepine, Diphenhydramine, Scopolamine, Ketamine, Pethidine, Morphine, Zolpidem, Histamin-Rezeptor-Antagonisten (Hughes et al., 2020).

3.5 Multimorbidität und Polypharmazie

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre) haben häufig zwei und mehr chronische Erkrankungen. Nach der Definition der World Health Organization (WHO) liegt damit eine Multimorbidität vor. In einer Studie von Dudley et al. mit Daten aus US-amerikanischen Kliniken lag die Multimorbiditätsprävalenz bei den über 65-Jährigen bei 46,9% (Dudley, Lee, Stijacic-Cenzar, & Ritchie, 2018). Menschen mit Multimorbidität leiden leichter unter Gebrechlichkeit, haben eine schlechtere Lebensqualität und zeigen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Yarnall et al., 2017). Der altersbedingte Verlust von körperlich-funktionalen und kognitiven Fähigkeiten wird in der Altersmedizin als geriatrisches Syndrom beschrieben. Die klassischen Symptome sind Instabilität, Immobilität, Inkontinenz, Inappetenz, Insomnia, soziale Isolation und intellektueller Abbau. Einige geriatrische Krankheitssymptome sind unabhängige Risikofaktoren für das POD wie Watt et al. in einer Metaanalyse zur elektiven Chirurgie zeigen konnten (Watt et al., 2018). Die Erfassung des geriatrischen Syndroms erfolgt multidimensional über ein geriatrisches Assessment mit standardisierten und validierten Testverfahren.

Ältere Menschen mit Multimorbidität benötigen häufig viele und verschiedene Arzneimittel, um eine gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life) aufrechtzuerhalten. Dabei kommt es vor allem im Alter zu erheblichen Veränderungen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Der hepatische Metabolismus und die renale Elimination sind häufig deutlich reduziert. Zudem führen ein abnehmendes Verteilungsvolumen und eine zeitgleiche Abnahme der Muskelmasse bei Zunahme des Körperfettanteils auf 30% des Körpergewichtes zu einer Kumulationsgefahr hydrophiler Medikamente und zur Wirkverlängerung lipophiler Substanzen. Häufig sind die Proband*innen von Medikamentenzulassungsstudien jünger und auch gesünder, so dass schon bei der Behandlung mit einzelnen Arzneistoffen besondere Vorsicht geboten ist.

Die Pharmakotherapie mit gleichzeitiger Anwendung mehrerer Arzneimittel wird als Multimedikation oder Polypharmazie bezeichnet. Masnoon et al. (Masnoon, Shakib, Kalisch-Ellett, & Caughey, 2017) geben in ihrem systemischen Review einen Überblick über unterschiedliche Definitionen von Polypharmazie. Dabei wird in 46,4% der Studien Polypharmazie rein numerisch als Einnahme von 5 und mehr Medikamenten beschrieben. Einige Studien kombinieren die numerische Definition

mit der Dauer der Therapie oder differenzieren zwischen leichter, moderater, großer und schwerer Polypharmazie. In den USA nehmen durchschnittlich 39% der Älteren (> 65 Jahre), in Irland 27% und in Großbritannien 21% mehr als 5 Medikamente zu sich. Für Italien, Belgien und Frankreich wurden Prozentraten von 44,2% bis 57,7% ermittelt (Rankin et al., 2018). Laut dem Versorgungsreport des Wissenschaftlichen Instituts der AOK von 2012 liegt bei ca. 42% der > 65-Jährigen in Deutschland eine Polypharmazie vor. In der Studie von Rieckert et al. (Rieckert et al., 2018) zur Polypharmazie bei älteren Patient*innen in Deutschland beträgt der Anteil von Menschen mit Polypharmazie, die ≥ 10 Medikamente zu sich nehmen, 57,9% und fällt damit in den Bereich der exzessiven Polypharmazie. Es gibt nur wenige Studien, die Polypharmazie als Risikofaktor für die Entwicklung eines POD untersuchen. In dem systemischen Review von Nazemi et al. (Nazemi et al., 2017) zur elektiven spinalen Wirbelsäulenchirurgie konnte Polypharmazie als unabhängiger Risikofaktor nachgewiesen werden. In der Metaanalyse von Oh et al. (Oh et al., 2015) zu Hüftfrakturen zeigte sich bei unterschiedlichen Definitionen von Polypharmazie nur ein Einfluss in der bivariaten Analyse. Jeong et al. (Jeong et al., 2016) konnten Polypharmazie für eine Studienpopulation von 475 onkologischen Patient*innen als signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung eines POD identifizieren.

3.6 Potentiell inadäquate Medikation

Um unter Polypharmazie unerwünschte Arzneimittelwirkungen für ältere Patient*innen zu reduzieren, sind mit Beginn der 90iger Jahre in verschiedenen Ländern Empfehlungslisten mit potentiell inadäquaten Arzneistoffen im Alter erarbeitet worden. Diese sind auf die Arzneimittelmärkte des jeweiligen Landes abgestimmt. Im angloamerikanischen Raum werden vor allem die Beers Kriterien und die STOPP/START-Liste aus Irland eingesetzt.

Tabelle 3: Listen potentiell inadäquater Medikation verschiedener Länder

Beers Liste(Patel, Slonim, & Lee, 2017)	1991	USA (Update 2012)	53 Substanzen
MAI(Hanlon & Schmader, 2013)	1992	USA	10-Frage-System
Laroche Liste(S. Baum & Hempel, 2011)	1997	Kanada	34 Substanzen

Tabelle 4: Listen potentiell inadäquater Medikation verschiedener Länder

STOPP/START(Hamilton, Gallagher, & O'Mahony, 2009)	2007/08	Irland	65 Kriterien
FORTA(Awad & Hanna, 2019)	2014	Deutschland/Österreich	190 Substanzen
PRISCUS-Liste(Holt, Schmiedl, & Thurmann, 2010)	2010	Deutschland	129 Substanzen
EU(7)-PIM-Liste(Renom-Guiteras, Meyer, & Thurmann, 2015)	2015	Europa	273 Substanzen

3.6.1 PRISCUS-Liste(Holt et al., 2010)

Für den deutschsprachigen Raum entwickelten Holt et al. 2008/2009 (Holt et al., 2010) im Rahmen des Aktionsplanes Arzneimitteltherapiesicherheit des Bundesministeriums für Gesundheit die PRISCUS-Liste (Holt et al., 2010). Auf der Basis einer umfangreichen Literaturrecherche erfolgte im Expertenkonsensus eine Einteilung nach der 5-Punkte Likert Skala (sicher potentiell inadäquat, potentiell inadäquat, unentschieden, nicht potentiell inadäquat, sicher nicht potentiell inadäquat). Von der ursprünglichem PIM-Liste mit 131 Medikamenten wurden nach der zweiten Runde 83 Medikamente als potentiell inadäquat und 46 als fragwürdig angemessen klassifiziert. Inadäquate Opioidanalgetika und NSAR wie Ibuprofen oder Diclofenac sind nicht benannt. In einem Vergleich zu den Beers Kriterien und der STOPP/START-Liste bleiben aufgrund der diagnoseunabhängigen Arzneimittellistung komplexere klinische Krankheitsverläufe, wie sie gerade multimorbide geriatrische Patient*innen präsentieren, unberücksichtigt.

3.6.2 EU(7)PIM-Liste (Renom-Guiteras et al., 2015)

Basierend auf der PRISCUS-Liste und anderen PIM-Listen aus den Vereinigten Staaten, Kanada und Frankreich wurde für den europäischen Raum unter Expertenkonsensus eine PIM-Liste mit 275 chemischen Substanzen entwickelt. Gelistet nach WHO ATC-Code wird nach A- und B-Substanzen kategorisiert, wobei Kategorie A eine aktive Substanz als zu vermeidende PIM klassifiziert und Kategorie B die aktive Substanz nur im Zusammenhang bestimmter klinischer Zustände bzw. Komorbiditäten als PIM bestimmt. Zudem enthält die Liste Empfehlungen zu maximaler Dosis, Dosisanpassungen, Einnahmedauer und Therapiealternativen. Damit stellt die EU(7)PIM-Liste eine optimierte Weiterentwicklung der PRISCUS-Liste für Europa dar. Seit Veröffentlichung der EU(7)PIM-Liste 2015 ist diese in nur wenigen Studien zur Evaluation potenziell inadäquater Medikation, auch teilweise im Vergleich zu anderen PIM-Listen, herangezogen worden. Dabei zeigte sie sich in einer litauischen retrospektiven Observationsstudie (N = 431625) mit 57,2% sensitiver als die Beers Kriterien 2015 mit 25,9% (Grina & Briedis, 2017). Auch in einer brasilianischen Studie mit 368 älteren Menschen wies die EU(7)PIM-Liste eine höhere Sensitivität (59,5)% im Vergleich zu den Beers Kriterien (50,0%) und der STOPP/START-Liste (46,2%) auf (Novaes, da Cruz, Lucchetti, Leite, & Lucchetti, 2017). Eine andere prospektive Studie mit 276 älteren Patienten wiederum belegt, dass die STOPP/START-Liste (69%) mehr Patienten mit potentiell inadäquater Medikation detektiert als die EU(7)PIM-Liste (66,7%) (Mucalo et al., 2017).

Derzeit gibt es nur wenige hochqualifizierte Studien, die sich mit dem Einfluss präoperativer Dauermedikation und der POD-Inzidenz befassen. In dem systemischen Review von Kassie et al. (Kassie, Nguyen, Kalisch Ellett, Pratt, & Roughead, 2017) konnten nur 4 Studien gefunden werden, die vornehmlich die Auswirkung einzelner Substanzklassen wie Statine, Betablocker oder Benzodiazepine auf das POD untersuchen. Studien zum präoperativen Screening der Dauermedikation auf PIMs gemäß der PRISCUS-Liste und der EU(7)-PIM-Liste in Zusammenhang mit der Entwicklung eines POD, gibt es derzeit noch nicht.

3.7 Prävention des POD

Präventionsstrategien können die Inzidenz des POD im stationären Setting um 30-40% senken (Siddiqi, House, & Holmes, 2006). Dabei erweist sich ein multimodaler Ansatz aufgrund der vielfältigen Ursachen und komplizierten pathophysiologischen

Interaktionen als besonders effektiv. Die American Geriatrics Society hat 2014 in ihrer überarbeiteten Leitlinie Primärpräventionsmaßnahmen und Behandlungsempfehlungen für das POD bei älteren Erwachsenen herausgegeben. Dabei sind in Prävention und Behandlung durch ein interdisziplinäres Team nicht-pharmakologische Interventionsmaßnahmen wie physikalische und kognitive Aktivierung, Schlaf- und Schmerzmanagement, ausreichende Oxygenierung, Obstipationsprophylaxe sowie suffiziente Flüssigkeits- und Nährstoffzufuhr erstrangig zu empfehlen. Eine prophylaktische pharmakologische Prämedikation mit Antipsychotika ist nicht indiziert. Und auch eine medikamentöse Intervention mit typischen und atypischen Antipsychotika ist ausschließlich bei hyperaktiven Patient*innen angeraten, bei denen das nicht-pharmakologische Behandlungskonzept scheitert (2015, American Geriatrics Society) (Hebert, 2018). In diesem Zusammenhang wird auf eine sinnvolle Medikation im Allgemeinen und den unbedingten Verzicht auf potentiell inadäquate Medikamente gemäß Beers Kriterien hingewiesen.

Im Rahmen der primären Prävention wird die Sichtung der Dauermedikation bezüglich des prodelirogenen Risikoprofils in den Guidelines der Amerikanischen Geriatischen Gesellschaft für notwendig erachtet.

4 FRAGESTELLUNG UND ZIEL

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen präoperativer Polypharmazie und potentiell inadäquater Medikation (gemäß der PRISCUS-Liste und der EU(7)PIM-Liste) und der Entwicklung eines POD bei älteren Patient*innen zu untersuchen.

Folgende Fragestellungen sollten dabei untersucht werden:

1. Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativer Polypharmazie und postoperativem Delir bei älteren Patient*innen (≥ 65 Jahre) nach elektiver chirurgischer Intervention?
2. Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen präoperativer potentiell inadäquater Medikation anhand der PRISCUS-Liste oder der EU(7)PIM-Liste und der postoperativen Delirinzidenz bei älteren Patient*innen (≥ 65 Jahre) nach elektiver chirurgischer Intervention?

Die Bearbeitung der Fragestellungen führte zur Prüfung folgender Arbeitshypothesen:

1. Nullhypothese 1

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von präoperativer Polypharmazie bei älteren Patient*innen (≥ 65 Jahre) mit und ohne POD.

2. Nullhypothese 2

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Vorhandenseins präoperativer potentiell inadäquater Medikation anhand der PRISCUS-Liste oder der EU(7)PIM-Liste bei älteren Patient*innen (≥ 65 Jahre) mit und ohne POD.

Im Rahmen der Primärprävention führt das Screening präoperativer Risikofaktoren bei Elektiveingriffen und daraus folgenden Interventionsmaßnahmen zu einer deutlichen Senkung der POD-Inzidenzen im stationären Setting. Da sich Polypharmazie unter besonderer Berücksichtigung potentiell inadäquater Medikamente in einigen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs

gezeigt hat, wäre zu untersuchen, ob Polypharmazie und potentiell inadäquate Medikation gemäß PRISCUS-Liste und EU(7)PIM-Liste unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines POD sind. Damit könnte die Überprüfung der präoperativen Dauermedikation anhand der PRISCUS-Liste und der weiterentwickelten EU(7) PIM-Liste im Rahmen der Risikoevaluation eine realisierbare Möglichkeit zur Vermeidung eines POD darstellen.

5 METHODIK

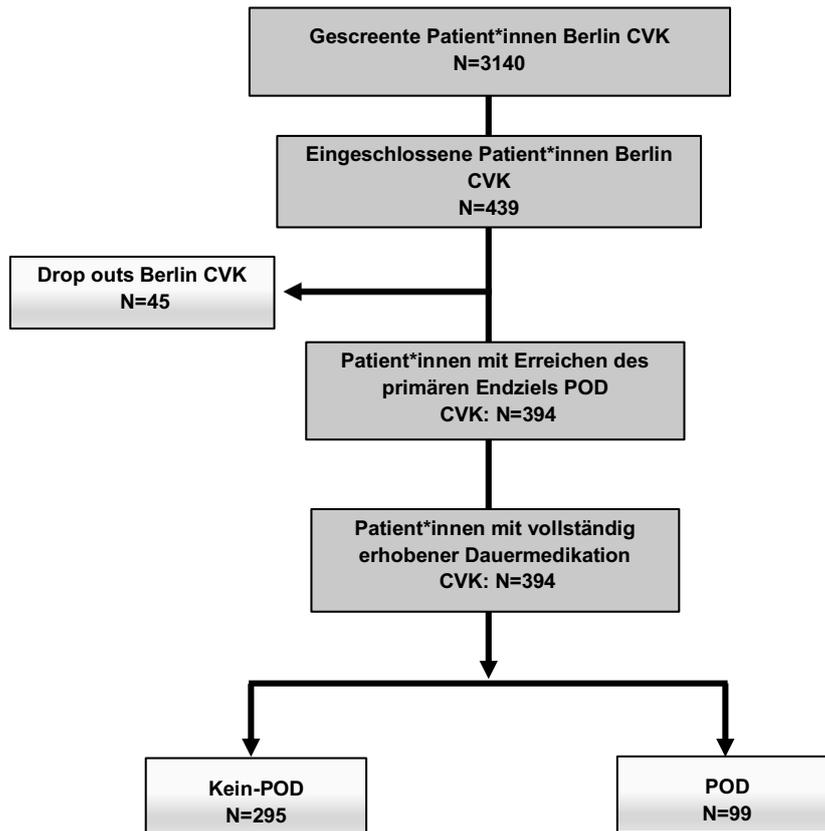


Abbildung 2: Flowchart zum Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung basiert auf der prospektiven, klinischen Observationsstudie „Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly (BioCog)“ (www.biocog.eu). Die Studie wurde multizentrisch am medizinischen Zentrum in Utrecht und der Charité Universitätsmedizin mit den Standorten Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum von Oktober 2014 bis Juni 2019 durchgeführt. Übergeordnetes Ziel dieser Studie war die Entwicklung eines „validen Biomarker-Panels zur Risikostratifizierung und Prädiktion des klinischen Outcomes bezüglich des postoperativen Delirs (POD) und postoperativer kognitiver Defizite (POCD)“ zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung und nach einem Zeitraum von 3 Monaten“. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité (EA2/092/14) positiv bewertet und im Rahmen des Europäischen Forschungsrahmenprogramms FP7-HEALTH-2013-INNOVATION bewilligt und gefördert. Die ethischen Grundsätze für medizinische Forschung gemäß der Deklaration von Helsinki sind eingehalten worden (Clinical Trials.gov:

NCT02265263). Für alle Patient*innendaten liegen schriftliche Einwilligungserklärungen vor. Die Daten wurden pseudonymisiert erfasst und in der Studiendatenbank gespeichert. Eine Zuordnung des Patient*innen konnte nur über eine datenschutzkonforme Patient*innenidentifikationsliste am jeweiligen Studienzentrum erfolgen. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Daten des Standortes CVK ausgewertet.

5.1 Primäres Endziel der BioCog Studie

Primäres Endziel ist die Inzidenz von POD innerhalb von 7 Tagen postoperativ (definiert nach DSM-5 Kriterien oder/oder NuDESC und/oder Confusion Assessment Method (CAM) und/oder Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) und/oder Chart-Review). Patient*innen, die in den Krankenakten als delirant, agitiert, verwirrt, mit vermehrter Tagesmüdigkeit beschrieben wurden und eine akute antipsychotische Therapie erhalten hatten, wurden delirpositiv bewertet. Das Delirscreening erfolgte postoperativ im Aufwachraum und dann zweimal täglich bis zum siebten postoperativen Tag. Es wurde durch ein speziell geschultes und supervidiertes Team im stationären Setting durchgeführt.

5.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für diese klinische Untersuchung wurden am Standort Charité Virchow Klinikum der Universitätsmedizin Berlin 3140 Patient*innen gescreent.

In diese Studie wurden Patient*innen mit folgenden Kriterien eingeschlossen:

- Patient*innen europäischer Abstammung mit einem Alter ≥ 65 Jahre
- elektiver Eingriff mit einer voraussichtlichen Operationsdauer ≥ 60 Minuten
- Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung
- Eignung zur MRT-Untersuchung

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- eine Mini-Mental-State-Examination (MMSE) ≤ 23 Punkte
- Personen ohne festen Wohnsitz oder ohne telefonische oder postalische Erreichbarkeit zur postoperativen Untersuchung
- Teilnahme an einer parallelen prospektiven Interventionsstudie
- Unterbringung in einer Anstalt
- fehlende Einwilligung in die Speicherung und Weitergabe der Krankheitsdaten

- Patient*innen mit neuropsychiatrischem Krankheitsbild, welches die Durchführungen neurokognitiver Testungen limitiert.
- Patient*innen mit Seh- und Hörstörungen, die die Durchführung neurokognitiver Testungen beeinträchtigen

5.3 Erhebung und Auswahl der Studiendaten

Für diese Untersuchung wurden präoperativ folgende soziodemographische Daten bis spätestens 1 Tag vor der Operation erhoben:

- Alter (= **Alter**) chronologisch in Jahren zum Einschlusszeitpunkt
- Geschlecht (= **Geschlecht**) (männlich/weiblich)
- Bildungsstatus (= **ISCED**)

Der Bildungsstand wurde mittels ISCED (International Standard Classification of Education 1997) ermittelt. Die Einteilung erfolgt in 6 Stufen beginnend mit Level 0 der vorschulischen Erziehung bis zur tertiären Bildung/Forschungsqualifikation mit Level 6. Es wurden der letzte/höchste Bildungsgrad, der zuletzt ausgeübte Beruf und die Schuljahre/Ausbildungsjahre dokumentiert. Die ISCED-Stufen 5-6 sind in dieser Studie gegen die Stufen 1-4 verglichen worden.

- Raucherstatus/Current smoker (= **Raucherstatus**)

Die Erhebung erfolgte mit dem Heaviness of Smoking-Index (HIS) mit 2 Fragen. In Studien wird Rauchen als Risikofaktor für das postoperative Delir diskutiert. In der systemischen Literaturrecherche zur elektiven Gefäßchirurgie wurden nach Raats et al. (Raats, Steunenberg, de Lange, & van der Laan, 2016)

unterschiedliche Daten zum Rauchverhalten der Studienteilnehmer*innen erhoben, aber nur 1 Studie erfasst die Anzahl der Pack Years als unabhängigen Risikofaktor. In dem systemischen Review zum POD bei Elektiveingriffen von Watt et al. (Watt et al., 2018) wird der Raucherstatus als potentiell modifizierbarer prognostischer Faktor für das POD-Outcome beschrieben.

- Alkoholkrankheit nach Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-Fragebogen), (= **Alkoholkonsum**)

Der Fragebogen enthält 10 Fragen mit 0-4 Punkten, wobei gemäß WHO bei einem Cut-Off von 8 Punkten ein Alkoholmissbrauch vorliegt. In den Studien von Sousa et al. (Sousa, Pinho, Santos, & Abelha, 2017) sowie Shah et al. (Shah et al., 2012) konnte Alkoholabusus als unabhängiger Risikofaktor für das POD identifiziert werden. In den Guidelines der European Society of Anaesthesiology

(ESA) (Aldecoa et al., 2017) wird die Dokumentation des Alkoholkonsums/Alkoholabusus als prädisponierender Risikofaktor empfohlen.

Auch folgende Parameter wurden gemäß der Leitlinie der European Society of Anaesthesiology (ESA) (Aldecoa et al., 2017) zur Risikoevaluation des POD berücksichtigt:

- **Ernährungsstatus nach Mini Nutritional Assessment (Shortform) (= MNA-SF)**
Die Erfassung der Ernährungssituation unter den Studienteilnehmer*innen erfolgte mittels MNA-SF. Die Kurzform des vollständigen MNA wurde 2001 von Rubenstein et al. (Kaiser et al., 2009) entwickelt und zeigt eine hohe Sensitivität sowie Spezifität zum vollständigen MNA (Rubenstein, Harker, Salvà, Guigoz, & Vellas, 2001). Erhoben werden 6 Items wie „Nahrungsaufnahme, Gewichtsverlust, Mobilität, akute Krankheit oder psychischer Stress, neuropsychologische Probleme und der Body Mass Index (BMI)“. Sollte der BMI nicht vorliegen, erfolgt die anthropometrische Erhebung des Wadenumfangs. Klassifiziert wird anhand eines Punktesystems. Bei 0-7 Punkten besteht eine Mangelernährung, bei 8-11 Punkten ein erhöhtes Risiko, ab 12 Punkten kann eine Mangelernährung ausgeschlossen werden. In den Studien von Mazzola et al. (Mazzola et al., 2017) und Ringaitiene et al. (Ringaitienė et al., 2015) konnten sowohl ein schlechter Ernährungsstatus als auch ein Risiko für eine Mangelernährung als unabhängiger Risikofaktor für das POD detektiert werden.
- **Kognitionsstatus nach Mini-Mental-State-Examination (= MMSE)**
Der Kognitionsstatus der Studienteilnehmer*innen wurde mithilfe des Mini-Mental-State Tests erhoben. Er enthält 30 Items als Fragen, Rechen- und Schreib- und Zeichenaufgaben und liefert ein orientierendes Ergebnis für kognitive Beeinträchtigungen mit einer allerdings eingeschränkten Sensitivität für frühe Formen der kognitiven Störungen. Bewertet wird nach einem Punktesystem, das den Bildungsstand und das Alter der Teilnehmer*innen berücksichtigt. Im Cochrane Review von Creavin et al. (Creavin et al., 2016) wird für diesen Test eine Spezifität von durchschnittlich 90% ermittelt. Im Studiendesign ist ein Mini-Mental-Status ≤ 23 Punkten als Ausschlusskriterium definiert worden, so dass nur leichte kognitive Beeinträchtigungen > 23 Punkte erfasst wurden. In zahlreichen Studien sind präoperative kognitive Beeinträchtigungen als ein signifikanter Risikofaktor für die POD-Inzidenz beschrieben worden (Yang et al. (Y. Yang et al., 2017); Price et al. (Price, Garvan, Hizek, Lopez, & Billings, 2017)).

In der Studie von Wu et al. (Y. Wu et al., 2015) wurde der Zusammenhang zwischen MMSE-Score, Alter und POD untersucht, wobei für die Gruppe der \leq 80-Jährigen ein Cut-Off von 18,4 Punkten und der \geq 80-Jährigen von 21,4 Punkten ermittelt werden konnte. Kognitive Störungen wie das Mild Cognitive Impairment (MCI) und Demenzerkrankungen gehören zu den prädisponierenden Risikofaktoren für das POD (Hughes et al., 2020).

- Aktivitäten des täglichen Lebens (= **ADL**)

Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden über einen standardisierten Fragebogen erhoben. Erstmals 1963 von Katz et al. (Katz, Ford, Moskowitz, Jackson, & Jaffe, 1963) veröffentlicht und in den folgenden Jahren vielfach erweitert und angepasst findet im geriatrischen Screening vor allem der Barthel-Index Verwendung. Über 10 Items à 2 bis 4 Stufen wird die Fähigkeit zur körperlichen Selbstversorgung anamnestisch erhoben und nach einem 5-Punkte-Abstufungssystem bewertet. Ein Punktwert < 100 reicht von punktueller Hilfebedürftigkeit bis zu weitgehender Pflegebedürftigkeit. In der vorliegenden Studie wurde eine dichotome Verteilung in „Normal“ mit einem Punktwert ≥ 100 und „Erkrankt“ mit einem Punktwert < 100 gewählt. In der Metaanalyse zur Untersuchung von Prädiktoren für die POD-Inzidenz bei elektiver Chirurgie von Watt et al. (Watt et al., 2018) werden Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs und erweitert auch IADLs) als wichtiges Kriterium mit Vorhersagewert für die POD-Inzidenz bewertet.

- Timed-up & Go (= **Timed-up & Go**)

Um Mobilität und Sturzrisiko von Patient*innen grob zu beurteilen, findet im Rahmen des geriatrischen Assessments der Timed-up & Go-Test Verwendung. Hierzu wird der/die Patient*in gebeten, vom Stuhl aufzustehen, 3 m zu gehen, umzukehren und sich wieder hinzusetzen. Eine Zeit von ≤ 10 Sekunden wird als normal mit uneingeschränkter Alltagsmobilität, von > 10 Sekunden mit leichter bis starker Mobilitätseinschränkung bewertet. In dieser Untersuchung wurde ein Timed-up & Go-Testergebnis < 20 sec als normal mit höchstens geringer Mobilitätseinschränkung ohne Alltagsrelevanz bewertet. In der Studie von Ogawa et al. (Ogawa et al., 2018) zur elektiven Kardiochirurgie ist eine Studienpopulation von 313 Patient*innen konsequent mit dem Timed-up & Go-Test und dem 6-Minute-Walking-Distance-Test (6MDWD) untersucht worden, wobei sich in der

univariaten Analyse eine statistische Signifikanz für beide Mobilitätstests und in der multivariaten Analyse auch für den 6MDWD zeigte.

- Geriatrische Depressionsskala (= **GDS**)

Zur Erfassung depressiver Störungen findet die geriatrische Depressionsskala (GDS) als Assessmentinstrument Verwendung. Hier werden 15 Fragen punktuell bewertet, wobei mit einem Punktwert ≥ 6 Punkte eine Depression wahrscheinlich wird. Laut GEDA-Studie 2014/2015-EHIS liegt die Gesamtprävalenz für eine depressive Symptomatik in Deutschland bei 10,1%, wobei die > 65-Jährigen die niedrigsten Raten aufweisen (Frauen 8,7%, Männer 5,4%) (Lampert, Schmidtke, Borgmann, Poethko-Müller, & Kuntz, 2018). In zahlreichen internationalen Studien wird eine depressive Symptomatik als unabhängiger Prädiktor für das POD beschrieben, so auch in der Studie von Elsamadicy et al. (Elsamadicy et al., 2017) zur elektiven Wirbelsäulenchirurgie. Hier entwickelten fast doppelt so viele Patient*innen mit Depression ein POD (10,6% vs. 5,8%). In einer Metaanalyse zu Risikofaktoren für das POD im Bereich der Kardiochirurgie konnten Yiyun et al. (Lin, Chen, & Wang, 2012) 6 Studien benennen, in denen eine depressive Symptomatik zu einem dreifachen Anstieg des POD führte.

- Komorbiditäten anhand des Charlson-Comorbidity Index (= **CCI**)

Der Charlson Comorbidity Index ist ein Screening-Instrument zur Beurteilung der Mortalität von Patient*innen. Dabei werden 19 Grunderkrankungen und das Alter der Patient*innen nach Punkten gewichtet und addiert. Daraus lassen sich entsprechend der ermittelten Punktwerte Mortalitätsraten ermitteln. Je höher der Punktwert, desto größer die Mortalitätsrate. In der vorliegenden Untersuchung wurde der Index vereinfacht und mit „= 0/gesund“ sowie „> 0/erkrankt“ in die Berechnung einbezogen. In dem systemischem Review von Dasgupta et al. (Dasgupta & Dumbrell, 2006) zum präoperativen Risikoassessment nach nichtkardiologischen Operationen konnten 8 Studien gefunden werden, die einen höheren Komorbiditätsindex nach CCI als Risikofaktor für das POD identifizierten. Die Metaanalyse von Yang et al. (Y. Yang et al., 2017) ermittelte gleichfalls einen Zusammenhang zwischen multiplen Komorbiditäten und POD-Inzidenz bei Hüftfrakturen.

- Operationsbereich (= **Operationsbereich**)

Die in der Studiengruppe durchgeführten Operationen wurden kategorisiert und intrakraniellen, thorakalen/abdominalen/pelvinen und peripheren Eingriffen

zugeordnet. In der Metaanalyse von Scholz (Scholz, Oldroyd, McCarthy, Quinn, & Hewitt, 2016) wird für den Bereich der Viszeralchirurgie eine POD-Inzidenz von 8,2% bis 54,4 % ermittelt. Für die Kardiochirurgie werden in der Studie von Kotfis et al. (Kotfis et al., 2018) Delirinzidenzen nach Alter angegeben. Diese reichen von 21,4% bei den ≥ 65 -Jährigen bis 33,5% bei den ≥ 80 -Jährigen.

- Anästhesiedauer (= **Anästhesiedauer**)

Die Anästhesiedauer wurde in Minuten erfasst.

Die Erhebung der Dauermedikation erfolgte präoperativ im Rahmen der Anästhesievorgespräche. Dabei wurden durch Anamnese, Medikamentenpläne und auch Krankenakten sowohl verschreibungspflichtige als auch rezeptfreie Arzneimittel (Over-the-counter-Arzneimittel (OTCs)) erfasst. Anschließend wurde die Dauermedikation auf Polypharmazie (≥ 5 Medikamente) und potentiell inadäquate Medikation gemäß der PRISCUS-Liste und der EU(7)PIM-Liste untersucht. Die potentiell inadäquate Medikation gemäß der PRISCUS-Liste und der EU(7)PIM-Liste ist numerisch und kategorial in den Ausprägungen vorhanden/nicht vorhanden erfasst worden.

5.4 Statistische Analyse

Unter der Betreuung von Prof. Dr. J. Kruppa erfolgte die statistische Analyse der Daten. Diese wurden als Median (25%- und 75%-Perzentil) oder als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die Erfassung der Gruppenunterschiede (POD vs. Kein-POD) bezüglich der soziodemographischen Basischarakteristika (Alter, Geschlecht, ISCED, Raucherstatus, Alkoholkonsum) und der klinischen Daten (Wirkstoffanzahl, Polypharmazie ≥ 5 Medikamente, Medikation nach PRISCUS-Liste sowie EU(7)PIM-Liste kategorial und numerisch, MNA-SF, MMSE, Operationsbereich, Anästhesiedauer, CCI (Charlson-Comorbidity Index), ADL < 100 , Timed-up & Go, GDS) erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Mann-Whitney-U-Test. Eine Signifikanz war bei p -Werten $\leq 0,05$ gegeben.

Um einen Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable Delir (POD) und den unabhängigen Variablen aufzuzeigen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zum Ausschluss einer signifikanten Korrelation der unabhängigen Variablen untereinander erfolgte in SPSS eine Testung auf Multikollinearität nach Pearson, die hohe Korrelationen (Korrelation $\geq 0,7$) zwischen Wirkstoffanzahl und \geq

5 Wirkstoffen, EU(7)PIM kategorial und EU(7)PIM numerisch in Klassen sowie PRISCUS kategorial und PRISCUS numerisch in Klassen aufzeigte. Es wurden die Variablen Wirkstoffanzahl, Polypharmazie, PRISCUS kategorial, PRISCUS numerisch in Klassen, EU(7)PIM kategorial und EU(7)PIM numerisch in Klassen unter Einbeziehung der Kovariaten einzeln getestet. Die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Fälle betrug 346 und erreichte damit die Mindestanzahl gemäß Hosmer & Lemeshow (n=190).

Für die logistische Regressionsanalyse wurden alle Kovariaten berücksichtigt, die in der bivariaten Analyse mit einem p -Wert $< 0,05$ eine Korrelation wahrscheinlich erscheinen ließen (Alter, ISCED, MNA-SF, Operationsbereich, Anästhesiedauer, CCI, ADL < 100).

Die binär logistische Regressionsanalyse erfolgte für die nachstehenden Modelle:

- Modell 1: Kovariaten und Anzahl der Wirkstoffe
- Modell 2: Kovariaten und ≥ 5 Wirkstoffe
- Modell 3: Kovariaten und PRISCUS numerisch in Klassen
- Modell 4: Kovariaten und PRISCUS kategorial
- Modell 5: Kovariaten und EU(7)PIM numerisch in Klassen
- Modell 6: Kovariaten und EU(7)PIM kategorial

6 ERGEBNISSE

6.1 Soziodemographische Charakteristika

Von den 3140 gescreenten Patient*innen am CVK sind 439 Patient*innen in die Studienpopulation aufgenommen worden. Die Anzahl der Drop-Outs betrug 45, so dass in dieser Untersuchung Daten von 394 Patient*innen ausgewertet werden konnten, die das primäre Endziel „Inzidenz von POD innerhalb von 7 Tagen“ erreichten und eine vollständig erhobene Dauermedikation aufwiesen.

Das Patientenkollektiv von 394 Patient*innen zeigt mit 49,7% Frauen (N = 196) und 50,3% Männern (N = 198) ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis. Das Durchschnittsalter liegt bei 72,9 Jahren, wobei die jüngsten Studienpatient*innen 65 Jahre und der/die älteste 91 Jahre alt sind. Gemäß der International Standard Classification of Education (ISCED) weisen 33,8% der Patient*innen (N = 361) eine höhere berufliche Qualifikation im Sinne von Universitäts-, Fachakademie und Fachhochschulausbildung oder auch Promotion und Habilitation auf. Von den Studienteilnehmer*innen sind 11,3% Raucher*innen (N = 364) und 4,75% auffällig im Alkoholkonsumverhalten gemäß Hazardous Alcohol Index (N = 358).

Von den Patient*innen (N = 394) entwickelten 25,1% (N = 99) ein POD. Bezüglich der Gruppen POD vs. Kein-POD gibt es keine wesentlichen Gruppenunterschiede in der Geschlechterverteilung. Die Patient*innen in der POD-Gruppe sind mit einem Altersmedian von 74 Jahren älter als in der Kein-POD-Gruppe (Altersmedian 72 Jahre). In der Betrachtung des Bildungsniveaus nach ISCED entwickelten Patient*innen mit niedrigerem Bildungsniveau (ISCED 1 bis 4) häufiger ein POD als Studienteilnehmer*innen mit höherem Bildungsniveau (51,5% vs. 39,4%). Im Gruppenvergleich von POD/Kein-POD bezüglich Alkoholkonsum (6,1% vs. 3,7%) und aktivem Raucherstatus (12,1% vs. 9,8%) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Effektstärke nach Cramer's V liegt für die Variablen Geschlecht, ISCED, Raucherstatus und Alkoholkonsum zwischen 0,116 und 0,190 und zeigt damit eine kleine bis mittlere Effektstärke. Für das Merkmal Alter beträgt die Effektstärke nach Cohen $r = 0,147$, was einem schwachen Effekt entspricht.

Tabelle 5: Soziodemographische Häufigkeitsverteilung POD/Kein-POD
 Die Daten der Variablen werden als Median (25%- und 75%-Perzentil) oder als absolute und relative Häufigkeit dargestellt. Die Analyse der p-Werte in den Gruppen „POD“ und „Kein-POD“ erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (a) und dem Mann-Whitney-U-Test (b).

N = 394	POD (N = 99; 25,1%)	Kein-POD (N = 295; 74,9%)	p-Wert
Soziodemografische Daten			
Altersmedian in Jahren	74 (71; 77)	72 (68; 76)	0,004 (b)
Geschlecht <ul style="list-style-type: none"> • Weiblich • fehlend 	51 (51,5%) 0	145 (49,2%) 0	0,684 (a)
ISCED <ul style="list-style-type: none"> • ISCED 1 – 4 • fehlend 	51 (51,5%) 9 (9,1%)	188 (63,7%) 24 (8,1%)	0,027 (a)
Raucherstatus <ul style="list-style-type: none"> • Ja • fehlend 	12 (12,1%) 9 (9,1%)	29 (9,8%) 21 (7,1%)	0,474 (a)
Alkoholkonsum <ul style="list-style-type: none"> • ja • fehlend 	6 (6,1%) 10 (10,1)	11 (3,7%) 26 (8,8%)	0,308 (a)

6.2 Klinische Parameter

6.2.1 MNA-SF, Operationsbereich, Anästhesiedauer, CCI (Charlson Comorbidity Index), MMSE (Mini-Mental-Status), ADL, Timed up & Go und GDS

Zusätzlich zeigten die Patient*innen der POD-Gruppe eine höhere Inzidenz (11,1% vs. 6,4%) und ein höheres Risiko (35,4% vs. 19,7%) für Unterernährung. Bezüglich der Lokalisation der chirurgischen Eingriffe stellten die intrathorakalen Operationen mit 67,7 % in der POD-Gruppe den größten Anteil (67,7% vs. 41,4%), während die Kein-POD-Studienteilnehmer*innen mit 56,3% sich vermehrt peripheren Operationen unterzogen. Auch die Anästhesiedauer war mit POD assoziiert. In der POD-Gruppe lag der Median bei 360 Minuten, in der Kein-POD-Gruppe bei 157 Minuten. In der POD-Gruppe hatten 79,8 % der Patient*innen einen Komorbiditätsindex von mehr als 0 Punkten (> 0 Punkte/erkrankt) im Vergleich zu der Kein-POD-Gruppe mit 60,3%. Beim Mini-Mental-Status zeigten sich keine relevanten Unterschiede im

Gruppenvergleich, zumal bei Studienkonzeption Patient*innen mit Mini-Mental-Examination ≤ 23 Punkte ausgeschlossen worden waren.

In den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) wiesen die Studienteilnehmer*innen der POD-Gruppe mit 34,3% eine deutlich geringere Alltagskompetenz auf als die der Kein-POD-Gruppe mit 17,6%. Im Timed Up & Go Test war aus der POD-Gruppe von 77 Patient*innen niemand auffällig, in der Kein-POD Gruppe waren es von 242 Patient*innen 3,1%. Zur Detektion einer Depression wurde der Geriatric Depression Scale (GDS) als Screeningtool verwendet. Im Vergleich der kumulierten Häufigkeiten zeigten sich um 5,4% höhere Werte für eine leichte bis schwere Depression in der POD-Gruppe. Die Effektstärke nach Cramer`s V liegt für die Variablen MNA-SF und ADL zwischen 0,116 und 0,190 und zeigt damit eine kleine bis mittlere Effektstärke. Für die Merkmale Anästhesiedauer ($r = 0,445$) und CCI ($r = 0,233$) entspricht die Effektstärke nach Cohen einem mittleren Effekt.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung klinischer Parameter POD/Kein-POD

Die Daten der Variablen werden als Median (25%- und 75%-Perzentil) oder als absolute und relative Häufigkeit dargestellt. Die Analyse der p -Werte in den Gruppen „POD“ und „Kein-POD“ erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (a) und dem Mann-Whitney-U-Test (b).

N = 394	POD (N = 99; 25,1%)	Kein-POD (N = 295; 74,9%)	p-Wert
Klinische Daten			
MNA-SF <ul style="list-style-type: none"> • mangelernährt (0-7) • risk (8-11) • normal (12-14) • fehlend 	11 (11,1%) 35 (35,4%) 52 (52,5%) 1 (1%)	19 (6,4%) 58 (19,7%) 213 (72,2%) 5 (1,7%)	0,001 (a)
Operationsbereich <ul style="list-style-type: none"> • intrakraniell • intrathorakal/ abdominal/pelvin • peripher • fehlend 	2 (2,0%) 67 (67,7%) 30 (30,3%) 0	7 (2,4%) 122 (41,4%) 166 (56,3%) 0	< 0,001 (a)
Anästhesiedauer in Minuten	360 (356;372)	157 (155;158)	< 0,001 (b)
CCI <ul style="list-style-type: none"> • = 0 Punkte/gesund • > 0 Punkte/erkrankt • fehlend 	20 (20,2%) 79 (79,8%) 0	117 (39,7%) 178 (60,3%) 0	< 0,001 (b)

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung klinischer Parameter POD/Kein-POD

Die Daten der Variablen werden als Median (25%- und 75%-Perzentil) oder als absolute und relative Häufigkeit dargestellt. Die Analyse der p -Werte in den Gruppen „POD“ und „Kein-POD“ erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (a) und dem Mann-Whitney-U-Test (b).

MMSE in Punkten	29,0(27,0;30,0)	29,0(28,0;30,0)	< 0,212 (b)
ADL < 100 <ul style="list-style-type: none"> • normal • erkrankt • fehlend 	64 (64,6%) 34 (34,3%) 1 (1,0%)	237 (80,3%) 52 (17,6%) 6 (2,0%)	0,001 (a)
Timed-up & Go <ul style="list-style-type: none"> • normal • erkrankt • fehlend 	77 (77,8%) 0 (0%) 22 (22,2%)	233 (78,9%) 9 (3,1%) 53 (18%)	0,086 (a)
GDS in Punkten	2,00(1,00;4,00)	1,07(1,00;3,00)	< 0,078 (b)
GDS <ul style="list-style-type: none"> • 0-5 Punkte • 5-10 Punkte • 10-15 Punkte • fehlend 	72 (72,7%) 9 (9,1%) 1 (1,0%) 17 (17,2%)	192 (65,1%) 12 (4,1%) 2 (0,7%) 89 (30,2%)	0,001 (a) 0,001 (a)

6.2.2 Polypharmazie, Wirkstoffanzahl, Medikamente gemäß EU(7)PIM-Liste und PRISCUS-Liste numerisch in Klassen und kategorial

Von den Studienteilnehmer*innen der POD-Gruppe nahmen 54,5 % \geq 5 Medikamente (= Polypharmazie) ein. Potentiell inadäquate Medikamente gemäß EU(7)PIM-Liste waren hier häufiger vertreten (64,6% vs. 44,5%). Bei der potentiell inadäquaten Medikation gemäß PRISCUS-Liste betrug der Gruppenunterschied 1,6% (POD 12,1% vs. Kein-POD 9,8%).

Für POD und Polypharmazie sowie für POD und potentiell inadäquate Medikation gemäß EU(7)PIM-Liste zeigen sich in der deskriptiven Statistik Gruppenunterschiede. Das relative Risiko für die Entwicklung eines POD unter Polypharmazie beträgt 1,53. Damit haben Patient*innen mit Polypharmazie ein 1,53mal höheres Risiko, ein POD zu entwickeln als Patient*innen ohne Polypharmazie. Das relative Risiko für ein POD unter potentiell inadäquater Medikation gemäß EU(7)PIM-Liste beträgt 1,69, so dass Patient*innen ein 1,69mal höheres Risiko für ein POD haben als Patient*innen ohne PIMs gemäß EU(7)PIM-Liste. Die Effektstärke nach Cramer`s V liegt für die Variablen Polypharmazie und

Medikation gemäß PRISCUS-Liste und EU(7)PIM-Liste und ADL zwischen 0,116 und 0,190 und zeigt damit eine kleine bis mittlere Effektstärke. Für die Merkmale Wirkstoffanzahl ($r = 0,139$), Anzahl der Medikation nach PRISCUS-Liste und EU(7)PIM List ($r = 0,163$) entspricht die Effektstärke nach Cohen einem schwachen Effekt.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung Wirkstoffanzahl, Polypharmazie, PRISCUS-Liste (Anzahl in Klassen, kategorial), EU(7)PIM-Liste (Anzahl in Klassen, kategorial) POD/Kein-POD Die Daten der Variablen werden als Median (25%- und 75%-Perzentil) oder als absolute und relative Häufigkeit dargestellt. Die Analyse der p -Werte in den Gruppen „POD“ und „Kein-POD“ erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson (a) und dem Mann-Whitney-U-Test (b).

N = 394	POD (N = 99; 25,1%)	Kein-POD (N = 295; 74,9%)	p-Wert
Klinische Daten			
Wirkstoffanzahl	5,00(2,00;8,00)	4,00(2,00;6,00)	0,006 (b)
Polypharmazie (≥ 5 Medikamente)			
• Ja	54 (54,5%)	119 (40,3%)	0,014 (a)
• fehlend	0	0	
PRISCUS Anzahl 0 Anzahl 1-3 fehlend	87 (87,9%) 12 (12,1%) 0	266 (90,2%) 29 (9,8%) 0	0,794 (a)
PRISCUS kategorial			
• ja	12 (12,1%)	29 (9,8%)	0,518 (a)
• fehlend	0	0	
EU(7)PIM Anzahl 0 Anzahl 1-3 Anzahl 4-6 fehlend	35 (35,4%) 62 (62,6%) 02 (2,0%) 0	164 (55,6%) 127 (43,1%) 04 (1,4%) 0	0,002 (a)
EU(7)PIM kategorial			
• ja	64 (64,6%)	131 (44,4%)	< 0,001 (a)
• fehlend	0	0	

6.3 Logistische Regressionsanalyse

Für die logistische Regressionsanalyse wurden Kovariaten ausgewählt, die in der bivariaten Analyse einen Zusammenhang vermuten lassen: Alter, ISCED binary (1997), MNA-SF, Operationsbereich, Anästhesiedauer, Charlson Comorbidity Index,

ADL < 100. Die binär logistische Regressionsanalyse wird für die folgenden 6 Modelle durchgeführt:

- Modell 1: POD vs. Kein-POD, Anzahl der Wirkstoffe und Kovariaten
- Modell 2: POD vs. Kein-POD, ≥ 5 Wirkstoffe und Kovariaten
- Modell 3: POD vs. Kein-POD, PRISCUS Anzahl und Kovariaten
- Modell 4: POD vs. Kein-POD, PRISCUS kategorial und Kovariaten
- Modell 5: POD vs. Kein-POD, EU(7)PIM Anzahl und Kovariaten
- Modell 6: POD vs. Kein-POD EU(7)PIM kategorial und Kovariaten

In die Analyse sind für alle Modelle 346 Fälle zur Berechnung einbezogen worden. Da für einige Kovariaten keine Daten vorlagen, wurden 48 Fälle ausgeschlossen. Im Nullmodell zeigt sich ein richtiger Vorhersagewert von 74,3%, wobei in SPSS nur die Kein-POD-Fälle korrekt zugeordnet werden konnten. Bei der Variablenaufstellung des Nullmodells fallen bereits hohe Signifikanzwerte ($> 0,05$) für ISCED (0,017), Operationsbereich intrathorakal/abdominal (0,862), MNA-SF 0-7 (0,087), ≥ 5 Wirkstoffe (0,012), PRISCUS in Klassen (0,381), PRISCUS kategorial (0,381) auf. Zur Beurteilung der Modellgüte werden die R-Quadrate nach Nagelkerke und Cox & Snell verglichen und zur Berechnung der Effektstärke nach Cohen herangezogen. In allen Modelberechnungen ist die Effektstärke $f > 0,5$, was einem starken Effekt entspricht. In der Stichprobengrößenberechnung für Regressionsanalysen nach Samuel B. Green besitzt die Studie unter der Annahme von $\beta = 0,2$, $\alpha = 0,05$ und $R^2 = 0,07$ eine hohe statistische Power von 0,8 ab $N \geq 114$ Studienteilnehmer*innen ($N \geq 50 + 8 \times$ Anzahl der unabhängigen Variablen) (Green, 1991).

Für alle Modelle werden die Daten der Variablen wie folgt dargestellt: Alter in Jahren, Bildungsniveau Stufe 1-4, Mini Nutritional Assessment Shortform (MNA-SF) mit 0-7 Punkten für Mangelernährung und 8-11 Punkten für ein erhöhtes Risiko, Operationsbereich mit intrakraniell und intrathorakal/abdominal, Anästhesiedauer in Minuten, Charlson Comorbidity Index (ja = erkrankt, nein = nicht erkrankt), Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) mit < 100 Punkten für eingeschränkt, Wirkstoffanzahl, Polypharmazie mit Wirkstoffanzahl ≥ 5 Wirkstoffe, potentiell inadäquate Medikation nach PRISCUS (als Anzahl und kategorial mit der Ausprägung „vorhanden“) und

nach EU(7)PIM (als Anzahl in Klassen und kategorial mit der Ausprägung „vorhanden“).

Tabelle 9: *p*-Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 1

N = 394		Modell 1		
		<i>p</i> -Wert	OR	95%-KI
Soziodemographische Daten				
Alter	in Jahren	0,064	1,056	0,997; 1,119
ISCED	1-4	0,001	0,366	0,199; 0,673
Klinische Daten				
MNA-SF		0,999		
MNA-SF	0-7	0,971	0,982	0,363; 2,657
MNA-SF	8-11	0,978	1,010	0,514; 1,985
Operationsbereich		0,736		
intrakraniell		0,405	2,232	0,337; 14,781
intrathorakal/abdominal		0,732	1,126	0,572; 2,217
Anästhesiedauer	Minuten	0,000	1,007	1,005; 1,009
CCI > 0	erkrankt	0,217	1,127	0,932; 1,362
ADL < 100	erkrankt	0,063	0,535	0,277; 1,035
Wirkstoffanzahl				
Wirkstoffanzahl		0,423	1,035	0,951; 1,127

Tabelle 7: *p*-Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 2

N = 394		Modell 2		
		<i>p</i> -Wert	OR	95%-KI
Soziodemographische Daten				
Alter	in Jahren	0,058	1,057	0,998; 1,120
ISCED	1-4	0,001	0,363	0,197; 0,666
Klinische Daten				
MNA-SF		0,999		
MNA-SF	0-7	0,994	1,004	0,372; 2,712
MNA-SF	8-11	0,961	1,017	0,517; 2,002
Operationsbereich		0,700		
intrakraniell		0,403	2,232	0,339; 14,688
intrathorakal/abdominal		0,796	1,092	0,559; 2,134
Anästhesiedauer	Minuten	0,000	1,007	1,005; 1,009
CCI > 0	erkrankt	0,152	1,143	0,952; 1,374
ADL < 100	erkrankt	0,054	0,525	0,272; 1,012
Polypharmazie, ≥ 5 Wirkstoffe				
≥ 5 Wirkstoffe	= ja	0,601	1,177	0,639; 2,165

Tabelle 8: *p*-Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 3

N = 394		Modell 3		
		<i>p</i> -Wert	OR	95%-KI
Soziodemographische Daten				
Alter	in Jahren	0,043	1,062	1,002; 1,125
ISCED	1-4	0,001	0,358	0,194; 0,659
Klinische Daten				
MNA-SF		0,998		
MNA-SF	0-7	0,949	1,033	0,381; 2,803
MNA-SF	8-11	0,970	1,013	0,515; 1,992
Operationsbereich		0,686		
intrakraniell		0,388	2,273	0,352; 14,663
intrathorakal/abdominal		0,807	1,086	0,561; 2,101
Anästhesiedauer	Minuten	0,000	1,007	1,005; 1,009
CCI > 0	erkrankt	0,111	1,154	0,968; 1,376
ADL < 100	erkrankt	0,055	0,528	0,275; 1,013
PRISCUS, Anzahl				
PRISCUS	Anzahl= 0	0,258	0,608	0,257; 1,441

Tabelle 9: *p*-Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 4

N = 394		Modell 4		
		<i>p</i> -Wert	OR	95%-KI
Soziodemographische Daten				
Alter	in Jahren	0,043	1,062	1,002; 1,125
ISCED	1-4	0,001	0,358	0,194; 0,659
Klinische Daten				
MNA-SF		0,998		
MNA-SF	0-7	0,949	1,033	0,381; 2,803
MNA-SF	8-11	0,970	1,013	0,515; 1,992
Operationsbereich		0,686		
intrakraniell		0,388	2,273	0,352; 14,663
intrathorakal/abdominal		0,807	1,086	0,561; 2,101
Anästhesiedauer	Minuten	0,000	1,007	1,005; 1,009
CCI > 0	erkrankt	0,111	1,154	0,968; 1,376
ADL < 100	erkrankt	0,055	0,528	0,275; 1,013
PRISCUS (kategorial)				
PRISCUS, kategorial	= ja	0,258	0,608	0,257; 1,441

Tabelle 10: *p*-Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 5

N = 394		Modell 5		
		<i>p</i> -Wert	OR	95%-KI
Soziodemographische Daten				
Alter	in Jahren	0,052	1,059	0,999; 1,122
ISCED	1-4	0,001	0,364	0,197; 0,672
Klinische Daten				
MNA-SF		0,986		
MNA-SF	0-7	0,865	0,916	0,335; 2,507
MNA-SF	8-11	0,967	0,986	0,501; 1,939
Operationsbereich		0,710		
intrakraniell		0,412	2,222	0,330; 14,956
intrathorakal/abdominal		0,806	1,087	0,559; 2,114
Anästhesiedauer	Minuten	0,000	1,007	1,005; 1,009
CCI > 1	erkrankt	0,208	1,124	0,937; 1,349
ADL < 100	erkrankt	0,053	0,526	0,274; 1,009
EU(7)PIM (Anzahl in Klassen)				
EU(7)PIM in Klassen		0,364		
	Anzahl = 0	0,686	0,677	0,102; 4,489
	Anzahl = 1-3	0,951	1,060	0,163; 6,884

Tabelle 11: *p*-Wert, Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall für Modell 6

N = 394		Modell 6		
		<i>p</i> -Wert	OR	95%-KI
Soziodemographische Daten				
Alter	in Jahren	0,052	1,059	0,999; 1,122
ISCED	1-4	0,001	0,365	0,198; 0,672
Klinische Daten				
MNA-SF		0,986		
MNA-SF	0-7	0,866	0,917	0,335; 2,508
MNA-SF	8-11	0,964	0,985	0,501; 1,936
Operationsbereich		0,711		
intrakraniell		0,412	2,221	0,330; 14,943
intrathorakal/abdominal		0,809	1,085	0,560; 2,103
Anästhesiedauer	Minuten	0,000	1,007	1,005; 1,009
CCI > 0	erkrankt	0,209	1,124	0,937; 1,349
ADL < 100	erkrankt	0,053	0,527	0,275; 1,010
EU(7)PIM (kategorial)				
EU(7)PIM, kategorial	= ja	0,145	0,640	0,351; 1,167

Für alle Modelle sind durchschnittlich 78,9% der Studienteilnehmer*innen richtig klassifiziert worden. Für die Variablen ISCED, Alter (Modell 3 und 4) und Anästhesiedauer ergibt sich in den Modellrechnungen ein unabhängiger, signifikanter Einfluss auf die Entwicklung eines POD, da das 95%-Konfidenzintervall für die Odds Ratio den Wert 1 nicht einschließt und der *p*-Wert < 0,05 ist. Für die Merkmale Wirkstoffanzahl, ≥ 5 Wirkstoffe, PRISCUS (numerisch, kategorial) und EU(7)PIM

(numerisch in Klassen, kategorial) zeigt sich kein unabhängiger, signifikanter Einfluss auf die Entwicklung eines POD.

Für die einzelnen Modelle ergeben sich folgende Ergebnisse: steigt das Alter (Modell 3 und 4) um ein Jahr, so erhöht sich die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines POD um durchschnittlich 6,2%. Erhöht sich die Anästhesiedauer um eine Minute, so steigt die relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines POD um durchschnittlich 0,7%. Patient*innen mit einem niedrigeren Bildungsniveau (Stufe 1-4 nach ISCED binary (1997)) haben durchschnittlich eine 63,2% bis 63,7% höhere relative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines POD.

7 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen präoperativer Polypharmazie oder potentiell inadäquater Medikation (gemäß der PRISCUS-Liste und der EU(7)PIM-Liste) und der Entwicklung eines POD bei älteren Patient*innen nach elektiver chirurgischer Intervention. Dazu wurde im Rahmen der präoperativen Untersuchung eine detaillierte Medikamentenanamnese erhoben. In unserer Analyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang von Polypharmazie oder potentiell inadäquater Medikation anhand der PRISCUS-Liste oder der EU(7)PIM-Liste und der Entwicklung von POD unter Berücksichtigung von Einflussgrößen. Dafür konnte in den Modellrechnungen ein Einfluss für die Variablen Alter, Bildungsstand nach ISCED (1997) und Anästhesiedauer gemäß der aktuellen Evidenz auf die Entwicklung eines POD bestätigt werden.

Unter den soziodemographischen Eigenschaften zeigten Alter und Bildungsniveau nach ISCED (1997) einen Einfluss auf die Entwicklung eines POD. In unserer Studiengruppe liegt das Durchschnittsalter bei 72,9 Jahren, wobei die 65- bis 74-Jährigen mit 63,2% den größten Anteil darstellen, gefolgt von den 75- bis 84-Jährigen mit 34,0% und den ≥ 85 -Jährigen mit 2,8%. Dabei steigt die POD-Inzidenz mit zunehmendem Alter in den Altersklassen an. Bei den 65- bis 74-Jährigen beträgt sie 21,7%, bei den 75- bis 84-Jährigen 30,6% und bei den ≥ 85 -Jährigen dann 36%. Diese Ergebnisse entsprechen der internationalen Studienlage. So zeigen Iamaroon et al. (Iamaroon et al., 2020) in ihrer Untersuchung zum POD nach nicht-kardiologischen Eingriffen, dass vor allem ein fortgeschrittenes, chronologisches Alter ≥ 75 Jahre ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines POD ist. Auch Leotsakos et al. (Leotsakos, Katafigiotis, Gofrit, Duvdevani, & Mitropoulos, 2019) bestätigen in ihrer Übersichtsarbeit zur urologischen Chirurgie, dass in unterschiedlichen Studien das Durchschnittsalter der an POD-Erkrankten um 5-7 Jahre höher liegt als in der Gruppe der Nicht-Erkrankten. In einer größeren retrospektiven Übersichtsarbeit von Bandini et al. (Bandini et al., 2019) für den Bereich größerer orthopädischer Eingriffe in der Onkologie (Studienpopulation von 3 431 632 Patient*innen) wird gleichfalls das fortgeschrittene Alter als unabhängiger Risikofaktor für das postoperative Delir genannt. Auch der Einfluss des Bildungsniveaus auf die Entwicklung des POD kann durch Studien bestätigt werden, wie die Untersuchungen von Sprung et al. (Sprung et al., 2017) zur

Allgemeinchirurgie und Oliveira et al. (Oliveira et al., 2018) zur Kardiochirurgie zeigen. In vielen Untersuchungen ist der Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und Gesundheitszustand dargestellt worden. Für Deutschland liegen über das Robert-Koch-Institut in den GEDA-Studien umfangreiche Daten vor. Mit einem höheren Bildungsniveau entwickeln sich gesundheitsförderliche Verhaltensweisen und Lebenseinstellungen, was sich deutlich in einem geringeren Erkrankungs- und Sterberisiko zeigt. Je weniger chronische Allgemeinerkrankungen vorliegen, desto geringer ist das Risiko für eine zerebrale Dysfunktion (Lampert et al., 2018) (Watt et al., 2018) (Hwang et al., 2018).

Unter den klinischen Parametern zeigte die Anästhesiedauer einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines POD. Neben der Narkosezeit dient die Anästhesiedauer auch als Indikator für Länge und Schweregrad einer Operation einschließlich intraoperativer Komplikationen. Sie lag in der Gruppe der Studienteilnehmer*innen, die ein POD entwickelten, im Median bei 360 Minuten (356; 372), in der Kein-POD-Gruppe bei 157 Minuten (155;158). Damit erfuhren die Studienteilnehmer*innen der POD-Gruppe mehr als doppelt so lange Anästhesiezeiten wie die Kein-POD-Gruppe. In dem systemischen Review von Zhu et al. (Zhu et al., 2019) zu den Risikofaktoren des POD im Bereich der Wirbelsäulen Chirurgie konnten 10 Studien ermittelt werden, die die Anästhesiedauer als signifikanten Risikofaktor beschreiben. Eine weitere Studie von Alireza et al. (Nazemi et al., 2017) zur Wirbelsäulen Chirurgie ermittelt eine Operationsdauer von > 3 Stunden als aussagekräftigen Risikofaktor für die Entwicklung eines POD (Hamann, Bickel, Schwaibold, Hartung, & Förstl, 2005) (Sasajima et al., 2000) (Marcantonio, Goldman, Orav, Cook, & Lee, 1998).

Die in den Medikamentenanamnesen erfassten Arzneimittel der Studienteilnehmer*innen wurden quantitativ als Medikamentenanzahl oder Anzahl der potentiell inadäquaten Medikamente und qualitativ als Polypharmazie (≥ 5 Wirkstoffe) oder als potentiell inadäquate Medikation gemäß PRISCUS-Liste und EU(7)PIM-Liste erfasst. In unserer Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Einfluss von Polypharmazie oder potentiell inadäquater Medikation gemäß PRISCUS-Liste oder EU(7)PIM-Liste auf die Entwicklung von POD.

In der Literatur konnten wir nach unserem besten Wissen 17 Studien identifizieren, die im Rahmen ihres Studiendesigns Polypharmazie/Wirkstoffanzahl als möglichen

Risikofaktor für die Entwicklung von POD untersuchten (PubMed, 2020c) (siehe Anhang 1, Seite 2). Alle Studien sind fachspezifisch, eine Studie berücksichtigt Notfalloperationen in der Allgemeinchirurgie (Saljuqi et al., 2020). In 5 Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Polypharmazie/Wirkstoffanzahl und POD in der univariaten oder bivariaten Analyse belegt werden (Saljuqi et al., 2020) (Juliebø et al., 2009) (Kawaguchi et al., 2006). Dies betrifft Untersuchungen zur spinalen Neurochirurgie, zu proximalen Femurfrakturen und die Notfalloperationen zur Allgemeinchirurgie. Von den Untersuchungen zur spinalen Neurochirurgie sind für die Studie von Kawaguchi et al. (Kawaguchi et al., 2006) Daten zur Definition von Polypharmazie nicht verfügbar, der Altersdurchschnitt liegt bei 59,2 Jahren. Für die Studie von Gao et al. (Gao, Yang, Li, Shi, & Fu, 2008) ist Polypharmazie mit > 3 Medikamente definiert, der Altersdurchschnitt beträgt 48,2 Jahre. Im Vergleich zu der vorliegenden Untersuchung weisen nur 6 Studien eine Studienpopulation > 200 Studienteilnehmer*innen auf. Von diesen definieren 3 Studien Polypharmazie mit ≥ 5 Medikamente. Der Altersmedian ist in den Studien von Liang et al. (Liang et al., 2014) und Jeong et al. (Jeong et al., 2016) vergleichbar mit unserer Studiengruppe. Der Altersmedian in der Studie von Bjoro et al. (Oh et al., 2015) liegt bei 83 Jahren. In den Studien von Liang et al. (Liang et al., 2014), Jeong et al. (Jeong et al., 2016) und Bjoro et al. (Oh et al., 2015) erfolgte kein Ausschluss von Studienteilnehmer*innen mit kognitiven Defiziten oder Demenz. Damit ist die vorliegende Untersuchung die derzeit einzige zu Polypharmazie und POD für den Bereich der elektiven Chirurgie ohne Fachspezifizierung bei gleichzeitigem Ausschluss von Studienteilnehmer*innen mit $MMSE \leq 23$ Punkte.

Tabelle 12: Studien/Reviews zu Polypharmazie und POD

Studie/ Erscheinungsjahr	Studiendesign	Chirurgisches Fach	Anzahl	Alter	Wirkstoffanzahl Polypharmazie	p-Wert
Saljuqi AT et al. (Saljuqi et al., 2020) (2020)	Prospektive Kohortenstudie	Allgemeinchirurgie/ Notfalloperationen	163	71,0	≥ 3	0,01
De Jong et al. (de Jong et al., 2019) (2019)	Pro- und retrospektive Observationsstudie	Hemiarthroplastie	463	81,0	> 4	0,29
Liang CK et al. (Liang et al., 2014) (2014)	Prospektive Kohortenstudie	Orthopädie	232	74,0	> 4	0,12
Jeong YM et al. (Jeong et al., 2016) (2016)	Retrospektive Observationsstudie	Onkologie	475	76,0	≥ 5	0,16

Tabelle 12: Studien/Reviews zu Polypharmazie und POD

Nazemi AK et al. (Nazemi et al., 2017) (2017)	Systemisches Review	Kawaguchi 2006	Spinale Neurochirurgie	341	59,2*	n.v.	S
		Gao 2008	Spinale Neurochirurgie	549	48,2*	> 3	0,00
Oh ES et al. (Oh et al., 2015) (2015)	Systemisches Review	Goldenberg 2006	Proximale Femurfrakturen	77	81,9	≥ 5	S
		Bjoro 2008	Proximale Femurfrakturen	204	83,0	≥ 5	0,19
		Juliebo 2009	Proximale Femurfrakturen	187	84,0*	≥ 5	0,00
Kassie GM et al. (Kassie et al., 2017) (2017)	Systemisches Review	Galanakis 2001	Hüftoperationen	105	74,9*	> 6	NS
		Goldenberg 2006	Proximale Femurfrakturen	77	81,9	> 3	S
		Schuurmans 2003	Proximale Femurfrakturen	92	82,7	n.v.	NS
		Juliebo 2009	Proximale Femurfrakturen	187	84,0	≥ 5	0,00
		Rudolph 2008	Kardiochirurgie	42	68,1	n.v.	NS
		Brouquet 2010	Abdominalchirurgie	118	81,3	> 4	NS
		Muangpaisan 2015	Proximale Femurfrakturen	80	79,4	> 4	NS
		Veliz-Reissmuller 2007	Kardiochirurgie Elektiv	107	72,9	Anzahl	NS
		Tognoni 2011	Urologie	90	74,3	n.v.	NS
Mohamed MR et al. (Mohamed et al., 2020) (2019)	Systemisches Review	McAlpine 2008	Gynäkologie	103	72,0*	≥ 5	0,08

N = Größe der Studienpopulation

Alter als Median; * Alter als arithmetisches Mittel

Polypharmazie = Definition Polypharmazie oder Wirkstoffanzahl; n.v. = nicht verfügbar

NS = nicht signifikant, ohne Wahrscheinlichkeitsangabe

Bei den systemischen Reviews wurden nur Studien berücksichtigt, die Daten zur Polypharmazie/Wirkstoffanzahl enthielten

Allerdings lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Studien ohne eine Heterogenitätsanalyse nicht objektiv vergleichen und beurteilen. Insgesamt ist die Studienlage eher dünn. Betrachtet man die Daten zur Prävalenz der Polypharmazie in der hier vorliegenden Untersuchung entsprechen diese mit 43,9% den bundesdeutschen Vergleichsdaten mit 42% (Moßhammer, Haumann, Mörike, & Joos, 2016). Dabei werden die Daten zur Prävalenz von Polypharmazie oft aus den Routinedaten von Krankenkassen generiert. Idealerweise sind Medikamente und Verordnungsmodus in einem schriftlichen Medikamentenplan erfasst. Häufig stimmt der Medikamentenplan mit den tatsächlich eingenommenen Medikamenten nicht überein. Mögliche Gründe für fehlerhafte Medikamentenpläne könnten Medikations- und Dokumentationsfehler sowie nicht erfolgte Aktualisierungen im hausärztlichen Setting sein. Auch das Fehlen rezeptfreier Arzneimittel (Over-the-Counter-

Medikamente oder OTC-Arzneimittel), die von Patient*innen selbst nicht als Medikament wahrgenommen werden und Rezeptierungen von Fachärzten, die oftmals nicht angegeben werden, wären denkbar. In der deutschen Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) haben Barrenberg et al. (Barrenberg, Knopf, & Garbe, 2018) die Daten zu nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln analysiert. Demnach nehmen 47,2% der Frauen und 33,2% der Männer zusätzlich frei verkäufliche Arzneimittel zu sich, die häufig in den offiziellen Medikamentenplänen fehlen. Dabei schwanken Anzahl, Art der rezeptfreien Arzneimittel und Einnahmedauer erheblich im internationalen Vergleich (B., 2017). Zudem werden von den Apothekern in Abhängigkeit vom aktuell gültigen Rabattvertrag Generika ausgegeben. Welche Medikamente der Patient letztlich erhalten hat, ist dem Hausarzt meistens nicht bekannt. Im Faktenblatt der Bundesvereinigung der deutschen Apothekerverbände (ABDA) wird eine Studie mit 500 Patient*innen in Westfalen-Lippe zitiert, in der nur bei 6,5% der Patienten der Medikationsplan den tatsächlich eingenommenen Medikamenten entsprach ("Faktenblatt Polymedikation," 2019). In unserer Untersuchung wurde die Dauermedikation bis spätestens 1 Tag vor der Operation erfasst. Wie präzise die Erhebung der Medikamentenanamnese die tatsächliche Einnahme abbildet, lässt sich nicht valide einschätzen. Günstig scheint der Umstand, dass die Medikationspläne mit den Patient*innen besprochen wurden und die bestätigten Wirkstoffe in unsere Datenbank übernommen worden sind. Sicherlich spielen auch hier unvollständige oder fehlerhafte Medikationspläne, mögliche Medikationsfehler oder Änderungen der Dauermedikation bis zur stationären Aufnahme eine Rolle.

Gemäß unserer Literaturrecherche gibt es keine Studien zu potentiell inadäquater Medikation gemäß PRISCUS-Liste und deren Einfluss auf die Entwicklung eines POD (Pubmed, 2020d). Von den insgesamt 70 Studien zur PRISCUS-Liste (PubMed, 2020e) untersuchen 41 Studien die PRISCUS-Liste als Screeningtool im Allgemeinen oder für spezielle Studienpopulationen zur Detektion von PIMs. In 6 Studien wird die PRISCUS-Liste mit anderen PIM-Listen verglichen. Drei Studien beschäftigen sich mit den Kosten von PIMs gemäß PRISCUS-Liste und 4 Studien mit unerwünschten Arzneimittelinteraktionen. In 2 Studien werden PIMs gemäß PRISCUS-Liste für gefäßchirurgische Patient*innen und Patient*innen mit proximalen Femurfrakturen untersucht (Hohn et al., 2014) (Wallerstedt, Belfrage, & Fastbom, 2015). Dabei variieren die Prävalenzen für potentiell inadäquate Medikation gemäß PRISCUS-

Liste erheblich. In einer Untersuchung von Pohl-Dernick et al. (Pohl-Dernick, Meier, Maas, Schoffski, & Emmert, 2016) zu potentiell inadäquater Medikation anhand der PRISCUS-Liste sind für das Jahr 2009 16,93 Millionen Rezepte mit PIM-Medikamenten für die ≥ 65 -Jährigen ausgestellt worden. Damit gingen 56% aller rezeptierten PIM-Medikamente an die Älteren. In der Untersuchung von Amann et al. (Amann, Schmedt, & Garbe, 2012) wurden für das Jahr 2007 die Patient*innendaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Bremen/Bremerhaven, der Techniker Krankenkasse und der Handelskrankenkasse (hkk) ausgewertet. Danach erhielten 25% der ≥ 65 -Jährigen wenigstens eine PIM-Verschreibung gemäß PRISCUS-Liste. In der Originalarbeit von Siebert et al. (Siebert, Elkeles, Hempel, Kruse, & Smollich, 2013) zur PRISCUS-Liste im klinischen Test zeigten 35% der Patient*innen bei Aufnahme eine PIM-Medikation, 43% während des stationären Aufenthaltes und 29% bei Entlassung. Moßhammer et al. (Moßhammer et al., 2016) listen im Deutschen Ärzteblatt 2016 folgende Wirkstoffklassen als potentiell inadäquate Medikation für ≥ 65 -Jährige: kardiovaskuläre Medikamente mit 25%, Beruhigungs- und Schlafmittel mit 15%, Antiarrhythmika mit 15%, Antidepressiva mit 13%, Analgetika/Antiphlogistika mit 9%, Antidementiva mit 7% und Anticholinergika mit 6%. In der vorliegenden Arbeit beträgt die Prävalenz für PIMs gemäß der PRISCUS-Liste 10,9% und liegt damit deutlich unter dem bundesdeutschen Durchschnitt. Dies mag zum einen an dem eher niedrigen Durchschnittsalter unserer Studiengruppe von 72,9 Jahren liegen. Der Anteil an PIM-Verordnungen gemäß der PRISCUS-Liste steigt mit zunehmendem Alter und ist in der Altersgruppe der Frauen von 80 bis 84 Jahren am höchsten (Thürmann, 2014) (Abb 8-4). Zum anderen gibt es deutliche regionale Unterschiede. In Brandenburg liegt der Anteil an Patient*innen in der Bevölkerung, die Medikamente gemäß PRISCUS-Liste einnehmen, bei 19,2% und in Berlin bei 19,8 % im Vergleich zu Rheinlandpfalz mit 27,5% (Thürmann, 2014) (Abb. 8-9). Zudem ist unsere Studiengruppe aufgrund der Einschluss- und Ausschlusskriterien (elektiver Eingriff mit einer voraussichtlichen Operationsdauer ≥ 60 Minuten, Mini-Mental-State-Examination (MMSE) ≤ 23 Punkte) nicht bevölkerungsrepräsentativ.

Auch für potentiell inadäquate Medikation gemäß EU(7)PIM-Liste und POD finden sich keine Studien in einer systematischen Literaturrecherche (PubMed, 2020a). Für die EU(7)PIM-Liste gibt es insgesamt 23 Studien (PubMed, 2020b). Davon untersuchen 5 Studien die Sensitivität und Spezifität der EU(7)PIM-Liste im Vergleich

zu anderen PIM-Listen, 6 Studien beschäftigen sich mit PIM-Prävalenzen in einzelnen oder mehreren Ländern und in 11 Studien wird die EU(7)PIM-Liste als Screeningtool zur Detektion von PIMs genutzt (siehe Anhang, Seite 3). Die Prävalenz für potentiell inadäquate Medikamente gemäß der EU(7)PIM-Liste erstreckt sich im Vergleich der Europäischen Länder von 22,6% (Berliner Altersstudie Deutschland (Toepfer et al., 2019)) bis 81% (Bobrova et al., Finnland) (Bobrova et al., 2018). Für Deutschland gibt es 2 Studien. In der Berliner Altersstudie beträgt die Prävalenz 22,6% (Toepfer et al., 2019), in der Studie von Muhlack et al. 37,4% (Muhlack et al., 2018). In unserer Untersuchung liegt die Prävalenz für EU(7)PIM mit ≥ 1 PIM bei 49,5% in der Studiengruppe (N = 394). Dabei zeigt sich in der Gruppe mit 1-3 PIMs eine höhere Prävalenz für POD (62,6% vs. 43,1%). Da insgesamt nur 6 Studienteilnehmer*innen mehr als 3 PIMs einnahmen, sind die Daten in Bezug auf die Prävalenz von POD in dieser Gruppe nicht aussagekräftig. Zusammenfassend gibt es also nach aktueller Studienlage keine Studien, die den Einfluss potentiell inadäquater Medikation gemäß PRISCUS-Liste oder EU(7)PIM-Liste auf die Inzidenz von POD untersuchen.

Tabelle 13: Prävalenzen in Studien für PIM gemäß EU(7)PIM-Liste im Ländervergleich

Harasani K et al. (Harasani, Xhafaj, & Qipo, 2020)	2020	Albanien	≥ 1 PIM	54,2%
Schultz Johansen J et al. (Johansen, Halvorsen, Svendsen, Havnes, & Garcia, 2020)	2020	Norwegen	≥ 1 PIM	69,2%
Monteiro C et al. (Monteiro, Canário, Ribeiro, Duarte, & Alves, 2020)	2020	Portugal	≥ 1 PIM	64,4%
Wamil N et al. (Wamil, Mattsson, & Gustafsson, 2019)	2019	Schweden	≥ 1 PIM	45,2%
Almeida TA et al. (Almeida et al., 2019)	2019	Brasilien	≥ 1 PIM	63,4%
Berliner Altersstudie II (Toepfer et al., 2019)	2019	Deutschland	≥ 1 PIM	22,6%
Daniela Fialova et al. (Fialová et al., 2019)	2019	Serbien	≥ 1 PIM	42,8%
Daniela Fialova et al. (Fialová et al., 2019)	2019	Spanien	≥ 1 PIM	71,4%

Tabelle 13: Prävalenzen in Studien für PIM gemäß EU(7)PIM-Liste im Ländervergleich

Daniela Fialova et al. (Fialová et al., 2019)	2019	Portugal	≥ 1PIM	67,1%
Daniela Fialova et al. (Fialová et al., 2019)	2019	Türkei	≥ 1PIM	67,5%
Daniela Fialova et al. (Fialová et al., 2019)	2019	Ungarn	≥ 1PIM	55,5%
Daniela Fialova et al. (Fialová et al., 2019)	2019	Tschechien	≥ 1PIM	50,2%
Muhlack DC et al. (Muhlack et al., 2018)	2018	Deutschland	≥ 1PIM	37,4%
Mucalo I et al. (Mucalo et al., 2017)	2017	Kroatien	≥ 1PIM	66,7%
Novaes PH et al. (Novaes et al., 2017)	2017	Brasilien	≥ 1PIM	59,5%
Sönnerstam E et al (Sonnerstam, Sjolander, & Gustafsson, 2017)	2017	Schweden	≥ 1PIM	40,9%
Grina D et al. (Grina & Briedis, 2017)	2017	Litauen	≥ 1PIM	57,2%
Wauters M et al. (Wauters, Elseviers, Azermai, & Vander Stichele, 2016)	2016	Belgien	≥ 1PIM	72,8%
Bobrova V et al. (Bobrova et al., 2018)	2014	Finnland	≥ 1PIM	81,0%

Dabei zeigen gerade in Zusammenhang mit Polypharmazie PIMs ein deutlich erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen und das gehäufte Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse. In dem systemischen Review von Rodrigues et al. (Rodrigues & Oliveira, 2016) zu Arzneimittelnebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen bei ≥ 60-Jährigen sind 51% der Älteren von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen und 29,8% von Arzneimittelinteraktionen betroffen. Dabei wird bei den ≥ 65-Jährigen eine von 30 Krankenhauseinweisungen durch eine unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung verursacht, die Mortalität beträgt während der Hospitalisierung 10,2% (Pedrós, Formiga, Corbella, & Arnau, 2016). Es gibt mehr als 2500 Arzneimittelinteraktionen (KB, 2019), darunter auch Interaktionen zwischen freiverkäuflichen Phytopräparaten und verschreibungspflichtigen Medikamenten (Izzo

& Ernst, 2001). Viele Arzneimittelnebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen können delirauslösend wirken (Kassie et al., 2017) (Chyou & Nishtala, 2021). Besonders Substanzen mit anticholinergen Effekten führen zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit und einem potentiellen Delirrisiko (Kratz & Diefenbacher, 2019), (Mintzer & Burns, 2000). Weder die PRISCUS-Liste noch die EU(7)PIM-Liste berücksichtigen Arzneimittelinteraktionen. Beide Listen klassifizieren Wirkstoffe mit ihren Nebenwirkungen und geben alternative Therapieempfehlungen und Dosisanpassungen. Neben den eigentlichen Wirkstoffen beinhalten Medikamente auch wirkneutrale pharmazeutische Hilfsstoffe, die einerseits für Aussehen, Konsistenz und Geschmack bedeutsam sind, andererseits pharmakodynamische Eigenschaften besitzen. In der Untersuchung des Gastroenterologen Reker et al. (Reker et al., 2019) konnten 38 Hilfsstoffe detektiert werden, die potentiell allergieauslösend wirken. Von mehr als 42.000 gescreenten oralen Arzneimitteln enthielten 92,8% mindestens einen allergieauslösenden Hilfsstoff, darunter 55% mit sogenannten FODMAP- Zuckern wie Laktose, Mannitol und Polydextrose. Ca. 75% der Weltbevölkerung haben eine Laktoseintoleranz. Von den untersuchten Arzneimitteln enthielten 45% Laktose. Dabei summieren sich unter Polypharmazie auch die Hilfsstoffe, so dass beispielsweise *„ein Patient mit Bluthochdruck und erhöhtem Cholesterinspiegel unter Medikation von Simvastatin, Amlodopin und Losartan mehr als 1 g Laktose täglich zu sich nimmt“* (Reker et al., 2019) (Reker et al.). Hilfsstoffe werden in der PRISCUS-Liste und der EU(7)PIM-Liste nicht berücksichtigt. Inwieweit Arzneimittelnebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen oder Hilfsstoffe in unserer Untersuchung unabhängig von weiteren delirauslösenden Faktoren ein postoperatives Delir provoziert haben könnten, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschätzen.

Für das Jahr 2019 waren 10 3212 verkehrsfähige Medikamente in Deutschland zugelassen ("Die Apotheke; Zahlen, Daten Fakten," 2019). Durch Neuzulassungen und Zulassungstreichungen ist der Arzneimittelmarkt in stetigem Wandel, was eine kontinuierliche Nachbesserung der Listen erforderlich machen sollte. Zudem können mehr als 100.000 Medikamente nur unzureichend in praktikablen Screeninglisten dargestellt werden. Zusammenfassend sind die PRISCUS-Liste und die EU(7)PIM-Liste durchaus sinnvolle Entscheidungs- und Orientierungshilfen. Dabei ist die PRISCUS-Liste in Deutschland für den ambulanten und stationären Bereich ein etabliertes Screeningtool für das Arzneimittelmonitoring. Die EU(7)PIM-Liste wird vor

allem im länderübergreifenden Studienkontext genutzt. Beide Listen haben deutliche Schwächen und könnten durch ein Checkup von Arzneimittelinteraktionen und Hilfsstoffen komplettiert werden.

Die vorliegende Arbeit bestätigt unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage, dass Polypharmazie und potentiell inadäquate Medikation in der Altersgruppe der ≥ 65 -Jährigen ein häufiges Phänomen sind. In der Leitlinie „European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium“ der European Society of Anaesthesiology (ESA) (Aldecoa et al., 2017) werden Medikamente mit anticholinergem Wirkprofil und Opioide als Risikofaktoren mit Evidenz für die Entwicklung eines POD genannt. Die PRISCUS-Liste und die EU(7)PIM-Liste schließen diese ein. In der ebenfalls im Rahmen der BioCog Studie durchgeführten Arbeit von Heinrich et al. zeigte sich kein Einfluss der präoperativen Einnahme von Medikamenten mit anticholinergem Wirkprofil auf die Entwicklung eines POD (Heinrich et al., 2021).

Betrachtet man nochmals das Vulnerabilitätskonzept/Schwellenkonzept nach Inouye et al. (Inouye et al., 2014), so entsteht das postoperative Delir multifaktoriell aus dem Zusammenwirken von prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren. Daraus lässt sich für die Datenanalyse ableiten, dass dies eine geeignete Auswahl von möglichen Störgrößen erfordert. Deswegen ist unter anderem zu berücksichtigen, dass die Zahl der Risikofaktoren für die einzelnen chirurgischen Fächer erheblich variiert. In der Metanalyse von Watt et al. (Watt et al., 2018) (41 Studien) zur elektiven Chirurgie werden 22 Risikofaktoren genannt. Für die Wirbelsäulenchirurgie sind es in dem systemischen Review von Wu et al. (X. Wu, Sun, & Tan, 2019) (40 Studien) 15 Risikofaktoren, für die Gefäßchirurgie in der Metaanalyse von Galyfos et al. (Galyfos, Geropapas, Sianou, Sigala, & Filis, 2017) (9 Studien) 33 Risikofaktoren. Hinzu kommt, dass für viele Laborparameter lediglich Daten aus Beobachtungsstudien, experimentellen Studien oder nur als Hypothese vorliegen. In der statistischen Analyse unserer Studiengruppe konnte nur die begrenzte Anzahl von 7 Störgrößen berücksichtigt werden, da sich andernfalls die Anzahl der einzubeziehenden Fälle unter den kritischen Wert (nach Hosmer & Lemeshow (n=190)) verringert hätte. Dabei sind neben Polypharmazie und potentiell inadäquater Medikation gemäß PRISCUS-Liste oder EU(7)PIM-Liste auch die Störgrößen Alter, Bildungsstatus, Ernährungszustand (MNA), Komorbiditäten (CCI)

und die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) als prädisponierende Faktoren in die Regressionsanalyse eingebracht worden. Präzipitierende Faktoren sind die Anästhesiedauer und der Operationsbereich. Die Auswahl orientierte sich an der Leitlinie der European Society of Anaesthesiology (ESA) (Aldecoa et al., 2017). Im Allgemeinen werden Alter, Komorbiditäten, anticholinerge Last, Alkoholkonsum, Operationsbereich, Operationsdauer und postoperativer Schmerz als Risikofaktoren mit entsprechender Evidenz gelistet. Für Menschen im höheren Lebensalter (≥ 65 Jahre) sind zusätzlich kognitiver und funktioneller Status sowie der Ernährungszustand zu berücksichtigen. Allein bei der Betrachtung der prädisponierenden Faktoren ergibt sich ein komplexes Wechselspiel, das die Abschätzung eines Kausalzusammenhangs zwischen diesen und dem Auftreten eines postoperativen Delirs erschwert. Menschen mit chronischen Erkrankungen haben ein höheres Risiko für Polypharmazie und potentiell inadäquate Medikation. Komorbiditäten und die medikamentöse Behandlung derselben beeinträchtigen den Ernährungszustand sowie den funktionellen und kognitiven Status. Mangelernährung bewirkt funktionelle und kognitive Einbußen wie auch kognitive Defizite zu einer Mangelernährung führen können. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Polypharmazie bei Älteren das Risiko für unerwünschte Arzneimittelinteraktionen mit daraus resultierenden Krankenhausaufenthalten und die Mortalität erhöht (Golder, 2017) (Kheshti, Aalipour, & Namazi, 2016). In letzter Konsequenz sind Polypharmazie und PIMs wie auch Ernährungsstatus, Komorbiditäten und die Aktivitäten des täglichen Lebens Surrogatparameter für den Gesundheitszustand der Studienteilnehmer*innen. Sie zeigen alle eine positive Assoziation zum chronologischen Alter. Dies könnte die Gruppenunterschiede in der univariaten Analyse erklären, die sich in der logistischen Regressionsanalyse nicht bestätigen ließen.

7.1 Stärken der Studie

Die vorliegende Untersuchung ist Teil der multizentrischen, prospektiven, klinischen Observationsstudie „Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly (BioCog)“. Das Studiendesign ist exklusiv auf das primäre Endziel „Inzidenz von POD innerhalb von 7 Tagen postoperativ“ zugeschnitten. Die Studienpopulation am CVK mit insgesamt 394 eingeschlossenen Studienteilnehmer*innen hat eine ausreichend hohe Power (Green, 1991). Das

Delirscreening erfolgte anhand DSM-5 Kriterien, mittels Nu-DESC und/oder CAM und/oder CAM-ICU und/oder Chart Review zweimal täglich bis zum siebten postoperativen Tag. Häufig können schwere Krankheitsverläufe (critical illness) und neuropsychiatrische Komplikationen nicht erfasst werden, so dass ergänzend über den Chart Review Beschreibungen für ein postoperatives Delir berücksichtigt wurden (Schieveld, van de Riet, & Strik, 2019). Die Datenerhebungen sind von einem speziell geschulten Studienteam nach standardisierten Verfahrensanweisungen (standard operation procedures, SOPs) ausgeführt worden. Durch die definierten Ausschlusskriterien wurden a priori Studienteilnehmer*innen mit einem MMSE \leq 23 Punkten, psychiatrischen Erkrankungen sowie Hör- und Sehstörungen ausgeschlossen. Damit sind wichtige, durch Studiendaten belegte Confounder, die das Studienergebnis verzerren könnten, eliminiert worden. Nach derzeitiger Studienlage gibt es keine Studie mit prospektivem Design, die potentiell inadäquate Medikation gemäß PRISCUS-Liste und EU(7)PIM-Liste erfasst und auf die Entwicklung von POD überprüft. Für die Untersuchung von Polypharmazie und POD ist diese Studie die größte und einzige, die umfangreiche Daten zu allen chirurgischen Fächern unter Ausschluss von Studienteilnehmer*innen mit MMSE \leq 23 Punkten, Seh- und Hörstörungen sowie psychiatrischen Erkrankungen erhob. Damit hat die vorliegende Untersuchung zusammen mit der weiterführenden Arbeit von Heinrich et al. (Spiess & M., 2020) ein Alleinstellungsmerkmal.

7.2 Schwächen und Limitationen der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurden im Studienkonzept Teilnehmer*innen mit kognitiven Defiziten (MMSE \leq 23 Punkte) ausgeschlossen. Obwohl dies zu einer Minimierung der Verzerrung führt, muss auch bedacht werden, dass besonders Patient*innen mit präoperativer kognitiver Dysfunktion durch die erhöhte zerebrale Vulnerabilität häufig von POD betroffen sind (Aldecoa et al., 2017) (Ristescu, Pintilie, Moscalu, Rusu, & Grigoras, 2021). Bei den hirnorganischen Demenzen liegt die Inzidenz für POD mit 22-89% 4-5mal höher als bei nicht Erkrankten (Fong et al., 2021). Unter Berücksichtigung dieser Faktoren ist die untersuchte Studiengruppe nicht bevölkerungsrepräsentativ. Es ist zu berücksichtigen, dass das POD erheblichen tageszeitlichen Fluktuationen unterliegt, so dass auch bei zweimaliger täglicher Testung Delirsymptome im Tagesverlauf nicht verzeichnet werden können. Mittels Chart Review haben wir versucht, die nicht in den Testungen erfassten PODs

zu detektieren. In Studien werden Entwicklungszeiträume für das POD von 0-1 Tage und 5-30 Tage angegeben (Safavynia, Arora, Pryor, & García, 2018). Damit konnten in unserer Studie PODs nach dem siebten Tag nicht mehr erfasst werden. Da sich die Inzidenz für ein POD mit jedem Tag minimiert, dürfte die Anzahl der nicht erfassten PODs jedoch eher gering sein. Ein weiteres Bias könnte die Testungssituation und das Verhältnis des Untersuchers zum Patient*innen sein (*Interviewer Bias*) (Golder, 2017). Für die Delirtestung wurde das Personal zwar geschult, eine Beeinflussung des Untersuchers auf die Studienteilnehmer*innen während der Testung ist aber sicherlich nicht auszuschließen. In diesem Kontext sollten auch Verhaltensänderungen der Patient*innen durch die Studiensituation bedacht werden (*Hawthorne Effect*) (Golder, 2017). Auf die Schwierigkeiten und Fehlerquellen zur Datenerhebung der vollständigen Medikamentenanamnese wurde in der Diskussion schon eingegangen (*Informationsbias*) (Golder, 2017). Durch Informationsbias verzerrte Daten sind durch die statistische Auswertung nicht mehr korrigierbar. Als *Selektionsbias* oder genauer *Sample Distortion Bias* (Golder, 2017) ist sicherlich das Einzugsgebiet der Charite` Campus Virchow Klinikum aufzufassen. So werden im Gesundheitsreport der hkk deutliche regionale und quartale Unterschiede zur Polypharmazie beschrieben (B., 2017). Damit ist diese Studie nur eingeschränkt repräsentativ für den gesamtdeutschen Raum. Für Universitätsklinken spielt zudem ein *Self Selection Bias* (Golder, 2017) keine unerhebliche Rolle. Hier sind Patient*innen, die häufig und regelmäßig zu Kontrollen kommen, meistens überrepräsentiert.

7.3 Ausblick

Im Rahmen einer multiprofessionellen und interdisziplinären Delirprävention sind pharmakogene Risikofaktoren modifizierbar. Da 86% der Medikamente mit den entsprechenden Tagesdosen von Hausärzten (Moßhammer et al., 2016) verordnet werden, wäre es sinnvoll, den Medikationsprozess im ambulanten Bereich zu optimieren, wie dies teilweise in der „Hausärztlichen Leitlinie Multimedikation“ (Leitlinie, 2021) schon empfohlen wird. Dazu könnte eine gründliche und sorgfältige Medikamentendokumentation einschließlich der OTCs und privat rezeptierter Medikamente über den Hausarzt gehören, eine jährliche Medikationsbewertung (Indikationsprüfung, Einschätzung von individuellem Nutzen und Risiko, Deprescribing), Interaktions- und Hilfsstoffchecks via App wie z.B. WhatsIn My Meds

(vitalfunktion GmbH 2018, Berlin, Deutschland). Zusätzlich sollte die Kommunikation unter den Ärzt*innen mit den Apotheker*innen (z.B. über die elektronische Patientenakte) verbessert werden. Im stationären Setting wären ein Screening auf PIMs und krankenhausinterne Aktionspläne zum Qualitätsmanagement von Medikamentenprozessen möglich. Interaktions-Checks ließen sich über Softwareprogramme wie Lexi-Interact (Lexicomp 1978 Ohio, USA), Micromedex Drug Interactions (IBM 1911 Endicott, New York, USA), iFacts (iFACTS AB 1996 Malmö, Schweden), Medscape (WebMD 1995 New York, USA) und Epocrates (Athenahealth 1998 Kalifornien, USA) einrichten (Kheshti et al., 2016)

Um in künftigen wissenschaftlichen Studien den Einfluss von Polypharmazie und PIMs besser zu verstehen, könnte zusätzlich zu den genannten PIM-Listen eine Analyse von Arzneimittelinteraktionen und Arzneimittelhilfsstoffen sinnvoll sein. Denkbar ist auch eine Studienplanung mit zwei Studienpopulationen, wobei in einer Studiengruppe die Dauermedikation präoperativ in Zusammenarbeit mit den Hausärzt*innen konsequent gemäß der PRISCUS-Liste oder der EU(7)PIM-Liste gescreent und umgestellt würde. Weitere Studien könnten durch Optimierung des Studiendesigns klären, ob Patient*innen von einer Umstellung der Dauermedikation so profitieren, dass sich das Risiko für ein postoperatives Delir verringert. Die Reduktion der POD-Inzidenz erbrächte für die Betroffenen einen Zugewinn an objektiver Lebensqualität mit niedrigeren Komplikations- und Mortalitätsraten bei stationären Aufenthalten und eine geringere Wahrscheinlichkeit für kognitive Dysfunktionen und Demenzerkrankungen. Die Verbesserung der objektiven Gesundheitsfaktoren stärkt die Alltagskompetenz, erhöht das psychologische Wohlbefinden, fördert die soziale Integration und vermittelt ein Gefühl gehobener subjektiver Lebensqualität und Lebenszufriedenheit (Oppikofer, 2016). Sozioökonomisch könnte das Gesundheitssystem finanziell entlastet werden. Nach Weinrebe et al. (Weinrebe, Johannsdottir, Karaman, & Fusgen, 2016) bedürfen Delirpatient*innen eines Mehraufwandes an personeller Betreuung und Sachkosten. Eine längere Krankenhausverweildauer wird auf 1200 Euro Kosten pro stationärem Krankenhausaufenthalt geschätzt (Weinrebe et al., 2016). In den Vereinigten Staaten bewegen sich die Mehrbelastungen für das Gesundheitssystem zwischen 38 und 152 Milliarden Dollar (Leslie, Marcantonio, Zhang, Leo-Summers, & Inouye, 2008). Damit wäre ein erfolgreiches Präventionsmanagement in zweifacher Hinsicht nutzbringend.

7.4 Schlussfolgerung

Diese Untersuchung ist bei Betrachtung der internationalen Studienlage die derzeit einzige, die den Einfluss potentiell inadäquater Medikation gemäß PRISCUS-Liste oder EU(7)PIM-Liste auf das postoperative Delir untersucht. Für Polypharmazie und POD gibt es nur wenige Studien mit größeren Studienpopulationen ($N > 200$) und derzeit keine, die a priori Patient*innen mit $MMSE \leq 23$ Punkten ausschließt. Die Ergebnisse in der deskriptiven Analyse zeigen statistische Gruppenunterschiede für Polypharmazie und potentiell inadäquate Medikation gemäß EU(7)PIM-Liste auf die Entwicklung von POD, wurden jedoch nicht in der logistischen Regressionsanalyse bestätigt. Die Pharmakotherapie ist ein wichtiger etablierter Bestandteil der Behandlung von chronischen Erkrankungen im höheren Lebensalter. Dabei sind Polypharmazie und potentiell inadäquate Medikation die iatrogenen Mitspieler der geriatrischen Syndrome und stehen repräsentativ für den Gesundheitszustand und das biologische Alter älterer Menschen. Aus unangemessener Polypharmazie und/oder potentiell inadäquater Medikation resultieren studienbelegt erhöhte Komplikations- und Mortalitätsraten. Diese könnten durch Optimierung der Dauermedikation sowie Überprüfung von Arzneimittelinteraktionen und Arzneimittelhilfsstoffen erfolgreich reduziert werden. Eine sichere Pharmakotherapie chronischer Erkrankungen im Sinne von Quantum satis gehört zum biologischen, psychischen und soziokulturellen Gefüge des „gelingenden Alterns“ (Ehni, Kadi, Schermer, & Venkatapuram, 2018). Auch in künftigen Studien zum postoperativen Delir sollten Polypharmazie und PIMs prä-, intra- und postoperativ unter Berücksichtigung von Arzneimittelinteraktionen weiter untersucht werden.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Aldecoa, C, Bettelli, G, Bilotta, F, Sanders, RD, Audisio, R, Borzodina, A, Cherubini, A, Jones, C, Kehlet, H, Maclulich, A, Radtke, F, Riese, F, Slooter, AJC, Veyckemans, F, Kramer, S, Neuner, B, Weiss, Spies, C.D. 2017. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 34(4), 192-214. doi: 10.1097/eja.0000000000000594
- Almeida, T. A., Reis, E. A., Pinto, I. V. L., Ceccato, M., Silveira, M. R., Lima, M. G., & Reis, A. M. M. (2019). Factors associated with the use of potentially inappropriate medications by older adults in primary health care: An analysis comparing AGS Beers, EU(7)-PIM List, and Brazilian Consensus PIM criteria. *Res Social Adm Pharm*, 15(4), 370-377. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.06.002
- Amann, U., Schmedt, N., & Garbe, E. (2012). Prescribing of potentially inappropriate medications for the elderly: an analysis based on the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*, 109(5), 69-75. doi: 10.3238/arztebl.2012.0069
- Awad, A., & Hanna, O. (2019). Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: A cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. *PLoS One*, 14(6), e0218174. doi: 10.1371/journal.pone.0218174
- B., B. (2017). *Polypharmazie*. hkk Gesundheitsreport. Bremen.
- Bandini, M., Marchioni, M., Preisser, F., Nazzani, S., Tian, Z., Graefen, M., Montorsi, F., Saad, F., Shariat, S. F., Schips, L., Briganti, A., Karakiewicz, P. I. (2019). Comprehensive analysis of in-hospital delirium after major surgical oncology procedures. *Can Urol Assoc J*. doi: 10.5489/cuaj.6030
- Barrenberg, E., Knopf, H., & Garbe, E. (2018). Over-The-Counter (OTC) Drug Consumption among Adults Living in Germany: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011 (DEGS1). *Pharmacy (Basel)*, 6(2). doi: 10.3390/pharmacy6020052
- Berian, J. R., Zhou, L., Russell, M. M., Honor, M. A., Cohen, M. E., Finlayson, E., Clifford Y Ko, Rosenthal, R. A., Robinson, T. N. (2017). Postoperative Delirium as a Target for Surgical Quality Improvement. *Ann Surg*. doi: 10.1097/sla.0000000000002436
- Bickel, H., Gradinger, R., Kochs, E., & Forstl, H. (2008). High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 26(1), 26-31. doi: 10.1159/000140804
- Bobrova, V., Heinamaki, J., Honkanen, O., Desselle, S., Airaksinen, M., & Volmer, D. (2018). Older adults using multi-dose dispensing exposed to risks of potentially inappropriate medications. *Res Social Adm Pharm*. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.11.007
- Bruce, A. J., Ritchie, C. W., Blizard, R., Lai, R., & Raven, P. (2007). The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr*, 19(2), 197-214. doi: 10.1017/s104161020600425x
- Bundes, G. d., DESTATA, & RKI. (2016). Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10-4-Steller Retrieved Zugriff 27.03.2018, 15:23 Uhr, from RKI
- Chanques, G., Ely, E. W., Garnier, O., Perrigault, F., Eloi, A., Carr, J., Rowan C. M., Prades, A., Audrey de Jong, Moritz-Gasser, S., Molinari, N., Jaber, S. (2018). The 2014 updated version of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit compared to the 5th version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and other current methods used by intensivists. *Ann Intensive Care*, 8(1), 33. doi: 10.1186/s13613-018-0377-7
- Chyou, T. Y., & Nishtala, P. S. (2021). Identifying frequent drug combinations associated with delirium in older adults: Application of association rules method to a case-time-control design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 30(10), 1402-1410. doi: 10.1002/pds.5292
- Cortese, G. P., & Burger, C. (2017). Neuroinflammatory challenges compromise neuronal function in the aging brain: Postoperative cognitive delirium and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 322(Pt B), 269-279. doi: 10.1016/j.bbr.2016.08.027

- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., Nash, K. J. E., Elhamoui, H., Milligan, R., Patel, A. S., Tsivos, D. V., Wing, T., Phillips, E., Kellman, S.M., Shackleton, H. L., Singleton, G. F., Neale, B. E., Wattom, M. E., Cullum, S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2
- Dasgupta, M., & Dumbrell, A. C. (2006). Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*, 54(10), 1578-1589. doi: 10.1111/j.1532-5415.2006.00893.x
- Davis, D. H., Muniz Terrera, G., Keage, H., Rahkonen, T., Oinas, M., Matthews, F. E., Cunningham, C., Polvikoski, T., Sulkava, R., MacLulich, A. M. J., Brayne, C. (2012). Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*, 135(Pt 9), 2809-2816. doi: 10.1093/brain/aws190
- De, J., & Wand, A. P. (2015). Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients. *Gerontologist*, 55(6), 1079-1099. doi: 10.1093/geront/gnv100
- de Jong, L., van Rijckevorsel, V., Raats, J. W., Klem, T., Kuijper, T. M., & Roukema, G. R. (2019). Delirium after hip hemiarthroplasty for proximal femoral fractures in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Clin Interv Aging*, 14, 427-435. doi: 10.2147/cia.S189760
- Die Apotheke; Zahlen, Daten Fakten. (2019) (pp. 80).
- The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. (2014). *BMC Med*, 12, 141. doi: 10.1186/s12916-014-0141-2
- Dudley, N., Lee, S. J., Stijacic-Cenzar, I., & Ritchie, C. S. (2018). Prevalence of Multimorbidity Among Older Adults with Advanced illness Visits to U.S. Subspecialty Clinics. *J Pain Symptom Manage*. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.03.012
- Ehni, H. J., Kadi, S., Schermer, M., & Venkatapuram, S. (2018). Toward a global geriatrics - gerontology and the theory of the good human life. *Bioethics*, 32(4), 261-268. doi: 10.1111/bioe.12445
- Elsamadicy, A. A., Adogwa, O., Lydon, E., Sergesketter, A., Kaakati, R., Mehta, A. I., Vasquez, R. A., Cheng, J., Bagley, C. A., Karikari, I. O. (2017). Depression as an independent predictor of postoperative delirium in spine deformity patients undergoing elective spine surgery. *J Neurosurg Spine*, 27(2), 209-214. doi: 10.3171/2017.4.Spine161012
- Faktenblatt Polymedikation. (2019). Retrieved 19.07.2020: 18:00 Uhr, 2020
- Fialová, D., Brkić, J., Laffon, B., Reissigová, J., Grešáková, S., Dogan, S., Doro, P., Tasić, L., Marinković, V., Valdíglesias, V., Costa, S., Kostřiba, J. (2019). Applicability of EU(7)-PIM criteria in cross-national studies in European countries. *Ther Adv Drug Saf*, 10, 2042098619854014. doi: 10.1177/2042098619854014
- Fong, T. G., Vasunilashorn, S. M., Gou, Y., Libermann, T. A., Dillon, S., Schmitt, E., Arnold, S. E., Kivisäkk, P., Carlyle, B., Oh, E. S., Vlassakov, K., Kunze, L., Hshieh, T., Jones, R. N., Marcantonio, E. R., Inouye, S. K. (2021). Association of CSF Alzheimer's disease biomarkers with postoperative delirium in older adults. *Alzheimers Dement (N Y)*, 7(1), e12125. doi: 10.1002/trc2.12125
- Galyfos, G. C., Geropapas, G. E., Sianou, A., Sigala, F., & Filis, K. (2017). Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing vascular surgery. *J Vasc Surg*, 66(3), 937-946. doi: 10.1016/j.jvs.2017.03.439
- Gao, R., Yang, Z. Z., Li, M., Shi, Z. C., & Fu, Q. (2008). Probable risk factors for postoperative delirium in patients undergoing spinal surgery. *Eur Spine J*, 17(11), 1531-1537. doi: 10.1007/s00586-008-0771-1
- Gaudreau, J. D., Gagnon, P., Harel, F., Tremblay, A., & Roy, M. A. (2005). Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage*, 29(4), 368-375. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.07.009

- Golder, W. A. (2017). [Systematic errors in clinical studies : A comprehensive survey]. *Z Rheumatol*, 76(1), 71-82. doi: 10.1007/s00393-016-0253-5
- Green, S. B. (1991). How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis. *Multivariate Behav Res*, 26(3), 499-510. doi: 10.1207/s15327906mbr2603_7
- Grina, D., & Briedis, V. (2017). The use of potentially inappropriate medications among the Lithuanian elderly according to Beers and EU(7)-PIM list - a nationwide cross-sectional study on reimbursement claims data. *J Clin Pharm Ther*, 42(2), 195-200. doi: 10.1111/jcpt.12494
- Hamann, J., Bickel, H., Schwaibold, H., Hartung, R., & Förstl, H. (2005). Postoperative acute confusional state in typical urologic population: incidence, risk factors, and strategies for prevention. *Urology*, 65(3), 449-453. doi: 10.1016/j.urology.2004.10.004
- Hamilton, H. J., Gallagher, P. F., & O'Mahony, D. (2009). Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr*, 9, 5. doi: 10.1186/1471-2318-9-5
- Hanlon, J. T., & Schmadler, K. E. (2013). The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging*, 30(11), 893-900. doi: 10.1007/s40266-013-0118-4
- Harasani, K., Xhafaj, D., & Qipo, O. (2020). Prevalence and types of potentially inappropriate prescriptions among older and middle-aged community-dwelling Albanian patients. *Int J Risk Saf Med*, 31(1), 5-13. doi: 10.3233/jrs-195052
- Hebert, C. (2018). Evidence-Based Practice in Perianesthesia Nursing: Application of the American Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Postoperative Delirium in Older Adults. *J Perianesth Nurs*, 33(3), 253-264. doi: 10.1016/j.jopan.2016.02.011
- Heinrich, M., Müller, A., Cvijan, A., Mörgeli, R., Kruppa, J., Winterer, G., Slooter, A. J. C., Spies, C. D. (2021). Preoperative Comparison of Three Anticholinergic Drug Scales in Older Adult Patients and Development of Postoperative Delirium: A Prospective Observational Study. *Drugs Aging*, 38(4), 347-354. doi: 10.1007/s40266-021-00839-5
- Hewer, W., Thomas, C., & Drach, L. M. (2016). *Delir beim alten Menschen* (Vol. 1). Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH.
- Hohn, N., Langer, S., Kalder, J., Jacobs, M. J., Marx, G., & Eisert, A. (2014). Optimizing the pharmacotherapy of vascular surgery patients by medication reconciliation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 55(2 Suppl 1), 175-181.
- Holt, S., Schmiedl, S., & Thurmann, P. A. (2010). Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*, 107(31-32), 543-551. doi: 10.3238/arztebl.2010.0543
- Hughes, C. G., Bonczyk, C. S., Culley, D. J., Fleisher, L. A., Leung, J. M., McDonagh, D. L., Gan, T. J., McEvoy, M. D., Miller, T. E. (2020). American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesth Analg*, 130(6), 1572-1590. doi: 10.1213/ane.00000000000004641
- Hwang, H., Lee, K.-M., Son, K.-L., Jung, D., Kim, W.-H., Lee, J.-Y., Kong, S.-H., Suh, Y.-S., Lee, H.-J., Yang, H.-K., Hahm, B.-J. (2018). Incidence and risk factors of subsyndromal delirium after curative resection of gastric cancer. *BMC Cancer*, 18(1), 765. doi: 10.1186/s12885-018-4681-2
- Iamaroon, A., Wongviriyawong, T., Sura-Arunsumrit, P., Wiwatnodom, N., Rewuri, N., & Chaiwat, O. (2020). Incidence of and risk factors for postoperative delirium in older adult patients undergoing noncardiac surgery: a prospective study. *BMC Geriatr*, 20(1), 40. doi: 10.1186/s12877-020-1449-8
- Inouye, S. K. (1998). Delirium in hospitalized older patients: recognition and risk factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 11(3), 118-125; discussion 157-118. doi: 10.1177/089198879801100302
- Inouye, S. K. (2006). Delirium in older persons. *N Engl J Med*, 354(11), 1157-1165. doi: 10.1056/NEJMra052321
- Inouye, S. K., Westendorp, R. G., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *Lancet*, 383(9920), 911-922. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60688-1

- Izzo, A. A., & Ernst, E. (2001). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*, 61(15), 2163-2175. doi: 10.2165/00003495-200161150-00002
- Jeong, Y. M., Lee, E., Kim, K. I., Chung, J. E., In Park, H., Lee, B. K., & Gwak, H. S. (2016). Association of pre-operative medication use with post-operative delirium in surgical oncology patients receiving comprehensive geriatric assessment. *BMC Geriatr*, 16, 134. doi: 10.1186/s12877-016-0311-5
- Johansen, J. S., Halvorsen, K. H., Svendsen, K., Havnes, K., & Garcia, B. H. (2020). The impact of hospitalisation to geriatric wards on the use of medications and potentially inappropriate medications - a health register study. *BMC Geriatr*, 20(1), 190. doi: 10.1186/s12877-020-01585-w
- Jones, D., Matalanis, G., Martensson, J., Robbins, R., Shaw, M., Seevanayagam, S., Cowie, D., Bellomo, R. (2018). Predictors and Outcomes of Cardiac Surgery-Associated Delirium. A Single Centre Retrospective Cohort Study. *Heart Lung Circ*. doi: 10.1016/j.hlc.2018.01.007
- Juliebø, V., Bjørø, K., Krogseth, M., Skovlund, E., Ranhoff, A. H., & Wyller, T. B. (2009). Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 57(8), 1354-1361. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02377.x
- Kaiser, M. J., Bauer, J. M., Ramsch, C., Uter, W., Guigoz, Y., Cederholm, T., Thomas, D. R., Anthony, P., Charlton, K. E., Maggio, M., Tsai, A. C., Grathwohl, D., Vellas, B., Sieber, C. C. (2009). Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*, 13(9), 782-788. doi: 10.1007/s12603-009-0214-7
- Kassie, G. M., Nguyen, T. A., Kalisch Ellett, L. M., Pratt, N. L., & Roughead, E. E. (2017). Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr*, 17(1), 298. doi: 10.1186/s12877-017-0695-x
- Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., & Jaffe, M. W. (1963). STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *Jama*, 185, 914-919. doi: 10.1001/jama.1963.03060120024016
- Kawaguchi, Y., Kanamori, M., Ishihara, H., Abe, Y., Nobukiyo, M., Sigeta, T., Hori, T., Kimura, T. (2006). Postoperative delirium in spine surgery. *Spine J*, 6(2), 164-169. doi: 10.1016/j.spinee.2005.06.010
- KB, S. (2019). *Stockley's Drug Interactions* (C. L. Preston Ed. 12 ed.). London: Pharmaceutical Press.
- Kheshti, R., Aalipour, M., & Namazi, S. (2016). A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*, 5(4), 257-263. doi: 10.4103/2279-042x.192461
- Kotfis, K., Szylińska, A., Listewnik, M., Strzelbicka, M., Brykczyński, M., Rotter, I., & Żukowski, M. (2018). Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥65 years) and very elderly (≥80 years) patients. *Clin Interv Aging*, 13, 1061-1070. doi: 10.2147/cia.S166909
- Kratz, T., & Diefenbacher, A. (2019). Psychopharmacological Treatment in Older People: Avoiding Drug Interactions and Polypharmacy. *Dtsch Arztebl Int*, 116(29-30), 508-518. doi: 10.3238/arztebl.2019.0508
- Lampert, T., Schmidtke, C., Borgmann, L. S., Poethko-Müller, C., & Kuntz, B. (2018). GEDA 2014/2015-EHIS: Subjektive Gesundheit bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal Health of Monitoring*, 2/2018, 66-67. doi: 10.17886/RKI-GBE-2018-068
- Leitlinie, A. S. (2021). Hausärztliche Leitlinie Multimedikation. 155.
- Leotsakos, I., Katafigiotis, I., Gofrit, O. N., Duvdevani, M., & Mitropoulos, D. (2019). Postoperative Delirium after Urological Surgery: A Literature Review. *Curr Urol*, 13(3), 133-140. doi: 10.1159/000499280
- Leslie, D. L., Marcantonio, E. R., Zhang, Y., Leo-Summers, L., & Inouye, S. K. (2008). One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*, 168(1), 27-32. doi: 10.1001/archinternmed.2007.4

- Liang, C. K., Chu, C. L., Chou, M. Y., Lin, Y. T., Lu, T., Hsu, C. J., & Chen, L. K. (2014). Interrelationship of postoperative delirium and cognitive impairment and their impact on the functional status in older patients undergoing orthopaedic surgery: a prospective cohort study. *PLoS One*, *9*(11), e110339. doi: 10.1371/journal.pone.0110339
- Lin, Y., Chen, J., & Wang, Z. (2012). Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg*, *27*(4), 481-492. doi: 10.1111/j.1540-8191.2012.01472.x
- Lopez, M. G., Pandharipande, P., Morse, J., Shotwell, M. S., Milne, G. L., Pretorius, M., Shaw, A. D., Roberts, L. J., Billings, F. T. t. (2017). Intraoperative cerebral oxygenation, oxidative injury, and delirium following cardiac surgery. *Free Radic Biol Med*, *103*, 192-198. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.039
- Maldonado, J. R. (2013). Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*, *21*(12), 1190-1222. doi: 10.1016/j.jagp.2013.09.005
- Marcantonio, E. R. (2017). Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med*, *377*(15), 1456-1466. doi: 10.1056/NEJMcp1605501
- Marcantonio, E. R., Goldman, L., Orav, E. J., Cook, E. F., & Lee, T. H. (1998). The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*, *105*(5), 380-384. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00292-7
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*, *17*(1), 230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
- Mazzola, P., Ward, L., Zazzetta, S., Brogini, V., Anzuini, A., Valcarcel, B., Brathwaite, J. S., Pasinetti, G. M., Bellelli, G., Annoni, G. (2017). Association Between Preoperative Malnutrition and Postoperative Delirium After Hip Fracture Surgery in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, *65*(6), 1222-1228. doi: 10.1111/jgs.14764
- Mintzer, J., & Burns, A. (2000). Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*, *93*(9), 457-462. doi: 10.1177/014107680009300903
- Mohamed, M. R., Ramsdale, E., Loh, K. P., Arastu, A., Xu, H., Obrecht, S., Castillo, D., Sharma, M., Holmes, H. M., Nightingale, G., Juba, K. M., Mohile, S. G. (2020). Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist*, *25*(1), e94-e108. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0406
- Monteiro, C., Canário, C., Ribeiro, M., Duarte, A. P., & Alves, G. (2020). Medication Evaluation in Portuguese Elderly Patients According to Beers, STOPP/START Criteria and EU(7)-PIM List - An Exploratory Study. *Patient Prefer Adherence*, *14*, 795-802. doi: 10.2147/ppa.S247013
- Moskowitz, E. E., Overbey, D. M., Jones, T. S., Jones, E. L., Arcomano, T. R., Moore, J. T., & Robinson, T. N. (2017). Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality. *Am J Surg*, *214*(6), 1036-1038. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.034
- Moßhammer, D., Haumann, H., Mörike, K., & Joos, S. (2016). Polypharmacy-an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Dtsch Arztebl Int*, *113*(38), 627-633. doi: 10.3238/arztebl.2016.0627
- Mucalo, I., Hadziabdic, M. O., Brajkovic, A., Lukic, S., Maric, P., Marinovic, I., & Bacic-Vrca, V. (2017). Potentially inappropriate medicines in elderly hospitalised patients according to the EU(7)-PIM list, STOPP version 2 criteria and comprehensive protocol. *Eur J Clin Pharmacol*, *73*(8), 991-999. doi: 10.1007/s00228-017-2246-y
- Muhlack, D. C., Hoppe, L. K., Stock, C., Haefeli, W. E., Brenner, H., & Schottker, B. (2018). The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*, *74*(12), 1633-1644. doi: 10.1007/s00228-018-2534-1
- Nazemi, A. K., Gowd, A. K., Carmouche, J. J., Kates, S. L., Albert, T. J., & Behrend, C. J. (2017). Prevention and Management of Postoperative Delirium in Elderly Patients Following Elective Spinal Surgery. *Clin Spine Surg*, *30*(3), 112-119. doi: 10.1097/bsd.0000000000000467

- Novaes, P. H., da Cruz, D. T., Lucchetti, A. L. G., Leite, I. C. G., & Lucchetti, G. (2017). Comparison of four criteria for potentially inappropriate medications in Brazilian community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 17(10), 1628-1635. doi: 10.1111/ggi.12944
- Ogawa, M., Izawa, K. P., Satomi-Kobayashi, S., Kitamura, A., Tsuboi, Y., Komaki, K., Ono, R., Sakai, Y., Tanaka, H., Okita, Y. (2018). Preoperative exercise capacity is associated with the prevalence of postoperative delirium in elective cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res*, 30(1), 27-34. doi: 10.1007/s40520-017-0736-5
- Oh, E. S., Li, M., Fafowora, T. M., Inouye, S. K., Chen, C. H., Rosman, L. M., Lyketsos, C. G., Sieber, F. E., Puhan, M. A. (2015). Preoperative risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*, 30(9), 900-910. doi: 10.1002/gps.4233
- Oliveira, F. R., Oliveira, V. H., Oliveira Í, M., Lima, J. W., Calderaro, D., Gualandro, D. M., & Caramelli, B. (2018). Hypertension, mitral valve disease, atrial fibrillation and low education level predict delirium and worst outcome after cardiac surgery in older adults. *BMC Anesthesiol*, 18(1), 15. doi: 10.1186/s12871-018-0481-0
- Olofsson, B., Persson, M., Bellelli, G., Morandi, A., Gustafson, Y., & Stenvall, M. (2018). Development of dementia in patients with femoral neck fracture who experience postoperative delirium-A three-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 33(4), 623-632. doi: 10.1002/gps.4832
- Oppikofer, S. M., E. (2016). Quality of life in very old age – theoretical models, measures and empirical findings. *Beltz Juventa. Pflege & Gesellschaft*, 21, 101-113.
- Ozrazgat-Baslanti, T., Blanc, P., Thottakkara, P., Ruppert, M., Rashidi, P., Momcilovic, P., Hobson, C., Efron, P. A., Moore, F. A., Bihorac, A. (2016). Preoperative assessment of the risk for multiple complications after surgery. *Surgery*, 160(2), 463-472. doi: 10.1016/j.surg.2016.04.013
- Patel, T., Slonim, K., & Lee, L. (2017). Use of potentially inappropriate medications among ambulatory home-dwelling elderly patients with dementia: A review of the literature. *Can Pharm J (Ott)*, 150(3), 169-183. doi: 10.1177/1715163517701770
- Pedros, C., Formiga, F., Corbella, X., & Arnau, J. M. (2016). Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*, 72(2), 219-226. doi: 10.1007/s00228-015-1974-0
- Pohl-Dernick, K., Meier, F., Maas, R., Schoffski, O., & Emmert, M. (2016). Potentially inappropriate medication in the elderly in Germany: an economic appraisal of the PRISCUS list. *BMC Health Serv Res*, 16, 109. doi: 10.1186/s12913-016-1366-x
- Price, C. C., Garvan, C., Hizel, L. P., Lopez, M. G., & Billings, F. T. t. (2017). Delayed Recall and Working Memory MMSE Domains Predict Delirium following Cardiac Surgery. *J Alzheimers Dis*, 59(3), 1027-1035. doi: 10.3233/jad-170380
- PubMed. (2020a, 07.10.2020, 19:50 Uhr). Stichwort " postoperative delirium, EU(7)PIM list. from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=postoperative+delirium%2C+EU%287%29PIM+list>
- PubMed. (2020b, 07.10.2020, 19:55 Uhr). Stichwort "EU(7)PIM list. from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=EU%287%29PIM+list>
- PubMed. (2020c, 03.10.2020, 15:03 Uhr). Stichwort "postoperative delirium, polypharmacy" from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Postoperative+delirium%2C+polypharmacy>
- Pubmed. (2020d, 07.10.2020, 19:40). Stichwort "postoperative delirium, priscus list". from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=postoperative+delirium%2C+priscus+list>
- PubMed. (2020e, 07.10.2020, 19:45 Uhr). Stichwort "priscus list". from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=priscus+list>
- Raats, J. W., Steunenbergh, S. L., de Lange, D. C., & van der Laan, L. (2016). Risk factors of post-operative delirium after elective vascular surgery in the elderly: A systematic review. *Int J Surg*, 35, 1-6. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.09.001
- Rankin, A., Cadogan, C. A., Patterson, S. M., Kerse, N., Cardwell, C. R., Bradley, M. C., Ryan, C., Hughes, C. (2018). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), Cd008165. doi: 10.1002/14651858.CD008165.pub4

- Reker, D., Blum, S. M., Steiger, C., Anger, K. E., Sommer, J. M., Fanikos, J., & Traverso, G. (2019). "Inactive" ingredients in oral medications. *Sci Transl Med*, *11*(483). doi: 10.1126/scitranslmed.aau6753
- Renom-Guiteras, A., Meyer, G., & Thurmann, P. A. (2015). The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*, *71*(7), 861-875. doi: 10.1007/s00228-015-1860-9
- Rieckert, A., Trampisch, U. S., Klaaßen-Mielke, R., Drewelow, E., Esmail, A., Johansson, T., Keller, S., Kunnamo, I., Löffler, C., Mäkinen, J., Piccoliori, G., Vögele, A., Sönnichsen, A. (2018). Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC Fam Pract*, *19*(1), 113. doi: 10.1186/s12875-018-0795-5
- Ringaitienė, D., Gineitytė, D., Vicka, V., Žvirblis, T., Šipylaitė, J., Irnius, A., Ivaškevičius, J., Kačergius, T. (2015). Impact of malnutrition on postoperative delirium development after on pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg*, *10*, 74. doi: 10.1186/s13019-015-0278-x
- Ristescu, A. I., Pintilie, G., Moscalu, M., Rusu, D., & Grigoras, I. (2021). Preoperative Cognitive Impairment and the Prevalence of Postoperative Delirium in Elderly Cancer Patients-A Prospective Observational Study. *Diagnostics (Basel)*, *11*(2). doi: 10.3390/diagnostics11020275
- Robinson, T. N., Raeburn, C. D., Tran, Z. V., Brenner, L. A., & Moss, M. (2011). Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg*, *146*(3), 295-300. doi: 10.1001/archsurg.2011.14
- Rodrigues, M. C., & Oliveira, C. (2016). Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*, *24*, e2800. doi: 10.1590/1518-8345.1316.2800
- Rubenstein, L. Z., Harker, J. O., Salvà, A., Guigoz, Y., & Vellas, B. (2001). Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *56*(6), M366-372. doi: 10.1093/gerona/56.6.m366
- S. Baum, & Hempel, G. (2011). *Geriatrische Pharmazie* (Govi-Verlag Ed.). Eschborn.
- Safavynia, S. A., Arora, S., Pryor, K. O., & García, P. S. (2018). An update on postoperative delirium: Clinical features, neuropathogenesis, and perioperative management. *Curr Anesthesiol Rep*, *8*(3), 252-262.
- Saljuqi, A. T., Hanna, K., Asmar, S., Tang, A., Zeeshan, M., Gries, L., Ditillo, M., Kulvatunyou, N., Castanon, L., Joseph, B. (2020). Prospective Evaluation of Delirium in Geriatric Patients Undergoing Emergency General Surgery. *J Am Coll Surg*. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.01.029
- Sasajima, Y., Sasajima, T., Uchida, H., Kawai, S., Haga, M., Akasaka, N., Kusakabe, M., Inaba, M., Goh, K., Yamamoto, H. (2000). Postoperative delirium in patients with chronic lower limb ischaemia: what are the specific markers? *Eur J Vasc Endovasc Surg*, *20*(2), 132-137. doi: 10.1053/ejvs.2000.1130
- Schieveld, J. N. M., van de Riet, E., & Strik, J. (2019). Between being healthy and becoming comatose: the neuropsychiatric landscape of critical illness with a focus on delirium, DSM-5 and ICD-11. *BMC Psychiatry*, *19*(1), 222. doi: 10.1186/s12888-019-2201-9
- Scholz, A. F., Oldroyd, C., McCarthy, K., Quinn, T. J., & Hewitt, J. (2016). Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *Br J Surg*, *103*(2), e21-28. doi: 10.1002/bjs.10062
- Sepulveda, E., Franco, J. G., Trzepacz, P. T., Gaviria, A. M., Meagher, D. J., Palma, J., Viñuelas, E., Grau, I., Vilella, E., de Pablo, J. (2016). Delirium diagnosis defined by cluster analysis of symptoms versus diagnosis by DSM and ICD criteria: diagnostic accuracy study. *BMC Psychiatry*, *16*, 167. doi: 10.1186/s12888-016-0878-6
- Shah, S., Weed, H. G., He, X., Agrawal, A., Ozer, E., & Schuller, D. E. (2012). Alcohol-related predictors of delirium after major head and neck cancer surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *138*(3), 266-271. doi: 10.1001/archoto.2011.1456

- Shenkin, S. D., Fox, C., Godfrey, M., Siddiqi, N., Goodacre, S., Young, J., anand, A., Gray, A., Hanley, J., MacRaid, A., Steven, J., Black, P. L., Tiegues, Z., Boyd, J., Stephen, J., Weir, C. J., MacLulich, A. M. J. (2019). Delirium detection in older acute medical inpatients: a multicentre prospective comparative diagnostic test accuracy study of the 4AT and the confusion assessment method. *BMC Med*, *17*(1), 138. doi: 10.1186/s12916-019-1367-9
- Siddiqi, N., House, A. O., & Holmes, J. D. (2006). Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*, *35*(4), 350-364. doi: 10.1093/ageing/af1005
- Siebert, S., Elkeles, B., Hempel, G., Kruse, J., & Smollich, M. (2013). [The PRISCUS list in clinical routine. Practicability and comparison to international PIM lists]. *Z Gerontol Geriatr*, *46*(1), 35-47. doi: 10.1007/s00391-012-0324-4
- Sonnerstam, E., Sjolander, M., & Gustafsson, M. (2017). An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol*, *73*(6), 735-742. doi: 10.1007/s00228-017-2218-2
- Sousa, G., Pinho, C., Santos, A., & Abelha, F. J. (2017). Postoperative delirium in patients with history of alcohol abuse. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, *64*(4), 214-222. doi: 10.1016/j.redar.2016.07.009
- Spieß, C., & M., H. (2020). Association between preoperative polypharmacy, potentially inappropriate medications (defined by PRISCUS and PIM lists), development of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Journal Clinical Pharmacology & Therapeutics*.
- Sprung, J., Roberts, R. O., Weingarten, T. N., Nunes Cavalcante, A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Hanson, A. C., Schroeder, D. R., Warner, D. O. (2017). Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth*, *119*(2), 316-323. doi: 10.1093/bja/aex130
- Thürmann, P. A. S., Gisbert W. (2014). Arzneimittelversorgung älterer Menschen. *Versorgungsreport 2013/2014*, 185-208.
- Toepfer, S., Bolbrinker, J., König, M., Steinhagen-Thiessen, E., Kreutz, R., & Demuth, I. (2019). Potentially inappropriate medication in older participants of the Berlin Aging Study II (BASE-II) - Sex differences and associations with morbidity and medication use. *PLoS One*, *14*(12), e0226511. doi: 10.1371/journal.pone.0226511
- van Dellen, E., van der Kooij, A. W., Numan, T., Koek, H. L., Klijn, F. A., Buijsrogge, M. P., Stam, C. J., Slooter, A. J. (2014). Decreased functional connectivity and disturbed directionality of information flow in the electroencephalography of intensive care unit patients with delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology*, *121*(2), 328-335. doi: 10.1097/aln.0000000000000329
- Wallerstedt, S. M., Belfrage, B., & Fastbom, J. (2015). Association between drug-specific indicators of prescribing quality and quality of drug treatment: a validation study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, *24*(9), 906-914. doi: 10.1002/pds.3827
- Wamil, N., Mattsson, S., & Gustafsson, M. (2019). Assessment of potentially inappropriate medications using the EU (7)-PIM list and the Swedish quality indicators. *Int J Clin Pharm*, *41*(4), 903-912. doi: 10.1007/s11096-019-00847-x
- Wang, J., Li, Z., Yu, Y., Li, B., Shao, G., & Wang, Q. (2015). Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery. *Asia Pac Psychiatry*, *7*(4), 375-382. doi: 10.1111/appy.12193
- Watt, J., Tricco, A. C., Talbot-Hamon, C., Pham, B., Rios, P., Grudniewicz, A., Wong, C., Sinclair, D., Straus, S. E. (2018). Identifying Older Adults at Risk of Delirium Following Elective Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*, *33*(4), 500-509. doi: 10.1007/s11606-017-4204-x
- Wauters, M., Elseviers, M., Azermai, M., & Vander Stichele, R. (2016). Availability and actual use in the Belgian market of potentially inappropriate medications (PIMs) from the EU(7)-PIM list. *Eur J Clin Pharmacol*, *72*(2), 243-245. doi: 10.1007/s00228-015-1947-3

- Weinrebe, W., Johannsdottir, E., Karaman, M., & Fusgen, I. (2016). What does delirium cost? An economic evaluation of hyperactive delirium. *Z Gerontol Geriatr*, 49(1), 52-58. doi: 10.1007/s00391-015-0871-6
- Wu, X., Sun, W., & Tan, M. (2019). Incidence and Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients Undergoing Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2019, 2139834. doi: 10.1155/2019/2139834
- Wu, Y., Shi, Z., Wang, M., Zhu, Y., Li, C., Li, G., Marcantonio, E. R., Xie, Z., Shen, Y. (2015). Different MMSE Score Is Associated with Postoperative Delirium in Young-Old and Old-Old Adults. *PLoS One*, 10(10), e0139879. doi: 10.1371/journal.pone.0139879
- Yang, L., Sun, D. F., Han, J., Liu, R., Wang, L. J., & Zhang, Z. Z. (2016). Effects of Intraoperative Hemodynamics on Incidence of Postoperative Delirium in Elderly Patients: A Retrospective Study. *Med Sci Monit*, 22, 1093-1100.
- Yang, Y., Zhao, X., Dong, T., Yang, Z., Zhang, Q., & Zhang, Y. (2017). Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*, 29(2), 115-126. doi: 10.1007/s40520-016-0541-6
- Yarnall, A. J., Sayer, A. A., Clegg, A., Rockwood, K., Parker, S., & Hindle, J. V. (2017). New horizons in multimorbidity in older adults. *Age Ageing*, 46(6), 882-888. doi: 10.1093/ageing/afx150
- Zhu, C., Wang, B., Yin, J., Xue, Q., Gao, S., Xing, L., Wnag, H., Liu, W., Liu, X. (2019). Risk factors for postoperative delirium after spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. doi: 10.1007/s40520-019-01319-y

EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Anja Nottbrock, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*„Polypharmazie und potentiell inadäquate Medikation als Risikofaktoren für die Entwicklung des postoperativen Delirs bei älteren Patient*innen“*

“Polypharmacy and potentially inadequate medication as risk factors for the development of postoperative delirium in elderly patients”

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.“

23.10.2022

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Anja Nottbrock hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

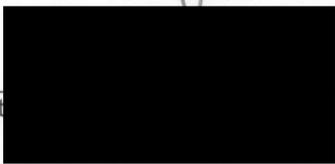
Maria Heinrich, Anja Nottbrock, Friedrich Borchers, Rudolf Mörgeli, Jochen Kruppa, Georg Winterer, Arjen J.C. Slooter, Claudia Spies and the BioCog Consortium
Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction
Clin Transl Sci. 2021 September; 14(5):1830-1840
doi: 10.1111/cts.13031. Epub 2021 May 2

Beitrag im Einzelnen: Konzeption der Fragestellung, Literaturrecherche, Manuskripterstellung, Plausibilisierung und Dokumentation der Medikationsdatenbank



UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Charité
Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Telefon: +49(0)30 450 - 551 002
Telefax: +49(0)30 450 - 531 911
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
Telefon: +49(0)30 450 - 551 002
Telefax: +49(0)30 450 - 551 909

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in



Unt

LEBENS LAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

Maria Heinrich, Anja Nottbrock, Friedrich Borchers, Rudolf Mörgeli, Jochen Kruppa, Georg Winterer, Arjen J.C. Slooter, Claudia Spies and the BioCog Consortium
"Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction"

Clin Transl Sci. 2021 September; 14(5):1830-1840

doi: 10.1111/cts.13031.Epub 2021 May 2

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meiner Studiendoktorin und Zweitbetreuerin Frau Dr. med. Heinrich, deren engagierte Begleitung erheblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen hat. Unter ihrer persönlichen Betreuung erfuhr ich geduldige Unterstützung bei der Formulierung, wissenschaftlichen Ausarbeitung und Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.

Des Weiteren danke ich Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Überlassung des vorliegenden Promotionsthemas und für ihre wertvollen Anregungen. Auch Herrn Prof. Dr. Jochen Kruppa und seinem Team vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie gebührt mein Dank für die statistische Beratung.

Für die schnellen und hilfreichen Korrekturen bin ich Frau Dr. rer. medic. Kathrin Scholtz von ganzem Herzen dankbar.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine Kollegin Frau Dr. med. Irene Mergele, die mich bei manchem Mittagsessen mit wertvollen Tipps versorgte.

Voller Dankbarkeit gedenke ich meiner Mutter, ohne deren Zuversicht und tatkräftige Unterstützung ich weder Medizinstudium noch Doktorarbeit vollendet hätte.



Name, Vorname: Nottbrock, Anja
Emailadresse: anja.nottbrock@charite.de
Matrikelnummer: 215371
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Claudia Spies
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Anästhesiologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Anja Nottbrock* 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: 22.09.2019
- Termin 2: 24.07.2020

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

- Besprechung des allgemeinen Aufbaus aus univariater Analyse und multipler Regression
- Unterschied zwischen prädiktivem Modell und kausalem Modell. Empfehlung das prädiktive Modell zu entfernen.
- Hilfe und Empfehlungen zur Auswahl der Tabellen und den notwendigen statistischen Parametern

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.

Datum: 24.07.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Jochen Kruppa



CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie
Dr. Jochen Kruppa
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Besucheranschrift: Rahel-Hirsch-Weg 5

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel