

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

DISSERTATION

**Effekt von Dexmedetomidin auf die postoperative
Delirinzidenz gemessen mit der Intensive Care Delirium
Screening Checklist bei Hochrisiko-Patienten**

**Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Delirium
Incidence measured with the Intensive Care Delirium
Screening Checklist in high-risk Patients**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Muhammad Shakeel Zafar Rajput Khokhar

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	3
II.	Abbildungsverzeichnis	5
III.	Tabellenverzeichnis	6
IV.	Abstrakt (deutsch)	7
V.	Abstract (english)	8
1	Einleitung	9
1.1	Delir	9
1.2	Postoperatives Delir (POD)	9
1.3	Risikofaktoren	10
1.3.1	Prädisponierende Risikofaktoren	10
1.3.2	Präzipitierende Faktoren.....	11
1.4	Diagnostik.....	12
1.4.1	Confusion Assesment Method (CAM).....	13
1.4.2	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)..	14
1.4.3	Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)	15
1.5	Therapie und Prophylaxe	17
1.5.1	Medikamentöse Delirtherapie	17
1.5.2	Medikamentöse Delirprophylaxe.....	18
1.5.3	Dexmedetomidin	19
1.6	Fragestellung.....	21
2	Methodik	22
2.1	Studiendesign	22
2.2	Studienpopulation	22
2.3	Fallzahlberechnung	23
2.4	Rekrutierung	24
2.5	Einwilligung und Randomisierung	24
2.6	Intervention.....	24
2.6.1	Prüfpräparate	24
2.6.2	Anästhesieführung.....	25
2.6.3	Weitergabe der Medikation nach Extubation	25
2.6.4	Weitergabe der Medikation ohne Extubation	25
2.7	Ziel der klinischen Prüfung	25
2.8	Primärer Endpunkt der sekundären Analyse.....	25
2.9	Verlaufsuntersuchungen.....	27
2.10	Statistische Verfahren	27
3	Ergebnisse	29
3.1	Charakteristika der Studienpopulation.....	30

3.2	Postoperative Delirinzidenz mittels ICDSC der viszeralchirurgischen Studienpopulation	33
3.3	Postoperative Delirinzidenz mittels ICDSC der viszeralchirurgischen Gruppe Verum- vs. Placebogruppe	34
3.4	Risikoreduktion des postoperativen Delirs durch Dexmedetomidin bei viszeralchirurgischen Patienten	35
4	Diskussion	36
4.1	Vergleich kardiochirurgischer Patienten mit viszeralchirurgischen Patienten	39
4.2	Delir - Screening mit ICDSC	40
4.3	Limitationen	40
5	Zusammenfassung	42
6	Literaturverzeichnis	43
7	Eidesstaatliche Versicherung	53
8	Lebenslauf	54
9	Danksagung.....	55
10	Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin.....	56

I. Abkürzungsverzeichnis

ABW	Adjusted body weight
ACHE	Acetylcholinesterase
AE	Adverse Event
AMG	Arzneimittelgesetz
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASA	American Society of Anesthesiology
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
β-HCG	Beta-humanes Choriongonadotropin
BE	Base Excess
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-mass-index
BPS	Behavioural Pain Scale
BPS-NI	Behavioural Pain Scale-not Intubated
CABG	Coronary artery bypass graft
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assesment Method for the Intensive Care Unit
CANTAB®	CAMBRIDGE NEUROPSYCHOLOGICAL TEST AUTOMATED BATTERY
CCM	Charité - Campus Mitte
CDC	Center of Disease Control
CI	Cardiac Index
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CVK	Charité Campus Virchow Klinikum
CRF	Case Report Form
d	Day
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalografie
EF	Ejektionsfraktion
EMG	Elektromyografie
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1993) (Europäische Zulassungsbehörde)
EQ-5D	EuroQol-Gruppe
Eth.-Ko.	Ethikkommission
FAS	Faces-Anxiety-Score
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
FiO ₂	Inhalierte Sauerstofffraktion
FPS-R	Faces Pain Scale Revised
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Hz	Hertz (Einheit)
IBW	Ideal bodyweight
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit
INR	International Normalized Ratio
IPS	Intensivpflegestation

ITT	Intention to treat
kg/KG	Kilogramm/Körpergewicht
KI	Kontraindikation
LaGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MELD	Model of End Stage Liver Disease
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMSE	Mini Mental State Examination
NREM	Non-Rapid-Eye-Movement
NRS	Numeric Rating Scale
NuDESC	Nursing Delirium Rating Scale
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
paCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PACU	Post Anesthesia Care Unit
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PMR	Photo Motor Reflex
POD	Postoperatives Delir
POD-	Postoperative Day
POCD	Postoperative cognitive dysfunction
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RCT	Randomized controlled trial
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SAE	Severe Adverse Event
SAPS	Simplified Acute Physiology Score-II
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOP	Standard Operating Procedure
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SSD	Subsyndromales Delirs
SSI	Surgical Site Infection
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
V	Visite
VAS	Visuelle Analog-Skala
VF	Visite Follow-Up
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentralvenöser Druck
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

II. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: CONSORT Flow-Diagramm der Neuprodex Studie.....	29
Abbildung 2: Delirinzidenz mittels ICDSC bei viszeralchirurgischen Probanden	33
Abbildung 3: Delirinzidenz mittels ICDSC zwischen der Verum- und Placebogruppe bei viszeralchirurgischen Probanden	34
Abbildung 4: Risikoreduktion des postoperativen Delirs bei viszeralchirurgischen Probanden.....	35

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Confusion Assessment Method (CAM) nach Inouye et al. (Inouye et al., 1990)	13
Tabelle 2: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) nach Ely et al. (Ely, Margolin, et al., 2001; Inouye et al., 1990).....	14
Tabelle 3: Intensive Care Delirium Screening Checklist nach Bergeron et al., in richtlinienkonformer deutscher Übersetzung und Validierung nach Radtke et al.(Radtke et al., 2009)	16
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Neuprodex-Studie (Register, 2013).....	22
Tabelle 5: Primäre und sekundäre Endpunkte sowie Visitenplanung.....	26
Tabelle 6: Charakteristika der visceralchirurgischen Gruppe der Studienpopulation	31
Tabelle 7: Delirinzidenz mittels ICDSC bei viszeralchirurgischen Probanden	33
Tabelle 8: Delirinzidenz mittels ICDSC zwischen der Verum- und Placebogruppe bei viszeralchirurgischen Probanden.....	34
Tabelle 9: Reduktion der Delirinzidenz bei viszeralchirurgischen Probanden	35

IV. Abstrakt (deutsch)

Das postoperative Delir (POD) zeigt eine hohe Inzidenz und ist mit einer hohen Mortalität, Morbidität sowie einem längeren Krankenhausaufenthalt und damit einhergehend volkswirtschaftlichen Nachteilen verbunden.

Die Risikofaktoren sind vielfältig und zum Teil gut untersucht. Der Einsatz von Dexmedetomidin zur Reduktion des intraoperativen Stresses sowie Einsparung von Narkotika ist aktueller Forschungsgegenstand der postoperativen Delirprophylaxe.

Bisher untersuchte keine dieser Studien den Effekt von Dexmedetomidin bei Probanden mit großen viszeralchirurgischen Eingriffen, gemessen mit Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). Die Vorteile der ICDSC im Vergleich zur etablierten Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) ist die Messung der Delirschwere und damit auch die Erfassung von subsyndromalem Delir. Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser Arbeit den Effekt von peri- und postoperativer intravenöser Gabe von dem Verum (Dexmedetomidin) oder dem Placebo (isotone Kochsalzlösung) auf die POD Inzidenz gemessen mit der ICDSC bei viszeralchirurgischen Hochrisikopatienten zu untersuchen.

Im Rahmen einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Arzneimittelstudie wurden Probanden in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Campus Virchow - Klinikum und am Campus Charité Mitte der Universitätsmedizin Charité rekrutiert. Insgesamt konnten 63 Probanden in die Studie eingeschlossen werden, wovon 3 Probanden die randomisierte Intervention nicht erhielten. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die statistische Auswertung der postoperativen Delirinzenz und der Delirschwere von $n = 46$ viszeralchirurgischen Probanden. Diese sekundären Endpunkte wurden mittels der ICDSC erhoben. Die potenzielle delirprotektive Wirkung von Dexmedetomidin zwischen viszeralchirurgischen und kardiochirurgischen Probanden konnte aufgrund der kleinen Stichprobe der kardiochirurgischen Gruppe nicht untersucht werden. Daher wurde auf eine Analyse der kardiochirurgischen Probanden mit $n=14$ verzichtet.

Ohne signifikante Unterschiede in den Baseline - Charakteristika waren die Populationen in der Verum- und Placebogruppe gut miteinander vergleichbar.

Es konnte dabei primär keine signifikante Reduktion ($p = 0,223$) der postoperativen Delirinzenz bis zum Ende des Aufenthalts auf der Intensivstation, gemessen mit der ICDSC, in der Gruppe der viszeralchirurgischen Probanden gezeigt werden. Mit einer absoluten Risikoreduktion von 12,1% und einer relativen Risikoreduktion von 73% profitierte diese Gruppe jedoch im Vergleich zur Placebogruppe durch das Medikament. Auch hinsichtlich der 3-Monats-Mortalität profitierte die DexmedetomidinGruppe in dem beobachteten Zeitraum, allerdings ohne statistische Signifikanz. Eine Verkürzung der Verweildauer konnte jedoch durch den Einsatz des Medikaments nicht erzielt werden.

V. Abstract (english)

Postoperative delirium (POD) shows a high incidence and is associated with high mortality, morbidity, as well as prolonged hospital stay and associated negative economic disadvantages.

The risk factors are multiple, and some are well studied. The use of dexmedetomidine, to reduce intraoperative stress as well as saving narcotics, is subject of current research in postoperative delirium prophylaxis.

However, none of these studies examined the effect of dexmedetomidine in patients undergoing major visceral surgery as measured by Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). The advantages of ICDSC compared to the established Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) is the measurement of delirium severity and therefore the detection of subsyndromal delirium. The aim of this work was to investigate the effect of peri- and postoperative intravenous administration of the verum (dexmedetomidine) or the placebo (isotonic saline) on POD incidence measured with the ICDSC in high-risk visceral surgery patients.

In a double-blind randomized placebo-controlled trial, patients were recruited in the Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine at Campus Virchow – Klinikum and Campus Charité Mitte of the Charité Universitätsmedizin-Berlin. A total of 63 patients were included in the study, 3 of whom did not receive the randomised intervention. In the present study, statistical analysis of postoperative delirium incidence and delirium severity was performed in $n = 46$ visceral surgery subjects. These secondary endpoints were assessed using the ICDSC. The potential delirium-protective effect of dexmedetomidine between visceral surgery and cardiac surgery patients could not be investigated due to the small sample size of the cardiac surgery group. Therefore, no analysis of the cardiac surgery patients with $n=14$ was performed.

With no significant differences in baseline characteristics, the populations in the verum and placebo groups were well comparable.

Primarily, no significant reduction ($p = 0.223$) of the postoperative delirium incidence until the end of the stay in the ICU, measured with the ICDSC, could be shown in the group of visceral surgery patients. However, with an absolute risk reduction of 12.1% and a relative risk reduction of 73%, this group benefited from the drug compared to the placebo group. The dexmedetomidine group also benefited in terms of 3-month mortality during the observed period, although without statistical significance. However, a reduction in length of stay could not be achieved by the drug.

1 Einleitung

1.1 Delir

Das Delir ist nach International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (ICD-10) als ein ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom gekennzeichnet. Es wird durch das Hauptsymptom der Bewusstseinsstörung definiert und gleichzeitigem Bestehen zweier anderer Störungen wie der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, der Psychomotorik, des Schlaf-wach Rhythmus, der Emotionalität, oder des Gedächtnisses. Dabei ist nicht das Delir selbst als eine Krankheit zu sehen, sondern als eine Symptomkonstellation, die auf eine andere Störung hinweist.(Liu et al., 2019; World Health Organization, 2019) Hierzu gehören Elektrolytstörungen, Infektionen, Stress oder Schmerzen.(Intensivmedizin, 2015)

Abhängig vom organischen Korrelat unterscheidet man verschiedene Unterformen des Delirs. Dazu gehören unter anderem:

- Delir ohne Demenz
- Delir bei Demenz
- Sonstige Formen des Delirs (postoperatives Delir und das Delir mit gemischter Ätiologie)
- Nicht näher bezeichnete Form des Delirs

Die Delirinzidenz ist abhängig von der Studienpopulation und wird in der Literatur zwischen 30-80% angegeben.(Andresen et al., 2014; Barr et al., 2013; Mehta et al., 2015; Zhang et al., 2015)

Die Entität des postoperativen Delirs (POD) ist durch eine klinisch manifeste zerebrale Störung gekennzeichnet, die mit akuter Symptomatik und gehäuft nach chirurgischen Eingriffen auftritt und potenziell lebensgefährlich sein kann. Betroffene Patienten zeigen sich klinisch u.a. mit reduzierter kognitiver Leistung, Wahrnehmungsstörungen, Halluzinationen als auch mit verändertem Schlaf-Wach-Rhythmus.(Guenther & Radtke, 2011)

Unabhängig von der Form und der klinischen Ausprägung des Delirs ist die Konsequenz für die Betroffenen recht ähnlich. Die zerebrale Dysfunktion hat für die Patienten erhebliche negative Auswirkungen, wie eine erhöhte Mortalität und ein schlechtes Behandlungsergebnis nach chirurgischen Eingriffen. (Veiga et al., 2012) Für den Patienten ist ein Delir mit einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden und mit entsprechenden Komplikationen, wie nosokomialen Infektionen und längerer Beatmungsdauer, assoziiert.(Ely, Gautam, et al., 2001; Lin et al., 2008)

Für den Patienten reichen die Folgen des Delirs über die Krankenhausentlassung hinaus: Die kognitiven Einschränkungen können bis zu sechs Monate nach einem Krankenhausaufenthalt persistieren. Betroffene Patienten haben ein dreifach erhöhtes Risiko in den nächsten sechs Monaten zu versterben.(Ely et al., 2004; Lin et al., 2008; Veiga et al., 2012)

1.2 Postoperatives Delir (POD)

Die Inzidenz- sowie Prävalenzzahlen für das POD sind über eine große Spannweite verteilt und sind unter anderem abhängig von dem jeweiligen chirurgischen Eingriff. Die höchste Inzidenz des postoperativen Delirs ist nach kardiochirurgischen Operationen dokumentiert. Bei coronary artery bypass graft (CABG) Operationen liegt die

postoperative Delirinzidenz bei bis zu 50%. Diese Zahl wurde von Rudolph et al. in einer prospektiven Studie mit 80 Patienten nach CABG Operationen festgestellt.(Rudolph et al., 2006) Diese hohe Inzidenzrate bei kardiochirurgischen Patienten konnte durch Saczynski et al. bestätigt werden. Die Studie an 225 Patienten mit einem Alter von über 60 zeigte ein postoperatives Delir bei 46% der Patienten.(Saczynski et al., 2012)

Vergleichsweise dazu sind die Inzidenzraten in der Viszeralchirurgie geringer. Bei 24-25% der Patienten über 65 Jahren zeigt sich nach abdominalchirurgischen Eingriffen ein postoperatives Delir.(Brouquet et al., 2010; Morimoto et al., 2009; Olin et al., 2005) Eine prospektive Kohortenstudie an 156 chirurgischen Patienten dokumentierte eine postoperative Delirinzidenz von 40% bei Patienten, die postoperativ auf der ICU gelegen haben und über 60 Jahre alt waren.(Luetz et al., 2010)

1.3 Risikofaktoren

Die Ursachen für ein postoperatives Delir können vielfältig sein. Das Risiko an einem postoperativen Delir zu erkranken ist individuell unterschiedlich. Dabei gibt es prädisponierende Risikofaktoren die nicht modifizierbar sind, wie z.B. das Alter oder schon vorbestehende kognitive Defizite.(Guenther & Radtke, 2011) Wiederum andere Faktoren, wie prä- und perioperatives Management, die Wahl des Hypnotikums oder des Opioids während der Allgemeinanästhesie, lassen sich gut modifizieren. Diese Faktoren können als präzipitierende Faktoren bezeichnet werden.(Juliebø et al., 2012)

1.3.1 Prädisponierende Risikofaktoren

Hohes Alter ist ein eigenständiger Risikofaktor für das postoperative Delir sowie für weitere Entitäten, wie die postoperative cognitive dysfunction (POCD). Ein erhöhtes Alter ist aber in den meisten Studien nicht einheitlich definiert. Die Studienpopulationen bestehen hierbei ab einem Alter von über 60 Jahren.(Guenther & Radtke, 2011; Juliebø et al., 2012; Veiga et al., 2012) Moller et al. untersuchten das Risikofaktor Alter unabhängig von der chirurgischen Fachrichtung bei einer Kohorte von 1218 Patienten mit nicht kardiochirurgischen Operationen. Dabei wurden nur Studienteilnehmer mit einem Mindestalter von 60 Jahren eingeschlossen. Eine Woche nach der Intervention zeigten 25,8% der Patienten eine POCD, welche sogar bei 9,9% der Patienten über drei Wochen danach bestand.(Moller et al., 1998) Diese Ergebnisse zeigen auch weitere Studien: In einer Kohorte von 91 Patienten mit Hüftfrakturen deren Alter über 60 war, konnte ein hohes Alter als ein Risikofaktor für das postoperative Delir identifiziert werden.(Williams et al., 1979)

Darüber hinaus stellen vorbestehende kognitive Defizite einen Risikofaktor für das postoperative Delir dar, was in einem Review von Dyer et al. untersucht wurde.(Dyer et al., 1995) Bei einem schlechten körperlichen Zustand, gemessen mit der American Society of Anestheologists Status (ASA) von 3-4 oder einem "Timed Up and Go-Test" von > 20 Sekunden handelt es sich ebenfalls um einen Risikofaktor für das postoperative Delir.(Brouquet et al., 2010)

Weitere Risikofaktoren für das postoperative Delir wurden unter anderem in einer prospektiven Studie von Ouimet et al. bei 820 Patienten untersucht. Für den Studieneinschluss mussten Patienten länger als 24 Stunden auf der Intermediate Care Unit gelegen haben. Die Ergebnisse zeigten, dass ein vorbestehender Hypertonus sowie Alkoholismus und auch ein schlechter körperlicher Zustand (gemessen mit APACHE II Score) Risikofaktoren für ein POD darstellen.(Ouimet et al., 2007)

Die zahlreichen prädisponierenden Faktoren sind allerdings selten allein untersucht worden. In den meisten klinischen Studien sind Populationen analysiert worden, die mehrere dieser Risikofaktoren aufweisen. Grunderkrankungen, wie Herzinsuffizienz, pulmonale Erkrankungen, vorbestehende Demenz und Multimorbidität, sowie männliches Geschlecht sind demnach als zusätzliche Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem postoperativen Delir anzusehen.(Brouquet et al., 2010; Edelstein et al., 2004; Martin et al., 2010; Ouimet et al., 2007; Veiga et al., 2012)

1.3.2 Präzipitierende Faktoren

Zu den präzipitierenden Faktoren zählen solche, die sich modifizieren lassen und in einem engen Zusammenhang zur Delirinzidenz stehen. Patienten nach chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie haben ein hohes Risiko für ein postoperatives Delir. Edelstein et al. untersuchten 921 Patienten über 65 Jahren auf Risikofaktoren für das postoperative Delir, Auswirkungen auf die Mortalität und die Länge des Krankenhausaufenthalts. Die Patienten wurden nach Hüftfrakturen operativ versorgt, 5,1% der Patienten zeigten dabei ein postoperatives Delir.(Edelstein et al., 2004)

Neben den Operationen mit Allgemeinanästhesie sind Notfalloperationen als eigener Risikofaktor für ein postoperatives Delir bekannt. In einer prospektiven Kohortenstudie wurden über einen Zeitraum von zehn Monaten insgesamt 775 Patienten nach chirurgischen Eingriffen beobachtet. Neben den bereits erwähnten Faktoren konnten hier Notfalloperationen als eigenständiger Risikofaktor für das postoperative Delir identifiziert werden.(Veiga et al., 2012)

Eigenständige Risikofaktoren allein zu identifizieren ist schwierig, da die Patienten einerseits häufig mehrere prädisponierende Risikofaktoren aufweisen (Alter, Komorbiditäten usw.) und andererseits mehreren präzipitierenden Risikofaktoren ausgesetzt sind. Die Kofaktoren, wie präoperatives Fasten, tiefe Sedierung und die Wahl der Medikamente während und vor der Anästhesie, spielen hier ebenfalls eine große Rolle.(Guenther & Radtke, 2011; Veiga et al., 2012)

Auch die Wahl des Opioids während der Anästhesie scheint von Bedeutung zu sein. Radtke et al. untersuchten an 752 Patienten die postoperative Delirinzidenz nach intraoperativer Gabe von Fentanyl oder Remifentanyl während der Allgemeinanästhesie. Die Patienten wurden dazu in zwei gleiche Gruppen hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, des körperlichen Zustands und des chirurgischen Eingriffs stratifiziert und im Aufwachraum beobachtet. Dabei konnte gezeigt werden, dass Fentanyl gegenüber Remifentanyl im Aufwachraum (12,2 % versus 7,7%) und am ersten postoperativen Tag mit (5,8% versus 1,9%) die postoperative Delirrate erhöht.(Radtke, Franck, Lorenz, et al., 2010)

Im Rahmen der Allgemeinanästhesie ist die Wahl des Hypnotikums von Wichtigkeit für das postoperative Delir. Royse et al. untersuchten hierzu in einer RCT mit 180 Patienten bei CABG Operationen den Zusammenhang von Propofol auf das frühe POCD. Im Vergleich zu Desfluran stellte die Gabe von Propofol ein signifikant höheres Risiko für das POCD dar. (Royse et al., 2011) Die eben zitierte Studie konnte einen weiteren Risikofaktor erkennen. Neben den schon bekannten Einflüssen resultierte eine intraoperative Applikation von Fresh-Frozen-Plasma (FFP) in einer erhöhten Inzidenzrate des postoperativen Delirs.

Zu den weiteren präzipitierenden Faktoren werden Infektionen, Traumata, Schlaganfälle und Dehydratationen gezählt. Diese Risikofaktoren sind in bisherigen Studien selten allein untersucht worden, jedoch bei vielen Patienten mit anderen Risikofaktoren vergesellschaftet für eine erhöhte Delirinzidenz verantwortlich.(Juliebø

et al., 2012) Das Delir kann dabei auch ein Erstsymptom der Sepsis sein.(Ely, Gautam, et al., 2001; Lin et al., 2008; Martin et al., 2010)

Das Delir kann sich klinisch unterschiedlich manifestieren. Es kann in drei Subtypen eingeteilt werden. Bekannt sind dabei (Lütz et al., 2010):

- das hyperaktive Delir mit einer Erhöhung der Psychomotorik,
- das hypoaktive Delir mit Verlangsamung der Psychomotorik sowie eine
- Mischform

Zudem kann sich der Grad der geistigen Einschränkung bei postoperativem Delir unterschiedlich darstellen. Ob diese Entitäten sich gegenseitig verstärken und auseinander hervorgehen, ist derzeit nicht erklärt. Es werden drei Einteilungen vorgenommen:(Lütz et al., 2010)

- POCD
- postoperatives Delirium
- subsyndromale Delir
- Emergence Delirium

1.4 Diagnostik

Die Diagnose des Delirs erfolgt primär klinisch. Sie kann entweder mit dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) von der American Psychiatric Society oder der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) von der Weltgesundheitsorganisation gestellt werden. Das DSM liegt aktuell in der fünften Version (DSM-V) vor und detektiert ein Delir wenn folgende Merkmale zutreffen (Vahia, 2013) (Meagher et al., 2014):

- Störung der Aufmerksamkeit (die Fähigkeit die Aufmerksamkeit zu fokussieren, zu lenken oder aufrechtzuerhalten ist vermindert)
- Manifestation der Störung innerhalb von Stunden und Tagen (die Störung der Aufmerksamkeit verglichen mit der Baseline kann im Tagesverlauf schwanken)
- Verschlechterung der kognitiven Leistungen (logisches Denken, Kurzzeitgedächtnis, Desorientierung zum Raum, zur Zeit, zur Person, zur Situation und Störungen der auditorischen oder visuellen Wahrnehmung)
- Die oberen Symptome lassen sich nicht durch eine andere Grunderkrankung erklären
- Klinische, laborchemische Parameter weisen auf eine Störung hin, deren direkte Folgen auf die oberen Symptome zurückzuführen sind, wie Intoxikationen, Substanzentzug oder andere Erkrankung

Alternativ steht die ICD zur Verfügung. Hierfür müssen folgende Punkte zutreffen (Sepulveda et al., 2016):

- Störung des Schlaf- Wachrhythmus
- Störung des Affekts
- Störung der Psychomotorik

Die Sensitivität und die Spezifität der einzelnen Scores variieren. Je nachdem welcher Score für die Diagnosestellung verwendet wird ist die Delirprävalenz unterschiedlich.

Das DSM-V, DSM-IV und die Vorgänger DSM-III und DSM III-R zeigten im Vergleich zur ICD verschiedene Ergebnisse an (Adamis et al., 2018; Sepulveda et al., 2016):

In einer zweijährigen Studie an geriatrischen Patienten zeigte das DSM-IV bei 24,9% der Patienten ein Delir an, die ICD-10 bei nur 10,1%. Unabhängig von diesen Zahlen war jedoch die Mortalität und die Krankenhausverweildauer bei allen Patienten signifikant höher als bei Patienten ohne Delir. (Laurila et al., 2004) Diese Scores können auf der Normalstation bei wachen Patienten angewendet werden. Bei sedierten oder beatmeten Patienten stehen andere Assessmentinstrumente im Vordergrund. Diese sind an die entsprechenden Bedingungen besonders angepasst.

Hochrisikopatienten auf der Intensive Care Unit (ICU) mit Beatmung können sogar Prävalenzraten bis zu 80% aufweisen. Diese Daten wurden bei 111 Patienten, die mechanisch beatmet waren und auf der ICU lagen, mit entsprechenden Assessment-Scores erhoben. (Ely, Inouye, et al., 2001)

Darüber hinaus gibt es weitere standardisierte Scores, die zu Forschungszwecken genutzt werden und teilweise im klinischen Alltag zur Delirdiagnostik fest etabliert sind. Die S2e Leitlinie empfiehlt ein regelmäßiges Screening der Patienten mit einem entsprechenden Delirscore. (Lütz et al., 2010)

1.4.1 Confusion Assessment Method (CAM)

Die Confusion Assessment Method (CAM) ist eine Checkliste zur Delirdiagnostik auf Normalstation, welche von Inouye et al. entwickelt wurde, um bei Patienten ein Delir schnell zu erkennen, ohne dabei in einer psychiatrischen Fachrichtung tätig zu sein. Es ist ein standardisiertes und evidenzbasiertes Tool, das sich in im klinischen Alltag und in der Forschung bewährt hat. Die CAM wurde in einer Studie 1990 validiert, in der sie an zwei Standorten mit 56 geriatrischen Patienten im Alter von 65 bis 98 Jahren getestet wurde. Die Patienten waren durch die zwei Standorte Yale Universität und University of Chicago in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe befanden sich zehn Patienten mit Delir und 20 Patienten ohne Delir, in der zweiten Gruppe 16 Patienten mit Delir und zehn ohne Delir. Die Sensitivität der CAM lag zwischen 94-100%, die Spezifität zwischen 90-95%. (Inouye et al., 1990)

Die CAM ist an das damalige Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R) angelehnt und besteht aus vier Merkmalen. Sie ist positiv, wenn die ersten beiden Merkmale vorhanden sind und zusätzlich das dritte oder das vierte Merkmal vorliegen (siehe Tabelle 1). (Donna McCabe, 2019; Inouye et al., 1990)

Tabelle 1: Confusion Assessment Method (CAM) nach Inouye et al. (Inouye et al., 1990)

1. Akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf		
A) Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert?	ja	<input type="checkbox"/>
B) Zeigten sich wechselnde mentale Zustände, innerhalb der letzten 24 Stunden (Veränderung RASS oder GCS)	nein	<input type="checkbox"/>
2. Unaufmerksamkeit (positiv bei > 2 falschen Antworten von 10)		
A) War es dem Patienten möglich dem Gespräch zu folgen und seine Aufmerksamkeit zu fokussieren?	ja	<input type="checkbox"/>
B) Falls unaufmerksam: fluktuierte die Symptomatik in ihrer Schwere (kam es zu einer Zu- oder Abnahme der Unaufmerksamkeit)?	nein	<input type="checkbox"/>
3. Unorganisiertes Denken (positiv bei > 2 Fehlern von 5)		

A) War der Gedankengang des Patienten desorganisiert, zusammenhangslos oder durch Gedankensprünge geprägt?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Veränderte Bewusstseinslage		
A) Liegt eine veränderte Bewusstseinslage vor (wenn der Patient nicht wach und aufmerksam ist)?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

1.4.2 Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)

Die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit ist ein Assesmentscore, welcher besonders an die Patienten auf der Intensivstation zur Detektion des Delirs angepasst wurde. Die CAM-ICU kann auch bei beatmeten Patienten eingesetzt werden, da für die Beurteilung des Merkmals „veränderten Bewusstseins“ validierte Scores wie RASS und GCS verwendet werden. Die CAM-ICU stützt sich auf die CAM, welche von Inouye et al. entwickelt wurde und zeigt hinsichtlich der Sensivität und Spezifität eines Delirs ähnlich Ergebnisse wie die CAM. (Ely, Margolin, et al., 2001)

Das Delir ist detektiert, wenn, das erste und das zweite Merkmal zusammen mit dem dritten oder vierten Merkmal mit ja beantwortet werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) nach Ely et al. (Ely, Margolin, et al., 2001; Inouye et al., 1990)

1. Akuter Beginn oder fluktuierender Verlauf		
A) Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert? ODER B) Zeigten sich wechselnde mentale Zustände innerhalb der letzten 24 Stunden (Veränderung RASS oder GCS)	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Unaufmerksamkeit (positiv bei > 2 falschen Antworten von 10)		
A) Vorlesen der Buchstabenreihe „ANANASBAUM“ der Patient soll bei „A“ die Hand drücken. ODER B) Zeigen von 5 Bildern (je 3 Sekunden.), dann zeigen von diesen 5 und 5 anderen; der Patient soll die ersten Bilder wiedererkennen	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Unorganisiertes Denken (positiv bei > 2 Fehlern von 5)		
A) <ul style="list-style-type: none"> • Schwimmt ein Stein auf dem Wasser? • Schwimmen Fische im See? • Wiegt 1 Kilogramm mehr als 2 Kilogramm? • Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen? UND B) „Halten Sie X Finger hoch... Nun dasselbe mit der anderen Hand.“ (Zahl zeigen, nicht wiederholen. Beides zusammen gibt 1 Pkt.)	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Veränderte Bewusstseinslage		
Positiv wenn RASS ≠ 0 oder GCS < 15	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

1.4.3 Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)

Die ICDSC Checkliste nach Bergeron et al. eignet sich zur Delir-Screening der Patienten auf der Intensivstation. Mit dieser kann nicht nur das Delir detektiert, sondern auch der Schweregrad in ein subsyndromales Delir oder Delir eingeteilt werden. Sie zeigte eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich eines Delirs. Die acht Punkte umfassende Checkliste kann durch geschultes Pflegepersonal durchgeführt werden und bietet eine hohe Sensitivität. Für den deutschsprachigen Raum wurde sie nach Richtlinien konformer Übersetzung durch Radtke et al. validiert (siehe Tabelle 3). (Tomasi et al., 2012)

Im direkten Vergleich zur CAM-ICU konnte die ICDSC eine hohe Sensitivität zeigen. Tomasi et al. konnten bei 383 Patienten auf der Intensivstation durch die Messung mit der ICDSC bei 34,6% gegenüber der CAM ICU 26,5% ein Delir feststellen. (Tomasi et al., 2012)

Auch Li et al. kam mit ihrer Studie zu derselben Schlussfolgerung, dass die ICDSC gegenüber der CAM-ICU mehr Deliriumfälle diagnostiziert. (Li et al., 2023)

Tabelle 3: Intensive Care Delirium Screening Checklist nach Bergeron et al., in richtlinienkonformer deutscher Übersetzung und Validierung nach Radtke et al.(Radtke et al., 2009)

1. Veränderte Bewusstseinslage	
<p>A) Keine Reaktion oder</p> <p>B) die Notwendigkeit einer starken Stimulation, um irgendeine Reaktion zu erhalten, bedeutet, dass eine schwere Veränderung der Bewusstseinslage vorliegt, welche eine Bewertung unmöglich macht. Befindet sich der Patient die meiste Zeit der Untersuchungsperiode im Koma (A) oder im Stupor (B), so wird ein Strich eingetragen (-), und für diese Untersuchungsperiode wird keine weitere Bewertung vorgenommen.</p> <p>C) Ist der Patient schläfrig oder reagiert nur bei milder bis mittelstarke Stimulation, wird dies als veränderte Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet.</p> <p>D) Wache oder leicht erweckbare Patienten werden als normal betrachtet und mit keinem Punkt bewertet.</p> <p>C) E) Übererregbarkeit wird als eine nicht normale Bewusstseinslage mit 1 Punkt bewertet.</p>	0-1
2. Unaufmerksamkeit	
Schwierigkeiten einem Gespräch oder Anweisungen zu folgen. Durch äußere Reize leicht ablenkbar, Schwierigkeit sich auf verschiedene Dinge zu konzentrieren. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	0-1
3. Desorientierung	
Ein offensichtlicher Fehler, der entweder Zeit, Ort oder Person betrifft, wird mit 1 Punkt bewertet.	0-1
4. Halluzination, Wahnvorstellung oder Psychose	
Eindeutige klinische Manifestation von Halluzination oder Verhalten, welches wahrscheinlich auf einer Halluzination (z.B. der Versuch, einen nichtexistierenden Gegenstand zu fangen) oder Wahnvorstellung beruht. Verknennung der Wirklichkeit. Tritt eines dieser Symptome auf, bekommt der Patient 1 Punkt.	0-1
5. Psychomotorische Erregung oder Retardierung	
Hyperaktivität, welche die Verabreichung eines zusätzlichen Sedativums oder die Verwendung von Fixiermitteln erfordert, um den Patienten vor sich selbst oder anderen zu Schützen (z.B. Entfernen eines Venenkatheters, Schlagen des Personals). Hypoaktivität oder klinisch erkennbare psychomotorische Verlangsamung. Tritt eines dieser Symptome, bekommt der Patient 1 Punkt.	0-1
6. Unangemessene Sprechweise, Sprache oder Gemütszustand	
Unangemessene, unorganisierte oder unzusammenhängende Sprechweise. Im Verhältnis zu bestimmten Geschehnissen und Situationen unangemessene Gefühlsregung. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	0-1
7. Störung des Schlaf-Wachrhythmus	
Weniger als 4h Schlaf oder häufiges Aufwachen in der Nacht (das beinhaltet nicht das Erwachen, verursacht durch medizinisches Personal oder durch laute Umgebung). Die meiste Zeit des Tages schlafend. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	0-1
8. Wechselnde Symptomatik	
Fluktuation des Auftretens eines der Merkmale oder Symptome über 24h (z.B. von einer Schicht zu einer anderen) wird mit 1 Punkt bewertet.	0-1
Punkte gesamt:	
0 Pkt. = kein Delir, 1-3 Pkt. = V.a. subsyndromales Delir, ≥ 4 Pkt. = Delir	

1.5 Therapie und Prophylaxe

Die Therapie des Delirs ist sehr komplex. Sie stützt sich auf verschiedene Säulen und es wird zwischen einer pharmakologischen und einer nicht pharmakologischen Intervention unterschieden. Große Bedeutung kommt dabei dem frühen Erkennen und der schnellen Therapieeinleitung des Delirs zuteil.(Maschke, 2019)

Nicht pharmakologische Therapieansätze können Orientierungshilfen (Beleuchtung, Hörgeräte, Uhren), Reduzierung der Reizüberflutung, Betreuung durch Bezugspersonen, geregelter Schlaf-/ Wachrhythmus, frühe Mobilisation und klare verbale Kommunikation sein.(Reith, 2019) Eine Reduktion der Delirinzidenz durch nicht pharmakologische Ansätze konnte in Studien nachgewiesen werden. Allerdings sind solche Daten weniger an Patienten auf der ICU erhoben als an Patientenkohorten im geriatrischen oder perioperativen Setting.(Reith, 2019; Rivosecchi et al., 2015)

Inouye et al. untersuchten dabei über drei Jahre hinweg an 422 Patienten über 70 Jahren die Rolle der Patientenadhärenz als nichtmedikamentöse Intervention für die Delirprophylaxe. Dabei wurden sechs wichtige Faktoren adressiert: die Orientierung, die Mobilität, der Schlaf, therapeutische Aktivitäten, das Sehen oder Hören und das Flüssigkeitsvolumen. Hierfür wurden passende Anweisungen für die Patienten und das Team festgehalten, die in der Interventionsgruppe einzuhalten waren. Bei signifikanten Ergebnissen zeigte sich die Delirrate vom Grad der Patientenadhärenz abhängig: Je höher die Adhärenz, desto geringer war die Delirinzidenz. Die Gesamtadhärenz für alle Protokolle betrug 57%.(Inouye et al., 2003)

Bei den pharmakologischen Interventionen kann zwischen einer möglichen Delirtherapie oder Delirprophylaxe unterschieden werden.

1.5.1 Medikamentöse Delirtherapie

Da das Delir ein Systemkomplex anderer organischer Ursachen ist kann durch adäquate Therapie der Grundursachen, z. B. Elektrolytstörungen, Infektionen, Stress, oder Schmerzen, direkt das organische Korrelat des Delirs adressiert werden.(Intensivmedizin, 2015)

Auch in der Therapie des Delirs wurde eine Vielzahl an Medikamentengruppen hinsichtlich ihrer Wirkung auf das manifeste Delir untersucht. Medikamentengruppen wie Cholinesterasehemmer, Melatonin oder Melatonininhibitoren für die Delirprävention, waren dabei Gegenstand der Untersuchung. (Barbateskovic et al., 2019) Aufgrund der heterogenen Datenlage gibt es in Bezug auf medikamentöse Delirtherapie keine klare Empfehlung für ein einzelnes Medikament. Aus der Gruppe der Neuroleptika sind Olanzapin, Haloperidol, Quepiatin und Risperidon als gleichwertig anzusehen. Der Einsatz dieser Medikamente weist jedoch auch ein hohes Nebenwirkungsprofil auf, wie Herzrhythmusstörungen oder extrapyramidale Störungen, welche dosisabhängig auftreten.(Reith, 2019) Eine Möglichkeit der medikamentösen Delirtherapie ist die Gabe von Haloperidol. Dies kann den Schweregrad und die Dauer des Delirs positiv beeinflussen. Diese Ergebnisse wurden in einer RCT an Patienten mit Hüft-Operationen ab einem Alter von 70 Jahren gezeigt.(Kalisvaart et al., 2005)

Die Heterogenität der Studienlage hinsichtlich der Dosis, Patientenpopulation oder primären Outcomes erschwert die Interpretation und eine eindeutige Datenlage. Die Neuroleptika wurden dabei in kleinen Patientengruppen gegen Placebo oder in Kombination mit Haloperidol, welches zum Teil auch in der Placebogruppe zum Einsatz kam, untersucht.(Society, 2015)

Systematische Reviews, wie von Barbateskovic et al., verdeutlichen die insuffiziente Evidenz einer medikamentösen Delirtherapie zum aktuellen Zeitpunkt. Hierzu wurden aus der aktuellen Literatur systematische Reviews und RCTs zum Thema Delirtherapie bei ICU Patienten untersucht. Das Ergebnis brachte keine eindeutigen Klarheiten hinsichtlich der Fragestellung. Hierzu bedarf es in Zukunft großer multizentrischer RCTs.(Barbateskovic et al., 2019) Der Evidenzgrad für die medikamentöse Therapie eines manifesten Delirs ist mit 2C angegeben.(Baron et al., 2015)

1.5.2 Medikamentöse Delirprophylaxe

Innerhalb der medikamentösen Delirprophylaxe scheint die intravenöse Gabe von Haloperidol einen vorbeugenden Effekt auf das POD zu haben. Wang et al untersuchten hierbei in einer RCT bei nicht kardiochirurgischen Patienten über 65 Jahren den Effekt der intervenösen Haloperidolapplikation auf die postoperative Delirinzidenz und konnten nach sieben Tagen in der Haloperidolgruppe eine geringere Delirinzidenz als in der Placebogruppe zeigen.(Wang et al., 2012)

In der Gruppe der Antipsychotika besitzt Risperidon einen Stellenwert in der Delirprävention. In vereinzelt Studien konnte eine geringere postoperative Delirinzidenz durch die Gabe von Risperidon erreicht werden. Prakanrattana et al. untersuchten in einer RCT bei 126 Patienten mit elektiven kardiochirurgischen Eingriffen den Effekt von Risperidon auf das postoperative Delir. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe erhielten dabei postoperativ Risperidon, die Kontrollgruppe Placebo. Die Risperidon-Gruppe zeigte mit 11,1% versus 31,7% in der Placebo-Gruppe eine signifikant geringe Delirinzidenz ($p=0,009$). (Prakanrattana & Prapaitrakool, 2007)

In der medikamentösen Delirprävention ist ebenso der Einsatz und die Wahl des Sedativums von Relevanz. So ist die Gruppe der Benzodiazepine gegenüber den Alpha-2-Rezeptor-Agonisten in Reduktion der Delirrate unterlegen. Mit Alpha-2-Rezeptor-Agonisten kann bei beatmeten Patienten auf der ICU eine optimale Sedierungstiefe besser erreicht werden. Zudem überleben die Patienten länger und delirfrei.(Pandharipande et al., 2007)

Im direkten Vergleich zum Benzodiazepin Midazolam erwies sich der Alpha-2-Rezeptor-Agonist Dexmedetomidin überlegen hinsichtlich Beatmungszeit und Delirinzidenz. Dieser Effekt wurde von Riker et al. in einer multizentrischen RCT mit 375 Patienten auf der Intensivstation untersucht. Zudem entwickelten die mit Dexmedetomidin behandelten Teilnehmer bei vergleichbarem Sedierungsgrad weniger Tachykardien und Hypertensionen.(Riker et al., 2009)

Weitere Studien wie die RCT von Xian Su et al. konnten ebenfalls die delirprotektive Wirkung von Dexmedetomidin bei Patienten über 65 Jahren zeigen. Hierfür untersuchten Xian et al. 700 Teilnehmer, die postoperativ bei nicht kardiochirurgischen Eingriffen auf der Intensivstation in zwei Gruppen randomisiert wurden. Die Placebogruppe erhielt Kochsalzlösung intravenös, wohingegen die Interventionsgruppe für denselben Zeitraum Dexmedetomidin intravenös ab der Aufnahme auf der Intensivstation bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages in einer Dosis 0-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pro Stunde erhielten. Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines POD, welches zweimal täglich mit der CAM-ICU evaluiert wurde. Die Dexmedetomidin-Gruppe hatte eine signifikant niedrige Delirinzidenz in den ersten sieben Tagen ($p<0,0001$). Auch waren die Inzidenzen von Tachykardie und

Hypertension in der Dexmedetomidin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe bei gleichem Bradykardie- und Hypotensionsrisiko. (Su et al., 2016)

Für weitere Medikamentengruppen, wie Cholinesterasehemmer, Opioide, Melatonin oder Melatonininhibitoren, konnte in einer systemischen Übersichtsarbeit ebenfalls keine Evidenz zur Delirprävention ausgesprochen werden. (Barbateskovic et al., 2019)

Trotz einiger positiv bilanzierter Studien in einer sehr heterogenen Population gibt es aktuell keine eindeutige Evidenz für eine spezifische Medikamentengruppe oder ein Medikament zur Delirprophylaxe. ("AWMF S3- Leitlinien Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020)," 2020)

1.5.3 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin ist ein potenter, zentral wirksamer selektiver Alpha-2-Rezeptor-Agonist. Clonidin, was ebenfalls ein Alpha-2-Rezeptor Agonist ist, hat im Gegensatz zu Dexmedetomidin eine achtfach geringere Affinität zu den Alpha-2-Rezeptoren. (Intensivmedizin, 2015) Die Zulassung in Europa erfolgte im September 2011 zur Sedierung erwachsener Patienten im intensivmedizinischen Setting. (Ihmsen & Saari, 2012) Damit reduziert es im Wesentlichen die Wirkung des sympathischen Nervensystems und wirkt daher konzentrationsabhängig anxiolytisch, sedierend und koanalgetisch. Zudem ist eine Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz bekannt. Durch die Reduktion des Sympathikotonus macht es die Patienten ruhiger und schläfrig, ähnlich dem Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf (NREM). (Agency., 2020)

Aufgrund seiner zentralen Wirkungsweise mit mannigfaltigen Einflussmöglichkeiten wird Dexmedetomidin in klinischen Studien zu verschiedensten Fragestellungen geprüft. Studien konnten im perioperativen Setting nachweisen, dass die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin den Bedarf an Hypnotika und Opioiden signifikant senken kann. Zusätzlich senkt es postoperativ den Bedarf an Opioiden und wirkt positiv auf die Schmerzwahrnehmung. (Gurbet et al., 2006; Ngwenyama et al., 2008; Soliman et al., 2011)

Triltsch et al. untersuchten kardio-allgemeinchirurgische Patienten nach postoperativer Beatmung auf der Intensivstation. Eine Patientengruppe erhielt neben Propofol und Morphin zusätzlich Dexmedetomidin, während die andere Patientengruppe nur Propofol und Morphin erhielt. Die Sedierung wurde dabei mit Bispectral Index-Guided Sedation gesteuert. Es konnte festgestellt werden, dass die Dexmedetomidin-Gruppe weniger Propofol bedurfte. (Triltsch et al., 2002)

Da jedoch bestimmte Hypnotika und Opioide die Delirinzidenz erhöhen, könnte die intraoperative Einsparung dieser Medikamente mutmaßlich die Inzidenz des postoperativen Delirs reduzieren.

Maldonado et al. konnten bei Patienten nach kardiochirurgischen Operationen in einem Vergleich zwischen Dexmedetomidin, Propofol und Midazolam eine Reduzierung der Delirinzidenz bei Patienten mit Dexmedetomidin feststellen. (Maldonado et al., 2009) Shehabi et al. hingegen erfassten in einem direkten Vergleich von Morphin gegen Dexmedetomidin auch bei Patienten nach kardiochirurgischer Operation keine signifikanten Unterschiede in der Delirinzidenz. (Shehabi et al., 2009)

In der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie „MENDS“ wurden bei beatmeten Patienten auf der ICU nach chirurgischen Eingriffen sowie bei septischen und nicht septischen Patienten die Sedierung mit Dexmedetomidin gegenüber Lorazepam verglichen. In beiden Gruppen konnte Dexmedetomidin die Delirinzidenz

senken. Patienten mit einer Sepsis zeigten zusätzlich eine erniedrigte Mortalität.(Pandharipande et al., 2007; Pandharipande et al., 2010)

Dexmedetomidin ist weiterhin im Zusammenhang mit dem postoperativem Shivering untersucht worden mit dem Ergebnis, dass es bei einer intraoperativen Gabe die Inzidenz des postoperativen Shiverings reduziert. Das postoperative Shivering kann nach Regional- sowie nach Allgemeinanästhesie auftreten, wobei die Inzidenz bei einer Allgemeinanästhesie erhöht ist.(Bajwa et al., 2012) Shivering erhöht den Sauerstoffbedarf des Körpers um ein Vielfaches. Bei Mangel an Sauerstoff resultieren metabolische Konsequenzen, wie Hypoxämie, Laktatazidose und erhöhte CO₂-Produktion, welche bei kardiopulmonal vorbelasteten Patienten weitreichende negative Konsequenzen haben.(Bajwa et al., 2012; Kranke et al., 2002; Macintyre et al., 1987) Die Patienten erleiden zudem Stress und leiden vermehrt unter postoperativem Schmerz.(Bajwa et al., 2012)

Dexmedetomidin wirkt zusätzlich hämodynamisch stabilisierend und kann den Blutdruck und die Herzfrequenz senken.(Soliman et al., 2011) In der Kinderchirurgie senkte es die Inzidenz von ventrikulären und supraventrikulären Tachyarrhythmien.(Kadam et al., 2015) Der analgetikasparende Effekt konnte auch in der pädiatrischen Patientengruppe beobachtet werden.(Patel et al., 2010)

In der Pathologie des Delirs könnte auf neuronaler Ebene eine Inflammation durch Aktivierung von Mikroglia in Verbindung mit den Astrozyten, IL-6 und IL-1 eine Rolle spielen.(Munster et al., 2011; Teeling & Perry, 2009) Dabei können inflammatorische Prozesse sowohl lokal durch neuronale Verbindungen als auch systemisch via Transmission von Zytokinen über die Blut-Hirn Schranke einen Effekt auf das zentrale Nervensystem (ZNS) ausüben.(Tracey, 2002) Das inflammatorische Zytokin TNF-Alpha beispielsweise kann im ZNS bis zu zehn Monate nach dessen Freisetzung gemessen werden.(Qin et al., 2007) Die Neuroinflammation mit dem Verlust der cholinergen Inhibition, hervorgerufen durch Medikamente mit anticholinergem Effekt, können diese Wirkung verstärken und das Risiko für ein Delir erhöhen.(Ancelin et al., 2006; van Gool et al., 2010)

Taniguchi et al. konnte durch seine tierexperimentellen Studien feststellen, dass die Gabe von Dexmedetomidin einen inhibitorischen Effekt auf die inflammatorische Reaktion hat. Hierbei wurden unter anderen das TNF-Alpha und IL-6 im Blut gemessen. Zudem senkte es die Mortalität der Tiere.(Taniguchi et al., 2004; Taniguchi et al., 2008)

Ein in vitro Modell von Peng et al. konnte zeigen, dass Dexmedetomidin eine Lipopolysaccharid induzierte Immunreaktion durch Aktivierung der Mikroglia supprimieren kann und als therapeutische Option bei deliranten ICU Patienten in Frage kommt.(Peng et al., 2013)

1.6 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll anhand einer randomisierten, multizentrischen, Placebo kontrollierten Doppelblindstudie der Phase IV (Neuprodex) den delirprotektiven Effekt der Gabe von Dexmedetomidin auf die postoperative Inzidenz des subsyndromalen Delirs und des Delirs gemessen mit der Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) bei Hochrisiko-Patienten untersuchen.

Viele Studien konnten bereits einen delirprotektiven Effekt von Dexmedetomidin auf das POD zeigen. Das Delirscreening bei diesen Studien wurde allerdings standardmäßig mit dem CAM-ICU/CAM durchgeführt. Mit der ICDSC ist es nicht nur möglich, mit einer guten Sensitivität und Spezifität auf ein Delir zu screenen, sondern auch die Delirschwere zu bestimmen und ein subsyndromales Delir zu detektieren.

Bis dato liegen keine veröffentlichten Daten vor, welche in einer sekundären Analyse anhand der ICDSC den klinischen Effekt der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin zeigen.

Zur Beantwortung der genannten Fragestellung wurden folgende Punkte untersucht:

1. Postoperative Delirinzidenz bei der viszeralchirurgischen Studienpopulation gemessen mit der ICDSC
2. Einfluss der intraoperativen Gabe von Dexmedetomidin auf die postoperative Delirinzidenz bei viszeralchirurgischen Patienten gemessen mit der ICDSC
3. Risikoreduktion des postoperativen Delirs durch die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin bei viszeralchirurgischen Patienten

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der Neuprodex-Studie handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase IV nach deutschem Arzneimittelgesetz.

Die rekrutierten Probanden wurden entweder einer kardiochirurgischen oder viszeralchirurgischen Operation am Charité Campus Mitte (CCM) und/oder Charité Virchow Klinikum (CVK) der Charité – Universitätsmedizin Berlin unterzogen. Es wurden im Zeitraum vom 13.07.2014 bis 30.07.2018 insgesamt 63 Probanden eingeschlossen. Diese wurden nach einer stratifizierten Randomisierung in vier Gruppen unterteilt. Dabei erfolgte eine Einteilung in Gruppen nach Art der Operation (kardiochirurgisch oder viszeralchirurgisch) und ob die Probanden unter Betablockertherapie waren oder nicht.

Eine Genehmigung vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde am 30.09.2013 eingeholt. Ein positives Ethik-Votum für diese Studie wurde vom Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo) am 30.01.2014 erteilt.

Die Studie wurde im EU Clinical Trials Register (EUDRA-CT: 2013-000823-15) sowie bei Clinical Trials (NCT02096068) registriert. Die Abmeldung der Studie erfolgte 2018.

2.2 Studienpopulation

Es wurden 63 Probanden in einem Alter > 60 Jahren mit den hier aufgeführten Einschluss- und Ausschlusskriterien eingeschlossen.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der Neuprodex-Studie (Register, 2013)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung gemäß AMG § 40 (1) 3b• Elektive coronary artery bypass grafting (CABG-Chirurgie) ohne Klappenchirurgie mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion > 30• Operation an Pankreas, Leber, Magen, oder Darm in den folgenden Fachdisziplinen<ul style="list-style-type: none">○ Am Universitätsklinikum Charité Campus Mitte und Charité Campus Virchow Klinikum in der Fachabteilung Allgemeine- und Visceralchirurgie○ Charité Campus Mitte Kardiovaskuläre Chirurgie	<ul style="list-style-type: none">• Bekannte Unverträglichkeit oder Allergie gegen Dexmedetomidin oder einen der Inhaltstoffe• Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankendaten im Rahmen der klinischen Prüfung• Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG § 40 (1) 4)• Mitarbeiter der Charité Universitätsmedizin CVK/CCM• Analphabetismus• keine ausreichenden Kenntnisse der deutschen Sprache• schwere Hör- oder Sehbehinderung• Manifeste kognitive Beeinträchtigung definiert als „Minimal mental status examination (MMSE)“ < 24• Schädelhirntrauma in der aktuellen Anamnese• Intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss• Psychiatrische Erkrankung• Abhängigkeitsanamnese (Alkohol- oder Drogenabusus)• Akute Intoxikation• Bekannte Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (Nachweis von β-HCG im Urin, nur bei anurischen Patientinnen Bestimmung von β-HCG im Serum) sowie Stillzeit

-
- Postoperative Schmerztherapie gemäß S3 Leitlinien
 - Intraoperative Schmerztherapie mit regionalverfahren und/oder Sufentanil/Fentanyl
 - Narkoseführung in der Kardiochirurgie mit Herz-Lungen-Maschine (HLM-Standard)
 - Narkoseinduktion nur mittels Standardhypnotikum Propofol
 - Medikamentöse Prämedikation nur mit Benzodiazepinen
 - Postoperative Applikation nur von Benzodiazepinen zur Anxiolyse
 - Probanden ohne festen Wohnsitz oder Umstände, die eine telefonische oder postalische Erreichbarkeit für die 3-Monats-Nachuntersuchung gefährden
 - Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung nach dem deutschen Arzneimittelgesetz zum Zeitpunkt des Einschlusses und während der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung
 - Hämodynamisches Versagen zum Zeitpunkt der Randomisierung (schwere Hypotonie mit mittlerem arteriellem Blutdruck < 55 mmHg trotz Vasopressoren und optimaler Vorlast)
 - AV-Block II oder III Grades (ohne Schrittmacher)
 - Schwere Bradykardie (Herzfrequenz (HF) <50/min präoperativ, dauerhaft)
 - Rückenmarksverletzung mit autonomer Dysregulation
 - Präoperatives akutes zerebrovaskuläres Ereignis mit neurologischen Residuen
 - Leberinsuffizienz (Child C Zirrhose, MELD Score > 17)
 - Applikation von Remifentanyl während der Operation
 - Postoperative geplante und indizierte langfristig tiefe Sedierung ab RASS -4
 - Gabe von Clonidin während der Gabe des Prüfpräparates
 - Zusätzliche Gabe von Dexmedetomidin (Dexdor ®) bis 3 Monate nach Einschluss
-

Bei Vorliegen von anderen Kontraindikationen für das Interventionspräparat Dexmedetomidin, wie Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, unkontrollierte Hypotonie, fortgeschrittener Herzblock (Grad 2 oder 3) ohne Herzschrittmacher und akute cerebrovaskuläre Ereignisse, wurden diese auch als Ausschlusskriterium angesehen.

Für den Zweck dieser sekundären Analyse wurden die Patientenfälle nach Vorliegen des ICDSC untersucht und beim Erfüllen des Kriteriums eingeschlossen.

2.3 Fallzahlberechnung

Zur Berechnung der Fallzahl wurde die aktuelle Literatur zur Delirinzidenz berücksichtigt.

Bei Patienten nach CABG ist eine Delirinzidenz von bis zu 50% zu beobachten, bei nicht-kardiochirurgischen Patienten über 60 Jahren etwa 40% sowie bei allgemein chirurgischen Patienten bis zu 25%.(Brouquet et al., 2010; Koebrugge et al., 2009; Morimoto et al., 2009)

In der vorliegenden Kohorte erwarteten wir zusammenfassend eine Delirrate von 45% und eine Reduktion der Delirrate durch Dexmedetomidin von ca. 10%.

Als wissenschaftliche Grundlage dieser konservativen Schätzung wurde die Studie von Maldonado et al. herangezogen. Hierbei wurde Dexmedetomidin mit Propofol oder Midazolam zur postoperativen Sedierung nach Klappenchirurgie verglichen. Diese Studie zeigte eine Reduktion der Delirinzidenz von 94% in der Dexmedetomidin-Gruppe (3% Inzidenz) im Vergleich zur Behandlung mit Midazolam (50% Inzidenz) oder Propofol (50% Inzidenz).(Maldonado et al., 2009)

Basierend auf oben genannten Annahmen erfolgte die Berechnung der Fallzahlen wie folgt:

Unter Annahme eines zweiseitigen Fehlers erster Art $\alpha = 5\%$ und einer Power von 80%, ergab sich eine Fallzahl von 29 Probanden pro Gruppe nach (Kalkulation mit nQuery Advisor Release 7.0, Stat. Solutions Ltd. & South Bank, Crosse's Green, Cork, Ireland).

Dabei handelte sich um eine per-Protokoll Analyse von 58 Probanden mit einer abgeschlossenen Behandlung. Unter Berücksichtigung einer Drop-Out-Rate von 5% hätten insgesamt 62 Probanden, dementsprechend 31 pro Versuchsarm, eingeschlossen werden sollen.

2.4 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch die Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum. Da keine geschlechterspezifischen Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit des Präparats zu erwarten waren wurde keine besondere Geschlechterverteilung berücksichtigt.

Für die Probandenrekrutierung wurden insgesamt 484 Probanden im Alter von über 60 Jahren, die elektiv für eine Koronararterien-Bypass-Operation (CABG) oder einer abdominalchirurgischen Operation, wie Pankreas-, Leber-, Magen- oder Darmoperation geplant waren, gescreent. Dabei wurde der Operationsplan für die nächsten Tagen und Wochen regelmäßig durch die anästhesiologischen Prüfarzte observiert und die nach den Ein-/Ausschlusskriterien in Frage kommenden Probanden gesucht.

2.5 Einwilligung und Randomisierung

Die Probanden wurden einen Tag vor der Operation durch den Prüfarzt über die Studie aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligung eingeschlossen. Somit hatten die Probanden noch einen Tag Bedenkzeit.

Nach Studieneinschluss erhielten die Probanden ein Pseudonym. Das Pseudonym war fortlaufend, wurde nur einem Probanden zugeordnet und nicht wieder vergeben, auch nicht nach einem Dropout oder Ausschluss des Probanden.

Die Probandenzuteilung erfolgte in die entsprechenden Gruppen (Verum oder Placebo) und unter Berücksichtigung der Strata chirurgische Fachdisziplin und Betablocker-Therapie.

2.6 Intervention

2.6.1 Prüfpräparate

Die zwei Prüfpräparate, zum Einen das Verum (Dexmedetomidin), zum Anderen das Placebo (Natriumchlorid Lösung), wurden durch die Klinikapotheke vorbereitet und verblindet. Das Präparat wurde in dunklen Perfusorspritzen aufgezogen in den Operationssaal geschickt. Im Falle von Dexmedetomidin war die Endkonzentration in einer 50 ml Spritze 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Es wurde für die eventuelle Entblindung im Falle eines Notfalls ein verschlossener Brief beigelegt. Das Präparat wurde nach dem adjustierten Idealgewicht (adjusted Bodyweight, ABW) des Studienpatienten zubereitet.

Das ABW konnte nach der Formel:

$$\text{Adjustiertes Idealgewicht} = \text{ideales Körpergewicht} + 0,4 \times (\text{aktuelles Gewicht} - \text{IBW})$$

berechnet werden. Für die Ermittlung des idealen Körpergewichts wurde folgende Formel angewendet:

$$(Körpergröße - 100 \text{ cm}) - 10\%$$

2.6.2 Anästhesieführung

Für alle operativen Eingriffe in dieser Studie erhielten die Probanden eine Allgemeinanästhesie. Diese wurde mit dem Opioid Sufentanil und dem Hypnotikum Sevofluran durchgeführt. Als Muskelrelaxans kam Rocuronium zum Einsatz. Der Einsatz des Prüfpräparats begann mit der Einleitung der Allgemeinanästhesie und einer Dosis von 175 µl/kgABW/h. Diese Rate wurde beibehalten und konnte bei Nebenwirkungen, wie Bradykardie oder Hypotonie, bis auf 50 µl/kgABW/hr reduziert werden. Es sollten jedoch andere Ursachen der Hypotonie und der Bradykardie ausgeschlossen bzw. behandelt werden.

Die postoperative Weitergabe der Medikation wurde auf zwei verschiedene Weisen durchgeführt.

2.6.3 Weitergabe der Medikation nach Extubation

Bei unmittelbar postoperativer Extubation wurde die Laufrate des Prüfpräparats auf maximal 100 µl/kgABW/hr reduziert. Wurde intraoperativ aufgrund von Nebenwirkungen eine andere Dosis gewählt, so konnte diese beibehalten werden. Bei Symptomen einer Überdosierung sah das Protokoll es vor eine 30-minütige Pause der Applikation zu akzeptieren.

2.6.4 Weitergabe der Medikation ohne Extubation

Falls Probanden postoperativ nachbeatmetet werden mussten wurde die Medikation ohne Extubation weitergegeben. Auch hier wurde eine Reduktion der Laufrate auf maximal 100 µl/kgABW/h vorgenommen. Bei nicht extubierten Probanden wurde diese Dosis beibehalten und an einen angestrebten RASS-Score von 0 bis -1 angepasst. Bei Zeichen einer Überdosierung konnte eine 30-minütige Pausierung optional vorgenommen werden.

Die maximale Verabreichungsdauer des Präparats betrug 48 Stunden. Die Reduktion wurde stufenweise durchgeführt. Dabei wurde die Präparatsdosis alle 20 Minuten halbiert. Das Präparat sollte mindestens drei Stunden vor der Verlegung des Probanden auf Intensiv- oder Normalstation gestoppt werden. Die Verabreichung von Clonidin war zu keinem Zeitpunkt, weder peri- noch postoperativ, erlaubt.

2.7 Ziel der klinischen Prüfung

Ziel der klinischen Prüfung war die Reduktion der Inzidenz des postoperativen Delirs nach kardiochirurgischen oder abdominalchirurgischen Operationen durch die Gabe von Dexmedetomidin.

2.8 Primärer Endpunkt der sekundären Analyse

Der primäre Endpunkt dieser Dissertation war die postoperative Delirinzidenz gemessen mit der ICDSC bis zum maximal fünften postoperativen Tag.

Tabelle 5: Primäre und sekundäre Endpunkte sowie Visitenplanung

Visite	STUDIENVERLAUF										
	V0	V1	V2.0	V2.1	V2.2	V2.3	V2.4	V2.5	V 3	VF	
Zeitpunkt	1 d prä OP	OP	POD-0	POD1	POD2	POD3	POD4	POD5	POD 14 spätestens E	Follow 90d	UP
Ort	Normalstat/ Ambulanz	OP-Saal	Intensiv- station	Intensiv- /Normalst.	Intensiv- /Normalst.	Intensiv- /Normalst.	Intensiv- /Normalst.	Intensiv- /Normalst.	Normalstation	Ambulanz/Zu hause	
Patientenscreening und Anamnese	x										
Anamnese	x										
Körperliche Untersuchung	x		x	x	x	x	x	x	x		
Patientenaufklärung und Einwilligung	x										
EKG	x										
Randomisierung	x										
Interventions											
Intervention (Gabe von Prüfpräparat)			◆—————◆								
Intervention (Gabe von Prüfpräparat) nach Freigabe durch die Anästhesie			◆-----◆								
Assessments											
CAM-ICU/ICDSC/ CAM(Normalstation)	x		x	x	x	x	x	x	x		
DSM V/ICD-10	x		x	x	x	x	x	x	x		
EQ-5D und ISI	x								x		x
CANTAB-POCD, Item 10 der GDS, EQ-5D	x		x	x	x			x*	x*		x
Mini Mental State Examination (MMSE)	x								x		x
Face Anxiety Scale (FAS)	x		x	x	x	x	x	x	x		x
Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)	x		x	x	x	x	x	x	x		
Numerische Rating-Skala (NRS)/Behavioral Pain Scale (BPS)	x		x	x	x	x	x	x	x		x
Infektionen (CDC/ATS, SSI)	x		x	x	x	x	x	x	x		x
Labor (Blutbild gesamt, Quick/INR, PTT)	x		x	x	x	x					
Cholestrinesteraseaktivität aus Vollblut	x		x	x							
Cortisol	x		x	x					x		x
Photomotorreflex	x	x							x		
Sicherheits Dokumentation		x			x						
Monitoring in Narkose (Narkosetiefe, zerebrale Oxymetrie)		x	x	x							
Transösophageale Echokardiographie (TEE)		x									
Begleitmedikation (Kumulativdosis**)	x	x	x	x	x	x	x	x			
Beatmungsdauer in Stunden			x	x	x	x	x	x			
Organdysfunktion		x	x	x	x	x	x	x	x		x
Morbiditätsscores			x	x	x	x	x	x	x		
Mortalität								x	x		
Krankenhausverweildauer											
Verweildauer (Intermediat Care Unit/Intensiv Care Unit)								x	x		

Legende:

*Die POCD-Messung erfolgte am 5 POD (+/-2) Tag, spätestens aber bis zum 14 POD

**

2.9 Verlaufsuntersuchungen

In dem Studiendesign waren 15 Visiten vorgesehen. Begonnen wurde mit der Aufnahmeuntersuchung und einer präoperativen Visite (V0) bei der die Probanden in die Studie eingeschlossen wurden. Dies erfolgte durch einen Studienarzt oder nach Schulung und Einarbeitung durch die Doktoranden.

Visite V1 begann mit der Narkoseeinleitung und setzte sich nach Beendigung der Operation in die Visite V2 fort.

Für die ersten 5 postoperativen Tage des stationären Aufenthalts am Studienzentrum auf der Intensiv- sowie der Normalstation erfolgten die Visiten V2.1-2.5. Diese wurden zudem in a und b unterteilt, wobei die Visiten a morgens um 8 Uhr (\pm 30 Minuten) und die Visiten b abends um 18 Uhr (\pm 30 Minuten) durchgeführt wurden.

Vor der Entlassung oder Verlegung, jedoch spätestens bis zum 14.postoperativen Tag erfolgte die Abschlussuntersuchung, auch als V3 gekennzeichnet.

90 Tage postoperativ erfolgte eine Folgeuntersuchungen (VF).

2.10 Statistische Verfahren

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

Die Studiendaten der eingeschlossenen Probanden wurden in Papierform auf Case Report Forms dokumentiert und überprüft. Anschließend erfolgte die Eingabe dieser Daten durch das Studienpersonal sowie Doktoranden in die Microsoft Excel Datenbank, sowie für die weitere statistische Auswertung in die Software IBM® SPSS® Version 27.0.0.0. In beratender Funktion unterstützte Frau Anne Pohrt aus dem biometrischen Institut der Charité – Universitätsmedizin Berlin die statistische Auswertung.

Die untersuchten Parameter zur Baseline wurden zunächst im Gruppenvergleich (Dexmedetomidin/Placebo) in der Tabelle 6 und in der Gesamtheit deskriptiv ausgewertet. Die Basisdaten aller stetigen Variablen, wie Alter, BMI und Charlson Komorbiditätsindex, wurde mittels Kolomogrov und Shapiro-Test auf Normalverteilung geprüft. Der p-Wert für signifikante Ergebnisse wurde bei 0,05 definiert.

Der Gruppenvergleich (Dexmedetomidin/Placebo) mit normalverteilten stetigen Größen wurde mit dem T-Test für unabhängige Stichproben analysiert. Auch hier wurde ein p-Wert von 0,05 für signifikante Ergebnisse festgelegt.

Der Vergleich der Subgruppen mit nicht normalverteilten stetigen Größen wurde mit dem Wilcoxon- Mann- Whitney-Test für unabhängige Stichproben analysiert. Der p-Wert für signifikante Ergebnisse wurde hier ebenfalls bei 0,05 definiert.

Kategorielle Basisdaten der Studienpopulation wurden mittels Chi-Quadrat Test analysiert. Auch hier wurde ein p-Wert von 0,05 als Signifikanzniveau festgelegt.

In Tabelle 9 wird die Differenz des absoluten Risikos in der viszeralchirurgischen Gruppen zwischen der Verum und Placebogruppe errechnet und als absolute Risikoreduktion (A_{RR}) in Prozent angegeben.

Des Weiteren erfolgte die Berechnung des relativen Risikos (R_{RR}) anhand folgender Formel: $1 - \frac{\text{absolutes Risiko der Exponierten}}{\text{absolutes Risiko der nicht Exponierten}}$. Dies wurde auch in Prozent angegeben.

3 Ergebnisse

In der Studiendauer vom 13.07.2014 bis 30.07.18 wurden insgesamt n=484 Probanden nach den Einschlusskriterien auf eine potenzielle Studienteilnahme gescreent (siehe Abbildung 1).

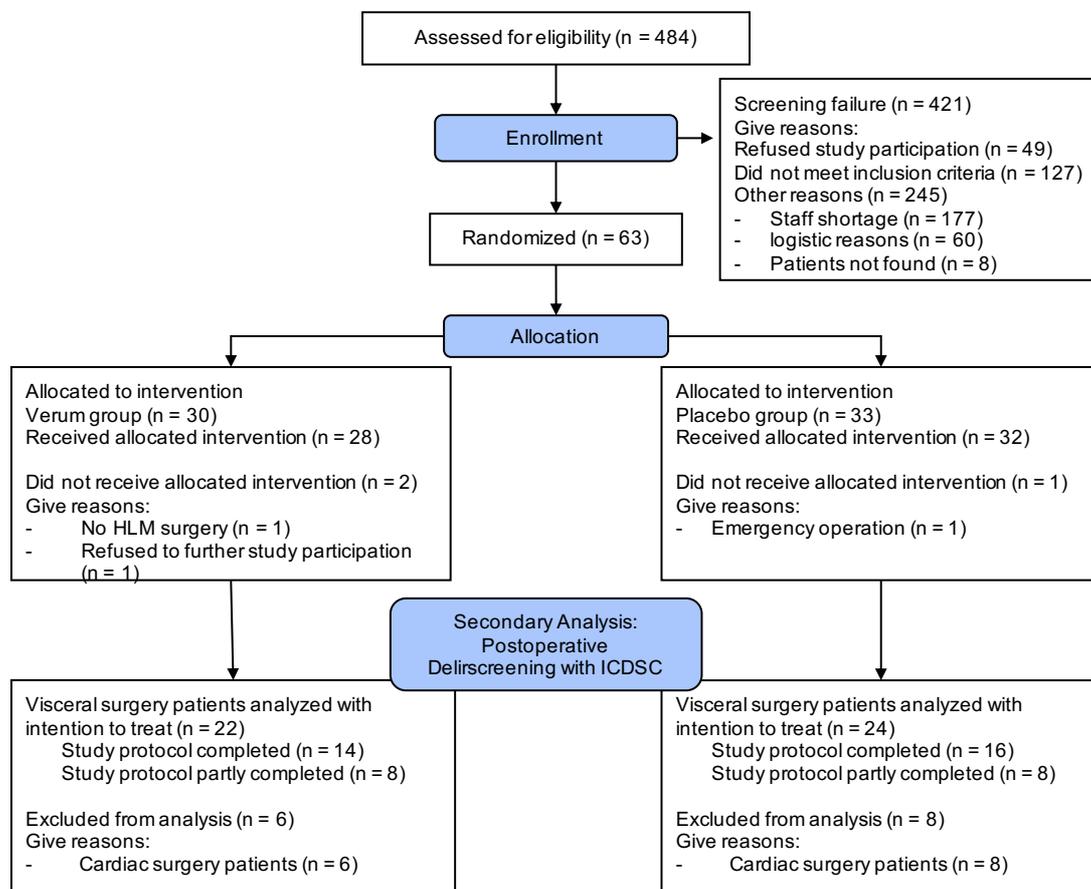
421 Probanden konnten nicht eingeschlossen werden. Gründe hierfür waren unter anderem, Ablehnung einer Studienteilnahme, Nichtzutreffen von Einschlusskriterien und logistische Rahmenbedingungen (z. B. Personalmangel, präoperatives Antreffen der Probanden zum Studieneinschluss in der regulären Krankenversorgung) (siehe Abbildung 1).

Insgesamt konnten 63 Probanden in die Studie eingeschlossen werden, wovon n=30 in die Verumgruppe sowie n=33 in die Placebogruppe randomisiert wurden (siehe Abbildung 1). Drei Probanden erhielten die zugeordnete Intervention nicht aufgrund einer notfallmäßigen Operation, veränderter Narkoseführung und somit Nichtvorliegen eines Einschlusskriteriums sowie Verweigerung der weiteren Studienteilnahme

Für die weitere statistische Auswertung wurden die Probanden in Subgruppen eingeteilt. Von den kardiochirurgischen Probanden (n=14) befanden sich n=6 in der Verumgruppe und n=8 in der Placebogruppe.

Die zweite Subgruppe bestand aus n=46 viszeralchirurgischen Probanden. Davon wurden n=22 dem Verum- und n=24 dem Placeboarm zugeordnet.

Abbildung 1: CONSORT Flow-Diagramm der Neuprodex Studie.



3.1 Charakteristika der Studienpopulation

Aufgrund der kleinen Größe der kardiochirurgischen Subgruppe wurden zur Auswertung der Baseline-Charakteristika ausschließlich der Ergebnisse der viszeralchirurgischen Gruppe herangezogen und in Tabelle 6 dargestellt.

Beide Studiengruppen (Verum versus Placebo) glichen sich in Alter, Geschlechterverteilung und Body-Mass-Index. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag bei 70 Jahren mit über 60% männlichen Teilnehmern. Der BMI in beiden Gruppen war im Median mit 27 im präadipösem Bereich.

Die Mehrheit der Teilnehmer hatten mit über 86% in beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine maligne Grunderkrankung vorliegen.

Die Einnahme von Betablockern war mit 50% in beiden Gruppen gleich verteilt. Der Nichtraucheranteil betrug etwa 40% in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Der Alkoholkonsum wurde mittels dem AUDIT Fragebogen erhoben; hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo- und Verumgruppe.

In der Verumgruppe litten keine Probanden, in der Placebogruppe einer von 24 Teilnehmern unter einem präoperativen Infekt. Innerhalb der Verumgruppe wiesen 50% der Teilnehmer einen postoperativen Infekt auf, in der Placebogruppe 66% der Teilnehmer. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Die New York Heart Association (NYHA) Klassifikation zeigte in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

Präoperative kognitive Defizite wurden mittels Mini-Mental-Status-Test festgestellt. Sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe fanden sich keine Hinweise für kognitive Defizite bei den Teilnehmern.

Die Scores SOFA, APACHE und SAPS zur Beurteilung des Probandenzustands sowie der Charlson Komorbiditätsindex zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Populationen.

In der Placebogruppe zeigte sich eine Tendenz zu einem leicht erhöhten intraoperativen Blutverlust von 625 ml vs. 476 ml, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Narkosedauer, das Auftreten von intraoperativen Bradykardien sowie der maximale intraoperative Norepinephrinbedarf glichen sich in beiden Gruppen.

Die Placebogruppe wies mit 298min eine tendenziell längere Schnitt-Naht Zeit auf im Gegensatz zur Verumgruppe (271min), jedoch ohne eine statistische Signifikanz.

Die Dauer des Intensivaufenthalt zeigte ebenfalls keinen Unterschied in beiden Gruppen. Es wurden lediglich zwei Teilnehmer aus der Placebogruppe nachbeatmet. Nur ein kleiner Teil aus beiden Gruppen brauchte ein Organersatzverfahren.

Das postoperative Delir gemessen mit der ICDSC zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe ($p=0,187$). In der Verumgruppe zeigten 4,5% der Teilnehmer ein Delir, im Vergleich zur Placebogruppe mit 16,7%.

Das Nichtvorliegen eines postoperativen Delirs bzw. das Auftreten subsyndromales Delir gemessen mit dem ICDSC war während der beobachteten Zeit in der Verumgruppe mit 95% vs. 83 % höher als in der Placebogruppe. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,187$).

Es stellte sich kein wesentlicher Unterschied in der Verweildauer im Krankenhaus zwischen beiden Gruppen. Die 3-Monats-Mortalität war in der Verumgruppe mit 9,1% geringer als in der Placebogruppe mit 20,8%. Dieser Unterschied war jedoch nicht von statistischer Signifikanz.

Tabelle 6: Charakteristika der visceralchirurgischen Gruppe der Studienpopulation

Parameter	Dexmedetomidin n=22	Placebo n=24	p-Wert
Alter, mean (SD)	70,05 (7,11)	70,05 (7,11)	0,668 (a)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	15 (68,20)	15 (62,50)	0,686 (b)
Weiblich	7 (31,08)	9 (37,50)	
Body Mass Index [kg/m ²], mean (SD)	27,39 (5,12)	27,17 (4,38)	0,873 (a)
Art des Eingriffs, n (%)			
PPPD/Pankreas Eingriffe	13 (59,1)	16 (66,7)	0,595(b)
Andere intraabdominelle Eingriffe	9 (40,9)	8 (33,3)	
Malignität, n (%)			
Ja	19(86,4)	21 (87,5)	0,909 (b)
Nein	3 (13,6)	3 (12,5)	
Betablocker Einnahme, n (%)			
Ja	10 (45,5)	11 (45,8)	0,979 (b)
Nein	12 (54,5)	13 (54,2)	
Nikotin, n (%)	a	b	
0 py	9 (40,9)	9 (37,5)	0,439 (b)
1-10 py	4 (18,0)	4 (16,7)	
11-50 py	5 (22,5)	9 (37,8)	
51-150 py	3 (13,5)	1 (4,2)	
AUDIT Fragebogen, n (%)	a	b	
0-7	21 (100)	23 (100)	0,142 (b)
8-40	0 (0)	0 (0)	
Chronischer Schmerzpatient, n (%)			
Ja	3 (13,6)	2 (8,30)	0,564 (b)
Nein	19 (86,4)	22 (91,7)	
Präoperativer Infekt, n (%)			
Ja	0 (0)	1 (4,2)	0,333 (b)
Nein	22 (100)	23 (95,8)	
Postoperativer Infekt, n (%)			
Ja	11 (50)	16 (66,7)	0,251 (b)
Nein	11 (50)	8 (33,3)	
Anzahl der Medikamente, n (%)			
0-5	12 (54,5)	18 (74,9)	0,512 (b)
6-10	8 (36,3)	5 (20,8)	
11-15	2 (9,0)	1 (4,2)	
NYHA-Stadium, n (%)			
NYHA 0	18(81,8)	16 (66,7)	0,658 (b)
NYHA 1-3	4 (18,2)	8 (33,4)	
ASA-Klasse, n (%)			
1-2	14(63,3)	15 (62,5)	0,615 (b)
3-4	8 (36,4)	9 (37,5)	
MMSE, n (%)	a		
25-27	5 (22,7)	4 (16,7)	0,178 (b)
28-30	16 (72,7)	20 (83,3)	
Schweregrad der Erkrankung, median (IQR)	c	d	
SOFA max.	14 (5;8,75)	10 (3;8)	0,155 (c)
SAPSII max.	69 (37;58,25)	61 (33,25;48,75)	0,137 (c)
APACHE max.	28 (14,50; 22)	29 (13;25)	0,942 (c)
Charlson Komorbiditätsindex, mean (SD)	3,77 (2,27)	3,71 (2,23)	0,923 (a)
Präoperative Herzfrequenz, mean (SD)	73,77 (14,24)	73,50 (12,21)	0,945 (a)
Intraoperativer Blutverlust in ml, mean (SD)	476,47 (437,72) °	625,26 (652,15) f	0,433 (a)
Narkosedauer (Stunden), mean (SD)	6:08 (2:29)	6:31 (2:01)	0,826 (c)
Intraoperative Bradykardie*, n (%)			
Ja	14(63,3)	12(50)	0,357 (b)

Nein	8(36,4)	12(50)	
Maximaler intraoperativer Norepinephrine-Bedarf ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), median (IQR)	0,101 (0,500;0,1225)	0,1629 (0,725;0,1500)	0,289 (c)
Schnitt-Naht-Zeit in Minuten, mean (SD)	271,05 (148,35)	298,83 (100,89)	0,459 (a)
ITS-Aufenthalt (Stunden), mean (SD)	93,42 (138,51) ^f	95,38 (183,43)	0,969 (a)
Nachbeatmung Ja/Nein, (n)	0,000 (0,00) ^a	2(0,908) ^b	0,176 (b)
Organersatzverfahren (CVVH; HD; ECMO; Impella/IABP), n (%)	^g	^b	
Ja	1 (4,5)	2 (8,3)	0,702 (b)
Nein	17 (77,3)	21 (87,5)	
Postoperatives Delir gemessen mit CAM-ICU, n (%)			
Kein Delir	20 (90,9)	16 (66,7)	0,046 (b)
Delir	2 (9,1)	8 (33,3)	
Postoperatives Delir gemessen mit ICDSC, n (%)			
Kein Delir oder subsyndromales Delir	21 (95,5)	20 (83,3)	0,187 (b)
Delir	1 (4,5)	4 (16,7)	
Verweildauer gesamt in Tagen, mean (SD)	25,55 (22,19)	23,88 (16,78)	0,774 (a)
3 Monats Mortalität, n (%)			
Verstorben	2 (9,1)	5 (20,8)	0,268 (b)
Nicht verstorben	20 (90,9)	19 (79,2)	

N= Anzahl; Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung; PPPD= pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion; CABG= coronary artery bypass grafting; Py=packyears; AUDIT= Alcohol Use Disorders Identification Test; ASA= American Society of Anesthesiologists; MMSE= Mini-Mental State Examination; * = Bradykardie definiert als Frequenzabfall um 20% vom Ausgangswert; ITS=Intensivstation; SAP=Systemanwendungen & Produkte; CVVHD= kontinuierliche venovenöse Hämodialyse; HD= Hämodialyse; ECMO= Extrakorporale Membranoxygenierung; IABP= intraaortale Ballonpumpe;

a= T-Test; b= chi-Quadrat; c= Wilcoxon Mann whitney; signifikante Werte ($p < 0,05$) sind fett hervorgehoben.

^a: n=21; ^b: n=24; ^c: n=12; ^d: n=9; ^e: n=17; ^f: n= 19; ^g: n= 18

3.2 Postoperative Delirinzidenz mittels ICDSC der viszeralchirurgischen Studienpopulation

Die postoperative Delirinzidenz gemessen mittels ICDSC, unabhängig von der Studienintervention, ist in Tabelle 7 dargestellt. Hierbei zeigt sich bei der viszeralchirurgische Gruppe eine Delirinzidenz von 11% ohne die Unterteilung in die Verum- oder Placebogruppe.

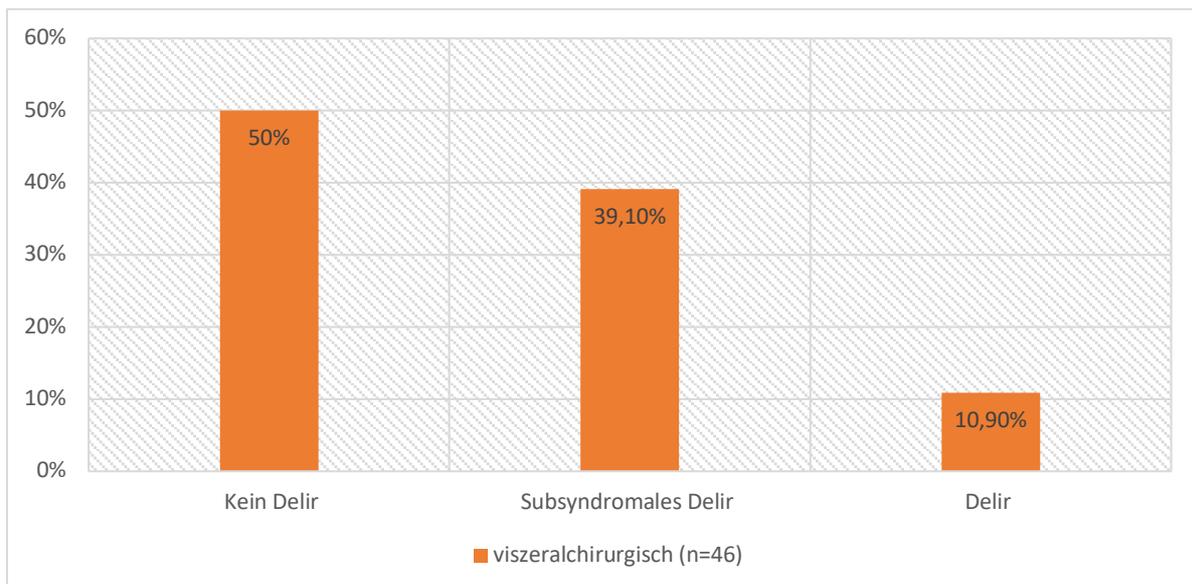
39% der Probanden hatten ein subsyndromales Delir, welches ab ein bis drei Punkten in der ICDSC definiert ist. Die Hälfte der viszeralchirurgischen Probanden litt nicht unter einem postoperativen Delir. Insgesamt zeigten 10% der Visceralchirurgischen Probanden ein postoperatives Delir.

Tabelle 7: Delirinzidenz mittels ICDSC bei viszeralchirurgischen Probanden

Delirinzidenz gemessen mit ICDSC in den ersten 5 Tagen auf der ITS	viszeralchirurgisch (n=46)
ICDSC maximal, n (%)	
- Kein Delir	23 (50)
- Subsyndromales Delir	18 (39,1)
- Delir	5 (10,9)

Kein Delir: 0 Punkte; Subsyndromales Delir: 1-3 Punkte; Delir > 3 Punkte

Abbildung 2: Delirinzidenz mittels ICDSC bei viszeralchirurgischen Probanden



3.3 Postoperative Delirinzidenz mittels ICDSC der viszeralchirurgischen Gruppe Verum- vs. Placebogruppe

Tabelle 8 zeigt die postoperative Delirinzidenz der viszeralchirurgischen Patienten, gemessen mit der ICDSC in den ersten fünf Tagen auf der Intensivstation.

Bei ähnlicher Gruppengröße zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe für ein postoperatives Delir gemessen mit der ICDSC.

In der Verumgruppe entwickelten 4,5% der Patienten ein postoperatives Delir, in der Placebogruppe 16,6% der Patienten. Im Gegenzug wiesen in der Verumgruppe mehr Teilnehmer ein subsyndromales Delir auf als in der Placebogruppe (50% vs. 29%).

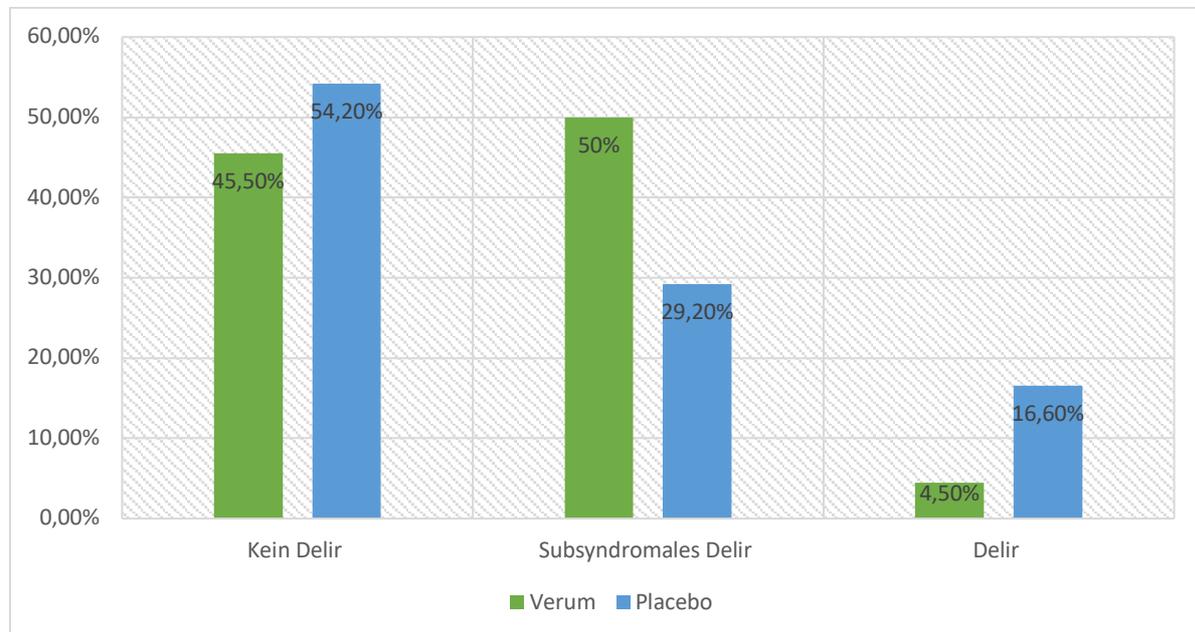
Knapp die Hälfte beider Gruppen wies laut ICDSC kein postoperatives Delir auf.

Tabelle 8: Delirinzidenz mittels ICDSC zwischen der Verum- und Placebogruppe bei viszeralchirurgischen Probanden

Delirinzidenz viszeralchirurgischer Patienten gemessen mit ICDSC in den ersten 5 Tagen auf der ITS	Verum (n=22)	Placebo (n=24)	P-Wert
ICDSC maximal, n (%)			
- Kein Delir	10 (45,5)	13 (54,2)	0,223 (a)
- Subsyndromales Delir	11 (50)	7 (29,2)	
- Delir	1 (4,5)	4 (16,6)	

(a) Chi-quadrat-Test

Abbildung 3: Delirinzidenz mittels ICDSC zwischen der Verum- und Placebogruppe bei viszeralchirurgischen Probanden



3.4 Risikoreduktion des postoperativen Delirs durch Dexmedetomidin bei viszeralchirurgischen Probanden

Die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin reduziert das absolute Risiko um 12,1% für ein postoperatives Delir gemessen mit der ICDSC in der viszeralchirurgischen Studienpopulation. Es zeigt zudem eine relative Risikoreduktion von 73% bei der gleichen Kohorte (siehe Abbildung 4, Tabelle 9).

Abbildung 4: Risikoreduktion des postoperativen Delirs bei viszeralchirurgischen Probanden

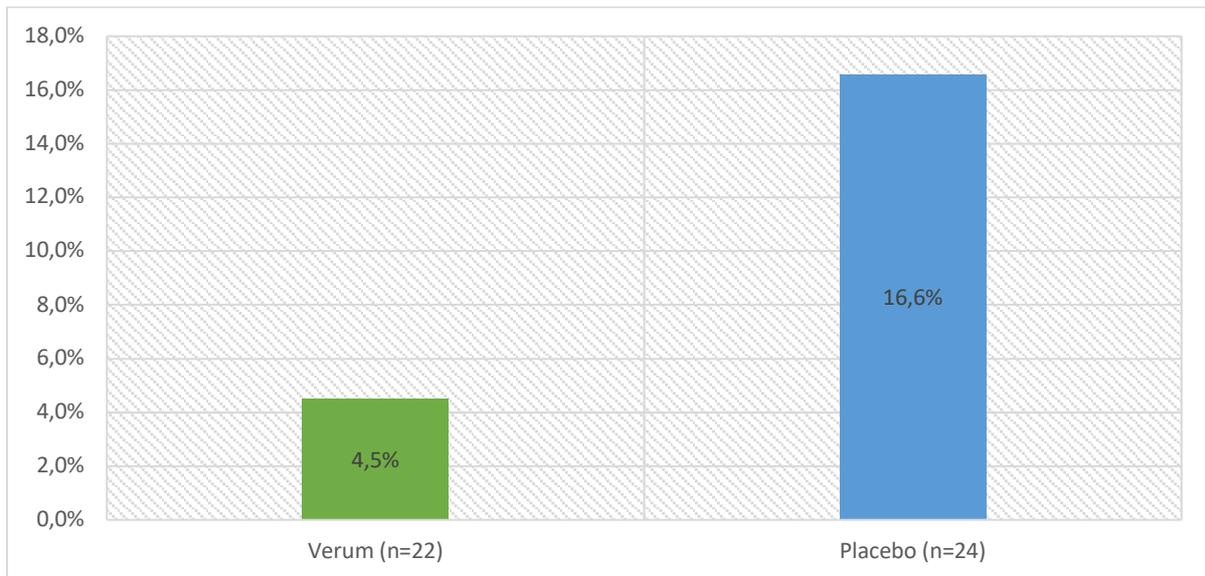


Tabelle 9: Reduktion der Delirinzidenz bei viszeralchirurgischen Probanden

Absolute Risikoreduktion (A_{RR})	Placebogruppe (16,6%) - Verumgruppe (4,5%) = 12,1%
Relative Risikoreduktion (R_{RR})	$1 - \frac{0,045}{0,166} = 0,73 = \mathbf{73\%}$

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung und der Vergleich des Effekts einer perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf die postoperative Delirinzidenz, gemessen mit der ICDSC, bei viszeralchirurgischen Patienten.

In der aktuellen Literatur sind drei große Metanalysen und zwei retrospektive Studien sowie diverse RCTs zum Thema Delirinzidenz und Dexmedetomidin veröffentlicht. Keine dieser Studien befasst sich jedoch im Rahmen einer RCT mit dem Effekt einer perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf die postoperative Delirinzidenz gemessen mit der ICDSC bei viszeralchirurgischen Patienten. In dieser Promotion wurde aufgrund der kleinen Populationsgröße die ICDSC wegen Ihrer hohen Sensitivität als Screeninginstrument gewählt. Daher können als Vergleich vorerst nur Studien herangezogen werden, die zum einen mittels CAM und CAM-ICU die Delirinzidenz erheben sowie ein Patientenkollektiv mit verschiedenen chirurgischen Eingriffen untersuchen.

Nach Erhebung der Daten von 46 Patienten erfolgte die statistische Analyse und Auswertung dieser Daten wie oben beschrieben. Die Basisdaten des Studienkollektivs zeigten in der statischen Analyse eine Normalverteilung.

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation war 70 Jahre. Es gab keine signifikanten Unterschiede ($p=0,668$) hinsichtlich des Alters, zwischen der Placebogruppe und der Verumgruppe. Heller et al. konnte das hohe Alter als eigenständigen Risikofaktor für POD ermitteln. Diese Ergebnisse konnten von Chen et al. in einer Studie mit 379 Patienten, welche sich einer Operation am Gastrointestinaltrakt unterzogen, bestätigt werden. (Chen et al., 2015; Heller et al., 1970) Somit spielt das hohe Alter als eigenständiger Risikofaktor in dieser Studie zur Vergleichbarkeit des Verum gegenüber dem Placebo keine relevante Rolle.

Bei einem männlich dominierenden Geschlechterverhältnis in beiden Interventionsgruppen war hier ebenfalls eine gute Vergleichbarkeit gegeben. Williams-Russo et al. konnte bei Patienten mit orthopädischen Eingriffen das männliche Geschlecht als eigenständigen Risikofaktor für POD aufzeigen. (Williams-Russo et al., 1992)

Maligne Grunderkrankungen sind in Kombination mit weiteren Risikofaktoren, wie Rauchen und hohem Alter, mit dem postoperativem Delir assoziiert. So konnte Yoshimura et al. in einer Studie mit 100 Patienten, welche sich leberchirurgischen Eingriffen bei hepatozellulärem Karzinom unterzogen, eine erhöhte postoperative Delirinzidenz zeigen, wenn hohes Alter und ein fortgeschrittener Tumorstadium vorlagen. (Yoshimura et al., 2004)

In unserer Studie zeigten beide Kohorten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Prävalenz einer malignen Erkrankung. Die meisten Teilnehmer, sowohl in der Placebo- als auch in der Verumgruppe, hatten eine maligne Grunderkrankung vorliegen. Aufgrund dieser wurde bei den meisten die Indikation zur entsprechenden Operation gestellt. Dieser Faktor war in beiden Gruppen gleich verteilt, sodass hierdurch kein großer Einfluss auf das postoperative Delir angenommen wird.

Auch war der Nikotinkonsum als Risikofaktor in beiden Gruppen gleich häufig vertreten. Lunger et al. konnte in einer Studie mit 411 Patienten den Nikotinabusus als einen Risikofaktor für ein postoperatives Delirium identifizieren. Allerdings konnte dieser Risikofaktor bei Lunger et al. nicht als unabhängiger Risikofaktor untersucht werden, da die untersuchten Patienten weitere eigenständige Risikofaktoren wie hohes Alter und perioperativen Blutverlust aufwiesen. Das Rauchen führte zusammen

mit den zuletzt genannten Risikofaktoren zu einer erhöhten postoperativen Delirinzidenz. (Luger et al., 2014)

Der körperliche Zustand der Patienten gemessen mit der ASA-Klassifikation, MMSE, sowie die SOFA, SAPSII und APACHE Scores zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe. Dies lässt einen guten Vergleich der Subgruppen für unsere Fragestellung zu.

Der intraoperative Verlauf, welcher mit dem intraoperativen Blutverlust, der Länge der Anästhesiedauer, dem maximalen Norepinephrinbedarf, und der Schnitt-Naht Zeit charakterisiert wurde, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Verumgruppe. Dies lässt in dieser Arbeit den Schluss zu, dass die geringe postoperative Delirinzidenz in der Verumgruppe auf den positiven Effekt der Dexmedetomidin-Gabe beruhen könnte. Radtke et al. konnten in Ihrer Studie an 1868 Patienten zeigen, dass lange OP-Dauer und intraabdominelle Eingriffe das Risiko für ein POD erhöhen können. (Radtke, Franck, Hagemann, et al., 2010)

Der Aufenthalt auf der Intensivstation gemessen in Stunden war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Auch die Krankenhausverweildauer und die Organersatzverfahren zeigten keinen großen Unterschied. Die Drei-Monats-Mortalität war tendenziell mit 20,8% in der Placebogruppe und 9,1 % in der Verumgruppe unterschiedlich hoch, wenn auch statistisch nicht signifikant.

Die negativen Auswirkungen eines POD auf die Mortalität und Morbidität sowie den verlängerten Krankenhausaufenthalt, welche in den Studien gut untersucht sind, konnten hier nicht gezeigt werden. (Ely, Gautam, et al., 2001; Lin et al., 2008) Dies kann das Ergebnis einer frühen Erkennung des POD und seiner suffizienten Behandlung nach den S3 Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin sein.

In dieser Promotion wurde nur der Endpunkt mit einem validierten Score, dem ICDSC gemessen. Ergänzend zum Endpunkt der ICDSC war auch im primären Endpunkt der Neuprodex -Studie, der CAM-ICU, ein Benefit im Sinne einer Reduktion des POD nach Dexmedetomidin-Gabe messbar. (van Norden et al., 2021)

In einer Metanalyse evaluierten Duan et al. RCTs bis 2017, in denen der Effekt einer Applikation von Dexmedetomidin auf die Inzidenz von POD untersucht wurde. Dabei wurden aus Medline und Cochrane Bibliotheken 18 Studien mit insgesamt 3309 Teilnehmern inkludiert. Duan et al. konnten dabei aufzeigen, dass Dexmedetomidin die Inzidenz eines POD bei kardiochirurgischen als auch nicht kardiochirurgischen Teilnehmern reduzieren kann. (Duan et al., 2018)

Wu et al. konnten in Ihrer Metaanalyse anhand von zehn RCTs mit Dexmedetomidin mit insgesamt 1387 Patienten auch eine geringere Delirinzidenz bei kardiochirurgischen Patienten zeigen, allerdings mit einer erhöhten Gefahr einer Bradykardie. Zu diesem Entschluss kam auch die dritte Metaanalyse vom Zeng et al., die sechs RCTs mit insgesamt 2102 Teilnehmern bis 03/2019 evaluierte. Zeng et al. konnten bei älteren Patienten nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen eine geringere Delirinzidenz in der Verumgruppe beobachten. (Wu et al., 2018)

Neben diesen Metanalysen gibt es zwei weitere retrospektive Studien hierzu.

Cheng et al. werteten in einer retrospektiven Analyse die Daten von 505 Patienten über 65 Jahre nach CABG und Herzklappenoperationen aus. Dabei teilten sie die Teilnehmer in zwei Gruppen ein. Von diesen Patienten erhielten 283 eine perioperative Dexmedetomidin Applikation und 222 Patienten Placebo. Deren statistische Analyse

konnte eine geringe Delirinzidenzrate mit geringer operativer Mortalität und verkürzter Krankenhausaufenthaltsdauer in der Dexmedetomidin-Gruppe zeigen. Die zweite Studie untersuchte 855 Teilnehmer mit orthopädischen Eingriffen. Shin et al. konnten dabei feststellen, dass die 263 Teilnehmer mit Dexmedetomidin im Vergleich zu den 592 Patienten mit Propofol eine geringere postoperative Agitation zeigten. (Cheng et al., 2016; Shin et al., 2017)

Insgesamt gibt es zehn prospektive RCTs, die in unterschiedlicher Weise die Wirkung von Dexmedetomidin auf ein POD untersucht haben.

Sheikh et al. untersuchte bei 60 Patienten die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen. Diese RCT zeigte auch eine Reduktion des POD und einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation in der Dexmedetomidin-Gruppe. Allerdings wurden hier das postoperative Delir nicht mit einer Delirscreeningliste detektiert, sondern als eine kurzzeitige Verwirrung und zerebrale Erregung in der postoperativen Phase definiert. (Sheikh et al., 2018)

Massouni et al. konnten in ihrer Studie auch diese Ergebnisse reproduzieren: Durch die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin konnte die postoperative Delirinzidenz in der Dexmedetomidin-Gruppe reduziert werden und auch die Mortalität und Morbidität in dieser Gruppe reduziert werden. (Massouni et al., 2019)

Mei et al. konnten bei 296 Patienten, die einer Hüftarthroplastik unterzogen wurden, darlegen, dass die Sedierung mit Dexmedetomidin in Kombination mit der Regionalanästhesie bei Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu Regionalanästhesie kombiniert mit Propofol mit einem geringeren Auftreten von POD und POCD assoziiert ist. (Mei et al., 2018)

Auch die Art des operativen Eingriffs kann ein eigenständiger Risikofaktor identifiziert werden. Suk Yun Kang et al. konnten in Ihrer Studie zeigen, dass die Art der Operation ein Risikofaktor für ein postoperatives Delir sein kann. In einem Kollektiv von 3634 Patienten konnte gezeigt werden, dass Hüftoperationen im Vergleich zur kardiochirurgischen sowie viszeralchirurgischen Eingriffen ein höheres Risiko für ein postoperatives Delir haben. Allerdings konnte die Art des Eingriffs nicht allein untersucht werden, da das Patientenkollektiv bei Suk Yun Kang noch zusätzliche weitere Risikofaktoren wie das hohe Alter, die Operationszeit und Diuretika aufwies.

Wir konnten aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs der kardiochirurgischen Subgruppe den Unterschied zwischen der Operationsart und ihrem Einfluss auf die postoperative Delirinzidenz nicht untersuchen. (Kang et al., 2019)

Die Unterteilung des Patientenkollektivs der viszeralchirurgischen Patienten in Verum- und Placebogruppe zur Untersuchung der delirprotektiven Wirkung des Prüfpräparats zeigte mit dem ICDSC Score keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 8). In der Placebogruppe zeigten dabei 16,6% der Probanden ein postoperatives Delir, wohingegen in der Verumgruppe nur 4,5% der Probanden ein postoperatives Delir zeigten. Diese Tendenzen waren jedoch nicht signifikant. Solche Tendenzen ohne statistische Signifikanz zur delirprotektiven Wirkung von Dexmedetomidin wurden auch in anderen Studien gezeigt. Kim et al. untersuchten mit einer doppelblinden RCT an 143 Patienten bei thorakoskopischen Lungenresektion den Effekt der perioperativen Gabe von Dexmedetomidin. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines postoperativen Delirs im Vergleich zu der Gruppe nur mit Sevofluran gezeigt werden. Allerdings zeigte die Dexmedetomidin-Gruppe geringe Agitation. (Kim et al., 2019) Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die Studie von Deiner et al.; diese Studie war vom Studiendesign unserer

Studie recht ähnlich. Hier wurden 404 Patienten in einem randomisierten Placebo kontrollierten Studie intraoperativ entweder Dexmedetomidin oder Kochsalz appliziert und anschließend das postoperative Delir mit der CAM oder CAM-ICU gemessen. Hierbei konnte kein signifikanter Unterschied durch die Applikation von Dexmedetomidin hinsichtlich einer Reduktion auf die postoperative Delirinzidenz gezeigt werden. Allerdings erfolgte hier kein Delirscreening mit dem ICDSC. Des Weiteren wurde das Delirscreening bei Deiner et al einmal täglich durchgeführt, dies könnte zu geringeren Detektionsraten geführt haben. Zudem wurden Patienten mit der ASA-Klassifikation größer ASA 3 und postoperativem Intensivaufenthalt ausgeschlossen. Die Größe des chirurgischen Eingriffs wurde für einen Krankenhausaufenthalt von zwei Tagen definiert. Die geringe postoperative Delirinzidenz in dieser Studie bei der Verum als auch Placebogruppe ließe sich daher gut durch die guten Einschlusskriterien erklären. In unserer Studie eingeschlossene Patienten hatten hingegen hauptsächlich CABG und PPPD Operationen mit einer durchschnittlichen Intensivaufenthaltsdauer von \pm vier Tagen und wurden zweimal täglich visitiert.(Deiner et al., 2017)

Andere Studien, wie die von Li et al., zeigen auch ähnliche Ergebnisse. Hier wurde 285 Patienten bei CABG Operationen in Rahmen einer RCT intraoperativ Dexmedetomidin appliziert. Auch hierbei wurden Patienten über 60 Jahre rekrutiert, deren Ausschlusskriterien unserer Studie recht ähnlich waren. Das Delirscreening erfolgt mittels CAM oder CAM-ICU. Li et al. konnten hier keinen Vorteil von Dexmedetomidin hinsichtlich einer delirprotektiven Wirkung zeigen. Allerdings hatten in der Verumgruppe nur 4,9% der Teilnehmer vs. Placebo 7,7% der Teilnehmer ein POD. Der Grund eines nicht statistisch signifikanten Ergebnisses könnte hier eine zu kleine Kohorte sein.(Li et al., 2017)

Durch die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin konnte in der Subgruppe der viszeralchirurgischen Patienten eine absolute Risikoreduktion hinsichtlich eines POD gegenüber der Placebogruppe um 12,1% erzielt werden. Die relative Risikoreduktion in diese Gruppe betrug somit 73% (Tabelle 9).

Diese Ergebnisse zeigt auch die RCT von Lee et al bei 354 Patienten über 65 Jahren, die während einer laparoskopischen Operation Dexmedetomidin erhielten. Es zeigte sich eine geringe Delirinzidenz durch die Dexmedetomidin Gabe und geringe IL-6 Spiegel während der ersten 24 Stunden postoperativ. Lee et al. teilten dabei die Patienten in drei Gruppen auf und stellten fest, dass die Dauer und Applikationsform von Dexmedetomidin auch eine Rolle bei der Delirinzidenz und Delirdauer spielt: Gruppe 1 erhielt Dexmedetomidin mit 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Bolus und Fortsetzung mit 0.2-0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ bis zur Operationsende. Gruppe 2 erhielt Dexmedetomidin mit 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ als Bolus und Gruppe 3 Kochsalz. Die Gruppe 1 hatte eine geringe Delirinzidenz und die Dauer des Delirs war verkürzt im Vergleich zur Gruppe 3. Gruppe 2 zeigte nur eine verkürzte Delirdauer im Vergleich zur Gruppe 3.(Lee et al., 2018)

4.1 Vergleich kardiochirurgischer Patienten mit viszeralchirurgischen Patienten

Durch strukturelle Gegebenheiten wurde während der laufenden Studie die Rekrutierung am Campus Mitte eingestellt. Da die kardiochirurgischen Patienten an diesem Standort operiert wurden, konnte keine weitere Rekrutierung dieser Teilnehmergruppe erfolgen. Daher unterscheiden sich die Populationsgrößen deutlich. Bei der kleinen Teilnehmerzahl in der kardiochirurgischen Gruppe konnten in den statistischen Tests keine signifikanten Zahlen erwartet werden. Daher wurde diese

Subgruppe für weitere statistische Analysen nicht berücksichtigt. Die Auswertung fokussierte sich auf die Subgruppe der viszeralchirurgischen Patienten.

4.2 Delir - Screening mit ICDSC

Die ICDSC stellt ein validiertes Screeningtool für das Delir auf der Intensivstation dar. Sie ist im englisch- und deutschsprachigen Raum etabliert und wurde erstmalig von Bergeron et al. (Bergeron et al., 2001) eingesetzt. Die Validierung für den deutschsprachigen Raum erfolgte durch Radtke et al. (Radtke et al., 2009). Die ICDSC besitzt dabei eine hohe Sensitivität 89% und eine geringere Spezifität von 57% hinsichtlich einer Delirdetektion verglichen mit dem DSM-IV. Sie ist jedoch auf der Intensivstation leicht durchzuführen.

Das Screening mit der ICDSC zeigte in der viszeralchirurgischen Gesamtpopulation ein POD bei 11% der Patienten. Bei 39,1% wurde ein subsyndromales Delir detektiert und 50% der Gesamtpopulation zeigten kein Delir.

Die Unterteilung der viszeralchirurgischen Population zeigte in der Verumgruppe eine geringere Delirinzidenz als in der Placebogruppe (4,5% vs. 16,6%). Jedoch zeigten in der Verumgruppe mehr Teilnehmer ein subsyndromales Delir als in der Placebogruppe (50% vs. 29,2%). Insgesamt entwickelten 45,5% der Verumgruppe und 54,2% der Placebogruppe kein postoperatives Delir. Diese Zahlen können nur Tendenzen, jedoch keine signifikanten Unterschiede in der postoperativen Delirreduktion zeigen. Die geringere Delirinzidenz in der Verumgruppe kann gut durch eine Reduktion der Symptome durch das Präparat und somit zur Einordnung in die Gruppe des subsyndromalen Delirs erklärt werden. Eine Schlussfolgerung wäre, dass die Delirinzidenz gar nicht abnimmt, sondern nur die Ausprägung der Symptome durch Dexmedetomidin reduziert wird.

Hinsichtlich der 3-Monats-Mortalität schien die Dexmedetomidin-Gruppe in dem beobachteten Zeitraum von der Intervention profitiert zu haben, allerdings ohne statistische Signifikanz. Eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer konnte jedoch durch den Einsatz des Medikaments nicht erzielt werden. Diese Zahlen können ebenfalls lediglich als richtungsweisend, jedoch nicht als statistisch signifikant eingeordnet werden.

Es existieren bisher keine Daten einer klinischen Studie mit Dexmedetomidin, die die ICDSC als Endpunkt für ein POD untersucht. Daher können als Vergleich keine Studien mit gleichem Endpunkt herangezogen werden.

Eine weiterführende statistische Auswertung zum Outcome der Patienten, welche als subsyndromal eingestuft wurden, war nicht Gegenstand dieser Arbeit und wäre aufgrund der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig.

Es erfolgte eine Intention-To-Treat-Analyse (ITT), um den Realitätsbedingungen am ehesten zu entsprechen. Zudem würde bei einer Analyzed-Per-Protocol-Analyse ein Drittel der Probanden im Verumarm und die Hälfte der Probanden im Placeboarm der Gesamtstudienpopulation wegfallen. Explorativ wurde auch hier orientierend eine statistische Analyse durchgeführt, welche keine signifikanten Differenzen der Ergebnisse im Vergleich zum ITT-Ansatz hervorbrachte.

4.3 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf.

Das eingeschlossene Patientenkollektiv wurde am Campus Virchow – Klinikum und Campus Charité Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin gescreent und rekrutiert. Da hier die CABG und viszeralchirurgischen Eingriffe routinemäßig und standardisiert ablaufen kann ein Bias hinsichtlich unterschiedlicher Rahmenbedingungen ausgeschlossen werden.

Ein Selektionsbias konnte durch die Einhaltung definierter Ein- Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung, welche durch geschulte Prüfärzte kontrolliert wurden, minimiert werden. Zudem wurde ein Selektionsbias durch das Monitoring und das randomisierte, verblindete Studiendesign minimiert.

Bei der vorliegenden Arbeit sollten bei der Beurteilung und Schlussfolgerung der erhobenen Daten und Ihrer Analyse folgende Limitationen berücksichtigt werden.

Die Hauptstudie NEUPRODEX war nicht primär zur Auswertung der sekundären Endpunkte in den Subgruppen konzipiert. Dabei sollte der Effekt von einer perioperativen Gabe Dexmedetomidin auf den primären Endpunkt, der postoperativen Delirinzidenz mit dem CAM und CAM-ICU, untersucht werden.

Die Hauptlimitation dieser Arbeit ist die geringe Fallzahl. Die Subgruppenanalyse in dieser Arbeit mit Unterteilung der Studienpopulation in viszeralchirurgischen sowie kardiochirurgischen Patienten führte zu einer moderaten Größe der untersuchten Studienpopulation. Diese unzureichende Stichprobengröße mag wahrscheinlich die fehlende statistische Signifikanz der POD-Inzidenz bedingen. Eine korrekte Interpretation der Ergebnisse ist somit erschwert. Dabei war vor allem die Gruppe der kardiochirurgischen Patienten zu klein für eine valide statistische Analyse, sodass diese Subgruppe für weitere Datenanalysen keine Berücksichtigung fand.

Die vergleichsweise geringe Einschussrate (von 484 gescreenten Probanden wurden nur 63 eingeschlossen) trug zur geringen Fallzahl bei. Dies kann teilweise durch den aufwändigen Screeningprozess erklärt werden. Die hohe Anzahl an Screeningfailures ist auf das umfangreiche Erstscreening im OP-Plan zurückzuführen: es wurde potenzielle Probanden über den Operationsplan identifiziert. Bei detaillierter Untersuchung erfüllten diese jedoch teilweise die Einschusskriterien nicht, z. B. eine Ejektionsfraktion über 30%.

Neben den Ein- und Ausschlusskriterien waren logistische Gründe, wie die rechtzeitige Bestellung und Zustellung des Studienpräparats aus der Apotheke, Personalmangel bei intraoperativer Begleitung und prä- und postoperativen Visiten, Aufklärung durch den Studienarzt am entsprechenden Campus weitere Gründe für den nicht Einschluss potenzieller Probanden. Zudem fällt hierunter der Punkt, welcher als „Other Reasons“ in Abbildung 1 angegeben ist: das Nichtauffinden der Patienten im Krankenhaus. Dies ist dem Ablauf geschuldet, dass potenzielle Probanden unter anderem über den zukünftigen Operationsplan gescreent und vor Ort präoperativ visitiert wurden. Wenn der Studienarzt zu dieser geplanten präoperativen Visite nicht am entsprechenden Campus war oder der Patient nicht in seinem Zimmer/Station lokalisierbar war, konnte dieser nicht eingeschlossen werden. Somit wurden potenzielle Probanden nicht in die Studie eingeschlossen.

Durch die moderate Stichprobengröße kann es potenziell zum größeren Einfluss von Confoundern kommen. Dies kommt in dieser Studie besonders zu Geltung, da die Studienpopulation besondere Risikofaktoren, wie hohes Alter und große Eingriffe mit langem Intensivaufenthalt, mitbrachten.

Die Datenerhebung, Verschriftlichung und der Eintrag dieser Untersuchung wurde durch geschulte Doktoranden und Studienärzte durchgeführt. Leider kam es trotzdem zum Verlust von Daten.

Das Delirscreening erfolgte an den ersten fünf Tagen zweimal täglich morgens und abends zu festgelegten Zeiten durch das Studienpersonal, ein postoperatives Delir im Laufe des Tages oder der Nacht wäre hierbei potenziell nicht detektiert gewesen. Um dieses Risiko zu minimieren erfolgte jedoch zusätzlich eine Kurvenvisite der klinikinternen Dokumentation.

Die Datenerhebung erfolgte mit Scores, die nur auf der Intensivstation erhoben wurden. Demnach erfolgte das Delirscreening auch nur in dem Zeitraum, in dem sich die Patienten auf der Intensivstation befanden.

5 Zusammenfassung

Das POD zeigt eine hohe Inzidenz und ist in der Literatur mit einer hohen Mortalität und Morbidität sowie längerem Krankenhausaufenthalt und damit einhergehend auch mit negativen volkswirtschaftlichen Nachteilen verbunden.

Die Risikofaktoren sind vielfältig und zum großen Teil noch nicht umfassend untersucht. Eigenständige Risikofaktoren, wie das hohe Alter und Komorbiditäten sowie der intraoperative Einsatz bestimmter Medikamente und präoperative Umstände, wie Notfalloperationen, sind hingegen als prädisponierende Faktoren identifiziert.

Die primäre Analyse der Hauptstudie NEUPRODEX zeigt eine signifikante Reduktion der postoperativen Delirinzenz ($p=0,031$) in der Gesamtpopulation Verum vs. Placebo, gemessen mit der CAM-ICU.

Es konnten in dieser sekundären Analyse der NEUPRODEX-Studie jedoch keine signifikante Reduktion ($p=0,223$) der postoperativen Delirinzenz, gemessen mit der ICDSC, durch Dexmedetomidin beim viszeralchirurgischen Patientenkollektiv gezeigt werden. Die viszeralchirurgische Gruppe wies jedoch tendenziell eine geringere postoperative Delirrate in der Verumgruppe auf, auch wenn das subsyndromale Delir bei der Verumgruppe häufiger auftrat als in der Placebogruppe. Mit einer absoluten Risikoreduktion der postoperativen Delirinzenz von 12,1% und einer relativen Risikoreduktion von 73% profitierte diese Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe durch das Prüfmedikament.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs können jedoch keine signifikanten Ergebnisse, sondern nur Tendenzen gezeigt werden.

Des Weiteren kann ebenfalls die Fragestellung, ob die Gabe von Dexmedetomidin auch bei Hochrisikoeingriffen anderer chirurgischer Fachdisziplinen, wie CABG-Operationen, eine Reduktion der Delirinzenz bewirkt, nicht geklärt werden. Hierzu bedarf es weiterer klinischer Studien mit größeren Fallzahlen.

Es ergeben sich aus dieser Arbeit weitere Fragestellungen zur delirprotektiven Wirkung von Dexmedetomidin in den einzelnen chirurgischen Fachdisziplinen.

6 Literaturverzeichnis

- Adamis, D., Meagher, D., Rooney, S., Mulligan, O., & McCarthy, G. (2018, Apr). A comparison of outcomes according to different diagnostic systems for delirium (DSM-5, DSM-IV, CAM, and DRS-R98). *Int Psychogeriatr*, 30(4), 591-596. <https://doi.org/10.1017/s1041610217001697>
- Agency., E. M. (2020, 23.05.2020). *Dexdor (dexmedetomidine): EU summary of product characteristics*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dexdor>
- Ancelin, M. L., Artero, S., Portet, F., Dupuy, A. M., Touchon, J., & Ritchie, K. (2006, Feb 25). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *Bmj*, 332(7539), 455-459. <https://doi.org/10.1136/bmj.38740.439664.DE>
- Andresen, J. M., Girard, T. D., Pandharipande, P. P., Davidson, M. A., Ely, E. W., & Watson, P. L. (2014, Oct). Burst suppression on processed electroencephalography as a predictor of postcoma delirium in mechanically ventilated ICU patients. *Crit Care Med*, 42(10), 2244-2251. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000522>
- AWMF S3- Leitlinien Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020). (2020). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0121_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf
- Bajwa, S. J., Gupta, S., Kaur, J., Singh, A., & Parmar, S. (2012, Jan). Reduction in the incidence of shivering with perioperative dexmedetomidine: A randomized prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 28(1), 86-91. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.92452>
- Barbateskovic, M., Krauss, S. R., Collet, M. O., Larsen, L. K., Jakobsen, J. C., Perner, A., & Wetterslev, J. (2019, Feb 19). Pharmacological interventions for prevention and management of delirium in intensive care patients: a systematic overview of reviews and meta-analyses. *BMJ Open*, 9(2), e024562. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024562>
- Baron, R., Binder, A., Biniek, R., Braune, S., Buerkle, H., Dall, P., Demirakca, S., Eckardt, R., Eggers, V., Eichler, I., Fietze, I., Freys, S., Fründ, A., Garten, L., Gohrbandt, B., Harth, I., Hartl, W., Heppner, H. J., Horter, J., Huth, R., Janssens, U., Jungk, C., Kaeuper, K. M., Kessler, P., Kleinschmidt, S., Kochanek, M., Kumpf, M., Meiser, A., Mueller, A., Orth, M., Putensen, C., Roth, B., Schaefer, M., Schaefer, R., Schellongowski, P., Schindler, M., Schmitt, R., Scholz, J., Schroeder, S., Schwarzmann, G., Spies, C., Stinge, R., Tonner, P., Trieschmann, U., Tryba, M., Wappler, F., Waydhas, C., Weiss, B., & Weisshaar, G. (2015). Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci*, 13, Doc19. <https://doi.org/10.3205/000223>
- Barr, J., Fraser, G. L., Puntillo, K., Ely, E. W., Gélinas, C., Dasta, J. F., Davidson, J. E., Devlin, J. W., Kress, J. P., Joffe, A. M., Coursin, D. B., Herr, D. L., Tung, A., Robinson, B. R., Fontaine, D. K., Ramsay, M. A., Riker, R. R., Sessler, C. N., Pun, B., Skrobik, Y., & Jaeschke, R. (2013, Jan). Clinical practice guidelines for the

- management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 41(1), 263-306. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182783b72>
- Bergeron, N., Dubois, M. J., Dumont, M., Dial, S., & Skrobik, Y. (2001, May). Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, 27(5), 859-864. <https://doi.org/10.1007/s001340100909>
- Brouquet, A., Cudennec, T., Benoist, S., Moulias, S., Beauchet, A., Penna, C., Teillet, L., & Nordlinger, B. (2010, Apr). Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann Surg*, 251(4), 759-765. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181c1cfc9>
- Chen, C. C., Lin, M. T., Liang, J. T., Chen, C. M., Yen, C. J., & Huang, G. H. (2015, May). Pre-surgical Geriatric Syndromes, Frailty, and Risks for Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery: Prevalence and Red Flags. *J Gastrointest Surg*, 19(5), 927-934. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2760-0>
- Cheng, H., Li, Z., Young, N., Boyd, D., Atkins, Z., Ji, F., & Liu, H. (2016, Dec). The Effect of Dexmedetomidine on Outcomes of Cardiac Surgery in Elderly Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 30(6), 1502-1508. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.026>
- Deiner, S., Luo, X., Lin, H. M., Sessler, D. I., Saager, L., Sieber, F. E., Lee, H. B., Sano, M., Jankowski, C., Bergese, S. D., Candiotti, K., Flaherty, J. H., Arora, H., Shander, A., & Rock, P. (2017, Aug 16). Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 152(8), e171505. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1505>
- Donna McCabe, D., APRN-BC, GNP. (2019). The Confusion Assessment Method (CAM). <https://consultgeri.org/try-this/general-assessment/issue-13.pdf>
- Duan, X., Coburn, M., Rossaint, R., Sanders, R. D., Waesberghe, J. V., & Kowark, A. (2018, Aug). Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*, 121(2), 384-397. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.046>
- Dyer, C. B., Ashton, C. M., & Teasdale, T. A. (1995). Postoperative Delirium: A Review of 80 Primary Data-Collection Studies. *Archives of Internal Medicine*, 155(5), 461-465. <https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430050035004>
- Edelstein, D. M., Aharonoff, G. B., Karp, A., Capla, E. L., Zuckerman, J. D., & Koval, K. J. (2004, May). Effect of postoperative delirium on outcome after hip fracture. *Clin Orthop Relat Res*(422), 195-200. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000128649.59959.0c>
- Ely, E. W., Gautam, S., Margolin, R., Francis, J., May, L., Speroff, T., Truman, B., Dittus, R., Bernard, R., & Inouye, S. K. (2001, Dec). The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*, 27(12), 1892-1900. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1132-2>

- Ely, E. W., Inouye, S. K., Bernard, G. R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Hart, R. P., & Dittus, R. (2001, Dec 5). Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama*, 286(21), 2703-2710. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>
- Ely, E. W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G. R., & Inouye, S. K. (2001, Jul). Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*, 29(7), 1370-1379. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012>
- Ely, E. W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S. M., Harrell, F. E., Jr., Inouye, S. K., Bernard, G. R., & Dittus, R. S. (2004, Apr 14). Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama*, 291(14), 1753-1762. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1753>
- Guenther, U., & Radtke, F. M. (2011, Dec). Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol*, 24(6), 670-675. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834c7b44>
- Gurbet, A., Basagan-Mogol, E., Turker, G., Ugun, F., Kaya, F. N., & Ozcan, B. (2006, Jul). Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements. *Can J Anaesth*, 53(7), 646-652. <https://doi.org/10.1007/bf03021622>
- Heller, S. S., Frank, K. A., Malm, J. R., Bowman, F. O., Jr., Harris, P. D., Charlton, M. H., & Kornfeld, D. S. (1970, Nov 5). Psychiatric complications of open-heart surgery. A re-examination. *N Engl J Med*, 283(19), 1015-1020. <https://doi.org/10.1056/nejm197011052831903>
- Ihmsen, H., & Saari, T. I. (2012, Dec). [Dexmedetomidine. Pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *Anaesthesist*, 61(12), 1059-1066. <https://doi.org/10.1007/s00101-012-2114-1> (Dexmedetomidin. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.)
- Inouye, S. K., Bogardus, S. T., Jr., Williams, C. S., Leo-Summers, L., & Agostini, J. V. (2003, Apr 28). The role of adherence on the effectiveness of nonpharmacologic interventions: evidence from the delirium prevention trial. *Arch Intern Med*, 163(8), 958-964. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.8.958>
- Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990, Dec 15). Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*, 113(12), 941-948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- Intensivmedizin, D. G. f. r. A. s. u. (2015). S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf

- Juliebø, V., Krogseth, M., Neerland, B. E., Watne, L. O., & Wyller, T. B. (2012, 11/30). Delirium – a common condition associated with negative outcome in the elderly. *Norsk Epidemiologi*, 22(2). <https://doi.org/10.5324/nje.v22i2.1573>
- Kadam, S. V., Tailor, K. B., Kulkarni, S., Mohanty, S. R., Joshi, P. V., & Rao, S. G. (2015, Jul-Sep). Effect of dexmedetomidine on postoperative junctional ectopic tachycardia after complete surgical repair of tetralogy of Fallot: A prospective randomized controlled study. *Ann Card Anaesth*, 18(3), 323-328. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.159801>
- Kalisvaart, K. J., de Jonghe, J. F., Bogaards, M. J., Vreeswijk, R., Egberts, T. C., Burger, B. J., Eikelenboom, P., & van Gool, W. A. (2005, Oct). Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*, 53(10), 1658-1666. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53503.x>
- Kang, S. Y., Seo, S. W., & Kim, J. Y. (2019, Apr). Comprehensive risk factor evaluation of postoperative delirium following major surgery: clinical data warehouse analysis. *Neurol Sci*, 40(4), 793-800. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-3730-1>
- Kim, J. A., Ahn, H. J., Yang, M., Lee, S. H., Jeong, H., & Seong, B. G. (2019, Apr). Intraoperative use of dexmedetomidine for the prevention of emergence agitation and postoperative delirium in thoracic surgery: a randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*, 66(4), 371-379. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01299-7> (Utilisation peropératoire de la dexmédétomidine pour la prévention de l'agitation au réveil et du delirium postopératoire en chirurgie thoracique: essai randomisé contrôlé.)
- Koebrugge, B., Koek, H. L., van Wensen, R. J., Dautzenberg, P. L., & Bosscha, K. (2009). Delirium after abdominal surgery at a surgical ward with a high standard of delirium care: incidence, risk factors and outcomes. *Dig Surg*, 26(1), 63-68. <https://doi.org/10.1159/000194947>
- Kranke, P., Eberhart, L. H., Roewer, N., & Tramèr, M. R. (2002, Feb). Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*, 94(2), 453-460, table of contents. <https://doi.org/10.1097/0000539-200202000-00043>
- Laurila, J. V., Pitkala, K. H., Strandberg, T. E., & Tilvis, R. S. (2004). Impact of different diagnostic criteria on prognosis of delirium: a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 18(3-4), 240-244. <https://doi.org/10.1159/000080022>
- Lee, H., Ju, J. W., Oh, S. Y., Kim, J., Jung, C. W., & Ryu, H. G. (2018, Mar 15). Impact of timing and duration of postoperative delirium: a retrospective observational study. *Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.02.001>
- Li, H. C., Chen, C. C., Yeh, T. Y., Liao, S. C., Hsu, A. S., Wei, Y. C., Shun, S. C., Ku, S. C., & Inouye, S. K. (2023, May). Predicting hospital mortality and length of stay: A prospective cohort study comparing the Intensive Care Delirium Screening Checklist versus Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *Aust Crit Care*, 36(3), 378-384. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2022.01.010>

- Li, X., Yang, J., Nie, X. L., Zhang, Y., Li, X. Y., Li, L. H., Wang, D. X., & Ma, D. (2017). Impact of dexmedetomidine on the incidence of delirium in elderly patients after cardiac surgery: A randomized controlled trial. *PLoS One*, *12*(2), e0170757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170757>
- Lin, S. M., Huang, C. D., Liu, C. Y., Lin, H. C., Wang, C. H., Huang, P. Y., Fang, Y. F., Shieh, M. H., & Kuo, H. P. (2008, Sep). Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J Crit Care*, *23*(3), 372-379. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2006.09.001>
- Liu, Y., Li, X. J., Liang, Y., & Kang, Y. (2019). Pharmacological Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, *2019*, 9607129. <https://doi.org/10.1155/2019/9607129>
- Luetz, A., Heymann, A., Radtke, F. M., Chenitir, C., Neuhaus, U., Nachtigall, I., von Dossow, V., Marz, S., Eggers, V., Heinz, A., Wernecke, K. D., & Spies, C. D. (2010, Feb). Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med*, *38*(2), 409-418. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cabb42>
- Luger, M. F., Müller, S., Kammerlander, C., Gosch, M., & Luger, T. J. (2014, Dec). Predictors of Postoperative Cognitive Decline in Very Old Patients With Hip Fracture: A Retrospective Analysis. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, *5*(4), 165-172. <https://doi.org/10.1177/2151458514548577>
- Lütz, A., Heymann, A., Radtke, F. M., & Spies, C. D. (2010, Feb). [If delirium is not monitored it will often be not detected]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, *45*(2), 106-111. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248145> (Was wir nicht messen, detektieren wir meist auch nicht.)
- Macintyre, P. E., Pavlin, E. G., & Dwersteg, J. F. (1987, Aug). Effect of meperidine on oxygen consumption, carbon dioxide production, and respiratory gas exchange in postanesthesia shivering. *Anesth Analg*, *66*(8), 751-755.
- Maldonado, J. R., Wysong, A., van der Starre, P. J., Block, T., Miller, C., & Reitz, B. A. (2009, May-Jun). Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*, *50*(3), 206-217. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.3.206>
- Martin, B. J., Buth, K. J., Arora, R. C., & Baskett, R. J. (2010). Delirium as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*, *14*(5), R171. <https://doi.org/10.1186/cc9273>
- Maschke, M. (2019, Jan). [Etiology and Treatment of Delirium]. *Dtsch Med Wochenschr*, *144*(2), 101-107. <https://doi.org/10.1055/s-0043-109380> (Ursachen und Therapie des Delirs.)
- Massoumi, G., Mansouri, M., & Khamesipour, S. (2019, Jan). Comparison of the incidence and severity of delirium and biochemical factors after coronary artery bypass grafting with dexmedetomidine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial study. *ARYA Atheroscler*, *15*(1), 14-21. <https://doi.org/10.22122/arya.v15i1.1748>

- Meagher, D. J., Morandi, A., Inouye, S. K., Ely, W., Adamis, D., Maclulich, A. J., Rudolph, J. L., Neufeld, K., Leonard, M., Bellelli, G., Davis, D., Teodorczuk, A., Kreisel, S., Thomas, C., Hasemann, W., Timmons, S., O'Regan, N., Grover, S., Jabbar, F., Cullen, W., Dunne, C., Kamholz, B., Van Munster, B. C., De Rooij, S. E., De Jonghe, J., & Trzepacz, P. T. (2014, 2014/09/30). Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC Medicine*, *12*(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0164-8>
- Mehta, S., Cook, D., Devlin, J. W., Skrobik, Y., Meade, M., Fergusson, D., Herridge, M., Steinberg, M., Granton, J., Ferguson, N., Tanios, M., Dodek, P., Fowler, R., Burns, K., Jacka, M., Olafson, K., Mallick, R., Reynolds, S., Keenan, S., & Burry, L. (2015, Mar). Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med*, *43*(3), 557-566. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000727>
- Mei, B., Meng, G., Xu, G., Cheng, X., Chen, S., Zhang, Y., Zhang, M., Liu, X., & Gu, E. (2018, Sep). Intraoperative Sedation With Dexmedetomidine is Superior to Propofol for Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty: A Prospective Randomized Controlled Study. *Clin J Pain*, *34*(9), 811-817. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000605>
- Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rabbitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C. D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, P. M., Kristensen, P. A., Biedler, A., van Beem, H., Fraidakis, O., Silverstein, J. H., Beneken, J. E., & Gravenstein, J. S. (1998, Mar 21). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, *351*(9106), 857-861. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07382-0)
- Morimoto, Y., Yoshimura, M., Utada, K., Setoyama, K., Matsumoto, M., & Sakabe, T. (2009). Prediction of postoperative delirium after abdominal surgery in the elderly. *J Anesth*, *23*(1), 51-56. <https://doi.org/10.1007/s00540-008-0688-1>
- Munster, B. C., Aronica, E., Zwinderman, A. H., Eikelenboom, P., Cunningham, C., & Rooij, S. E. (2011, Dec). Neuroinflammation in delirium: a postmortem case-control study. *Rejuvenation Res*, *14*(6), 615-622. <https://doi.org/10.1089/rej.2011.1185>
- Ngwenyama, N. E., Anderson, J., Hoernschemeyer, D. G., & Tobias, J. D. (2008, Dec). Effects of dexmedetomidine on propofol and remifentanyl infusion rates during total intravenous anesthesia for spine surgery in adolescents. *Paediatr Anaesth*, *18*(12), 1190-1195. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02787.x>
- Olin, K., Eriksson-Jönköping, M., Jansson, A., Herrington, M. K., Kristiansson, M., & Permert, J. (2005, Dec). Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *Br J Surg*, *92*(12), 1559-1564. <https://doi.org/10.1002/bjs.5053>
- Ouimet, S., Kavanagh, B. P., Gottfried, S. B., & Skrobik, Y. (2007, Jan). Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*, *33*(1), 66-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0399-8>

- Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Herr, D. L., Maze, M., Girard, T. D., Miller, R. R., Shintani, A. K., Thompson, J. L., Jackson, J. C., Deppen, S. A., Stiles, R. A., Dittus, R. S., Bernard, G. R., & Ely, E. W. (2007, Dec 12). Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *Jama*, *298*(22), 2644-2653. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2644>
- Pandharipande, P. P., Sanders, R. D., Girard, T. D., McGrane, S., Thompson, J. L., Shintani, A. K., Herr, D. L., Maze, M., & Ely, E. W. (2010). Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*, *14*(2), R38. <https://doi.org/10.1186/cc8916>
- Patel, A., Davidson, M., Tran, M. C., Quraishi, H., Schoenberg, C., Sant, M., Lin, A., & Sun, X. (2010, Oct). Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg*, *111*(4), 1004-1010. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181ee82fa>
- Peng, M., Wang, Y. L., Wang, C. Y., & Chen, C. (2013, Jan). Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide-induced proinflammatory response in primary microglia. *J Surg Res*, *179*(1), e219-225. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.05.047>
- Prakanrattana, U., & Prapaitrakool, S. (2007, Oct). Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*, *35*(5), 714-719. <https://doi.org/10.1177/0310057x0703500509>
- Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Hong, J. S., Knapp, D. J., & Crews, F. T. (2007, Apr 1). Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, *55*(5), 453-462. <https://doi.org/10.1002/glia.20467>
- Radtke, F. M., Franck, M., Hagemann, L., Seeling, M., Wernecke, K. D., & Spies, C. D. (2010, Jun). Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol*, *76*(6), 394-403.
- Radtke, F. M., Franck, M., Lorenz, M., Luetz, A., Heymann, A., Wernecke, K. D., & Spies, C. D. (2010, Jul-Aug). Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. *J Int Med Res*, *38*(4), 1225-1232. <https://doi.org/10.1177/147323001003800403>
- Radtke, F. M., Franck, M., Oppermann, S., Lütz, A., Seeling, M., Heymann, A., Kleinwächter, R., Kork, F., Skrobik, Y., & Spies, C. D. (2009, Feb). [The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, *44*(2), 80-86. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202647> (Die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--Richtlinienkonforme Übersetzung und Validierung einer intensivmedizinischen Delirium-Checkliste.)
- Register, E. C. T. (2013). *Neuroprotection with Dexmedetomidine in patients undergoing elective cardiac or abdominal surgery*. Retrieved 04.09. from <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000823-15/DE>

- Reith, S. (2019, Nov). [Non-pharmacological and pharmacological therapy of delirium]. *Dtsch Med Wochenschr*, 144(23), 1629-1635. <https://doi.org/10.1055/a-0826-2780> (Nicht pharmakologische und pharmakologische Therapie des Delirs.)
- Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F., Whitten, P., Margolis, B. D., Byrne, D. W., Ely, E. W., & Rocha, M. G. (2009, Feb 4). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama*, 301(5), 489-499. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.56>
- Rivosecchi, R. M., Smithburger, P. L., Svec, S., Campbell, S., & Kane-Gill, S. L. (2015, Feb). Nonpharmacological interventions to prevent delirium: an evidence-based systematic review. *Crit Care Nurse*, 35(1), 39-50; quiz 51. <https://doi.org/10.4037/ccn2015423>
- Royse, C. F., Andrews, D. T., Newman, S. N., Stygall, J., Williams, Z., Pang, J., & Royse, A. G. (2011, Jun). The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*, 66(6), 455-464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06704.x>
- Rudolph, J. L., Jones, R. N., Grande, L. J., Milberg, W. P., King, E. G., Lipsitz, L. A., Levkoff, S. E., & Marcantonio, E. R. (2006, Jun). Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc*, 54(6), 937-941. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00735.x>
- Saczynski, J. S., Marcantonio, E. R., Quach, L., Fong, T. G., Gross, A., Inouye, S. K., & Jones, R. N. (2012, Jul 5). Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*, 367(1), 30-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112923>
- 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, May 26). Delirium diagnosis defined by cluster analysis of symptoms versus diagnosis by DSM and ICD criteria: diagnostic accuracy study. *BMC Psychiatry*, 16, 167. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0878-6>
- Shehabi, Y., Grant, P., Wolfenden, H., Hammond, N., Bass, F., Campbell, M., & Chen, J. (2009, Nov). Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine Compared to Morphine-DEXCOM Study). *Anesthesiology*, 111(5), 1075-1084. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181b6a783>
- Sheikh, T. A., Dar, B. A., Akhter, N., & Ahmad, N. (2018, Apr-Jun). A Comparative Study Evaluating Effects of Intravenous Sedation by Dexmedetomidine and Propofol on Patient Hemodynamics and Postoperative Outcomes in Cardiac Surgery. *Anesth Essays Res*, 12(2), 555-560. https://doi.org/10.4103/aer.AER_46_18
- Shin, H. J., Koo, B. W., Bang, S. U., Kim, J. H., Hwang, J. W., Do, S. H., & Na, H. S. (2017, Oct). Intraoperative dexmedetomidine sedation reduces the postoperative agitated behavior in elderly patients undergoing orthopedic surgery compared to the propofol sedation. *Minerva Anestesiol*, 83(10), 1042-1050. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.17.11794-3>

- Society, A. G. (2015, Jan). Clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 63(1), 142-150. <https://doi.org/10.1111/jgs.13281>
- Soliman, R. N., Hassan, A. R., Rashwan, A. M., & Omar, A. M. (2011, Oct). Prospective, randomized study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anaesthesia. *Middle East J Anaesthesiol*, 21(3), 325-334.
- Su, X., Meng, Z. T., Wu, X. H., Cui, F., Li, H. L., Wang, D. X., Zhu, X., Zhu, S. N., Maze, M., & Ma, D. (2016, Oct 15). Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 388(10054), 1893-1902. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30580-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30580-3)
- Taniguchi, T., Kidani, Y., Kanakura, H., Takemoto, Y., & Yamamoto, K. (2004, Jun). Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med*, 32(6), 1322-1326. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000128579.84228.2a>
- Taniguchi, T., Kurita, A., Kobayashi, K., Yamamoto, K., & Inaba, H. (2008). Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *J Anesth*, 22(3), 221-228. <https://doi.org/10.1007/s00540-008-0611-9>
- Teeling, J. L., & Perry, V. H. (2009, Feb 6). Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms. *Neuroscience*, 158(3), 1062-1073. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.07.031>
- Tomasi, C. D., Grandi, C., Salluh, J., Soares, M., Giombelli, V. R., Cascaes, S., Macedo, R. C., de Souza Constantino, L., Biff, D., Ritter, C., & Dal Pizzol, F. (2012, Apr). Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *J Crit Care*, 27(2), 212-217. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.015>
- Tracey, K. J. (2002, Dec 19-26). The inflammatory reflex. *Nature*, 420(6917), 853-859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>
- Triltsch, A. E., Welte, M., von Homeyer, P., Grosse, J., Genähr, A., Moshirzadeh, M., Sidiropoulos, A., Konertz, W., Kox, W. J., & Spies, C. D. (2002, May). Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine in intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit Care Med*, 30(5), 1007-1014. <https://doi.org/10.1097/00003246-200205000-00009>
- Vahia, V. N. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian journal of psychiatry*, 55(3), 220-223. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.117131>
- van Gool, W. A., van de Beek, D., & Eikelenboom, P. (2010, Feb 27). Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*, 375(9716), 773-775. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61158-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61158-2)

- van Norden, J., Spies, C. D., Borchers, F., Mertens, M., Kurth, J., Heidgen, J., Pohrt, A., & Mueller, A. (2021, Oct). The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia*, 76(10), 1342-1351. <https://doi.org/10.1111/anae.15469>
- Veiga, D., Luis, C., Parente, D., Fernandes, V., Botelho, M., Santos, P., & Abelha, F. (2012, Jul). Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Rev Bras Anesthesiol*, 62(4), 469-483. [https://doi.org/10.1016/s0034-7094\(12\)70146-0](https://doi.org/10.1016/s0034-7094(12)70146-0)
- Wang, W., Li, H. L., Wang, D. X., Zhu, X., Li, S. L., Yao, G. Q., Chen, K. S., Gu, X. E., & Zhu, S. N. (2012, Mar). Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial*. *Crit Care Med*, 40(3), 731-739. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182376e4f>
- Williams, M. A., Holloway, J. R., Winn, M. C., Wolanin, M. O., Lawler, M. L., Westwick, C. R., & Chin, M. H. (1979, Jan-Feb). Nursing activities and acute confusional states in elderly hip-fractured patients. *Nurs Res*, 28(1), 25-35.
- Williams-Russo, P., Urquhart, B. L., Sharrock, N. E., & Charlson, M. E. (1992, Aug). Post-operative delirium: predictors and prognosis in elderly orthopedic patients. *J Am Geriatr Soc*, 40(8), 759-767. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01846.x>
- World Health Organization. (2019). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37958>
- Wu, M., Liang, Y., Dai, Z., & Wang, S. (2018, Nov). Perioperative dexmedetomidine reduces delirium after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*, 50, 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.06.045>
- Yoshimura, Y., Kubo, S., Shirata, K., Hirohashi, K., Tanaka, H., Shuto, T., Takemura, S., & Kinoshita, H. (2004, Oct). Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 28(10), 982-986. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7344-1>
- Zhang, W. Y., Wu, W. L., Gu, J. J., Sun, Y., Ye, X. F., Qiu, W. J., Su, C. Q., Zhang, S. Q., & Ye, W. Q. (2015, Jun). Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care*, 30(3), 606-612. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.02.003>

7 Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Rajput Khokhar, Muhammad Shakeel Zafar, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Effekt von Dexmedetomidin auf die postoperative Delirinzidenz gemessen mit der Intensive Care Delirium Screening Checklist bei Hochrisiko-Patienten / Effect of Dexmedetomidine on postoperative delirium incidence measured with the Intensive Care Delirium Screening Checklist in high-risk 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.“

Datum

Unterschrift

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

Mein Dank geht an alle Personen, die mich bei dieser Doktorarbeit unterstützt haben:

Ein großer Dank geht an Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Erstbetreuung mit fachlichem und konstruktivem Feedback. Ich danke Ihr für die Möglichkeit an der Neuprodex Studie teilhaben zu dürfen und in einer guten Atmosphäre mit regelmäßigen Doktorandenbesprechungen diese Monografie fertigstellen zu können.

Ich möchte mich ebenfalls bei meinem Zweitbetreuer Dr. med. Johannes Kurth, bedanken der mir stets immer für Rückfragen und hilfreiche Diskussionen zur Seite stand.

Mein persönlicher Dank geht an meine Verlobte Anika Hartmann für ihre allseitige Unterstützung in jeder Lebenslage, die stets ein offenes Ohr für mich hatte und jederzeit ermutigende und unterstützende Worte fand. Ohne Sie wäre der erfolgreiche Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch meiner Familie möchte ich herzlich danken die immer an mich geglaubt haben und mich auch in schwierigen Zeiten unterstützt haben.

Zudem bedanke ich mich bei allen Doktoranden der Neuprodex Studie sowie dem ganzen Team für die produktive Zusammenarbeit.

10 Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Name, Vorname: Rajput Khokhar, Muhammad Shakeel

Emailadresse: muhammad-shakeel.rajput-

khokhar@charite.de

Matrikelnummer: 219969

PromotionsbetreuerIn: Uni. Prof. - Dr. med. Claudia Spies

Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Anästhesie m.S

Intensivmedizin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Virchowweg 10 | 10117 Berlin

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



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Muhammad Shakeel Rajput Khokhar 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: 26.02.2021*
- *Termin 2: 15.04.2021*
- *Termin 2: 12.03.2022*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Planung der Datenerhebung und Auswahl der Analysemethoden wurden während der Beratung erteilt:

- *Table 1: Tests passend zu Skalenniveau und Verteilung auswählen*
- *Logistische Regression in Erwägung ziehen, um Prädiktoren für Delir zu identifizieren*
- *Ergebnisse nicht an Signifikanz festmachen: Die Poweranalysen waren für die Gesamtstichprobe gemacht worden, und damit die Fallzahl geplant worden, aber in der betrachteten Substichprobe verschiebt sich das. Daher lieber die Unterschiede quantitativ berichten.*

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: 05.01.2023


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte

Name der Beraterin: Anne Pohrt

Unterschrift Beraterin, Institutsstempel