

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité -  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Auswirkung einer verzögerten symptomorientierten Therapie des Delirs  
auf die Mortalität in der Intensivmedizin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Alexander Marcus Schiemann  
aus Wiesbaden

Datum der Promotion: 26.02.2016

## ***Widmung***

Ich widme meine Dissertation meiner lieben Mutter Marianne Schiemann, 1942-2008, die weder mein Staatsexamen noch meine Promotion erleben durfte.

# ***Inhaltsverzeichnis***

<b>0 Abstrakt</b> .....	<b>6</b>
0.1 Einleitung .....	6
0.2 Methoden .....	6
0.3 Ergebnisse .....	6
0.4 Schlussfolgerung .....	7
<b>0 Abstract</b> .....	<b>8</b>
0.1 Background .....	8
0.2 Methods .....	8
0.3 Results .....	8
0.4 Conclusion .....	9
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1. Bedeutung und Epidemiologie .....	10
1.2 Definition .....	10
1.3 Risikofaktoren und Prädiktoren für das Delir .....	11
1.4 Pathogenese .....	12
1.5 Diagnose des Delirs .....	12
1.6 Pharmakologische Therapie des Delirs .....	13
1.7 Zielsetzung .....	14
<b>2 Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Studienkonzept.....	15
2.2 Datenerfassung .....	16
2.3 Datenquellen .....	17
2.3.1 Daten aus MedVision: .....	17
2.3.2 Daten aus Copra: .....	17
2.4 Datenauswertungen .....	18
2.4.1 Einschlusskriterien.....	18

2.4.2 Ausschlusskriterien.....	18
2.4.3 Diagnose und Graduierung des Delirs anhand des DDS .....	18
2.5 Symptomorientierte pharmakologische Therapie .....	20
2.6 Primäres Studienziel.....	20
2.7 SAPS II, SOFA, TISS-28, APACHE II.....	21
2.7.1 SAPS II:.....	21
2.7.2 SOFA: .....	21
2.7.3 TISS-28: .....	22
2.7.4 APACHE II:.....	22
2.8 Statistische Methoden .....	22
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
3.1 Studienpopulationen.....	24
3.2 Mortalität .....	26
3.3 Outcome-Unterschiede zwischen sofort und verspätet behandelten Patienten.....	28
3.4 Dauer von Delir, Beatmung und Liegezeit .....	28
3.5 DDS und RASS .....	28
3.6 SAPS II, SOFA, TISS-28 und APACHE II.....	30
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>32</b>
4.1 Mortalität .....	32
4.2 Liegedauer .....	33
4.3 Dauer und Schwere des Delirs .....	33
4.4 SAPS II, SOFA, TISS-28 und APACHE II.....	34
4.5 Beatmung.....	35
4.6 Detektion des Delirs .....	36
4.7 Pharmakologische Therapie des Delirs .....	36
4.7.1 Antipsychotika .....	37
4.7.2 Benzodiazepine .....	38
4.7.3 Clonidin ( $\alpha$ 2-Agonist).....	38

4.8 Schlussfolgerung .....	39
4.9 Methodenkritik .....	40
<b>5 Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>41</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>56</b>
<b>8 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>57</b>
<b>9 Publikation .....</b>	<b>58</b>
<b>10 Lebenslauf .....</b>	<b>59</b>
<b>11 Danksagung.....</b>	<b>60</b>
<b>12 Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>61</b>

## **0 Abstrakt**

### **0.1 Einleitung**

Das Delir ist eine Komplikation in der Intensivmedizin mit Folgen wie zum Beispiel Infektionen, Pneumonie und einer erhöhten Mortalität. Auch langfristige Folgen in Form von kognitiven Einschränkungen bis hin zur Demenz sind bekannt. Daher ist es von hoher Bedeutung sowohl die Ursache des Delirs als auch die Symptome zu behandeln. In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen einer verspäteten symptomorientierten Therapie des Delirs auf die Sterblichkeit untersucht.

### **0.2 Methoden**

In der prospektiven Observationsstudie wurden die Daten von 2640 Patienten erfasst. Davon wurden 204 Patienten mit Delir in die Studie eingeschlossen. 20 Patienten erhielten eine verspätete symptomorientierte Therapie (>24h). 184 Patienten wurden innerhalb von 24h behandelt.

Primäres Studienziel war die Auswirkung einer verzögerten Therapie auf die Mortalität. Weitere Studienziele waren zudem der Einfluss auf die Intensivscores SAPS II, SOFA, TISS-28 und APACHE II, Dauer von Liegezeit, Delir und Beatmung.

### **0.3 Ergebnisse**

Die Mortalität war bei verspätet behandelten Patienten signifikant höher - 7 (35%) vs. 16 (8%) bei innerhalb von 24h behandelten Patienten. Das Sterblichkeitsrisiko ist bei verspätet behandelten Patienten verdreifacht (HR 3,023). Dies wird auch in der Darstellung nach Kaplan-Meier untermauert (Log-Rank  $p < 0,001$  und Breslow  $p 0,013$ ). Zum Diagnosezeitpunkt des Delirs waren APACHE II und SAPS II bei den Patienten mit verzögertem Therapiebeginn signifikant höher. Patienten mit verspäteter Therapie hatten signifikant höhere Intensivscores am letzten ITS-Tag. Die Scorewerte reduzierten sich bei Patienten mit sofortigem Therapiebeginn im Verlauf signifikant, jedoch nicht signifikant bei Patienten mit verzögertem Therapiestart. Beatmungsdauer und die Liegedauer zeigten keine signifikanten Unterschiede.

## **0.4 Schlussfolgerung**

In dieser Arbeit wurde bestätigt, dass Patienten mit verzögerter symptomorientierter Therapie (>24h) häufiger versterben als jene Patienten mit einem Therapiebeginn innerhalb von 24h. Das Risiko für Patienten mit verzögerter symptomorientierter Therapie; auf der Intensivstation zu versterben; verdreifachte sich. Dies macht deutlich, dass nicht nur das Delir selbst eine erhöhte Mortalität aufweist, sondern auch eine Verzögerung der Therapie Einfluss auf die Patientensterblichkeit hat. Das Delir sollte engmaschig gescreent werden, nur hierdurch ist eine unverzügliche Therapie von Ursachen und Symptomen des Delirs möglich. Die Ergebnisse der Intensivscores SAPS II, TISS-28, SOFA, APACHE II beschreiben eine erhöhte Morbidität während der intensivmedizinischen Versorgung bei Patienten, welche erst verspätet eine antidelirante Therapie erhalten.

## **0 Abstract**

### **0.1 Background**

Delirium is a complication in intensive care and may result in further complications such as infections, pneumonia and increased mortality. Even long-term consequences in the form of cognitive impairment through to dementia are known. Therefore, it is of crucial importance to treat the cause and the symptoms of delirium in order to reduce its duration. In this study the effects of delayed symptom oriented treatment of delirium on mortality rate were investigated.

### **0.2 Methods**

In the prospective observational study, data of 2640 patients were recorded. 204 patients developed delirium. They were included in the study. The effect of a delayed start of therapy (>24h) in patients was compared to patients with immediate therapy ( $\leq$ 24h) in respect to mortality. Further results of the study concern duration of delirium, duration of mechanical ventilation and length of ICU-stay.

### **0.3 Results**

In 20 patients with delirium therapy was initiated late (after 24 h) and 184 were treated within 24 hours. Mortality in patients treated with a delay of more than 24 hours - 7 (35%) vs. 16 (8%) - was significantly higher. The mortality risk is tripled in late treated patients (HR 3.023). This is substantiated in the representation according to Kaplan-Meier (Log-rank  $p < 0.001$  and  $p 0.013$  Breslow).

At the moment of diagnosis of delirium APACHE II and SAPS II were significantly higher in patients with delayed initiation of therapy. Patients with delayed therapy had significantly higher scores on the last ICU day. The score values of patients with immediate start of treatment decreased significantly in the course of their stay in hospital. Duration of mechanical ventilation and ICU stay were not significantly different.

#### ***0.4 Conclusion***

It was confirmed in this study that patients with delayed symptom-oriented therapy die more often than those patients with a start of therapy within 24 hours. In addition, patients with symptom-oriented therapy showed a three times higher risk to die in the ICU. This makes it clear that not only the delirium, but also a delay in treatment of delirium increased mortality. Delirium should be closely screened because only in this way an immediate treatment of the causes and symptoms of delirium is possible. In addition, the results of these scores SAPS II, TISS-28, SOFA, APACHE II confirm an increased morbidity during intensive care stay in patients who received a delayed delirium therapy.

# **1 Einleitung**

## **1.1. Bedeutung und Epidemiologie**

Das Delir ist eine der häufigsten akut auftretenden Komplikationen im intensivmedizinischen Verlauf. Bei hospitalisierten Patienten beträgt die Inzidenz etwa 10% und steigt in der Intensivmedizin auf bis zu 50% an, bei invasiv beatmeten Patienten steigt diese sogar auf 60 bis 80% an [1-3]. Mit dem Grad der Morbidität der Patienten und dem Alter steigt das Risiko ein Delir zu erleiden [4]. Auch junge Patienten und Kinder sind vom Delir betroffen [5].

Im klinischen Alltag wird das Delir häufig übersehen. Der Einfluss auf das weitere Outcome wird sogar unterschätzt [6, 7]. Der delirante Patient hat ein deutlich höheres Risiko weitere Komplikationen während seines stationären Aufenthaltes zu erleiden [1, 2, 8-10]. Patienten mit Delir haben ein höheres Risiko als Folge eine Demenz zu erleiden oder zu versterben [9, 11, 12-15]. Das Risiko zu versterben ist auch im Verlauf eines Jahres höher als bei Vergleichsgruppen ohne Delir. Wiederum erhöht auch eine bereits bestehende Demenz die Inzidenz des Delirs, sowie auch dessen Schwere und Dauer [9, 11, 12-15].

Zudem haben intensivmedizinisch behandelte Patienten, die ein Delir erleiden, ein dreimal höheres Risiko, reintubiert zu werden [3, 16]. Hieraus folgen eine verlängerte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und ein für den Patienten erhöhtes Risiko, weitere Komplikationen zu erleiden [17]. An erster Stelle stehen bei den nosokomialen Infektionen die Hospital Acquired Pneumonia (HAP) und die Ventilator Associated Pneumonia (VAP) [18]. Ziel sollte grundsätzlich sein, den Aufenthalt auf einer Intensivstation so kurz wie möglich zu halten. Ein weiterer an Bedeutung gewinnender Aspekt ist hierbei auch das ökonomische Problem der steigenden Behandlungskosten [16, 19].

## **1.2 Definition**

Das Delir wird definiert als ein Psychosyndrom mit organischer Ursache und bildet einen Symptomkomplex mit unterschiedlicher Ausprägung. Vorherrschend ist die Aufmerksamkeitsstörung, die durch unorganisiertes Denken des Patienten auffällt.

Hinzu kommen Störungen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses und Halluzinationen. Das Delir tritt typischerweise akut auf und verläuft in den meisten Fällen fluktuierend [3, 20-22]. In diesem Punkt unterscheidet sich das Delir auch von demenziellen Erkrankungen. Eine Demenz beginnt schleichend. Der Symptomkomplex ist in den DSM-IV Kriterien der American Psychiatric Association festgelegt (APA 1999) und der Neuauflage DSM-V abgebildet [23, 24].

Drei Subtypen, das hyperaktive Delir, das hypoaktive Delir und der Mischtyp können vorliegen [25-27]. Das hypoaktive Delir erscheint im Besonderen durch Bewegungsarmut, Halluzinationen und Desorientiertheit. Es ist durch die scheinbare Ruhe des Patienten die unauffälligste Form und wird infolgedessen am häufigsten übersehen. Eine frühzeitige Diagnose ist von zentraler Bedeutung, da gerade Patienten mit hypoaktivem Delir das schlechteste Outcome hat [3, 27].

Das hyperaktive Delir ist erkennbar durch Unruhe, Agitation, Nesteln, und Halluzinationen. Patienten mit hyperaktivem Delir fallen rascher durch Unruhe auf, welche einen erhöhten Pflegeaufwand mit sich bringt [3, 26-28]. Die Form mit der höchsten Inzidenz ist das gemischte Delir. Diese Form vereint das hyperaktive und hypoaktive Delir im Wechsel. Der fluktuierende Charakter eines Delirs wird hier besonders deutlich [25-27, 29-31]

### ***1.3 Risikofaktoren und Prädiktoren für das Delir***

Die Risikofaktoren des Delirs setzen sich aus prädisponierenden Faktoren und präzipitierenden Faktoren zusammen [17].

Zu den prädisponierenden Faktoren zählen ein höheres Alter (>70 Jahre), eine Demenz, Abusus von Drogen und Alkohol, Medikamente, Depressionen, Multimorbidität, Seh- und Hörschwäche, Hypo- und Hyperthyreoidismus, Fieber, Hypothermie, Infektionen und Dehydrierung, vorbestehende Leber- und Niereninsuffizienz [17, 32-35].

Präzipitierende Faktoren sind akute Ereignisse, welche als Auslöser in Frage kommen. Dies sind operative Eingriffe, Störung des Schlafrhythmus, fehlende Seh- und Hörhilfen, Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes, Fieber, Unterkühlung, Infektionen, akute Leber- und Niereninsuffizienz, Katheter, Stress und Schmerz [33-43].

Eine Wechselwirkung von unterschiedlichen Wirkstoffen erhöht das Risiko eines Delirs. Ob Opiode einen auslösenden Effekt auf die Entstehung des postoperativen Delirs

haben ist unklar. Nach Lynch E P et al. ist weniger die Wahl des Analgetikums, sondern eine nicht suffiziente Behandlung von Schmerz ein Auslöser für ein Delir [43]. Die Kombination von bereits bestehenden Risikofaktoren und neuen Stressereignissen als Trigger, z.B. Verletzung, sind jedoch zentrale Faktoren. Das bestätigt die höhere Inzidenz nach operativen Eingriffen, schweren Traumen und bei kritisch kranken Patienten [44].

### **1.4 Pathogenese**

Die dem Delir zugrundeliegenden pathophysiologischen Zusammenhänge sind noch nicht ausreichend geklärt und verstanden. Dies liegt auch daran, dass dem Delir verschiedenste auslösende Faktoren zu Grunde liegen können [38, 45]. Alle deliranten Symptome münden in eine gemeinsame neuronatomische Endstrecke mit Beteiligung des rechten Thalamus, des präfrontalen und des temporoparietalen Kortex [45].

Ein Ungleichgewicht von Neurotransmittern im Zentralnervensystem wird jedoch bisher als wichtiger Pathomechanismus postuliert. Ein Überschuss von Dopamin verbunden mit dem Mangel von Acetylcholin sowie eine reduzierte Wirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) aufgrund der Hemmung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren bilden grundlegende Pathomechanismen [37, 45-47]. Daraus erklärt sich auch die Wirksamkeit von Neuroleptika, da diese die Wirkung von Dopamin durch Blockierung der Dopamin-Rezeptoren hemmen und so antidelirogen wirken. Die anticholinerge Wirkung etlicher Wirkstoffe, im Besonderen durch Amitriptylin, bewirkt dagegen ein Delir. Benzodiazepine haben eine Sonderstellung, da sie sowohl ein Delir auslösen können als auch zur Therapie geeignet sind. Dies liegt daran, dass sie zunächst die Wirkung von GABA verstärken, jedoch bei abruptem Absetzen durch Rebound die drosselnde Wirkung der GABA auf Dopamin wegfällt [37].

### **1.5 Diagnose des Delirs**

Das Delir frühzeitig zu diagnostizieren ist von hoher Bedeutung, denn die daraus resultierende Behandlung und das Erkennen der Ursache beeinflussen das Outcome des Patienten [1, 8, 9, 21, 48-53]. Ein Delir-Screening sollte Bestandteil der täglichen intensivmedizinischen Routine sein. Ein engmaschiges Screening benötigt, um

durchgeführt zu werden valide, einfache und kurze Diagnose-Tools. Bisher finden zur Diagnose des Delirs verschiedene Methoden Anwendung. Dies hat zur Folge, dass Inzidenz und Prävalenz des Delirs und der Subtypen je nach Methode schwanken [54]. Als Goldstandard zur Diagnose eines Delirs werden die Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV), bzw. die aktualisierte Auflage DSM V betrachtet [23]. Als Nachteil des Diagnostikmanuals nach DSM-IV erweist sich der zeitliche Aufwand in der Handhabung, was einer regelmäßigen Anwendung im Wege steht. Zur einfacheren Diagnose des Delirs sind verschiedene Scores entwickelt worden. In dieser Arbeit wurde der Delirium Detection Score (DDS) in einer modifizierten Version nach Otter et al. zur Detektion und zur Darstellung des Schweregrades benutzt [55]. Ein Vorteil des DDS ist die Darstellung Schweregrades des Delirs und er ermöglicht auch eine qualitative und quantitative Einschätzung der Symptome. Der DDS ist eine für die intensivmedizinische Nutzung modifizierte Form des Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol, revised scale (CIWA-Ar) [56, 57]. Dieser wurde spezifisch zur Erfassung des Alkoholentzugssyndroms entwickelt. Der DDS hingegen soll das Delir nicht alkoholbedingter Genese erfassen und seine Ausprägung widerspiegeln. Otter et al. haben den DDS für die Erfassung des hyperaktiven Delirs in der ITS validiert und 2005 vorgestellt [56]. Der DDS in dieser Arbeit entspricht der Version der aktuellen S3 Leitlinien zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin [58].

## ***1.6 Pharmakologische Therapie des Delirs***

Das Delir wurde nach Diagnose durch den DDS entsprechend der Symptomatik Agitation, vegetative Symptomatik, Halluzinationen und Angst gemäß den S3 Leitlinien behandelt [23, 55]. Bisher existiert kein internationaler Konsens über eine leitliniengerechten Delirtherapie. Laut den Empfehlungen der American Psychiatric Association (APA) von 1999 werden zur Therapie des Delirs lediglich Haloperidol, Droperidol, eingeschränkt Benzodiazepine und Physostigmin genannt [23]. Die Empfehlung wurde 2004 in Guideline Watch Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium der APA um atypische Neuroleptika wie Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon und Quetiapin erweitert [23]. Die aktuellen AWMF S3 Leitlinien zur Analgesie, Sedierung und Therapie des Delirs bei Erwachsenen in der Intensivmedizin empfehlen bei Agitation kurzwirksame Benzodiazepine (Midazolam) und bei

Alkoholentzugsdelir länger wirksame Benzodiazepine (Lorazepam), bei Halluzinationen Neuroleptika (Haloperidol, Risperidon, Olanzapin) und bei vegetativer Symptomatik Clonidin bzw. Betablocker [58].

### **1.7 Zielsetzung**

Das Delir verschlechtert das Outcome des Intensivpatienten. Eine pharmakologische Therapie ist unerlässlich, da die Dauer des Delirs Einfluss auf Morbidität und Mortalität des Patienten hat. Diese Arbeit soll Aufschluss geben, inwieweit ein verspäteter (>24h) symptomorientierter pharmakologischer Therapiebeginn Auswirkungen auf die Mortalität hat. Ein Teil der hier dargestellten Ergebnisse wurde bereits im Jahr 2010 publiziert [55].

## **2 Methoden**

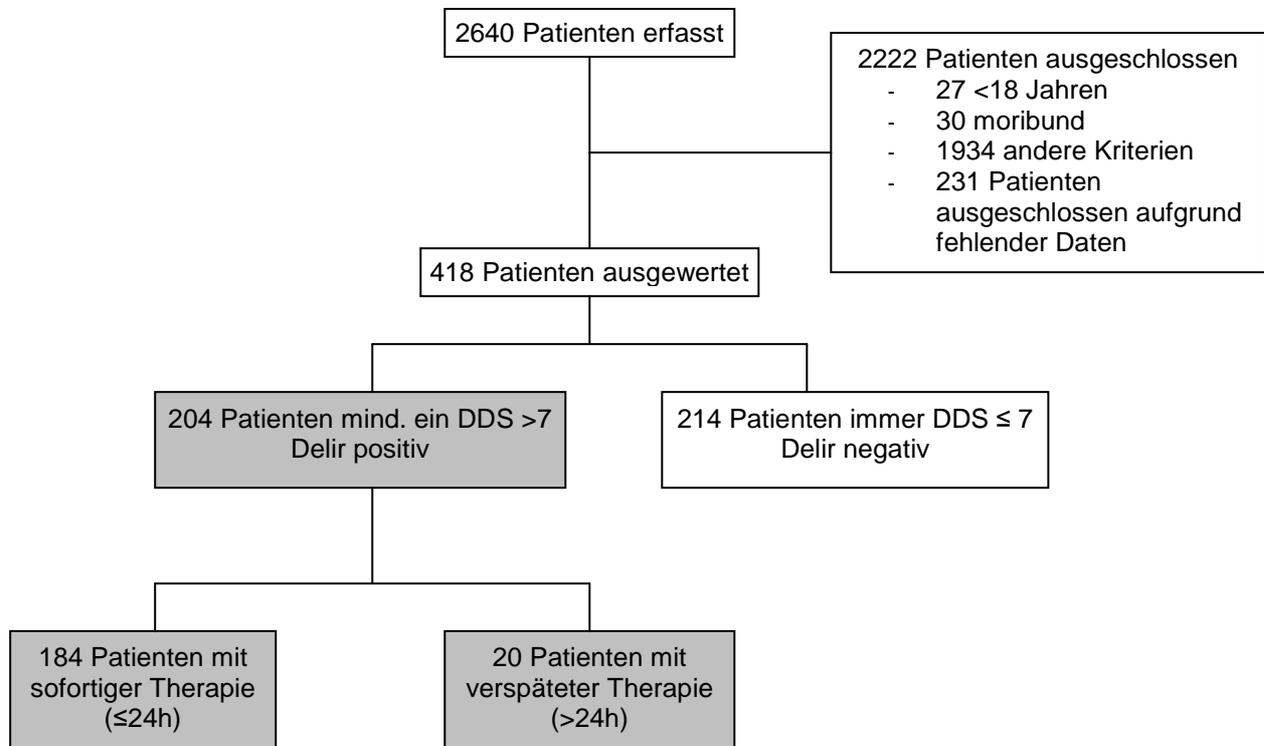
### **2.1 Studienkonzept**

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Observationsstudie. Insgesamt wurden die Daten von 2640 Patienten aus zwei Zeiträumen von jeweils 90 Tagen (14.08.2006-15.11.2006 und 12.02.2007-13.05.2007) erfasst. Davon erfüllten 418 die Einschlusskriterien. Bei 204 Patienten wurde ein Delir diagnostiziert und diese wurden in die Auswertung einbezogen. Die Ethikkommission der Charité Berlin stimmte der Durchführung der Datenerhebung und Auswertung zu. (Nr. des Votums: EA1/132/07) [55]

Die Daten der Patienten mit einem DDS>7 wurden daraufhin untersucht, ob eine symptomorientierte Therapie nach dem Schema der Symptomkategorien des DDS innerhalb von 24 Stunden durchgeführt wurde. Beobachtet wurden die ersten drei Tage der Behandlung. Wenn die Patienten mit Delir innerhalb von 24h nach Diagnose eine symptomorientierte Therapie erhalten haben, wurde dies als „sofortige Therapie“ gewertet. Patienten, welche keine, bzw. erst nach Ablauf von 24h symptomorientiert behandelt worden sind, fielen in die Kategorie: „verspätete Therapie“. Das heißt: ein Delir (DDS>7) sollte symptomorientiert (Halluzination, Angst, Agitation und Schwitzen - vegetative Symptome) mit Clonidin, Benzodiazepinen und Neuroleptika therapiert werden.

## Abbildung 1: Consort-Diagramm Studienpopulation

Übernommen aus Referenz [55] von meiner Koautoren-Publikation.



## 2.2 Datenerfassung

Die Erfassung aller Patientendaten erfolgte an den anästhesiologischen Intensivstationen (ITS) 101i und 103i am Campus Charité Mitte (CCM) und 1i, 8i und 14i am Campus Charité Virchow (CVK). Auf der Station 1i werden primär neurochirurgische und neurologische Intensivpatienten behandelt, auf der Station 14i werden Patienten postoperativ überwacht. Die Stationen 8i, 101i und 103i behandeln Patienten der Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Gynäkologie, der Unfallchirurgie, der Ophthalmologie, Mund-, Gesichts- und Kieferchirurgie, der Urologie und die Stationen 101i und 103i auch Patienten der Kardiochirurgie [55].

Die Daten wurden täglich erfasst und in eine auf Excel basierende Datenbank über eine Dateneingabemaske übertragen. Die Datenbank und die Eingabemaske wurden von der technischen Abteilung der Anästhesiologie entwickelt und eingerichtet. Begonnen

wurde mit der Dokumentation am Tag der Aufnahme (Tag 1). Der Aufnahme-tag wurde nur als vollständiger Behandlungstag auf der Intensivstation dokumentiert, wenn der Patient vor 22 Uhr auf die Station aufgenommen worden ist [55].

## **2.3 Datenquellen**

Als Datenquellen wurden die Programme für Patientenmanagement (PDMS) der Firma Copra und MedVision herangezogen.

Das Programm Copra dient der Dokumentation der Anamnese, des DDS, des Pflegeverlaufes, der Behandlung und Vitalparameter sowie der Medikamentenverordnung und -verabreichung während der Behandlung auf der ITS. Die Dokumentation erfolgt durch die Stationsärzte sowie das Pflegepersonal in getrennten Feldern.

MedVision verwaltet alle Daten der Radiologischen und Strahlenmedizinischen Abteilung, der Klinischen Chemie, der Mikrobiologie, Entlassungsberichte anderer Stationen und Fachrichtungen, Verlegung innerhalb der Charité, alle operativen Eingriffe, die Diagnosen gemäß der internationalen Klassifikation der Krankheiten ICD-10-WHO Version 2006 (ICD-10) sowie persönliche Patientendaten.

### **2.3.1 Daten aus MedVision:**

- Geburtsdatum und Geschlecht.
- Liegedauer ITS
- Verstorben in der ITS
- Datum von Aufnahme-tag und Entlassungstag

### **2.3.2 Daten aus Copra:**

- Atmung: spontan, invasiv oder unterstützt (CPAP), Dauer der invasiven Beatmung in Tagen
- Scores zur Dokumentation des Schweregrades der Erkrankung: Simplified Acute Physiology Score (SAPS), Simplified Organ Failure Assessment (SOFA), Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28), Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation (APACHE II)

- Score zum Erkennen und Einstufen des Delirs: Delirium Detection Score (DDS) (siehe Abbildung 2)
- Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)
- Medikamente: Wirkstoffnamen der verabreichten Benzodiazepine, Neuroleptika und Clonidin.
- Liegedauer gesamt auf der ITS
- Liegedauer ab Delirbeginn

## **2.4 Datenauswertungen**

### **2.4.1 Einschlusskriterien**

Folgende Einschlusskriterien lagen zugrunde [55]:

- Patienten mindestens 18 Jahre alt
- Aufenthalt auf der ITS  $\geq 3$  Tage
- DDS > 7 Punkte
- RASS  $\geq -2$

### **2.4.2 Ausschlusskriterien**

Folgende Patienten wurden ausgeschlossen [55]:

- Patienten im moribunden Stadium
- Patienten mit schweren neurologischen Beeinträchtigung z. B. durch schweres Schädelhirntrauma
- Koma (GCS<8)
- Patienten mit intrakraniellen Eingriffen
- Patienten mit unzureichenden Deutschkenntnissen

### **2.4.3 Diagnose und Graduierung des Delirs anhand des DDS**

Der DDS dient zur Diagnose und Schweregradeinteilung eines hyperaktiven Delirs. Er besteht in der modifizierten Variante entsprechend den S3 Leitlinien aus den fünf Kategorien: Orientierung, Halluzination, Agitation, Angst und Schweißausbrüchen [56, 58]. Dadurch kann das Delir je nach vorherrschenden Symptomen genauer differenziert

werden. Jedem Symptom werden 0 bis maximal 7 Punkte zugeordnet; entsprechend reicht der DDS von 0 bis höchstens 35 Punkten. (Abbildung 2) Ein Delir gemäß DDS liegt vor, wenn mehr als 7 Punkte erreicht werden.

Der RASS ist ein Instrument zur Messung der Sedierung bzw. des Wachheitsgrades des Patienten [59]. Er hat einen Wert von +4 für aggressives Verhalten bis -5 für Reaktionslosigkeit auf mechanische Reize. Der ruhige und Wache Patient wird mit 0 eingestuft [59].

Die Erhebung des DDS wurde bei einem RASS  $\geq$  -2 von den stationären Intensivpflegekräften oder Ärzten täglich mindestens zweimal durchgeführt und in Copra dokumentiert. Der DDS mit der höchsten Gesamtpunktzahl des jeweiligen Tages wurde in die Bewertung einbezogen.

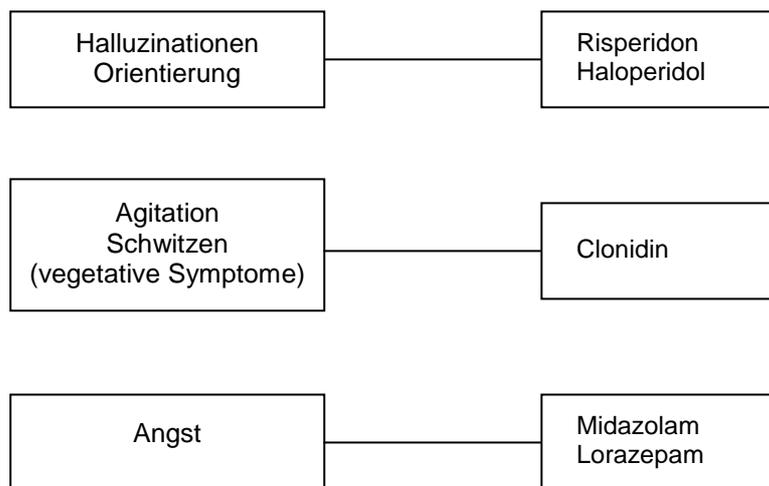
**Abbildung 2:** Delirium Detection Score modifiziert nach Otter et al. [55, 56, 58]

<b>Delirium Detection Score (DDS)</b>	
<b>Orientierung</b>	0 : orientiert zu Person, Ort, Zeit, Fähigkeit zur Konzentration 1 : nicht sicher orientiert zu Ort/Zeit, Unfähigkeit zur Konzentration 4 : nicht orientiert zu Ort und oder Zeit 7 : nicht orientiert zu Ort, Zeit und Person
<b>Halluzination</b>	0 : normale Aktivität 1 : gelegentlich leichte Halluzinationen 4 : permanent leichte Halluzinationen 7 : permanent schwere Halluzinationen
<b>Agitation</b>	0 : normale Aktivität 1 : leicht gesteigerte Aktivität 4 : moderate Unruhe 7 : schwere Unruhe
<b>Angst</b>	0 : keine 1 : leichte Angst 4 : gelegentlich moderate Angst 7 : Panikattacken
<b>Schwitzen (vegetative Symptome)</b>	0 : kein 1 : meist unbemerkt, v.a. Hände 4 : Schweißperlen auf der Stirn 7 : starkes Schwitzen

## 2.5 Symptomorientierte pharmakologische Therapie

Der DDS ist Grundlage des symptomorientierten pharmakologischen Therapiekonzeptes. Den Symptomen entsprechend wurden Wirkstoffe zugeordnet. Die in der Abbildung 3 aufgeführten Wirkstoffe kamen bei Vorliegen der Symptome zur Anwendung und deren Einsatz wurde dokumentiert [55]. (Abbildung 3)

**Abbildung 3:** Zuordnung der Medikamente zu den Symptomgruppen des DDS [55]



## 2.6 Primäres Studienziel

Das primäre Studienziel ist der Nachweis einer erhöhten Mortalität bei Intensivpatienten bei verspätet begonnener symptomorientierter Therapie [55].

Weitere Studienziele sind folgende Outcome-Parameter:

- Intensivscores: TISS-28, SAPS II, SOFA, APACHE II
- Dauer Aufenthalt auf der ITS
- Dauer der invasiven Beatmung
- Dauer des Delirs

## **2.7 SAPS II, SOFA, TISS-28, APACHE II**

Die intensivmedizinischen Scores SAPS II, SOFA, TISS-28, APACHE II wurden entweder vom Personal der Intensivstation täglich bestimmt und in Copra dokumentiert oder auf Grundlage von Laborparametern und Behandlungsaufzeichnungen durch das Programm Copra automatisiert berechnet [55].

### **2.7.1 SAPS II:**

Der Simplified Acute Physiology Score II bildet den physiologischen Status des Patienten ab und ermöglicht dadurch die Schwere der Erkrankung darzustellen. Der SAPS II bildet vergleichbar dem APACHE II neben der Krankheitsschwere eine berechnete Sterbewahrscheinlichkeit ab. Der SAPS II wurde als Vereinfachung zum APACHE II mit Reduktion der Variablen entwickelt. Der Score bewertet die schlechtesten gemessenen Werte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme.

Implementiert sind im SAPS II folgende Items: Glasgow Coma Scale, Aufnahmezustand, chronische Leiden, das Alter des Patienten, der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz, die Körperkerntemperatur, bei maschineller Beatmung der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , die Urinmenge pro Tag, der Harnstoffgehalt im Serum, die Anzahl der Leukozyten und der Gehalt von Kalium, Natrium, Bicarbonat und Bilirubin im Serum mit einbezogen [60, 61].

### **2.7.2 SOFA:**

Das Sequential Organ Failure Assessment wurde entwickelt, um den Verlauf eines Multiorganversagens abzubilden. Der SOFA wurde ursprünglich in der Publikation von Vincent et al. 1996 auf sepsisbedingte Organschäden eingegrenzt.

Dabei werden Daten, welche sechs verschiedene Organsysteme abbilden, herangezogen: Oxygenierungsindex ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ ), Blutgerinnung (Thrombozytenzahl), kardiovaskuläres System (MAD  $<70\text{mmHg}$  oder Katecholaminbedarf), Zentralnervensystem (GCS), Nierenfunktion (Kreatininwert) und Leberfunktion (Bilirubinwert). Aufgrund seiner einfachen Handhabung mit nur wenigen Parametern und der guten Korrelation zur Krankheitsschwere findet er weite Verbreitung in der Intensivmedizin [55, 62, 63].

### **2.7.3 TISS-28:**

Das Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28) bildet den therapeutischen und pflegerischen Aufwand des Patienten ab. Der TISS-28, ein von Reis Miranda et al. publizierter Score, wurde als vereinfachte Variante aus dem umfangreichen TISS-76 entwickelt. Der Gesamtwert des TISS-28 korreliert mit der Höhe der Behandlungskosten der ITS-Versorgung. Eine prognostische Qualität hinsichtlich der Überlebenschancen wird dem Score zugesprochen [64-67]. Er setzt sich aus 28 Items zusammen, die aus den Gruppen maschinelle Beatmung, Infusion verschiedener vasoaktiver Substanzen, hämodynamischem Monitoring, diversen speziellen intensivmedizinischen Interventionen, Nierenersatzverfahren, Therapie metabolischer Störungen und intrakranieller Druckmessung bestehen.

### **2.7.4 APACHE II:**

Die Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) dient der Einschätzung eines kritisch kranken Patienten hinsichtlich seiner Überlebenschancen auf der Intensivstation.

Der APACHE II spiegelt die Überlebenschancen anhand eines Zahlenwertes wider. Je höher der Wert ist, desto größer ist das Risiko für den Patienten, während des stationären Aufenthaltes zu versterben [68, 69]. Ursprünglich wurde er als Score zur Bestimmung der Krankheitsschwere und zur Abschätzung der Sterblichkeitswahrscheinlichkeit entwickelt und innerhalb der ersten 24 Stunden erhoben. Der APACHE II ist 1985 aus dem APACHE von 1981 hervorgegangen. Die ursprünglich 34 physiologischen Parameter des APACHE sind im APACHE II auf 12 Messgrößen reduziert worden [69, 70].

## **2.8 Statistische Methoden**

Die Ergebnisse wurden, je nach Skalierung der Beobachtungswerte, als arithmetische Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD), Median (25%-75% Quartile) oder als Häufigkeit (mit Prozent) angegeben. Nach Kontrolle der Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test, wurden Unterschiede der Gruppen in Bezug auf die zu untersuchenden klinischen Parameter mit Hilfe nichtparametrischer Tests geprüft. Paarvergleiche erfolgten mit Wilcoxon Test und McNemar's Test. Für unabhängige

Gruppen wurden der Kruskal-Wallis Test, Mann-Whitney U Test oder Fisher's exakter Test verwendet. Bei kleinen Gruppen, größeren Unterschieden in der Gruppengröße, großen, aber unbalanzierten Gruppen, Datensets mit Bindungen oder spärlich besetzten Kontingenztafeln wurden exakte Versionen der Tests eingesetzt. Die statistische Auswertung von Ereignissen wie Tod erfolgte im Sinne der Analyse von Überlebenszeiten und beinhaltete die graphische Darstellung in Form von Kaplan-Meier-Kurven und den statistischen Vergleich unterschiedlicher Verläufe mit dem Log-Rank-Test (fokussiert auf späte Unterschiede) und Breslow-Test (fokussiert auf frühe Unterschiede) in Abhängigkeit von gruppierenden Einflussfaktoren. Neben einem solchen Vergleich wurde im Rahmen von explorativen Auswertungen der Einfluss von weiteren Kovariablen (Risikofaktoren) auf die Zielgröße Mortalität mittels der Cox-Regression untersucht, wobei zeitliche Veränderungen in den Kovariaten DDS, SAPS, SOFA II, TISS-28 und APACHE II berücksichtigt wurden (Cox-Regression mit zeitabhängigen Kovariaten). Die Hazard Ratios (HR) mit dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall (CI) und den entsprechenden p-Werten wurden für jeden Risikofaktor berechnet. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Alle Berechnungen wurden mit SPSS, Version 21, SAS, Version 9.1 und S-Plus 2000 durchgeführt [55].

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulationen

Von 204 Patienten mit einem Delir erhielten 184 sofort ( $\leq 24$ h) eine symptomorientierte Therapie und 20 Patienten erst verspätet ( $>24$ h) eine symptomorientierte Therapie des Delirs. Die demografischen Daten beider Gruppen sind in Tabelle 1 zusammengefasst [55].

**Tabelle 1** Demografische Daten, Aufnahmediagnosen oder zuweisende Abteilung  
Übernommen aus Referenz [55] von meiner Koautoren-Publikation.

	DDS>7			p-Wert #
	verspätete Therapie	sofortige Therapie		
	n=204	n=20	n=184	
männlich n		11 (55%)	124 (67,4%)	0,321
Alter (Jahre) Mw		69,40 ± 13,181	62,50 ± 15,283	0,061
Aufnahmediagnosen / zuweisende Abteilung				
Allgemeinchirurgie	51	8	43	0,110
Gynäkologie	6	-	6	1,000
Kardiologie/Kardiochirurgie	34	-	34	0,029
HNO	13	2	11	0,376
Neurologie/Neurochirurgie	35	5	30	0,349
Unfallchirurgie	29	2	27	0,745
Urologie	6	-	6	1,000
Sepsis	13	-	13	0,622
Respiratorische Komplikation	17	3	14	0,224

# p-Wert mit Fisher's exaktem Test bzw. U-Test berechnet.

Von 204 Patienten mit Delir erhielten 195 (78%) Patienten Neuroleptika, 191 (94%) Benzodiazepine und Clonidin 165 (81%) [55]. Patienten mit verspäteter symptomatischer Therapie erhielten im Verlauf des Delirs folgende Medikamente: 7 Patienten (35%) Neuroleptika, 11 (55%) Clonidin und 17 (85%) erhielten Benzodiazepine [55]. Von den sofort behandelten Patienten erhielten 143 (78%) Neuroleptika, 141 (77%) Clonidin und 169 (92%) Benzodiazepine [55].

**Tabelle 2** Mortalität, Outcome-Parameter mit Liegezeit ITS, Beatmungsdauer, Delirdauer

Übernommen aus Referenz [55] von meiner Koautoren-Publikation.

		verspätete Therapie	sofortige Therapie	p-Wert #
		<b>n=20</b>	<b>n=184</b>	
Pneumonie		16 (80%)	92(50%)	0,017
Mortalität		7 (35%)	16 (8%)	0,003
RASS an Delir Tag 1				0,041
RASS < 0		7 (35%)	20 (12%)	
RASS > 0		4 (20%)	55 (32%)	
RASS 0		1 (5%)	5 (3%)	
RASS > 0 und < 0		8 (40%)	91 (53%)	
DDS Wert bei Diagnose	Median	9	12	
	Mw	10,20 ±3,334	13,85 ±5,652	0,001
DDS Wert letzter ITS-Tag	Median	<b>8,5</b>	<b>4</b>	
	Mw	7,29 ±4,874	5,51 ±5,68	0,115
Delir Dauer	Median	<b>n=13<sup>§</sup></b> 3 (3-6)	<b>n=168<sup>§</sup></b> 3,50 (2-6)	
	Mw	4,38 ±2,293	4,40±3,756	0,483
Beatmungsdauer gesamt	Median	4 (1-26)	3 (0-10,75)	
	Mw	12,77 ±14,901	8,52±13,117	0,232
Beatmungsdauer ab Delir	Median	4 (0-17,5)	1 (0-7)	
	Mw	9±10,182	6±10,724	0,205
Liegezeit ITS	Median	23 (7-31,5)	13 (6,25-23)	
	Mw	20±13,323	17 ±14,631	0,346
Liegezeit ITS ab Delir	Median	17 (5,5-23,5)	10 (4-18,75)	
	Mw	16±8,856	14±12,944	0,208

<sup>§</sup> Bei Zeitangaben sind verstorbene Patienten ausgeschlossen. <sup>#</sup> p-Wert mit Fisher's exaktem Test bzw. U-Test berechnet. Mw: Mittelwert, Zeitangaben in Tagen.

### 3.2 Mortalität

Die Mortalität war signifikant höher bei Patienten, die verspätet pharmakologisch behandelt worden waren. 7 (35%) Patienten von 20 mit verspäteter symptomorientierter Therapie verstarben während des ITS-Aufenthaltes, in der Gruppe mit sofortiger Therapie verstarben 16 (8%) von 184 ( $p=0,003$ ).

(Tabelle 2 und Abbildung 4) [55].

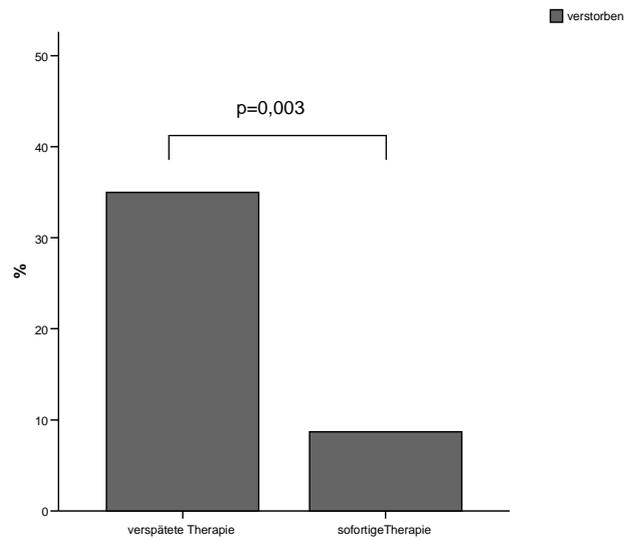
Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve zeigte für Patienten mit verzögerter Therapie ein signifikant höheres Risiko an, nach Beginn des Delirs zu versterben (Log-Rank  $p<0.001$  und Breslow  $p=0.013$ ) [55]. (Abbildung 5)

Für die Mortalität ergab die Cox Regressionsanalyse mit zeitabhängigen Kovariaten ein dreifach erhöhtes Risiko für Patienten mit verspäteter Therapie gegenüber Patienten mit sofortiger Therapie während des ITS-Aufenthaltes zu versterben. (HR 3,023; 95% CI: 1,056 – 8,656;  $p=0,039$ ) [55]. Dieser Effekt war ebenfalls signifikant für Alter, jedoch nicht signifikant für die Kovariaten: DDS, SAPS, SOFA, TISS-28 und APACHE II) [55] (Tabelle 3)

**Tabelle 3** Cox Regression für Mortalität [55]

		HR	95% Konfidenzintervall		p-Wert
			Lower	Upper	
Cox Regression					
<i>Mortalität</i>	<b>verspätete Therapie</b>	<b>3.023</b>	<b>1.056</b>	<b>8.656</b>	<b>0.039</b>
	Alter	1.035	1.002	1.070	0.038
	DDS	0.953	0.852	1.065	0.395
	SAPS II	1.012	0.959	1.067	0.671
	SOFA	1.135	0.933	1.381	0.205
	TISS-28	1.011	0.958	1.067	0.686
	APACHE II	0.924	0.822	1.038	0.183

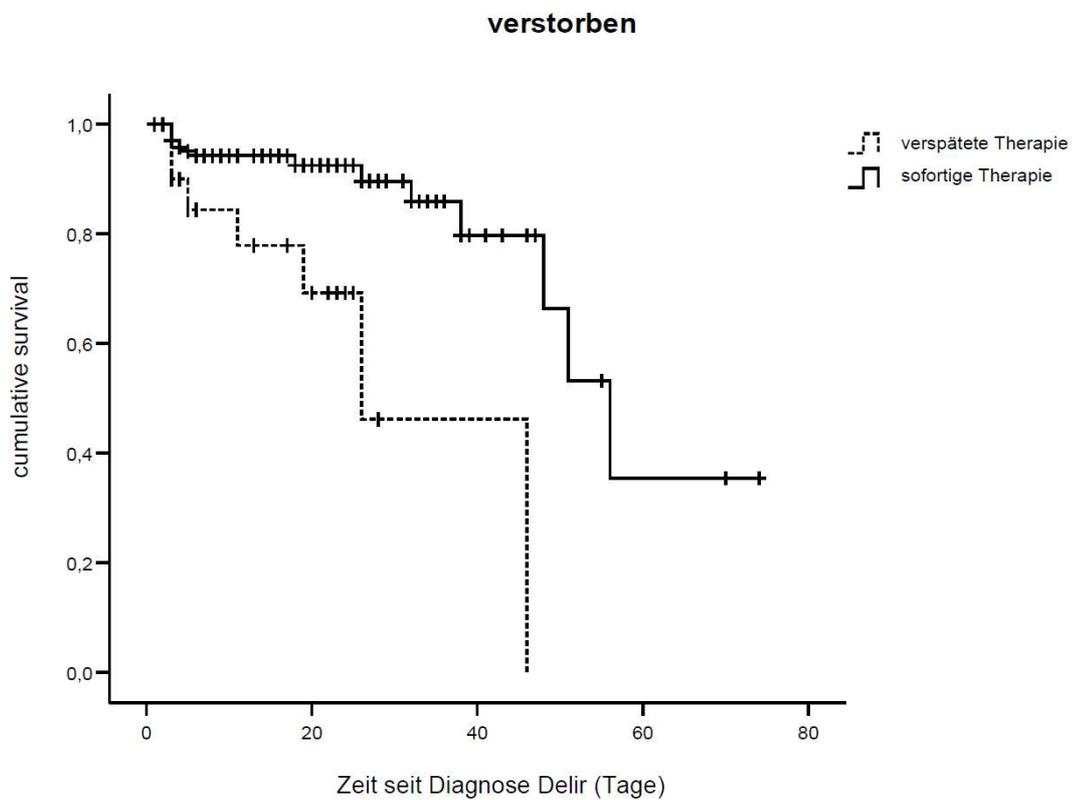
**Abbildung 4** Balkendiagramm zum Vergleich der Mortalität



Signifikanztest: Fisher's exakter Test  $p=0,003$

**Abbildung 5** Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität

Übernommen aus Referenz [55] von meiner Koautoren-Publikation.



Signifikanzen: Log-Rank-Test  $p<0,001$  und Breslow  $p=0,013$

### **3.3 Outcome-Unterschiede zwischen sofort und verspätet behandelten Patienten**

Folgende Outcomeparameter wurden neben dem primären Studienziel erhoben: Intensivscores SAPS II, SOFA, TISS-28, APACHE II, DDS maximaler Tageswert am Tag der Diagnose des Delirs und am letzten Tag der Diagnose, Delirdauer, Beatmungsdauer insgesamt und nach Delirbeginn, Liegezeit auf der ITS insgesamt und Liegezeit auf der ITS nach Delirbeginn [55]. Alle Werte sind in Tabelle 2 und die Intensivscores in Tabelle 4 abgebildet.

### **3.4 Dauer von Delir, Beatmung und Liegezeit**

Die Auswertung der Dauer des Delirs, der Beatmungszeit und der Liegezeit erfolgte abzüglich der verstorbenen Patienten. Die Dauer des Delirs war nicht signifikant unterschiedlich zwischen sofort und verspätet behandelten Delirpatienten ( $p=0,483$ ). Die Dauer der invasiven Beatmung während des gesamten ITS-Aufenthaltes und auch die Dauer erst ab Delirbeginn betrachtet, zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,232$ ;  $p=0,205$ ). Die Länge des Aufenthaltes auf der ITS war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,346$ ). Die Dauer des ITS-Aufenthaltes gemessen mit Beginn des Delirs zeigte ebenfalls keine signifikant Unterschiede ( $p=0,208$ ) [55]. Alle Werte sind in Tabelle 2 abgebildet.

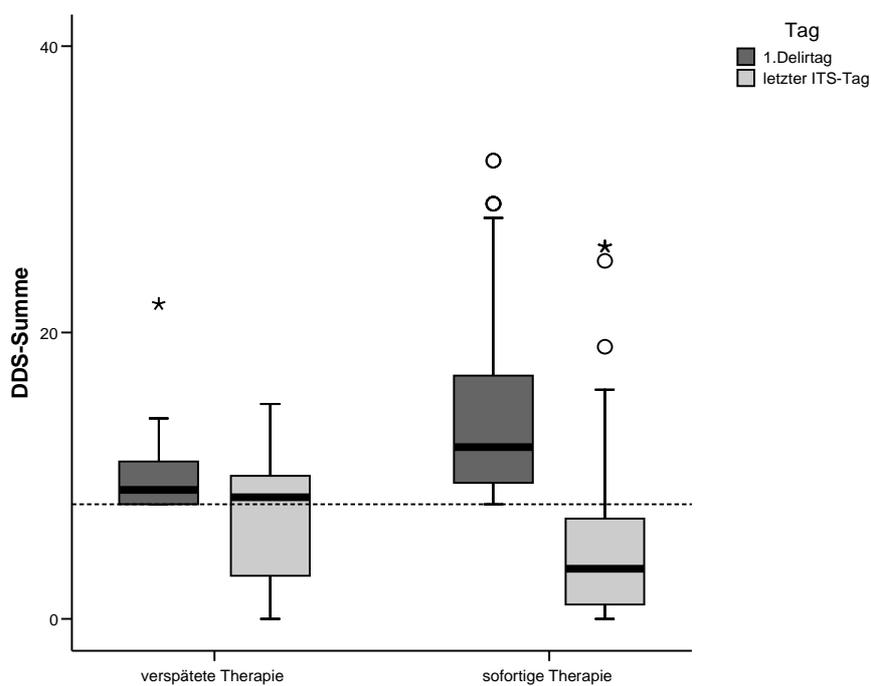
### **3.5 DDS und RASS**

Der DDS zeigte in der Gruppe der verspätet behandelten Patienten am ersten Tag des Delirs einen signifikant niedrigeren Score-Wert. Am letzten Tag des ITS-Aufenthaltes war dagegen der DDS-Wert der verspätet behandelten Patienten höher, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant [55]. (Tabelle 2 und Abbildung 6).

Der RASS wurde an zwei Zeitpunkten täglich erhoben. Die Werte des RASS waren in der Gruppe der verspätet behandelten Patienten an beiden Messzeitpunkten häufiger unter 0 - 7 (35%) Patienten bei verspäteter symptomatischer Therapie vs. 20 (12%) Patienten bei sofortiger symptomatischer Therapie. Die Werte des RASS zeigten häufiger einen Wechsel zwischen  $>0$  und  $<0$  bei 91 Patienten (53%) in der Gruppe der sofort behandelten gegenüber 8 Patienten (40%) bei verzögert behandelten Patienten.

Auch RASS-Werte >0 zu beiden Messzeitpunkten lagen bei Patienten mit sofort begonnener Therapie häufiger vor: 55 (32%) vs. 4 (20%) [55]. Kontinuierliche RASS-Werte <0 sind anteilig bei 7 Patienten (35%) mit verspäteter Therapie gegenüber 20 Patienten (12%) mit sofortiger Therapie häufiger [55]. Die Werte sind in Tabelle 2 abgebildet.

**Abbildung 6** Box-Plots zum Vergleich der DDS-Werte am ersten Tag des Delirs und am letzten Tag des Delirs



Der Median ist als Balken markiert, jede Box umfasst 25% -75% Quartile. Die Reduktion der DDS-Summe zwischen beiden Zeitpunkten ist anhand des paarweisen Wilcoxon Signed Rank Tests in der Gruppe mit sofortiger Therapie signifikant ( $p < 0,001$ ) und nicht signifikant in der Gruppe mit verspäteter Therapie ( $p = 0,10$ ).

### **3.6 SAPS II, SOFA, TISS-28 und APACHE II**

Alle vier Intensivscores SAPS, SOFA, TISS-28 und APACHE II wurden am ersten Tag des Auftretens des Delirs und am letzten Tag des ITS-Aufenthaltes ausgewertet. Über den TISS-28 kann ein Vergleich des Pflegeaufwandes und anhand von SAPS, des SOFA und APACHE II ein Eindruck von der Entwicklung der Krankheitsschwere und des Mortalitätsrisikos der Patienten gewonnen werden. Alle Werte zu den Intensivscores sind in Tabelle 4 abgebildet.

Patienten mit verspäteter pharmakologischer Therapie des Delirs zeigten sowohl am ersten Tag des Delirs als auch am letzten Tag des Aufenthaltes auf der ITS signifikant höhere Werte des APACHE II und des SOFA. Der TISS-28 und der SAPS wiesen dagegen am ersten Tag des Delirs keinen signifikanten Unterschied auf, aber am letzten Tag des ITS-Aufenthaltes. TISS-28 und SAPS waren am ersten Tag des Delirs zwar nicht signifikant aber doch tendenziell erhöht in der Gruppe der verspätet behandelten Patienten. (Tabelle 4)

Die Werte aller vier Scores reduzierten sich signifikant vom 1. Delirtag auf den letzten ITS-Tag in der Gruppe mit sofortiger Therapie. Dies war in der Gruppe mit verspäteter Therapie nicht der Fall [55]. (Tabelle 4)

**Tabelle 4** Intensivscores SAPS II, SOFA, TISS-28, APACHE II

Übernommen aus Referenz [55] von meiner Koautoren-Publikation.

			verspätete Therapie	sofortige Therapie	p-Wert #
			n=20	n=184	
SAPS II	1. Delir-Tag	Median	46 (40,5-63)	38,5 (30-49)	0,004
		Mw	50,6±13,4	39,9±13,5	
	letzter Tag ITS	Median	42,5 (33,8-81)	32 (23-43)	
		Mw	53 ±24,8	34±15,1	
			<b>n=17</b>	<b>n=166</b>	
SOFA	1. Delir-Tag	Median	6 (3,5-10)	5 (3-8)	0,256
		Mw	7,1±4,3	5,7±3,3	
	letzter ITS-Tag	Median	4,5 (3-14)	3 (1-5)	
		Mw	7,5±5,9	3,9±3,4	
			<b>n=17</b>	<b>n=164</b>	
TISS-28	1. Delir-Tag	Median	37 (28-42)	32 (26-40)	0,189
		Mw	37±10,4	33±9,6	
	letzter ITS-Tag	Median	38 (28-43)	25 (21-33)	
		Mw	37±13,3	27±9,5	
			<b>n=18</b>	<b>n=173</b>	
APACHE II	1. Delir-Tag	Median	24 (20,5-28)	20 (15-24)	0,005
		Mw	25 ±4,8	20 ±6,5	
	letzter ITS-Tag	Median	20 (16-32)	16 (12-20)	
		Mw	24±10,6	17±6,6	
			<b>n=17</b>	<b>n=164</b>	
<b>Reduktion der Scorewerte</b>			<b>verspätete Therapie</b>		<b>p-Wert</b>
von 1.Delir-Tag zum letzten ITS-Tag					
SAPS II					1,0
SOFA					0,98
TISS-28					0,98
APACHE II					0,98
<b>Reduktion der Scorewerte</b>			<b>sofortige Therapie</b>		<b>p-Wert</b>
von 1.Delir-Tag zum letzten ITS-Tag					
SAPS II					< 0,001
SOFA					< 0,001
TISS-28					< 0,001
APACHE II					< 0,001

# p-Wert mit exaktem Mann-Whitney U-Test berechnet. Mw: Mittelwert. Der p-Wert in der Rubrik „Reduktion der Scorewerte von 1. Delir-Tag zum letzten ITS-Tag“ gibt die Signifikanz der Differenz zwischen den Scores zu beiden Zeitpunkte an.

## **4 Diskussion**

In dieser Studie wurden die Folgekomplikationen von Patienten mit Delir, welche sofort ( $\leq 24$ h) oder verzögert ( $> 24$ h) pharmakologisch behandelt wurden, miteinander verglichen [55]. Primäres Studienziel war der Nachweis einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit verzögerter symptomorientierter Therapie des Delirs. Die negativen Auswirkungen des Delirs auf die weitere Entwicklung, z.B. eine erhöhte Inzidenz von Infektionen, Pneumonie bis hin zur erhöhten Sterblichkeit, konnte bereits in zahlreichen Studien dargestellt werden [1, 9, 11, 16, 71-76]. Pisani et al. konnten ebenfalls nachweisen, dass die Dauer des Delirs über den Zeitraum eines Jahres die Patientenmortalität erhöht [9].

### **4.1 Mortalität**

Das primäre Studienziel wurde bestätigt: Patienten, die verspätet eine symptomorientierte Therapie bei Delir erhalten, zeigten eine deutlich erhöhte Sterblichkeit [55]. In der Gruppe der verspätet behandelten Patienten versterben 35% und in der Gruppe der sofort behandelten nur 8% [55]. Das Sterblichkeits-Risiko steigt um das Dreifache (HR 3,023) an [55]. Auch in der Darstellung nach Kaplan-Meier steigt das Risiko an. Zwar wurde eine erhöhte Sterblichkeit von Patienten mit Delir bereits deutlich in anderen Studien belegt [9, 11, 14, 71]. Wesentlich ist hier jedoch die Erkenntnis, dass nicht nur das Delir eine erhöhte Mortalität zur Folge hat, sondern die Verzögerung einer Therapie ebenfalls die Sterblichkeit steigert. Der sofortige Therapie-Start hat somit Einfluss auf das weitere Outcome und das Überleben. Auch wenn in dieser Studie die Delirdauer bei sofort behandelten Patienten nicht signifikant kürzer war, wies die verspätet behandelte Gruppe im Median (deskriptiv) eine längere Delirdauer auf.

Ziel muss daher eine schnelle Behandlung des Delirs sein, denn diese führt zu einer Verkürzung von Delirdauer und Delirschwere. Die Beobachtung von Pisani et al., dass die Dauer des Delirs die Mortalität langfristig erhöht, unterstützt die Notwendigkeit das Delir durch pharmakologische Maßnahmen zu verkürzen [9].

## **4.2 Liegedauer**

Die Liegedauer von Delirpatienten auf der Intensivstation, die nicht sofort pharmakologisch behandelt wurden, war nicht signifikant länger als die der Patienten, die sofort nach Detektion des Delirs eine pharmakologische Therapie erhalten hatten [55]. Dennoch betrug die gesamte Verweildauer im Krankenhaus im Median 10 Tage mehr bei Patienten mit verspäteter pharmakologischer Therapie. Dies zeigt einen deutlichen Trend, dass eine verspätete pharmakologische Therapie des Delirs mit einer längeren Liegezeit auf der Intensivstation einhergeht. Ein möglicher Grund für die fehlende Signifikanz im Vergleich der Liegezeiten auf der Intensivstation könnte die stark unterschiedliche Gruppengröße von 20 Patienten gegenüber 184 Patienten sein. Das Ergebnis des Signifikanztests wurde auch dadurch beeinflusst, dass Patienten, die während des ITS-Aufenthaltes verstarben, nicht in die Berechnung mit Zeitwerten eingehen, um eine vermeintlich verkürzte Liegezeit durch Versterben nicht als Vorteil bei Zeitvergleichen zu werten.

Eine verlängerte Liegedauer auf der ITS ist auch aus ökonomischer Sicht relevant [1, 16, 77]. Leslie et al. stellten in einer prospektiven Studie die Folgekosten dar, die durch die poststationäre häusliche Pflege bei Patienten mit einem Delir während des Krankenhausaufenthaltes verursacht wurden. Sie zeigten, dass der kostensenkende Einfluss einer Delir-Prävention und Therapie signifikant war [16, 19].

## **4.3 Dauer und Schwere des Delirs**

Der Vergleich zwischen sofort und verspätet behandelten Patientengruppen weist in Bezug auf die Dauer des Delirs einen Unterschied auf: Patienten mit verspäteter Behandlung hatten ein länger andauerndes Delir, jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant [55]. Bisherige Studien, die den positiven Einfluss von Prävention oder Therapie auf die Länge des Delirs nachweisen konnten, unterstützen diese Ergebnisse [42, 78, 79]. Dass keine signifikanten Unterschiede vorlagen, scheint auch hier am deutlichen Größenunterschied beider Patientengruppen zu liegen. Eine Verkürzung des Delirs anzustreben ist sinnvoll; in der Studie von Pisani et al. wurde gezeigt, dass eine erhöhte Sterblichkeit innerhalb eines Jahres abhängig von der Dauer des Delirs ist [9]. Interessant ist, dass der DDS bei verspätet behandelten Patienten signifikant niedriger war zum Diagnosezeitpunkt des Delirs [55]. Betrachtet man hierzu den RASS, welcher

die Vigilanz eines Patienten graduiert, zeigt sich, dass eine Kombination von niedrigeren DDS-Werten mit einem RASS < 0 ein Hinweis für ein hypoaktives Delir sein kann. Dies lässt die Vermutung zu, dass mehr Patienten mit hypoaktivem Delir in der Gruppe der verspätet behandelten Patienten waren. Dies erscheint plausibel, da das hypoaktive Delir häufiger übersehen wird [3, 27]. Zudem ist die Detektion des hypoaktiven Delirs ein Schwachpunkt des DDS [56, 80].

In der Gruppe der sofort behandelten Patienten zeigten sich häufiger RASS Werte > 0 und auch ein Wechsel des RASS von < 0 und > 0. Der Wechsel der RASS-Werte > 0 und < 0 innerhalb eines Tages kann ein Hinweis auf die Mischform des Delirs (hyperaktiv und hypoaktiv) sein. Ein hyperaktives und gemischtes Delir sind klinisch auffälliger und daher auch bei deutlicher Ausprägung ohne spezielle Scores und Diagnosemittel erkennbar. Auch werden diese beiden Ausprägungen des Delirs durch den DDS besser erfasst [80]. Dass Patienten mit hyperaktivem bzw. gemischtem Delir schneller therapiert werden, erscheint vor dem Hintergrund vorstellbar, dass ein unruhiger Patient den stationären Ablauf stärker stört und mehr medizinische und pflegerische Ressourcen bindet. Verzögert behandelte Patienten zeigten signifikant höher DDS-Werte am Ende des ITS-Aufenthaltes., obwohl diese zu Beginn mit niedrigeren Werten detektiert wurden. Auch dies kann als Folge einer verspäteten Therapie interpretiert werden.

Das subsyndromale Delir wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, dennoch erscheinen die erhöhten DDS-Werte bei verspätet therapierten Patienten am Ende des ITS-Aufenthaltes einem subsyndromalen Delir zu entsprechen. Auch Patienten mit einem subsyndromalen Delir haben in Studien ein schlechteres Outcome [81, 82].

#### **4.4 SAPS II, SOFA, TISS-28 und APACHE II**

Sowohl SOFA als auch TISS-28 wiesen zu Beginn des Delirs keinen signifikanten, Unterschied auf zwischen beiden Gruppen. Dennoch zeigten beide Scores erhöhte Median- als auch Mittelwerte für die Gruppe der verspätet behandelten Patienten [55]. SAPS II und APACHE II zeigten zudem bereits zu Beginn des Delirs signifikant höhere Median- und Mittelwerte für Patienten mit verspäteter Therapie [55]. Diese Unterschiede nahmen am letzten Tag des ITS-Aufenthaltes signifikant zu: Verspätet behandelte Patienten hatten höhere Werte für alle vier Intensivscores: SOFA, TISS-28 und auch für SAPS II und APACHE II. Daraus lässt sich ableiten, dass die Gruppe der verspätet

behandelten Patienten bereits zu Beginn des Delirs eine höhere Morbidität und ein höheres Mortalitätsrisiko (APACHE II) aufwiesen. Dass diese Unterschiede erkennbar, jedoch nicht signifikant in den Scores SOFA und TISS-28 ausfielen, mag wiederum der geringen Zahl in der Gruppe der verspätet behandelten Patienten (20 Patienten) geschuldet sein [55]. Verschiedene Studien untersuchten, ob höhere APACHE II und SAPS II Werte ein höhere Delir-Inzidenz aufweisen und kamen dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen [83-88]. Van Rompaey zeigten in einer Multicenterstudie, dass eine Kombination von SAPS II >40 und APACHE II >24 einen Risikofaktor für ein Delir darstellen [89]. Dubois et al. konnten den APACHE II nicht als Risikofaktor bestätigen [87]. Anders wiederum die Ergebnisse von Tsuruta et al., Pandharipande et al. und auch bei Ouimet et al.: Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das Delirrisiko bei höherem APACHE II signifikant erhöht ist [88, 90, 91]. Salluh et al. konnten einen erhöhten SOFA Wert als Risikofaktor für ein Delir ausmachen [92]. Das Ergebnis dieser Arbeit kann als Indiz gewertet werden, dass eine verspätete Therapie des Delirs mit einem schlechteren Outcome verbunden ist - hier abgebildet in den Intensivscores. Eine verzögerte Therapie bringt somit eine Verschlechterung des Krankheitszustandes mit sich oder verzögert eine Genesung.

#### **4.5 Beatmung**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der beatmeten Patienten zwischen beiden Gruppen [55]. Jedoch benötigten Patienten mit verspäteter symptomorientierter Therapie 3 Tage länger invasive Beatmung als die Vergleichsgruppe. Dies bestätigt, dass sich der respiratorische Zustand der Patienten mit verzögerter Delir-Therapie nicht verbessert. Das Delir als Prädiktor für eine verlängerte Beatmung wird in dieser Untersuchung deutlich und konnte bereits in anderen Studien beschrieben werden [8, 93, 94]. Eine verlängerte Beatmungsdauer ist wiederum ein Risikofaktor für Komplikationen wie etwa eine ventilatorassoziierte Pneumonie [94].

#### **4.6 Detektion des Delirs**

Das Delir wurde in dieser Arbeit mit dem DDS in modifizierter Form nach Otter et al. diagnostiziert [55, 56, 58]. Andere etablierte und validierte Instrumente sind die CAM-ICU, der Nu-DESC und der ICDSC [95-99]. Der DDS unterscheidet sich von der CAM-ICU durch die Möglichkeit, Symptome zu differenzieren und auch die Ausprägung des Delirs zu quantifizieren. Die CAM-ICU ermöglicht nur eine binäre Diagnose, während Nu-DESC und ICDSC ähnlich dem DDS mittels eines Zahlenwertes die Schwere des Delirs abbilden.

In einer Untersuchung zeigten Luetz et al., dass der DDS im Vergleich zum Nu-DESC und CAM-ICU eine deutlich niedrigere Sensitivität (30%) aufweist, bei jedoch hoher Spezifität (91%) im Vergleich zum Nu-DESC (81%) [80]. Allerdings war der Cut-Off des DDS  $\geq 3$  Punkte zur Diagnose des Delirs in dieser Studie [80]. Zudem lag dieser Studie der DDS nach Otter et al. mit acht Symptomkategorien zugrunde [56, 80]. Diese Vergleichsstudie wurde nach Beginn dieser Untersuchung durchgeführt, sodass deren Ergebnisse keinen Einfluss auf die Wahl des Screeningtools hatten.

#### **4.7 Pharmakologische Therapie des Delirs**

Die These, dass Patienten bei verspäteter pharmakologischer Therapie ein schlechteres Outcome aufweisen als sofort behandelte Patienten, konnte in dieser Arbeit bestätigt werden [55].

Konzepte zur Behandlung und Prophylaxe des Delirs werden weiterhin wissenschaftlich diskutiert. Bisher gibt es keine randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Studien zur Therapie des Delirs bei Intensivpatienten. Für eine pharmakologische Prophylaxe des Delirs gibt es hingegen einige Untersuchungen. Gamberinei et al. kommen bei Gabe von Rivastigmin zu keinem positiven Ergebnis zur Delirprophylaxe verglichen mit Placebo [100]. In einer Studie von Patienten mit Hüftfraktur ließ sich durch präventive Gabe von Haloperidol (vs. Placebo) kein Einfluss auf das Auftreten des Delirs nachweisen, allerdings sanken die Dauer und Schwere des Delirs sowie die Länge der stationären Behandlung in der Gruppe mit Prävention [79]. In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie bei kardiochirurgischen Patienten zeigte sich bei sublingualer Gabe von Risperidon direkt bei Erwachen aus der Narkose eine signifikant geringere Inzidenz eines postoperativen Delirs im Vergleich zur Placebogruppe [101]

Insgesamt zeigen Neuroleptika bisher nur in der Studie von Prakanrattana et al. einen prophylaktischen Nutzen hinsichtlich der Inzidenz eines Delirs [101-104].

Ein rascher Beginn der symptomatischen Therapie in Verbindung mit einer kausalen Therapie des Delirs ist grundlegend für eine Verbesserung des Outcome. Die symptomatisch pharmakologische Therapie mit dem Ziel, die Dauer des Delirs zu verkürzen, verbessert das Outcome des Patienten. Umgekehrt ist zu konstatieren, dass mit der Delirdauer das Patientenrisiko ansteigt, innerhalb des Folgejahres zu versterben [3, 9].

Die Minderung der Delirwahrscheinlichkeit ist bereits durch nichtpharmakologische Maßnahmen möglich [105]. Hierzu zählen der kritische Einsatz von Sedativa und ein Aufwach- und Spontanatemversuch bei beatmeten Patienten mit schrittweiser Reduktion der Sedierung [106], zudem die Unterstützung des natürlichen Schlafes, frühe Mobilisation, zeitliche und örtliche Orientierungshilfe und angemessene Analgesie [85, 107-109].

In den aktuellen S3 Leitlinien wird empfohlen, die pharmakologische Therapie des Delirs an den Symptomen zu orientieren [58]. In dieser Studie wurde die pharmakologische Therapie anhand der Symptomkomplexe des DDS den S3 Leitlinien entsprechend umgesetzt [23, 55].

#### **4.7.1 Antipsychotika**

Halluzinationen (produktive-psychotische Symptome) treten häufig sowohl beim hypoaktiven als auch hyperaktiven Delir auf. Das hypoaktive Delir wird häufiger übersehen, zeigt jedoch das schlechteste Outcome [27, 110].

Für die Behandlung des Delirs sind atypische und typische Neuroleptika Bestandteil der klinischen Praxis. Sie werden in verschiedenen Guidelines empfohlen, auch wenn bisher noch keine randomisierten Doppelblindstudien vorliegen, welche die Wirksamkeit zweifelsfrei bestätigen [23, 58, 82, 111-113]. Sie sind zur pharmakologischen Therapie sowohl für hyperaktive als auch für hypoaktive Phasen geeignet [114]. Neuroleptika wirken durch Blockade der Dopaminrezeptoren (D<sub>2</sub>-Rezeptoren) sedierend und antipsychotisch. Atypische Neuroleptika wirken dagegen zusätzlich antiserotonerg durch Antagonisierung der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren [115].

Zwischen dem typischen Neuroleptikum Haloperidol und den atypischen Neuroleptika Olanzapin und Risperidon gibt es keine größeren Unterschiede in der antipsychotischen

Wirksamkeit. Sie sind somit zur Therapie des Delirs geeignet [111, 114, 116, 117]. Häufiger sind dagegen extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen bei Haloperidol im Vergleich zum atypischen Neuroleptikum Olanzapin [111, 118]. In niedrigen, zur Delirtherapie ausreichenden, Dosierungen zeigt Haloperidol in randomisierten Studien nur selten extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen [119-121]. In einer Doppelblindstudie von Han C S et al. zur Delirtherapie weist Risperidon im Vergleich zu Haloperidol keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit auf [117]. Marder S R et al. vergleichen in einer Doppelblindstudie gegen Placebo Haloperidol und Risperidon und zeigen eine bessere Wirksamkeit von Risperidon bei Plusssymptomen (Halluzinationen) der Schizophrenie [122]. Weitere Wirkstoffe wie Quetapin, Olanzapin sind als Alternative zu Haloperidol verwendbar [111, 117, 123, 124]

#### **4.7.2 Benzodiazepine**

Bei Symptomen wie Angst und Agitation in hyperaktiven Phasen des Delirs sind Benzodiazepine bevorzugte Wirkstoffe für die Therapie des Delirs [114]. Benzodiazepine wirken als Agonisten an zentralen inhibitorischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und wirken darüber hinaus anxiolytisch, relaxierend, zentral-sedierend, amnestisch und antikonvulsiv. Kurzwirksame Benzodiazepine wie Midazolam sind für die Behandlung des akuten Delirs von Vorteil, da sie eine bessere Steuerbarkeit aufweisen [125]. Der Einsatz von Benzodiazepinen ist jedoch auch umstritten, da sie besonders bei abruptem Absetzen einen Entzug auslösen können [90, 126]. Um einen Entzug zu vermeiden, ist daher ein stufenweises Ausschleichen bei längerer Benzodiazepintherapie notwendig [127].

#### **4.7.3 Clonidin ( $\alpha_2$ -Agonist)**

Clonidin ist ein zentraler  $\alpha_2$ -Agonist und bewirkt dadurch eine verminderte Ausschüttung von Noradrenalin. Dies hat neben einem möglichen initialen Blutdruckanstieg eine Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Sympatikonotus mit sedierenden und schmerzdämpfenden Eigenschaften zur Folge. Zusätzlich hat Clonidin auch anxiolytische Effekte [128].

Besteht eine gesteigerte Aktivität des Sympathikus, erkennbar durch Schwitzen - häufig auch ein Symptom von Alkoholentzug - sind Clonidin oder Betablocker geeignete Wirkstoffe zur symptomorientierten Therapie [129, 130].

#### **4.8 Schlussfolgerung**

Die zentrale Aussage dieser Arbeit ist, dass eine verzögert einsetzende symptomorientierte Therapie (>24h) des Delirs die Mortalität während der intensivmedizinischen Versorgung erhöht: Das Patientenrisiko zu versterben steigt um den Faktor drei [55]. Ferner erhöht eine verspätet einsetzende symptomorientierte Therapie die Morbidität (APACHE II, SOFA, SAPS II) und führt auch zu einem erhöhten Pflegeaufwand (TISS-28).

Ursachen einer verspätet einsetzenden Therapie in dieser Untersuchung können das Nicht-Erkennen eines Delirs aufgrund der leichteren Ausprägung deliranter Symptome in Form eines subsyndromalen Delirs oder ein hypoaktives Delir sein. Dies kann in der geringen Sensitivität des DDS hinsichtlich des hypoaktiven Delirs begründet liegen.

Ziel intensivmedizinischer Versorgung ist, das Überleben des Patienten in einer besonders schwierigen gesundheitlichen Situation zu sichern. Weitere Ziele sind, bleibende Gesundheitsschäden oder Folgekomplikationen zu vermeiden. Das Erreichen dieser Ziele wird jedoch nicht nur durch das Delir gefährdet sondern zusätzlich durch eine verzögerte symptomatische Therapie. Natürlich unterliegen sowohl das Delir als auch Komplikationen wie Demenz, nosokomiale Infektionen, Sepsis etc. wechselseitiger Beeinflussung und es ist nicht uneingeschränkt zwischen Auslöser und Folgekomplikation zu trennen [12, 131-133]. So zählt beispielsweise die Sepsis zu den häufigsten Ursachen des Delirs in der Intensivmedizin [132, 133]. Das Delir sollte wie bereits in der Sepsis-Therapie standardisiert unmittelbar nach Diagnosestellung neben der Ursachenbehandlung symptomorientiert pharmakologisch therapiert werden.

#### **4.9 Methodenkritik**

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Gruppe der verspätet behandelten Patienten und einem großen Unterschied der Patientenzahl zwischen beiden Vergleichsgruppen zwischen beiden untersuchten Gruppen ist ein Vergleich, der zu signifikanten Unterschieden führt, nur bedingt möglich.

Der DDS mit einem Cut-Off >7 in der vorliegenden Version gemäß den S3 Leitlinien ist nicht sensitiv genug, um ein hypoaktives oder subsyndromales Delir zu detektieren. Somit sind Patienten mit hypoaktivem oder subsyndromalem Delir nicht sicher oder verspätet erfasst. Im Vergleich dazu haben die validierten Screening-Tools CAM-ICU oder die Nu-DESC eine deutlich höhere Sensitivität [134].

Zudem bleibt offen, ob Patienten, die verspätet therapiert werden, ohnehin mit erhöhter Morbidität belastet sind und daher unabhängig vom Startzeitpunkt der pharmakologischen Therapie eine höhere Mortalität aufweisen [9, 93, 94].

## 5 Abkürzungsverzeichnis

<b>α2</b>	Alpha-2-Adrenozeptor
<b>APA</b>	American Psychological Association
<b>APACHE II</b>	Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation II
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
<b>CAM-ICU</b>	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
<b>CCM</b>	Campus Charité Mitte
<b>CI</b>	Confidence Interval - Konfidenzintervall
<b>CIWA-Ar</b>	Clinical Withdrawal Assessment for Alcohol
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>CVK</b>	Campus Virchow Klinikum
<b>D2</b>	Dopamin-2-Rezeptor
<b>DDS</b>	Delirium Detection Score
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4
<b>DSM-V</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 5
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>GABA</b>	Gamma-Aminobutyric-Acid
<b>GCS</b>	Glasgow Coma Scale
<b>HAP</b>	Hospital Acquired Pneumonia
<b>HNO</b>	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> Revision
<b>ICDSC</b>	Intensive Care Delirium Screening Checklist
<b>ICU</b>	Intensive Care Unit
<b>ITS</b>	Intensivstation
<b>MAD</b>	Mittlerer Arterieller Druck
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>N</b>	Number (Anzahl)

<b>Nu-DESC</b>	Nursing Delirium Screening Scale
<b>p-Wert</b>	P-Value (Signifikanzwert)
<b>QT</b>	Q- und T-Zacken des EKG (QT-Zeit)
<b>RASS</b>	Richmond Agitation Sedation Scale
<b>SAPS II</b>	Simplified Acute Physiology Score II
<b>SOFA</b>	Simplified Organ Failure Assessment
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TISS-28</b>	Therapeutic Intervention Scoring System - 28
<b>VAP</b>	Ventilator Associated Pneumonia
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>5-HT2</b>	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor Subtyp 2 (Serotoninrezeptor)

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ely, E.W., S. Gautam, R. Margolin, J. Francis, L. May, T. Speroff, B. Truman, R. Dittus, R. Bernard, and S.K. Inouye, *The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay*. Intensive Care Med, 2001. **27**(12): p. 1892-900.
2. Burns, A., A. Gallagley, and J. Byrne, *Delirium*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(3): p. 362-7.
3. Pun, B.T. and E.W. Ely, *The importance of diagnosing and managing ICU delirium*. Chest, 2007. **132**(2): p. 624-36.
4. de Rooij, S.E., B.C. van Munster, J.C. Korevaar, G. Casteelen, M.J. Schuurmans, R.C. van der Mast, and M. Levi, *Delirium subtype identification and the validation of the Delirium Rating Scale--Revised-98 (Dutch version) in hospitalized elderly patients*. Int J Geriatr Psychiatry, 2006. **21**(9): p. 876-82.
5. Turkel, S.B., K. Braslow, C.J. Tavare, and P.T. Trzepacz, *The delirium rating scale in children and adolescents*. Psychosomatics, 2003. **44**(2): p. 126-9.
6. Elie, M., F. Rousseau, M. Cole, F. Primeau, J. McCusker, and F. Bellavance, *Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients*. Cmaj, 2000. **163**(8): p. 977-81.
7. Rockwood, K. and R. Bhat, *Should we think before we treat delirium?* Intern Med J, 2004. **34**(3): p. 76-8.
8. Pandharipande, P., J. Jackson, and E.W. Ely, *Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(4): p. 360-8.
9. Pisani, M.A., S.Y.J. Kong, S.V. Kasl, T.E. Murphy, K.L.B. Araujo, and P.H. Van Ness, *Days of Delirium Are Associated with 1-Year Mortality in an Older Intensive Care Unit Population*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2009. **180**(11): p. 1092-1097.
10. Rudolph, J.L., E.R. Marcantonio, D.J. Culley, J.H. Silverstein, L.S. Rasmussen, G.J. Crosby, and S.K. Inouye, *Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction*. Anaesthesia, 2008. **63**(9): p. 941-7.
11. Rockwood, K., S. Cosway, D. Carver, P. Jarrett, K. Stadnyk, and J. Fisk, *The risk of dementia and death after delirium*. Age Ageing, 1999. **28**(6): p. 551-6.
12. Fick, D.M., J.V. Agostini, and S.K. Inouye, *Delirium superimposed on dementia: a systematic review*. J Am Geriatr Soc, 2002. **50**(10): p. 1723-32.

13. McCusker, J., M.G. Cole, N. Dendukuri, and E. Belzile, *Does delirium increase hospital stay?* J Am Geriatr Soc, 2003. **51**(11): p. 1539-46.
14. McCusker, J., M. Cole, N. Dendukuri, L. Han, and E. Belzile, *The course of delirium in older medical inpatients: a prospective study.* J Gen Intern Med, 2003. **18**(9): p. 696-704.
15. McNicoll, L., M.A. Pisani, Y. Zhang, E.W. Ely, M.D. Siegel, and S.K. Inouye, *Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients.* J Am Geriatr Soc, 2003. **51**(5): p. 591-8.
16. Leslie, D.L., Y. Zhang, S.T. Bogardus, T.R. Holford, L.S. Leo-Summers, and S.K. Inouye, *Consequences of preventing delirium in hospitalized older adults on nursing home costs.* J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(3): p. 405-9.
17. Inouye, S.K., *Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients.* Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(5): p. 393-400.
18. Masterton, R., D. Craven, J. Rello, M. Struelens, N. Frimodt-Moller, J. Chastre, A. Ortqvist, G. Cornaglia, H. Lode, H. Giamarellou, M.J. Bonten, H. Eraksoy, and P. Davey, *Hospital-acquired pneumonia guidelines in Europe: a review of their status and future development.* J Antimicrob Chemother, 2007. **60**(2): p. 206-13.
19. Leslie, D.L. and S.K. Inouye, *The importance of delirium: economic and societal costs.* J Am Geriatr Soc. **59 Suppl 2**: p. S241-3.
20. Lipowski, Z.J., *Delirium (acute confusional states).* Jama, 1987. **258**(13): p. 1789-92.
21. Ely, E.W., S.K. Inouye, G.R. Bernard, S. Gordon, J. Francis, L. May, B. Truman, T. Speroff, S. Gautam, R. Margolin, R.P. Hart, and R. Dittus, *Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU).* Jama, 2001. **286**(21): p. 2703-10.
22. Inouye, S.K., M.D. Foreman, L.C. Mion, K.H. Katz, and L.M. Cooney, Jr., *Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings.* Arch Intern Med, 2001. **161**(20): p. 2467-73.
23. APA, *DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4, Washington DC.* 1999.
24. APA, *DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 5, Washington DC.* 2013.

25. Lipowski, Z.J., *Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly*. Am J Psychiatry, 1983. **140**(11): p. 1426-36.
26. Liptzin, B. and S.E. Levkoff, *An empirical study of delirium subtypes*. Br J Psychiatry, 1992. **161**: p. 843-5.
27. O'Keefe, S.T. and J.N. Lavan, *Clinical significance of delirium subtypes in older people*. Age Ageing, 1999. **28**(2): p. 115-9.
28. Pandharipande, P., B.A. Cotton, A. Shintani, J. Thompson, S. Costabile, B. Truman Pun, R. Dittus, and E.W. Ely, *Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients*. Intensive Care Med, 2007. **33**(10): p. 1726-31.
29. Pandharipande, P.P., B.T. Pun, D.L. Herr, M. Maze, T.D. Girard, R.R. Miller, A.K. Shintani, J.L. Thompson, J.C. Jackson, S.A. Deppen, R.A. Stiles, R.S. Dittus, G.R. Bernard, and E.W. Ely, *Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial*. Jama, 2007. **298**(22): p. 2644-53.
30. Meagher, D.J., D. O'Hanlon, E. O'Mahony, P.R. Casey, and P.T. Trzepacz, *Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2000. **12**(1): p. 51-6.
31. Peterson, J.F., B.T. Pun, R.S. Dittus, J.W. Thomason, J.C. Jackson, A.K. Shintani, and E.W. Ely, *Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients*. J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(3): p. 479-84.
32. Gomolin, I.H. and C.A. Melmed, *Prolonged delirium without anticholinergic signs following amitriptyline overdose*. Can Med Assoc J, 1983. **129**(11): p. 1203-4.
33. Ely, E.W., M.D. Siegel, and S.K. Inouye, *Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction*. Semin Respir Crit Care Med, 2001. **22**(2): p. 115-26.
34. Elie, M., M.G. Cole, F.J. Primeau, and F. Bellavance, *Delirium risk factors in elderly hospitalized patients*. J Gen Intern Med, 1998. **13**(3): p. 204-12.
35. Karlsson, I., *Drugs that induce delirium*. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(5): p. 412-5.
36. Tune, L., S. Carr, E. Hoag, and T. Cooper, *Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium*. Am J Psychiatry, 1992. **149**(10): p. 1393-4.

37. Alagiakrishnan, K. and C.A. Wiens, *An approach to drug induced delirium in the elderly*. Postgrad Med J, 2004. **80**(945): p. 388-93.
38. Plaschke, K., H. Hill, R. Engelhardt, C. Thomas, R. von Haken, M. Scholz, J. Kopitz, H.J. Bardenheuer, M. Weisbrod, and M.A. Weigand, *EEG changes and serum anticholinergic activity measured in patients with delirium in the intensive care unit*. Anaesthesia, 2007. **62**(12): p. 1217-23.
39. Walder, B. and M.R. Tramer, *Analgesia and sedation in critically ill patients*. Swiss Med Wkly, 2004. **134**(23-24): p. 333-46.
40. Weinberg, J.A., L.J. Magnotti, P.E. Fischer, N.M. Edwards, T. Schroepfel, T.C. Fabian, and M.A. Croce, *Comparison of intravenous ethanol versus diazepam for alcohol withdrawal prophylaxis in the trauma ICU: results of a randomized trial*. J Trauma, 2008. **64**(1): p. 99-104.
41. Waldstein, S.R., S.B. Manuck, C.M. Ryan, and M.F. Muldoon, *Neuropsychological correlates of hypertension: review and methodologic considerations*. Psychol Bull, 1991. **110**(3): p. 451-68.
42. Inouye, S.K., S.T. Bogardus, Jr., P.A. Charpentier, L. Leo-Summers, D. Acampora, T.R. Holford, and L.M. Cooney, Jr., *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients*. N Engl J Med, 1999. **340**(9): p. 669-76.
43. Lynch, E.P., M.A. Lazor, J.E. Gellis, J. Orav, L. Goldman, and E.R. Marcantonio, *The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium*. Anesth Analg, 1998. **86**(4): p. 781-5.
44. Young, J. and S.K. Inouye, *Delirium in older people*. Bmj, 2007. **334**(7598): p. 842-6.
45. Trzepacz, P.T., *Update on the neuropathogenesis of delirium*. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(5): p. 330-4.
46. Trzepacz, P.T., *The neuropathogenesis of delirium. A need to focus our research*. Psychosomatics, 1994. **35**(4): p. 374-91.
47. Tune, L.E. and S. Egeli, *Acetylcholine and delirium*. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(5): p. 342-4.
48. Schiemann, A., D. Hadzidiakos, and C. Spies, *Managing ICU delirium*. Curr Opin Crit Care, 2011. **17**(2): p. 131-40.
49. Morandi, A., N.E. Brummel, and E.W. Ely, *Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach*. Curr Opin Crit Care. **17**(1): p. 43-9.

50. Monk, T.G. and C.C. Price, *Postoperative cognitive disorders*. *Curr Opin Crit Care*, 2011. **17**(4): p. 376-81.
51. Jones, S.F. and M.A. Pisani, *ICU delirium: an update*. *Curr Opin Crit Care*, 2012. **18**(2): p. 146-51.
52. Girard, T.D., J.C. Jackson, P.P. Pandharipande, B.T. Pun, J.L. Thompson, A.K. Shintani, S.M. Gordon, A.E. Canonico, R.S. Dittus, G.R. Bernard, and E.W. Ely, *Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness*. *Crit Care Med*, 2010. **38**(7): p. 1513-20.
53. Cole, M.G., F.J. Primeau, and L.M. Elie, *Delirium: prevention, treatment, and outcome studies*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1998. **11**(3): p. 126-37; discussion 157-8.
54. Camus, V., B. Burtin, I. Simeone, P. Schwed, R. Gonthier, and G. Dubos, *Factor analysis supports the evidence of existing hyperactive and hypoactive subtypes of delirium*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000. **15**(4): p. 313-6.
55. Heymann, A., F. Radtke, A. Schiemann, A. Luetz, M. MacGuill, K.D. Wernecke, and C. Spies, *Delayed treatment of Delirium Increases Mortality Rate in Intensive Care Unit Patients*. *J Int Med Res*, 2010. **38**: p. 1584-1595.
56. Otter, H., J. Martin, K. Basell, C. von Heymann, O.V. Hein, P. Bollert, P. Jansch, I. Behnisch, K.D. Wernecke, W. Konertz, S. Loening, J.U. Blohmer, and C. Spies, *Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU*. *Neurocrit Care*, 2005. **2**(2): p. 150-8.
57. Sullivan, J.T., K. Sykora, J. Schneiderman, C.A. Naranjo, and E.M. Sellers, *Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)*. *Br J Addict*, 1989. **84**(11): p. 1353-7.
58. Martin, J., A. Heymann, K. Basell, R. Baron, R. Biniek, H. Burkle, P. Dall, C. Dictus, V. Eggers, I. Eichler, L. Engelmann, L. Garten, W. Hartl, U. Haase, R. Huth, P. Kessler, S. Kleinschmidt, W. Koppert, F.J. Kretz, H. Laubenthal, G. Marggraf, A. Meiser, E. Neugebauer, U. Neuhaus, C. Putensen, M. Quintel, A. Reske, B. Roth, J. Scholz, S. Schroder, D. Schreiter, J. Schuttler, G. Schwarzmann, R. Stingele, P. Tonner, P. Trankle, R.D. Treede, T. Trupkovic, M. Tryba, F. Wappler, C. Waydhas, and C. Spies, *S3-Leitlinie zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin*. *Anästh Intensivmed*, 2010. **51**: p. 622-631.

59. Sessler, C.N., M.S. Gosnell, M.J. Grap, G.M. Brophy, P.V. O'Neal, K.A. Keane, E.P. Tesoro, and R.K. Elswick, *The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(10): p. 1338-44.
60. Girou, E., M. Pinsard, I. Auriant, and M. Canonne, *Influence of the severity of illness measured by the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) on occurrence of nosocomial infections in ICU patients*. *J Hosp Infect*, 1996. **34**(2): p. 131-7.
61. Le Gall, J.R., P. Loirat, A. Alperovitch, P. Glaser, C. Granthil, D. Mathieu, P. Mercier, R. Thomas, and D. Villers, *A simplified acute physiology score for ICU patients*. *Crit Care Med*, 1984. **12**(11): p. 975-7.
62. Vincent, J.L., A. de Mendonca, F. Cantraine, R. Moreno, J. Takala, P.M. Suter, C.L. Sprung, F. Colardyn, and S. Blecher, *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine*. *Crit Care Med*, 1998. **26**(11): p. 1793-800.
63. Ferreira, F.L., D.P. Bota, A. Bross, C. Melot, and J.L. Vincent, *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients*. *Jama*, 2001. **286**(14): p. 1754-8.
64. Reis Miranda, D., A. de Rijk, and W. Schaufeli. *Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: The TISS-28 items - Results from a multicenter study*. in *Critical Care Medicine*. 1996.
65. Raksakietisak, M., P. Toomtong, P. Vorakitpokatorn, A. Sengleulur, and M. Sunjohndee, *TISS 28 or SOFA: good predicting factors for admission in a surgical intensive care unit longer than 24 hours*. *J Med Assoc Thai*, 2006. **89**(5): p. 648-56.
66. Padilha, K.G., R.M. Sousa, M. Kimura, A.M. Miyadahira, D.A. da Cruz, F. Vattimo Mde, S.R. Fusco, M.E. de Campos, E.M. Mendes, and E.R. Mayor, *Nursing workload in intensive care units: a study using the Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28)*. *Intensive Crit Care Nurs*, 2007. **23**(3): p. 162-9.
67. Dickie, H., A. Vedio, R. Dundas, D.F. Treacher, and R.M. Leach, *Relationship between TISS and ICU cost*. *Intensive Care Med*, 1998. **24**(10): p. 1009-17.

68. Koperna, T., D. Semmler, and F. Marian, *Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment?* Arch Surg, 2001. **136**(1): p. 55-59.
69. Knaus, W.A., E.A. Draper, D.P. Wagner, and J.E. Zimmerman, *APACHE II: a severity of disease classification system.* Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
70. Knaus, W.A., J.E. Zimmerman, D.P. Wagner, E.A. Draper, and D.E. Lawrence, *APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system.* Crit Care Med, 1981. **9**(8): p. 591-7.
71. Leslie, D.L., Y. Zhang, T.R. Holford, S.T. Bogardus, L. Leo- Summer, and S.K. Inouye, *Premature Death Associated With Delirium at 1-Year Follow-up.* Arch Intern Med, 2005. **165**: p. 1657-1662.
72. Marcantonio, E.R., D.K. Kiely, S.E. Simon, E. John Orav, R.N. Jones, K.M. Murphy, and M.A. Bergmann, *Outcomes of older people admitted to postacute facilities with delirium.* J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(6): p. 963-9.
73. Adamis, D., A. Treloar, F.Z. Darwiche, N. Gregdon, A.J.D. MacDonald, and F.C. Martin, *Associations of delirium with in-hospital and in 6-months mortality in elderly medical inpatients.* Age and Ageing, 2007. **36**(6): p. 644–649.
74. Villalpando-Berumen, J.M., A.M. Pineda-Colorado, P. Palacios, J. Reyes-Gurrero, A.R. Villa, and L.M. Gutiérrez-Robledo, *Incidence of Delirium, Risk Factors, and Long-Term Survival of Elderly Patients Hospitalized in a Medical Specialty Teaching Hospital in Mexico City.* International Psychogeriatrics, 2003. **15**(4): p. 325-336.
75. Sudarsanam, T.D., L. Jeyaseelan, K. Thomas, and G. John, *Predictors of mortality in mechanically ventilated patients.* Postgrad Med J, 2005. **81**(962): p. 780-783.
76. Francis, J. and W.N. Kapoor, *Prognosis after Hospital Discharge of Older Medical Patients with Delirium.* J Am Geriatr Soc, 1992. **40**(6): p. 601-606.
77. Lat, I., W. McMillian, S. Taylor, J.M. Janzen, S. Papadopoulos, L. Korth, A. Ehtisham, J. Nold, S. Agarwal, R. Azocar, and P. Burke, *The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients.* Crit Care Med, 2009. **37**(6): p. 1898-905.
78. Devlin, J.W. and S.A. Nasraway, Jr., *Reversing oversedation in the intensive care unit: the role of pharmacists in energizing guideline efforts and overcoming protocol fatigue.* Crit Care Med, 2008. **36**(2): p. 626-8.

79. Kalisvaart, K.J., R. Vreeswijk, J.F.M. de Jonghe, T. van der Ploeg, W.A. van Gool, and P. Eikelenboom, *Risk Factors and Prediction of Postoperative delirium in Elderly Hip-Surgery Patients: Implementation and Validation of a Medical Risk Factor Model*. J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(5): p. 817-822.
80. Luetz, A., A. Heymann, F.M. Radtke, C. Chenitir, U. Neuhaus, I. Nachtigall, V. von Dossow, S. Marz, V. Eggers, A. Heinz, K.D. Wernecke, and C.D. Spies, *Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use?* Crit Care Med, 2010. **38**(2): p. 409-18.
81. Ouimet, S., R. Riker, N. Bergeron, M. Cossette, B. Kavanagh, and Y. Skrobik, *Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum*. Intensive Care Med, 2007. **33**(6): p. 1007-13.
82. Skrobik, Y., *Delirium prevention and treatment*. Crit Care Clin, 2009. **25**(3): p. 585-91, x.
83. Fagundes, J.A., C.D. Tomasi, V.R. Giombelli, S.C. Alves, R.C. de Macedo, M.F. Topanotti, M. de Lourdes Ugioni Bristot, P.E. do Brasil, M. Soares, J. Salluh, F. Dal-Pizzol, and C. Ritter, *CAM-ICU and ICDSC agreement in medical and surgical ICU patients is influenced by disease severity*. PLoS One, 2012. **7**(11): p. e51010.
84. Thomason, J.W., A. Shintani, J.F. Peterson, B.T. Pun, J.C. Jackson, and E.W. Ely, *Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients*. Crit Care, 2005. **9**(4): p. R375-81.
85. Pandharipande, P. and E.W. Ely, *Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill*. Crit Care Clin, 2006. **22**(2): p. 313-27, vii.
86. Leite, M.A., E.F. Osaku, C.R. Costa, M.F. Candia, B. Toccolini, C. Covatti, N.L. Costa, S.T. Nogueira, S.M. Ogasawara, C.E. de Albuquerque, C.M. Pilatti, P.A. Piana, A.C. Jorge, and P.A. Duarte, *Delirium during Weaning from Mechanical Ventilation*. Crit Care Res Pract, 2014. **2014**: p. 546349.
87. Dubois, M.J., N. Bergeron, M. Dumont, S. Dial, and Y. Skrobik, *Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors*. Intensive Care Med, 2001. **27**(8): p. 1297-304.
88. Tsuruta, R., T. Nakahara, T. Miyauchi, S. Kutsuna, Y. Ogino, T. Yamamoto, T. Kaneko, Y. Kawamura, S. Kasaoka, and T. Maekawa, *Prevalence and*

- associated factors for delirium in critically ill patients at a Japanese intensive care unit.* Gen Hosp Psychiatry. **32**(6): p. 607-11.
89. Van Rompaey, B., M.M. Elseviers, M.J. Schuurmans, L.M. Shortridge-Baggett, S. Truijen, and L. Bossaert, *Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study.* Crit Care, 2009. **13**(3): p. R77.
90. Pandharipande, P., A. Shintani, J. Peterson, B.T. Pun, G.R. Wilkinson, R.S. Dittus, G.R. Bernard, and E.W. Ely, *Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients.* Anesthesiology, 2006. **104**(1): p. 21-6.
91. Ouimet, S., B.P. Kavanagh, S.B. Gottfried, and Y. Skrobik, *Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium.* Intensive Care Med, 2007. **33**(1): p. 66-73.
92. Salluh, J.I., M. Soares, J.M. Teles, D. Ceraso, N. Raimondi, V.S. Nava, P. Blasquez, S. Ugarte, C. Ibanez-Guzman, J.V. Centeno, M. Laca, G. Grecco, E. Jimenez, S. Arias-Rivera, C. Duenas, and M.G. Rocha, *Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study.* Crit Care, 2010. **14**(6): p. R210.
93. Ely, E.W., A. Shintani, B. Truman, T. Speroff, S.M. Gordon, F.E. Harrell, Jr., S.K. Inouye, G.R. Bernard, and R.S. Dittus, *Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit.* Jama, 2004. **291**(14): p. 1753-62.
94. Lin, S.M., C.D. Huang, C.Y. Liu, H.C. Lin, C.H. Wang, P.Y. Huang, Y.F. Fang, M.H. Shieh, and H.P. Kuo, *Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients.* J Crit Care, 2008. **23**(3): p. 372-9.
95. Bergeron, N., M.J. Dubois, M. Dumont, S. Dial, and Y. Skrobik, *Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool.* Intensive Care Med, 2001. **27**(5): p. 859-64.
96. Ely, E.W., R. Margolin, J. Francis, L. May, B. Truman, R. Dittus, T. Speroff, S. Gautam, G.R. Bernard, and S.K. Inouye, *Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).* Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1370-9.
97. Gaudreau, J.D., P. Gagnon, F. Harel, A. Tremblay, and M.A. Roy, *Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale.* J Pain Symptom Manage, 2005. **29**(4): p. 368-75.

98. Plaschke, K., R. von Haken, M. Scholz, R. Engelhardt, A. Brobeil, E. Martin, and M.A. Weigand, *Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s)*. *Intensive Care Med*, 2008. **34**(3): p. 431-6.
99. van Eijk, M.M., R.J. van Marum, I.A. Klijn, N. de Wit, J. Kesecioglu, and A.J. Slooter, *Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(6): p. 1881-5.
100. Gamberini, M., D. Bolliger, G.A. Lurati Buse, C.S. Burkhart, M. Grapow, A. Gagneux, M. Filipovic, M.D. Seeberger, H. Pargger, M. Siegemund, T. Carrel, W.O. Seiler, M. Berres, S.P. Strebel, A.U. Monsch, and L.A. Steiner, *Rivastigmine for the prevention of postoperative delirium in elderly patients undergoing elective cardiac surgery--a randomized controlled trial*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(5): p. 1762-8.
101. Prakanrattana, U. and S. Prapaitrakool, *Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery*. *Anaesth Intensive Care*, 2007. **35**(5): p. 714-9.
102. Kalisvaart, K.J., J.F. de Jonghe, M.J. Bogaards, R. Vreeswijk, T.C. Egberts, B.J. Burger, P. Eikelenboom, and W.A. van Gool, *Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. **53**(10): p. 1658-66.
103. Kalisvaart, C.J., R. Vreeswijk, J.F. de Jonghe, and K. Milisen, *[A systematic review of multifactorial interventions for primary prevention of delirium in the elderly]*. *Tijdschr Gerontol Geriatr*, 2005. **36**(6): p. 224-31.
104. Wang, W., H.L. Li, D.X. Wang, X. Zhu, S.L. Li, G.Q. Yao, K.S. Chen, X.E. Gu, and S.N. Zhu, *Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial\**. *Crit Care Med*, 2012. **40**(3): p. 731-9.
105. Brummel, N.E. and T.D. Girard, *Preventing delirium in the intensive care unit*. *Crit Care Clin*, 2013. **29**(1): p. 51-65.
106. Girard, T.D., J.P. Kress, B.D. Fuchs, J.W. Thomason, W.D. Schweickert, B.T. Pun, D.B. Taichman, J.G. Dunn, A.S. Pohlman, P.A. Kinniry, J.C. Jackson, A.E. Canonico, R.W. Light, A.K. Shintani, J.L. Thompson, S.M. Gordon, J.B. Hall, R.S. Dittus, G.R. Bernard, and E.W. Ely, *Efficacy and safety of a paired sedation and*

- ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial.* Lancet, 2008. **371**(9607): p. 126-34.
107. Schweickert, W.D., M.C. Pohlman, A.S. Pohlman, C. Nigos, A.J. Pawlik, C.L. Esbrook, L. Spears, M. Miller, M. Franczyk, D. Deprizio, G.A. Schmidt, A. Bowman, R. Barr, K.E. McCallister, J.B. Hall, and J.P. Kress, *Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **373**(9678): p. 1874-82.
  108. Van Rompaey, B., M.M. Elseviers, W. Van Drom, V. Fromont, and P.G. Jorens, *The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients.* Crit Care, 2012. **16**(3): p. R73.
  109. Martinez, F.T., C. Tobar, C.I. Beddings, G. Vallejo, and P. Fuentes, *Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention.* Age Ageing, 2012. **41**(5): p. 629-34.
  110. O'Keeffe, S.T. and J.N. Lavan, *Clinical significance of delirium subtypes in older people.* Age and Ageing, 1999. **28**: p. 115-119.
  111. Skrobik, Y.K., N. Bergeron, M. Dumont, and S.B. Gottfried, *Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting.* Intensive Care Med, 2004. **30**(3): p. 444-9.
  112. Jacobi, J., G.L. Fraser, D.B. Coursin, R.R. Riker, D. Fontaine, E.T. Wittbrodt, D.B. Chalfin, M.F. Masica, H.S. Bjerke, W.M. Coplin, D.W. Crippen, B.D. Fuchs, R.M. Kelleher, P.E. Marik, S.A. Nasraway, Jr., M.J. Murray, W.T. Peruzzi, and P.D. Lumb, *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult.* Crit Care Med, 2002. **30**(1): p. 119-41.
  113. Peritogiannis, V., E. Stefanou, C. Lixouriotis, C. Gkogkos, and D.V. Rizos, *Atypical antipsychotics in the treatment of delirium.* Psychiatry Clin Neurosci, 2009. **63**(5): p. 623-31.
  114. Loneragan, E., A.M. Britton, J. Luxenberg, and T. Wyller, *Antipsychotics for Delirium.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. **18**(2): p. DOI: 10.1002/14651858.CD005594.pub2.
  115. Csernansky, J.G., R. Mahmoud, and R. Brenner, *A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia.* N Engl J Med, 2002. **346**(1): p. 16-22.

116. Rea, R.S., S. Battistone, J.J. Fong, and J.W. Devlin, *Atypical Antipsychotics versus Haloperidol for Treatment of Delirium in Acutely Ill Patients*. *Pharmacotherapy*, 2007. **27**(4): p. 588–594.
117. Han, C.S. and Y.K. Kim, *A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium*. *Psychosomatics*, 2004. **45**(4): p. 297-301.
118. Miyaji, S., K. Yamamoto, S. Hoshino, H. Yamamoto, Y. Sakai, and H. Miyaoka, *Comparison of the risk of adverse events between risperidone and haloperidol in delirium patients*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2007. **61**(3): p. 275-82.
119. Peterson, L.G. and B. Bongar, *Navane versus Haldol. Treatment of acute organic mental syndromes in the general hospital*. *Gen Hosp Psychiatry*, 1989. **11**(6): p. 412-7.
120. Breitbart, W., R. Marotta, M.M. Platt, H. Weisman, M. Derevenco, C. Grau, K. Corbera, S. Raymond, S. Lund, and P. Jacobson, *A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients*. *Am J Psychiatry*, 1996. **153**(2): p. 231-7.
121. Flinn, D.R., K.M. Diehl, L.S. Seyfried, and P.N. Malani, *Prevention, diagnosis, and management of postoperative delirium in older adults*. *J Am Coll Surg*, 2009. **209**(2): p. 261-8; quiz 294.
122. Marder, S.R., J.M. Davis, and G. Chouinard, *The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials*. *J Clin Psychiatry*, 1997. **58**(12): p. 538-46.
123. Sipahimalani, A. and P.S. Masand, *Olanzapine in the treatment of delirium*. *Psychosomatics*, 1998. **39**(5): p. 422-30.
124. Schwartz, T.L. and P.S. Masand, *Treatment of Delirium With Quetiapine*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2000. **2**(1): p. 10-12.
125. Young, C., N. Knudsen, A. Hilton, and J.G. Reves, *Sedation in the intensive care unit*. *Crit Care Med*, 2000. **28**(3): p. 854-66.
126. Tse, L., S. SK, J. Bowering, R. Moore, K. Burns, C. Richford, J. Osborn, and A. Barr, *Pharmacological risk factors for delirium after cardiac surgery: a review*. *Curr Neuropharmacol.*, 2012. **10**(3): p. 181-96.
127. Robinson, B.R., E.W. Mueller, K. Henson, R.D. Branson, S. Barsoum, and B.J. Tsuei, *An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay*. *J Trauma*, 2008. **65**(3): p. 517-26.

128. Kamibayashi, T. and M. Maze, *Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists*. *Anesthesiology*, 2000. **93**(5): p. 1345-9.
129. Spies, C., H. Otter, B. Hüske, B. Sinha, T. Neumann, J. Rettig, E. Lenzenhuber, and W.J. Kox, *Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU*. *Intensive Care Med*, 2003. **29**(12): p. 2230-2238.
130. Spies, C. and H. Rommelspacher, *Alcohol Withdrawal in the Surgical Patient: Prevention and Treatment*. *Anesth Analg*, 1999. **88**(4): p. 946-954.
131. Wacker, P., P.V. Nunes, H. Cabrita, and O.V. Forlenza, *Post-Operative Delirium Is Associated with Poor Cognitive Outcome and Dementia*. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006. **21**(4): p. 221-227.
132. Schwartz, C.E., *Delirium with sepsis*. *Ann Intern Med*, 1991. **114**(11): p. 992-3.
133. Ebersoldt, M., T. Sharshar, and D. Annane, *Sepsis-associated delirium*. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(6): p. 941-50.
134. Radtke, F.M., M. Franck, M. Schneider, A. Luetz, M. Seeling, A. Heinz, K.D. Wernecke, and C.D. Spies, *Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room*. *Br J Anaesth*, 2008. **0**: p. aen193v1-6.
135. *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, in <http://www.ICMJE.org>. access on 05/19/2015, International Committee of Medical Journal Editors (Homepage on the Internet).

## **7 *Abbildungsverzeichnis***

Abbildung 1: Consort-Diagramm Studienpopulation

Abbildung 2: Delirium Detection Score (DDS) modifiziert nach Otter et al. 2005

Abbildung 3: Zuordnung der Medikamente zu den Symptomgruppen des DDS

Abbildung 4: Balkendiagramm zum Vergleich der Mortalität

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur Mortalität

Abbildung 6: Box-Plots zum Vergleich der DDS-Werte am ersten Tag des Delirs und am letzten Tag des Delirs

## **8 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Demografische Daten, Aufnahme Diagnosen oder zuweisende Abteilung

Tabelle 2: Mortalität, Outcome-Parameter mit Liegezeit ITS, Beatmungsdauer, Delirdauer

Tabelle 3: Cox Regression für Mortalität

Tabelle 4: Intensivscores SAPS II, SOFA, TISS-28, APACHE II

## **9 Publikation**

Heymann, A., F. Radtke, A. Schiemann, A. Lütz, M. MacGuill, K.D. Wernecke, C. Spies;  
*Delayed treatment of Delirium Increases Mortality Rate in Intensive Care Unit Patients.*  
J Int Med Res, 2010. **38**: p. 1584-1595.

## **10 Lebenslauf**

*Aus Gründen des Datenschutzes enthält diese Version keinen Lebenslauf.*

## **11 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt zuerst Frau Prof. Claudia Spies für die Überlassung des vorliegenden Themas. Zudem danke ich ihr für die Hilfe bei der Konzeption der Studie, der praktischen Durchführung, ihren fachlichen Rat und Hinweise für Lösungsmöglichkeiten sowie für die außerordentliche klinische Ausbildung bereits während des Hochschulstudiums. Ferner danke ich ihr für fachliche Beratung bei der statistischen Auswertung und bei Entwurf und Erstellung des Papers.

Ich bedanke mich bei allen Patientinnen und Patienten, durch deren Teilnahme die Untersuchung ermöglicht wurde.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Charité, im Besonderen allen Mitarbeitern der Intensivstationen für Ihre kooperative Mitarbeit.

Bei Frau Dr. med. Anja Heymann und Frau Dr. med. Irit Nachtigall möchte ich mich für die Betreuung der Arbeit und die Zusammenarbeit bei der Publikation bedanken, ferner bei Dr. med. Andreas Edel und Dr. med. Alawi Lütz für die hilfreichen Korrekturen der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Klaus Dieter Wernecke (Geschäftsführer SOSTANA GmbH und emeritierter Direktor des Institutes für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikums der Charité) danke ich für die Beratung der statistischen Auswertung.

Frau Brigitte Wegner möchte ich für die hervorragende und unermüdliche Beratung im Rahmen dieser Arbeit meinen Dank aussprechen.

Des Weiteren danke ich im Besonderen und von Herzen Axel Cordes für die Unterstützung und Motivation sowohl im Rahmen der Dissertation als auch für mein gesamtes Medizinstudium.

## **12 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Alexander Marcus Schiemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Auswirkung einer verzögerten symptomorientierten Therapie des Delirs auf die Mortalität in der Intensivmedizin“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## ***Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen***

Alexander Marcus Schiemann hatte Anteil an der folgenden Publikation:

*Delayed treatment of Delirium Increases Mortality Rate in Intensive Care Unit Patients.*

Heymann, A., F. Radtke, A. Schiemann, A. Lütz, M. McGuill, K.D. Wernecke, C. Spies;  
J Int Med Res, 2010. **38**: p. 1584-1595.

Der Beitrag an der Publikation betraf im Einzelnen nach ICMJE [135]

Beitrag an der Konzeption der Studie, Untersuchung der Patienten anhand des DDS, Beitrag an der Datenerfassung, an der Datenauswertung und statistischen Berechnung, am Entwurf und Koautorenschaft des Manuskriptes.

Der Anteil der Erstautorin und des Zweitautors sowie der Letztautorin war wegen meines Ausbildungsstandes und meiner klinischen Kompetenz in Bezug auf die sehr innovative und sehr klinisch ausgerichtete Fragestellung und Methodik zu diesem Manuskript zum damaligen Zeitpunkt ebenso wenig vergleichbar wie in Bezug auf die Regularien zu dieser Studie, so dass ich mich damals nicht vergleichbar so einbringen konnte, dass dies eine Erstautorenschaft gerechtfertigt hätte. Ich habe aber meine mir möglichen Inhalte dazu eingebracht, die mir zur Fragestellung und zur Datenerhebung damals nach meinem Ausbildungsstand möglich waren, so dass dies eine Coautorenschaft nach ICMJE gerechtfertigt hat und auch meine Promotion gerechtfertigt hat.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---