

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

DISSERTATION

Hyperaktives Delir und Blutglukosespiegel bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Daniel Krahn

aus Göttingen

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. C. Spies
2. Prof. Dr. med. G. Geldner
3. Prof. Dr. med. F. Wappler

Datum der Promotion:

4. Februar 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Hintergrund.....	5
2.1	Delir	5
2.1.1	Ätiologie des Delirs	9
2.1.2	Pathophysiologie und Pathogenese des Delirs	12
2.1.3	Diagnostik des Delirs	14
2.1.4	Therapie des Delirs	16
2.2	Hyperglykämie	18
2.2.1	Pathophysiologie der Hyperglykämie, Insulin	20
3	Patienten und Methodik.....	21
3.1	Patienten	21
3.2	Methodik.....	21
3.2.1	Delir Detection Score	21
3.2.2	Richmond Agitation Sedation Scale.....	23
3.2.3	Blutglukosemonitoring	24
3.2.4	Gruppeneinteilung	24
3.2.5	Datenerhebung aus der Patientenakte.....	24
4	Statistik und Analyse	26
5	Ergebnisse.....	28
6	Diskussion	37
7	Schlussfolgerung	41
8	Zusammenfassung (Deutsch)	42
9	Abstract (English).....	43
10	Anhang	44
10.1	APACHE II-Score (Acute Physiological And Chronic Health Evaluation)	44
10.2	SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment).....	44
10.3	TISS 28-Score (Therapeutic Intervention Scoring System)	44
10.4	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol nach ICD-10 F10	44
11	Abkürzungsverzeichnis	46
12	Referenzen.....	48

1 Einleitung

Das Delir ist eine häufige Komplikation kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation [1-7]. Es handelt sich um eine akute reversible Psychose, charakterisiert durch eine qualitative Bewusstseinsstörung, Wahrnehmungsstörung und Sinnestäuschung. Typisch sind ein plötzlicher Beginn und ein fluktuierender Verlauf [8]. Unbehandelt birgt das Delir für den Patienten lebensbedrohliche Gefahren durch ein erhebliches Selbstgefährdungspotential, eine Immunsuppression und einer vegetativen Stimulation. Infektionen, Herzrhythmusstörungen und myokardiale Ischämien können daraus folgen, um nur einige der möglichen Komplikationen zu nennen [9-13]. Auf der Intensivstation kann ein Delir außerdem zu einer verlängerten maschinellen Beatmungszeit und intensivstationären Behandlungsdauer mit einer wiederum erhöhten Mortalität führen. Abgesehen davon, gehen diese Komplikationen mit einer Zunahme der Behandlungskosten einher [14-18].

Die Hyperglykämie ist eine der häufigsten metabolischen Störungen kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation [19, 20]. Ein erhöhter Blutglukosespiegel ist mit einem deutlich verschlechterten „Outcome“ der Patienten assoziiert, dazu gehört eine erhöhte Inzidenz von Infektionen, Organversagen sowie möglicherweise eine erhöhte Mortalität [21-24].

Legt man die klinischen und pathophysiologischen Veränderungen und Symptome des Delirs und der Hyperglykämie zugrunde, liegt der Verdacht eines Zusammenhangs zwischen der Blutglukosekonzentration und dem Auftreten eines Delirs nahe. Es gab jedoch bisher keine eindeutigen Untersuchungsergebnisse, die eine direkte Korrelation zwischen beiden Risikofaktoren gezeigt hätten.

Das primäre Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines hyperaktiven Delirs und Blutglukosespiegeln bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Als sekundäre Zielparameter werden mögliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines Delirs und des klinischen „Outcome“, wie allgemeine Komplikationen, intensivstationäre Behandlungsdauer und Mortalität betrachtet.

2 Hintergrund

2.1 Delir

Das Delir ist eine akute reversible Psychose mit qualitativer Bewusstseinsstörung und Sinnestäuschung. Definiert werden meist drei Hauptkomponenten des Delirs, die je nach Autor unterschiedlich gewichtet werden. Entsprechend der 4. Ausgabe des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV) wird das Delir folgendermaßen definiert: "Die essentiellen Eigenschaften des Delirs bestehen aus einer Beeinträchtigung des Bewusstseins, begleitet von einer fluktuierenden Wahrnehmungsstörung, die nicht durch eine bevorstehende oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden können." [25]. Nach ICD 10 F 05: „Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt“ lautet die Definition: „Ein ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Dauer ist sehr unterschiedlich und der Schweregrad reicht von leicht bis zu sehr schwer.“ [26].

Es lassen sich zunächst drei Schweregrade unterscheiden. Das unvollständige Delir (Prädelir oder einfaches Entzugssyndrom), das vollständige Delir (Delirium tremens) und das lebensbedrohliche Delir (Tabelle 1) [27].

Tabelle 1: Einteilung des Delirs in Schweregrade [27]

Das unvollständige Delir (Prädelir)

flüchtige, meist abendliche Halluzinationen oder/und leichte und flüchtige vegetative Symptomatik mit Schreckhaftigkeit, Schlafstörungen, Schwitzen und morgendlichem Tremor

Das vollständige Delir (Delirium tremens)

Bewusstseins-, affektive und Orientierungsstörungen, Übererregbarkeit und Halluzinationen (illusionäre Verkennungen, optische und taktile Halluzinationen, Suggestibilität) und vegetative Entgleisung

Das lebensbedrohliche Delir

Schwerste Bewusstseinsstörungen mit schweren, vor allem kardialen und pulmonalen Komplikationen

In erster Linie handelt es sich beim Delir um eine Wahrnehmungsstörung die durch eine Denkstörung mit reduzierter Aufmerksamkeit und einer fluktuierenden Symptomatik charakterisiert ist. Die Wahrnehmungsstörung kann wiederum in vier Schweregrade eingeteilt werden, die jeweils mit einer unterschiedlichen Letalität assoziiert sind (Tabelle 2). Es können eine Negativsymptomatik, eine produktiv-psychotische Symptomatik und die Agitation unterschieden werden [28]. Der Beginn des Delirs ist akut und kann im Verlauf von einer stark wechselnden Symptomatik gekennzeichnet sein [29].

Tabelle 2: Schweregrade der Wahrnehmungs- und Konzentrationsstörung

Grad I:	Wahrnehmungs- und Konzentrationsstörung, Nachlassen der Gedächtnisleistung, Schreibstörung
Grad II:	Bewusstseinstörung, Verwirrtheit, zeitliche und räumliche Desorientiertheit
Grad III:	Stupor oder Muskelrigidität, Krampfanfälle, Blicklähmungen, Hemiparesen
Grad IV:	Koma

Das Delir, nicht durch Alkohol oder psychotrope Substanzen bedingt, ist eine der häufigsten postoperativen Komplikationen vorwiegend älterer Patienten im Krankenhaus [3-5, 13, 30, 31]. Zahlreiche Studien zeigen, dass bis zu 20% aller stationären Patienten im Verlauf ein Delir entwickeln. Insbesondere nach einer langfristigen Therapie mit Analgetika und Sedativa auf der Intensivstation, konnte in Untersuchungen sogar eine Inzidenz von bis zu 80% nachgewiesen werden [1, 2, 10, 17, 30, 32-35]. Vor allem ältere, über 65 jährige Patienten sind betroffen, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens zusätzlich stark mit der Schwere der Erkrankung korreliert [1, 7, 33].

Abgesehen davon, dass eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer selbst schon mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [17], stellt das Delir einen zusätzlichen unabhängigen Risikofaktor dar [1, 13, 18].

Unbehandelt birgt der vegetative Stress aufgrund eines Delirs lebensbedrohliche Gefahren für den Patienten. Unbewusste Manipulation am Beatmungstubus oder an Gefäßkathetern mit der Gefahr einer akzidentellen Extubation oder Katheterdislokation kann zu einer verlängerten Beatmungsdauer bzw. wiederholten Katheteranlagen führen. Eine Immunsuppression führt zu einer erhöhten Inzidenz von Infektion und vegetativer Stress kann in Herzrhythmusstörungen und myokardialen Ischämien resultieren. Es kommt zu einem vermehrten gastrointestinalen Reflux, der eine enterale Ernährung erschweren kann und das Risiko der Entstehung von Ulzera und deren Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen erhöht. Nierenersatzverfahren lassen sich aufgrund der motorischen Unruhe der Patienten oft nicht mehr effizient durchführen [36]. Das Delir ist ein zuverlässiger Prädiktor für die Liegezeit, die bei Vorliegen eines solchen um das Doppelte verlängert sein kann.

Die Entwicklung eines Delirs geht mit einer deutlich verschlechterten kognitiven Leistungsfähigkeit und dem gehäuften Auftreten einer späteren Demenz der Patienten einher [14,

15, 37]. Etwa 25% der Patienten über 65 Jahre versterben innerhalb von sechs Monaten nach Auftreten eines Delirs, weitere 30% erleiden in der Folge schwere kognitive Defizite [37].

Insgesamt kommt es zu einer deutlichen Zunahme von Risiken und Komplikationen, die zu einer verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer sowie Krankenhausverweildauer führen können und sowohl die Lebensqualität der Betroffenen deutlich einschränken kann, wie auch mit erheblichen direkten und indirekten Kosten für Patient und Gesundheitssystem einhergehen [16]. In Deutschland erleiden ca. 1 Millionen Patienten pro Jahr ein Delir und die jährlichen Kosten betragen etwa 1 Milliarde Euro.

Für eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie des Delirs ist ein adäquates Monitoring in der täglichen Routine zwingend erforderlich [2, 10, 38]. Bisherige Daten zeigen, dass nur bei annähernd 25% aller Patienten ein Delir vom behandelnden medizinischen Personal richtig diagnostiziert und therapiert wird [5].

2.1.1 Ätiologie des Delirs

Die Ätiologie des Delirs ist vielfältig. Mögliche Ursachen können in nahezu jedem Organsystem zu finden sein. Auf zerebraler Ebene können ein Schlaganfall, Schädelhirntrauma, Krampfleiden, Meningitis, Enzephalitis oder Hypoxie ein Delir auslösen. Häufig werden auch Dysfunktionen der Schilddrüse (Hyperthyreose, Hypothyreose), Leber- und Nierenversagen sowie eine Herzinsuffizienz als Auslöser gefunden. Auch eine Hypoxie, Hyperkapnie oder metabolische und endokrine Störungen und Entgleisungen können nicht selten als ursächlich für ein Delir ausgemacht werden (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Merkspruch zum Ausschluss eines Delir [39]

I	Infections	Infektionen
W	Withdrawal	Entzug
A	Acute metabolic	Akute metabolische Störungen
T	Trauma	Trauma
C	CNS pathology	Pathologische Erkrankungen des ZNS
H	Hypoxia	Hypoxie
D	Deficiencies	Mangelerkrankungen
E	Endocrinopathies	Endokrinopathien
A	Acute vascular	Akute vaskuläre Erkrankungen
T	Toxins/Drugs	Toxine/Drogen
H	Heavy metals	Schwermetallvergiftungen

Dieser Merkspruch verdeutlicht zum einen die akute Situation und weist zum anderen auf das breite Spektrum der zu berücksichtigten Differentialdiagnosen hin. Alle Diagnosen einer oder

mehrerer akuter Organdysfunktionen müssen zunächst ausgeschlossen werden, bevor die Diagnose eines Delirs gestellt werden darf.

Insbesondere im Rahmen einer intensivstationären Therapie sind Patienten zusätzlich zahlreichen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs ausgesetzt wie Hypoxie, Hypotonie, Infektionen [9] und Intoxikationen.

Neben den wohl bekanntesten Ursachen eines Delirs, der Entzugssymptomatik einer Alkohol- und Drogenabhängigkeit sind in bis zu 40% der Fälle Medikamente und Arzneimittelinteraktionen ursächliche oder zumindest begleitende Faktoren für die Entwicklung eines Delirs [3, 4, 30]. So tritt ein Delir häufig als unvorhersehbare Komplikation bei Patienten auf die bereits ambulant mit Neuroleptika, Antidepressiva, Anticholinergika oder L-Dopa therapiert wurden. Auch das plötzliche Absetzen von Medikamenten (Benzodiazepine, Analgetika, Opioide) kann eine Entzugssymptomatik und damit ein Delir verursachen. Neben diesen Faktoren erhält die Behandlung mit Analgetika und Sedativa selbst einen besonderen Stellenwert [32] (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Auswahl an Medikamenten, die im Rahmen der Intensivmedizin häufig ein Delir auslösen können

Analgetika	Opioide, Ibuprofen
Anticholinergika	Atropin
Antiarrhythmika	Lidocain, Mexiletin, Chinidin, Procainamid, Betablocker
Antibiotika	Aminoglykoside, Cephalosporine, Penicillin, Metronidazol, Isoniazid, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Amphotericin
Antihistaminika	Promethazin, Ranitidin
Katecholamine	Dopamin
Psychopharmaka	trizyklische Antidepressiva, Phenytoin
Sedativa	Benzodiazepine, Propofol
Sonstige	Digitalis, Metoclopramid, Cimetidin, Kortikosteroide, Theophyllin

In Untersuchungen bei sedierten Patienten konnte eine Inzidenz des Delirs von bis zu 81% nachgewiesen werden [10, 17, 30, 35, 40]. Nicht nur der generelle Einsatz von Analgetika oder Sedativa, sondern viel mehr die Dauer und die Dosierung sowie die damit verbundene Sedierungstiefe zeigen eine Korrelation mit der Entstehung eines Entzugssyndroms und Delirs [10, 40].

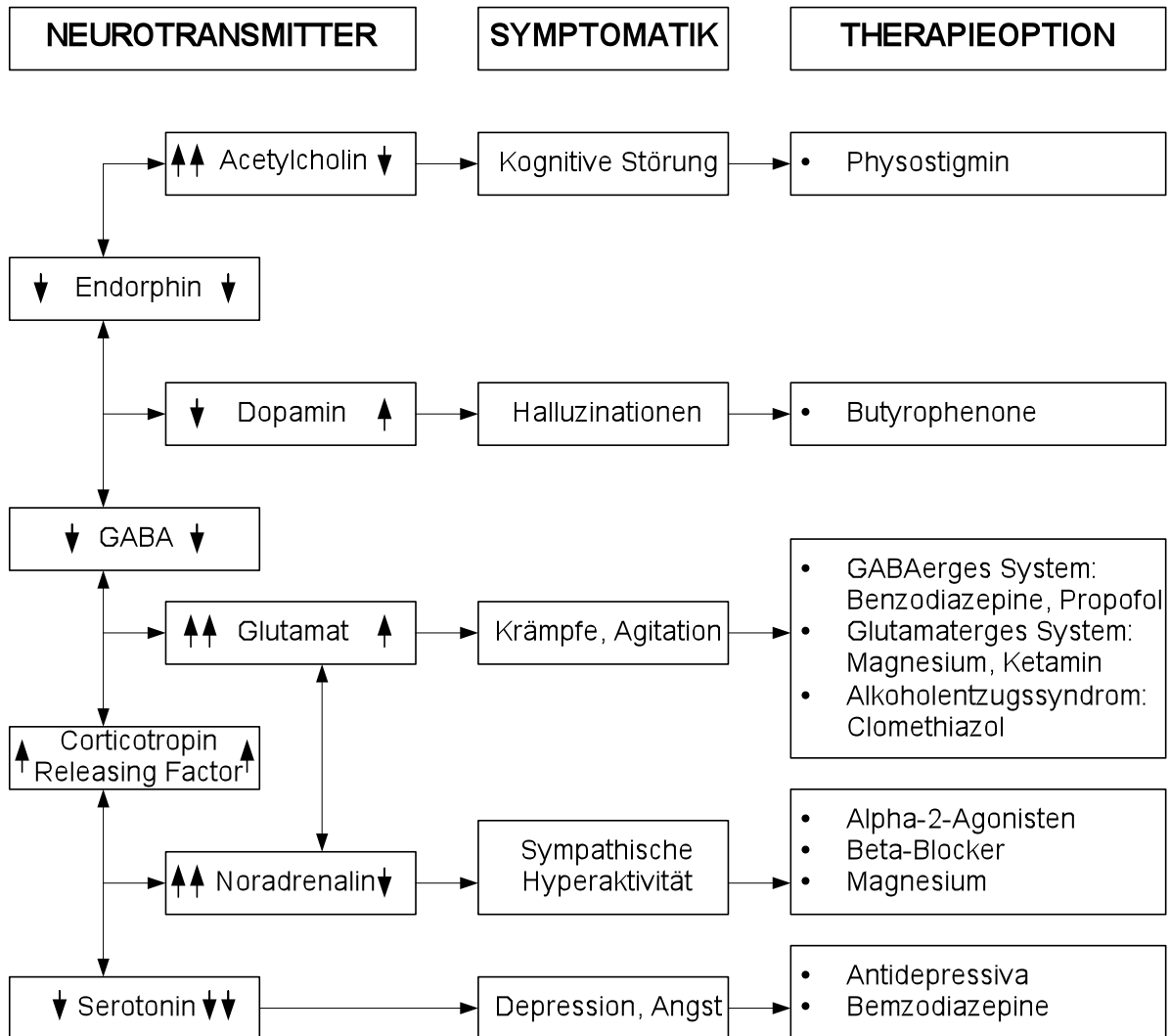
Neben der erzielten Schmerzreduktion des Patienten, soll der Patient nach den Leitlinien zur sedierenden und analgetischen Therapie im Rahmen der Intensivmedizin wach, ansprechbar und kooperativ sein, ohne ängstlich agitiert oder gar vegetativem Stress ausgesetzt sein [40]. Abgesehen davon, dass in Untersuchungen eine Reduktion der Morbidität und Letalität für den wachen, kooperativen Patienten nachgewiesen werden konnte, geht sie auch mit einem geringeren Risiko für das Auftreten eines Delirs einher [41]. Patienten die sowohl zu flach, und dadurch entweder bestimmte medizinische Maßnahmen als besonders unangenehm empfinden oder gar Schmerzen erleiden, als auch Patienten die zu tief sediert sind, zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Entzugssymptomatik und eines Delirs [10, 32].

2.1.2 Pathophysiologie und Pathogenese des Delirs

Die Pathophysiologie des Delirs basiert auf einem Ungleichgewicht neurogener Transmitterstoffe im zentralen Nervensystem (ZNS) sowie dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem mit Auswirkungen auf den gesamten Organismus. Die verschiedenen Symptome lassen sich teilweise einzelnen „Transmitterimbancen“ zuschreiben. Die wichtigsten Mechanismen sind bekannt und für das Alkoholentzugssyndrom ausführlich untersucht und beschrieben.

Acetylcholin, Endorphine, Dopamin, GABA, Glutamat, Noradrenalin, Serotonin und der „Corticotropin Releasing Factor“ (CRF) sind die wichtigsten beteiligten Transmitterstoffe (s. Abbildung 1).

Abb. 1: Imbalancen und Interaktionen der beteiligten Transmitter mit entsprechender Symptomatik und Therapie - Pfeile vor Transmittern: Frühphase eines Delirs (erste Stunden), Pfeile nach Transmittern: Spätphase eines Delirs (3.-5. Tag) [42]



2.1.3 Diagnostik des Delirs

In der Intensivmedizin kann die Diagnosestellung schwierig sein, da viele Patienten intubiert und beatmet sind und zentralwirksame Medikamente erhalten, die eine Symptomatik zusätzlich noch verschleiern können.

Das Delir ist eine reine Ausschlussdiagnose. Jegliche Ursache für eine Enzephalopathie, wie Infektionen, Sepsis, Elektrolyt- und metabolische Störungen, Hypoxie, Endokrinopathien und Intoxikationen muss berücksichtigt und ausgeschlossen bzw. ursächlich therapiert werden.

Man ist leicht geneigt das Delir als einen ausschließlich agitierten Zustand zu erwarten. Weitaus häufiger ist hingegen die vor allem beim älteren Patienten auftretende hypoaktive Form, die viel mehr durch Lethargie als durch Agitation gekennzeichnet ist. Dies stellt eine diagnostische Herausforderung dar, da das hypoaktive Delir im Gegensatz zum hyperaktiven Delir oder gemischten Delir nicht durch motorische Unruhe mit Bettflucht und störendem Fehlverhalten, Logorrhoe oder Aggressivität charakterisiert ist, sondern nicht selten als Depression oder Widerwillen des Patienten fehlinterpretiert wird. Dieser Umstand ist sicher einer der Gründe für die zahlreichen unerkannten und unbehandelten Patienten mit Delir im klinischen Alltag [31].

Die klinische Symptomatik lässt sich in drei Gruppen unterteilen, die während des Delirs unterschiedlich gewichtet auftreten können [43] (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Symptomgruppen des Delir [27]

Symptomgruppe des exogenen Reaktionstyps

- Gedächtnisstörungen und Desorientiertheit
- motorische Unruhe, Übererregbarkeit und Schlafstörungen; bei schweren Verläufen Bewusstseinsstörungen, selten Koma
- affektive Störungen mit Heiterkeit oder Angst (Selbst- und Fremdgefährdung!)
- epileptische Anfälle bei 20%, bevorzugt im anlaufenden Delir ("Prädelir")

Symptomgruppe der halluzinatorischen Psychose

- Illusionäre Verkennungen mit Beziehung zum Alkohol (Pfleger sei der Kellner)
- optische und taktile Halluzinationen (Würmer, Käfer, kleine Elefanten auf der Haut)
- Suggestibilität (der Patient liest vom leeren Blatt ab, trinkt aus dem imaginären Glas)

Symptomgruppe der neurovegetativen Entgleisung

- Fieber bis 38,5°C
 - Hypertonie bis 180/110mmHg
 - Tachykardie
 - profuse Hyperhidrose
 - Tremor
-

Die Diagnostik des Delirs gestaltet sich nicht zuletzt wegen des Auftretens dieser beiden gemischten bzw. wechselnden Formen sehr schwierig. Zur Vereinfachung sind eine Vielzahl „Scores“ entwickelt worden, die je nach Schwerpunkt mehr die hypo- bzw. hyperaktive Form berücksichtigen [44].

2.1.4 Therapie des Delirs

Die Therapie des Delirs richtet sich in erster Linie nach den Ursachen. Es wird eine Kausaltherapie von einer symptomorientierten Therapie unterschieden.

Die kausale Therapie besteht meist in der Behandlung von Schmerz, Hypoxie, Minderperfusion, Infektionen, Elektrolyt- und metabolischen Störungen, Endokrinopathien, Intoxikationen oder Alkohol- und Drogenentzug. Diese wird durch supportive, symptomatische Maßnahmen ergänzt [45].

Patienten mit einem Delir sollten vorwiegend in einer ruhigen aber hellen Umgebung untergebracht werden. Angst, Desorientierung und Unruhe begleiten den Patienten, und jede Maßnahme diese zu verringern sollte angestrebt werden. Ähnliches gilt auch für eine Fixierungen des Patienten. Einerseits muss ein Schutz vor Selbstgefährdung gewährleistet sein, andererseits trägt eine Fixierung des Patienten nicht zu dessen Beruhigung bei und ist abgesehen davon auch rechtlich äußerst umstritten und kritisch anzusehen. Seh- und Hörhilfen, sowie andere wichtige Hilfsmittel sollten frühzeitig wieder zum Einsatz kommen um dem Patienten ein Stück seiner „Normalität“ zurück zu geben.

Außerdem besteht die symptomatische Therapie vor allem aus der Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdrucks mit der Gewährleistung einer optimalen Oxygenierung. Darüber hinaus sollte eine Normothermie angestrebt werden [46].

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach der führenden Symptomatik. So empfiehlt sich vor allem beim Alkoholentzugsdelir bei Agitation der niedrig dosierte Einsatz langwirksamer Benzodiazepine und ggf. zusätzlich zur Nacht der Einsatz von Propofol. Bei einer sympathischen Hyperaktivität ist vor allem Clonidin, unterstützt durch β -Blocker und Magnesium indiziert. Beim nicht durch Alkoholentzug induzierten Delir mit einer vorwiegend produktiv-psychotischen Symptomatik sollten primär Neuroleptika (Butyrophenone) eingesetzt werden [13, 27, 43, 45, 47-49]. Der Einsatz von Benzodiazepinen (v. a. Lorazepam >20mg/Tag) sollte beim nicht durch Alkohol induzierten Delirium auf Grund der hohen eigenen „delirogenen Potenz“ eher zurückhaltend erfolgen [7] (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Therapie des Delirs [27, 43, 45, 47, 48]

Monitoring des Delirs	
• Kausale Therapie	
○ Therapie aller möglicher reversiblen Ursachen	
○ Ausschleichen einer sedierenden- und analgetischen Therapie	
• Symptomatische Therapie	
○ Agitation, Angst:	Benzodiazepine, Propofol
○ Sympathischer Hyperaktivität:	Clonidin, Betablocker
○ Halluzinationen:	Butyrophenone

2.2 Hyperglykämie

Stellt das Delir eine der häufigsten Bewusstseinsstörungen intensivstationärer Patienten dar [3-5, 30, 31], gilt gleiches für eine Erhöhung des Blutglukosespiegels unter den pathologischen Laborwerten kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation.

Die Definition der Hyperglykämie erfolgt nach den Kriterien der „World Health Organisation“ (WHO) und der „American Diabetes Association“. Liegt bei Nüchternheit ein Blutglukosewert von $>125\text{mg/dl}$ ($>7\text{mmol/l}$) oder nach einem Glukosetoleranztest (Glukose $75\text{g/Wasser } 200\text{ml}$) ein Wert von $>200\text{mg/dl}$ ($>11,1\text{mmol/l}$) vor, spricht man von einer Hyperglykämie.

Eine Hyperglykämie geht bei bestimmten Patientengruppen mit einer erhöhten Mortalität, sowie mit der vermehrten Entwicklung von Infektionen, häufigerem Organversagen und einer chronischen Schädigung des Nervensystems einher [21-24, 50].

Bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus, weisen 38% aller Patienten erhöhte Blutglukosespiegel auf [21]. Von diesen Patienten sind zwei Drittel bekannte und schlecht eingestellte Diabetiker. Ein Drittel hingegen hat bereits bei Krankenhausaufnahme eine stressbedingte Hyperglykämie. Zeigen Patienten mit normalem Blutglukosespiegel eine Mortalität von 1,7%, steigt diese bei einer stressbedingten Hyperglykämie auf 16% [50].

Ähnlich wie für das Delir, konnte in zahlreichen Studien auch ein erhöhter intra- und postoperativer Blutglukosespiegel für ein deutlich erhöhtes Risiko postoperativer Komplikationen ermittelt werden [51-55].

Besonders gut untersucht ist eine Hyperglykämie während und nach kardiochirurgischen Eingriffen. Bereits präoperativ zeigten sich bei 75% aller Patienten ein Blutglukosespiegel von $>110\text{mg/dl}$ und bei 12% Werte $>200\text{mg/dl}$. Im postoperativen Verlauf stieg die Anzahl der Patienten die eine intensivierete kontinuierliche Therapie mit Insulin benötigten auf 99% um die Grenzen zwischen 80 und 110mg/dl zu erreichen bzw. zu erhalten [52, 56].

Unterschiedliche Studienergebnisse wurden jedoch in Bezug auf die Mortalität und der angestrebten Blutglukosespiegel kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation ermittelt [57]. Wie in Studien von der Arbeitsgruppe um G. Van den Berghe gezeigt werden konnte, geht ein angestrebter Blutglukosespiegel von $80\text{-}110\text{mg/dl}$ bei intensivstationären Patienten mit einer signifikant niedrigeren Morbidität einher [20]. In weiteren großen kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die Gewährleistung einer Normoglykämie durch eine intensivierete Insulintherapie auf der Intensivstation zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensrate führt und die Morbidität der Patienten auf chirurgischen Intensivstationen senkt [19, 58]. Es konnte

zwar in epidemiologischen Daten nachgewiesen werden, dass erst noch niedrigere Werte (<110mg/dl) einen die Prognose verbessernden Langzeiteffekt haben [59], doch birgt im intensivmedizinischen Bereich ein solch strenges Regime immer die Gefahr einer Hypoglykämie, so dass allgemein ein Wert von <125mg/dl angestrebt wird. Dies fordert bereits eine konsequente Anwendung von Therapieprotokollen durch das medizinische Personal, um so der Gefahr von Hypoglykämien entgegen zu wirken.

Andere Studien hingegen konnten keine positiven Auswirkungen einer solchen intensivierten Glukosekontrolle in Bezug auf die Mortalität kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation nachweisen. Im Gegenteil, die kürzlich publizierte NICE-SUGAR Studie zeigte eindrucksvoll an insgesamt über 6000 intensivstationären Patienten, dass eine konventionelle Glukosekontrolle mit einem Zielwert für Blutglukose von <180mg/dl signifikant günstigere Auswirkungen auf die Mortalität hat [60]. Das Risiko einer Hypoglykämie mit Blutglukosewerten von <40mg/dl unter einer kontinuierlichen Insulinapplikation wurde immer wieder diskutiert, es wurde sogar teilweise von bleibenden neurologischen Defiziten gesprochen.

Systematische reviews und Meta-Analysen kommen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen, so dass bisher keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich einer Glukosekontrolle kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation angewendet wurden [52, 61-65]. Dennoch wurde ein strengeres Regime aufgrund der möglichen Zunahme von Komplikationen durch eine Hypoglykämie mit Störungen des Elektrolythaushalts und daraus folgender erhöhter Morbidität und Mortalität von vielen bereits vorher abgelehnt [65].

2.2.1 Pathophysiologie der Hyperglykämie, Insulin

Die Hyperglykämie hat eine Vielzahl von Effekten und Einflüssen auf nahezu alle Organsysteme, wie Blutgefäße, Stoffwechsel, Veränderung der zellulären Blutbestandteile, Freisetzung von Zytokinen und einen Einfluss auf inflammatorische Prozesse [50].

So zeigt sich unter einer Hyperglykämie eine Vasokonstriktion durch eine Interaktion mit NO [66]. Bei einem tierexperimentell herbeigeführten Myokardinfarkt konnte ein negativer Einfluss einer Hyperglykämie auf die Revaskularisierung und die Ausbildung eines Kollateralsystems festgestellt werden [67].

Auch auf das Immunsystem hat die Hyperglykämie einen Einfluss. So konnte unter einer Hyperglykämie eine vermehrte Adhäsion von Leukozyten an Endothelien und eine vermehrte Freisetzung von Adhäsionsmolekülen beobachtet werden [68, 69]. Darüber hinaus werden auch zahlreiche Genexpressionen durch eine Hyperglykämie bedingte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine heraufreguliert [70].

Da in vielen Fällen Glukose und Insulin als direkte Gegenspieler anzusehen sind, kommt es bei einem Ungleichgewicht dieser zu degenerativen Veränderungen von Organen durch eine vermehrte Apoptose, wie beispielsweise beim Nervengewebe [71].

Schon vor vielen Jahren wurden Studien unternommen, die positive Effekte des Insulin untersuchen sollten. Vor allem der günstige Effekt auf das Blutgefäßsystem über eine Freisetzung von NO, auf das Immunsystem durch die verminderte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und auf den Organismus allgemein durch die anti-apoptotischen Effekte unterstreicht die Wichtigkeit der Anwendung von Insulin.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission konnten alle Patienten im Zeitraum von Januar 2006 bis März 2006, die entweder auf der anästhesiologischen Intensivstation oder auf der Überwachungsstation der Charité, Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin am Campus Virchow-Klinikum, aufgenommen waren für eine mögliche Auswertung dieser retrospektiven Studie auf ein Delir hin untersucht werden. Ausschlusskriterien waren eine zu tiefe Sedierung mit einem Wert der „Richmond Agitation Sedation Scale“ (RASS) von ≤ -3 , eine bereits bestehende psychische Erkrankung oder geistige Behinderung sowie ein Schädelhirntrauma oder andere zerebrale Einschränkung mit einem Wert der „Glasgow Coma Scale“ (GCS) von ≤ 8 .

Insgesamt fanden sich in diesem Zeitraum 374 Patienten auf der Intensivstation auf die die Einschlusskriterien zutrafen. 41 Patienten konnten nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen werden.

3.2 Methodik

3.2.1 Delirium Detection Score

In dieser Studie wurde zur Diagnostik des Delirs der „Delirium Detection Score“ (DDS) [10] angewendet (s. Tabelle 7). In Anlehnung an die „Revised Clinical Institute of Withdrawal Assessment for Alcohol Scale“ (CIWA-Ar) [47, 72] wurde der DDS entwickelt und für intensivmedizinische Patienten modifiziert und validiert [10, 73].

Es werden fünf Kriterien berücksichtigt, Orientierung, Halluzinationen, Agitation, Angst und Schweißausbrüche. Jedes dieser Kriterien wird mit einem Punktwert von 0, 1, 4 oder 7 belegt und somit in Schweregrade eingeteilt. Der maximal erreichbare Punktwert ist 35. Ein Punktwert >7 hat die höchste Sensitivität und Spezifität für ein hyperaktives Delir [10].

Der DDS differenziert die unterschiedlichen Aspekte eines Delirs und ermöglicht dadurch eine direkte symptomorientierte Therapie.

Tabelle 7: Delirium Detection Score (DDS) [10]

Item	Beschreibung	Punktwert
Orientierung	orientiert zu Zeit, Ort, eigener Person, Fähigkeit der Konzentration	0
	nicht sicher orientiert zu Zeit und/oder Ort, Unfähigkeit der Konzentration	1
	nicht orientiert zu Zeit und/oder Ort	4
	nicht orientiert zu Zeit, Ort und eigener Person	7
Halluzinationen	normale Aktivität	0
	gelegentlich leichte Halluzinationen	1
	permanent leichte Halluzinationen	4
	permanent schwere Halluzinationen	7
Agitation	normale Aktivität	0
	leicht gesteigerte Aktivität	1
	moderate Unruhe	4
	schwere Unruhe	7
Angst	keine	0
	leichte Angst	1
	gelegentlich moderate Angst	4
	akute Panikattacken	7
Schweißausbrüche	keine	0
	meist unbemerkt, vor allem an Händen	1
	Schweißperlen auf der Stirn	4
	starkes Schwitzen	7

3.2.2 Richmond Agitation Sedation Scale

Zur Beurteilung der Sedierung wurde in dieser Studie die „Richmond Agitation Sedation Scale“ (RASS) angewendet (s. Tabelle 8). Die RASS ist die am besten für intensivstationäre Patienten validierte Skala zur Beurteilung der Sedierung im Verlauf und macht zusätzlich zur Tiefe der Sedierung valide und zuverlässige Aussagen zum Grad der Agitation [74].

Tabelle 8: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [74]

Punkte	Ausdruck	Beschreibung
+ 4	Streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+ 3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter, aggressiv
+ 2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegungen, atmet gegen das Beatmungsgerät
+ 1	Unruhig	Ängstlich aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
- 1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam aber erwacht anhaltend durch Stimme (> 10s)
- 2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (< 10s)
- 3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen durch Stimme (aber keinen Augenkontakt)
- 4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme aber Bewegung oder Augenöffnen durch körperlichen Reiz
- 5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

3.2.3 Blutglukosemonitoring

Das Monitoring der Blutglukose erfolgte in dieser Studie in regelmäßigen Abständen durch Abnahme einer Blutgasanalyse (ABL 700 Series, Radiometer Copenhagen®). Innerhalb der ersten drei Tage erfolgte bei allen Patienten eine vierstündliche Blutglukoseanalyse. Bei instabilen Patienten (Sepsis, Schock, Organversagen, Diabetes) wurde diese Frequenz beibehalten, bei stabilem Zustand auf eine achtstündliche Analyse reduziert.

Angestrebt wurde ein Blutglukosewert zwischen 80 und 130mg/dl. Eine Hyperglykämie bestand in dieser Studie nach Definition bei Blutglukosewerten von ≥ 130 mg/dl.

3.2.4 Gruppeneinteilung

Die Einteilung der Patienten erfolgte in zwei Gruppen, „hyperaktives Delir positiv“ und „hyperaktives Delirs negativ“. Die Patienten wurden entsprechend ihres diagnostizierten Punktwertes mittels DDS in eine der beiden Gruppen eingeteilt (DDS >7 = hyperaktives Delir positiv, DDS ≤ 7 = hyperaktives Delir negativ). Jeder Patient der im Verlauf mindestens einmalig einen DDS Wert >7 erreichte wurde der Gruppe „hyperaktives Delir positiv“ zugeteilt. Für diese Studie war eine achtstündliche Erfassung vorgesehen, die durch die für den Patienten verantwortliche Pflegekraft vorgenommen und in der elektronischen Patientenakte „patient data management system“ (PDMS) vermerkt wurde.

3.2.5 Datenerhebung aus der Patientenakte

Die allgemeine Datenerhebung erfolgte anhand der Dokumentation in den elektronischen Patientenakten und Dokumentationssystem.

Die Beurteilung der Vigilanz der Patienten erfolgte nach einem festgesetzten Algorithmus achtstündlich durch Bestimmung des GCS und RASS durch die für den Patienten verantwortliche Pflegekraft. Ähnlich gestaltete sich die Dokumentation zur Beurteilung des klinischen Zustands und der Prognose der Patienten. Hier erfolgte eine tägliche Dokumentation des „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation“ (APACHE II), „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) und „Therapeutic Intervention Scoring System“ (TISS) [75] (s. Anhang).

Nebendiagnosen und Komplikationen wurden durch ärztliche Dokumentation in der Patientenakte erfasst. Die Diagnose des Alkoholmissbrauchs erfolgte entweder bei bekannter Alkoholabhängigkeit des Patienten oder bei übermäßigem Alkoholkonsum, klassifiziert nach

ICD 10 (s. Anhang).

Eine Infektion als allgemeine Komplikation wurde nach den Kriterien des „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) [76] als Pneumonie, andere Infektionen oder Sepsis mit Organdysfunktion (MODS) klassifiziert. Die Diagnose einer Pneumonie erfolgte wiederum nach Einteilung in ambulant erworbene „community acquired pneumonia“ (CAP) und nosokomial erworbene „hospital- oder ventilator associated pneumonia“ (HAP/VAP) Pneumonien anhand der Leitlinien für das Vorgehen bei HAP/VAP und CAP [77].

Die mikrobiologische Diagnostik erfolgte entweder nach standardisierter Materialgewinnung durch Nasen-, Rachen- und Wundabstrich bei stationärer Aufnahme oder gezielt bei klinischen Anzeichen einer Infektion durch Gewinnung von Blutkulturen, Trachealsekret, Sekret einer bronchoalveolären Lavage (BAL) oder anderer Quelle.

Die Sepsis wurde nach der Leitlinie des „Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee“ [78] diagnostiziert und ein MODS galt als gesichert, wenn mindestens zwei Organsysteme Dysfunktionen oder gar Ausfälle aufwiesen.

Aufgetretene Komplikationen wie Blutungen und Insuffizienzen von Anastomosen nach gastrointestinalen oder gefäßchirurgischen Eingriffen wurden operativ revidiert. Kardiale Ereignisse wie eine akute Myokardischämie oder Herzinsuffizienz führten nach Diagnostik durch EKG, Labor und Echokardiographie zu weiteren erforderlichen Interventionen. Der Verdacht auf eine tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose oder Lungenarterienembolie wurde durch Dopplersonographie bzw. Computertomographie ausgeschlossen und bei Bestätigung entsprechend therapiert.

Die Dokumentation aller in der intensivstationären Routine geforderten und klinisch erforderlichen Parameter, wie das Monitoring der Vital- und hämodynamischen Parameter, Beatmungsparameter mit Beatmungsdauer und Laborbestimmungen erfolgte durch das verantwortliche medizinische Personal in dem PDMS. Die jeweils applizierte erforderliche Gesamtinsulindosis wurde ebenfalls in der Patientenakte dokumentiert.

4 Statistik und Analyse

Die Daten von kontinuierlichen Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Daten kategorialer Charakteristiken wurden als Median (Interquartilabstand) angegeben, wobei der Interquartilabstand die Differenz zwischen dem 75% Quartil und dem 25% Quartil bedeutet. Häufigkeiten werden als „Counts“ und in Prozent ausgewiesen. Nach (negativer) Prüfung der Beobachtungswerte auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) wurde bei stetigen Variablen der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test zur univariaten Differenzierung zwischen den beiden unverbundenen Gruppen „hyperaktives Delir positiv“ und „hyperaktives Delir negativ“ angewandt. Zur Prüfung der Unabhängigkeit der beiden kategorialen Variablen „hyperaktives Delir positiv“ und „hyperaktives Delir negativ“ wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Nach erfolgter univariater Analyse wurden alle (in der univariaten Voruntersuchung als signifikant erkannten) Parameter einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse unterzogen, um die Beziehung zwischen einem hyperaktiven Delir und dem Blutglukosespiegel gegenüber anderen untersuchten klinischen Risikofaktoren zu untersuchen. In jeder logistischen Regression berechnete man zu den jeweiligen Risikofaktoren gehörige Odds Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen, mit welchen der Effekt der einzelnen Einflussgrößen auf die Zielgröße charakterisiert wird.

Darüber hinaus wurden die Ereigniszeiten bis zum Delir mittels Überlebensanalyse untersucht, wobei die jeweiligen Ereigniswahrscheinlichkeiten durch eine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt und in einer multivariaten Cox-Regression, mit dem Delir als „Ereignis“ und der Zeit bis zum Auftreten eines hyperaktiven Delirs als „Überlebenszeit“ analysiert wurde. Die Cox-Regression modelliert dabei die Beziehung zwischen der Zeit bis zum Auftreten eines hyperaktiven Delirs und wichtigen klinischen Risikofaktoren als Einflussgrößen der Zielgröße „Überlebenszeit“. Mittels der in jeder Cox-Regression ermittelten Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervallen ist eine Beurteilung des Risikos von unterschiedlichen Zuständen der einzelnen Einflussgrößen möglich. Unterschiede zwischen Kaplan-Meier-Kurven wurden mit Hilfe des Log-Rang-Test auf eine Signifikanz geprüft. Die Bestimmung eines optimalen Cut-Offs für die durch die multivariate logistische Regressionsanalyse als wesentlich (signifikant) erhaltenen kontinuierlichen Risikofaktoren erfolgte mittels Analyse durch die „Receiver Operating Characteristics“ (ROC). Dabei werden die aus der logistischen Regression ermittelten Vorhersagewahrscheinlichkeiten für die Zielgröße (Delir/kein Delir) als Testwerte verwendet.

Die ROC ist eine grafische Methode zur Bestimmung eines solchen optimalen Cut-Off-Wertes. Dabei wird für jeden im Prinzip möglichen Cut-Off-Wert die zugehörige 2x2-Tafel (Häufigkeitsverteilung der falsch positiven [fp] bzw. negativen [fn] und richtig positiven [rp] bzw. negativen Testergebnisse [rn]) ermittelt und dazu die jeweils zugehörige Sensitivität und Spezifität errechnet. In einem Diagramm mit der Ordinate Sensitivität (= Rate richtig positiver Testergebnisse, bezogen auf [rp]+[fn]) und Abszisse 1- Spezifität (= Rate falsch positiver Testergebnisse, bezogen auf [rn]+[fp]) werden die Wertepaare eingetragen. Im besten Fall zeigt sich eine parabelartige Kurve, anhand derer man den optimalen Cut-Off-Wert gewöhnlich als Maximum des Youden-Index (Sensitivität + Spezifität - 1) ermittelt.

Um die Nullhypothese verwerfen zu können, wurde als statistisch signifikant ein p-Wert < 0,05 angenommen.

Alle numerischen Kalkulationen erfolgten mit SPSS[®] für MS Windows[®], Ausgabe 11.5.1; Copyright 1989-2002, SPSS Inc., Chicago, USA.

5 Ergebnisse

Es befanden sich in dem Zeitraum zwischen Januar und März 2006 insgesamt 374 Patienten auf der Intensiv- und Überwachungsstation auf die die Einschlusskriterien zutrafen. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien konnte von 41 Patienten und aufgrund unvollständiger Datenerhebung von weiteren 137 Patienten die Daten nicht für die Auswertung verwendet werden. Letztendlich wurden Daten von 196 Patienten vollständig erhoben und in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Alle Patienten erfüllten die Aufnahmekriterien auf eine Intensivstation nach dem Kerndatensatz der Intensivmedizin [79]. Unter den 196 Patienten fanden sich 186 (95%) nach großem operativem Eingriff, davon 69 Patienten (35%) nach traumatologischen Eingriffen, 92 Patienten (47%) nach abdominal chirurgischen Eingriffen und 25 (13%) nach anderen operativen Eingriffen. Die zehn nicht operativen Patienten (5%) wurden wegen eines „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) intensivstationär behandelt.

Von den insgesamt 196 ausgewerteten Patienten konnte bei 55 (28%) mindestens einmalig ein hyperaktives Delir diagnostiziert werden. Demzufolge konnte bei 141 (72%) Patienten niemals ein Anzeichen für ein hyperaktives Delir festgestellt werden.

Es gab zwischen den beiden Gruppen „hyperaktives Delir positiv“ und „hyperaktives Delir negativ“ keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters und des Geschlechts (s. Tabelle 9). Bei den Nebenerkrankungen fanden sich jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der arteriellen Hypertonie ($p < 0,001$) und dem Alkohol- bzw. Drogenabusus ($p = 0,001$). Alle anderen erfassten Nebendiagnosen waren gleichmäßig verteilt. Bei den Aufnahmediagnosen zeigte sich hingegen für das Polytrauma ein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung eines hyperaktiven Delirs ($p = 0,045$).

Tabelle 9: Patientencharakteristiken, Aufnahme Diagnosen und Nebenerkrankungen

Parameter	Hyperaktives Delir (n = 55)	Kein hyperaktives Delir (n = 141)	p-Wert
Geschlecht (m/f)	31/24 (56%/44%)	83/58 (59%/41%)	0.750
Alter (J)	64.0 (22)	60.0 (22.5)	0.086
Diabetes Mellitus	6 (11%)	10 (7%)	0.392
Arterielle Hypertonie	28 (52%)	30 (21%)	<0.001
Maligne Tumorerkrankung	23 (43%)	41 (28%)	0.093
Alkohol-/Drogenabusus	12 (22%)	7 (5%)	0.001
Leberinsuffizienz	1 (1.8%)	1 (0.7%)	0.470
Niereninsuffizienz	2 (3.3%)	4 (2.8%)	0.674
Herzinsuffizienz	2 (3.6%)	12 (8.5%)	0.239
Schilddrüsendysfunktion	1 (1.8%)	2 (1.4%)	0.950
Polytrauma	11 (20%)	12 (9%)	0.045
Fraktur der Extremitäten	8 (15%)	27 (19%)	0.322
ARDS	3 (5.5%)	13 (9%)	0.373
Gastrointestinale Chirurgie	12 (22%)	39 (28%)	0.470
Leberchirurgie	4 (7%)	22 (16%)	0.066
Gefäßchirurgie	5 (9%)	11 (8%)	0.776
Urogenitale Chirurgie	3 (5.5%)	5 (3.6%)	0.122
Sonstiges	7 (13%)	7 (5%)	0.070

Absolute Werte und Häufigkeit (%) oder Median (Interquartilsabstand)

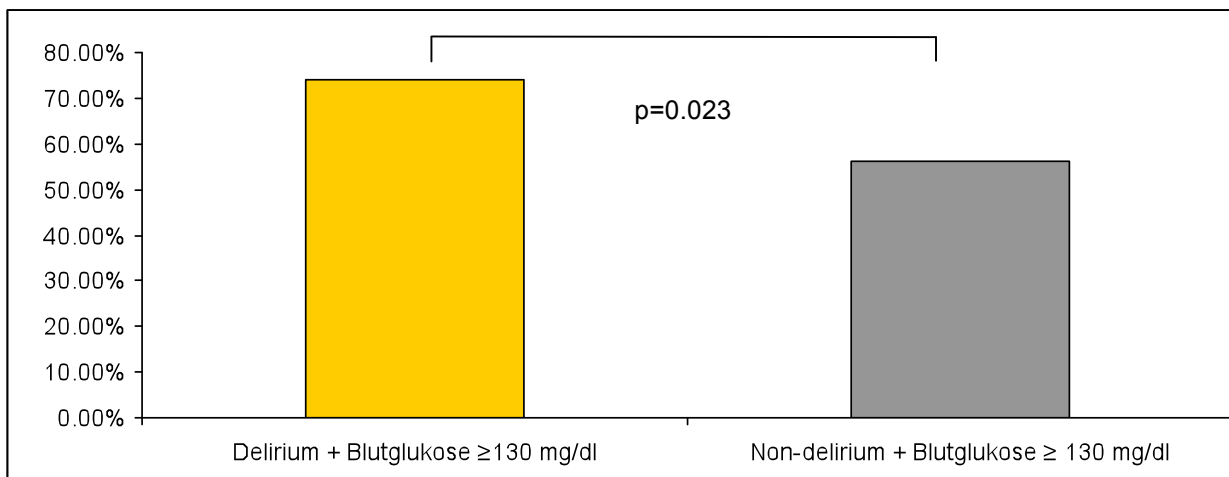
Betrachtet man alle Messungen des DDS der Patienten der Gruppe „hyperaktives Delir positiv“, fällt auf dass 75% (Range 67-83%) dieser Patienten während der gesamten Beobachtungszeit einen DDS von >7, also ein hyperaktives Delir aufwiesen.

Die Diagnose „hyperaktives Delir“ wurde durchschnittlich 4,6 (+/-3,0) Tage nach Aufnahme auf die Intensiv- bzw. Überwachungsstation gestellt und konnte in der Folge durchschnittlich für 3,7 (+/-0,6) Tage weiterhin bestätigt werden. Daraus ergibt sich, dass pro Patient durchschnittlich 18 (Range 5–33) positive Messungen für das hyperaktive Delir erfolgten.

Die Therapie erfolgte symptomorientiert bei einem primär produktiv psychotischen Erscheinungsbild und Halluzinationen mit Neuroleptika (Haloperidol), bei einer psychomotorischen Agitation und Angst mit Benzodiazepinen (Lorazepam, Diazepam) und bei einer sympathischen Hyperaktivität mit zentral wirksamen α -2-Agonisten (Clonidin). Insgesamt 16 Patienten (29%) erhielten gar keine Therapie, wobei kein signifikanter Unterschied in der Dauer des hyperaktiven Delirs und einer Therapie messbar war.

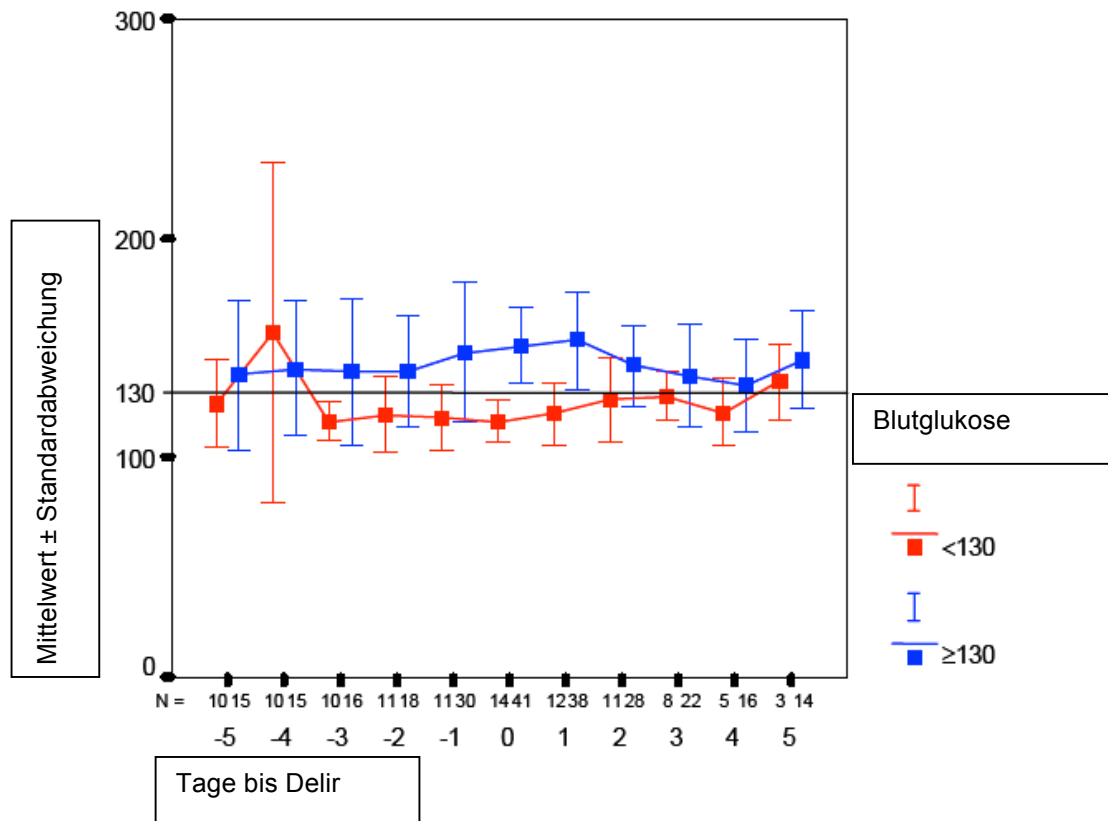
In der Gruppe „hyperaktives Delir positiv“ zeigten sich deutlich signifikant häufiger Blutglukosewerte ≥ 130 mg/dl als in der Gruppe „hyperaktives Delir negativ“ (s. Abbildung 2).

Abb. 2: Blutglukosespiegel: 74.5% (41) der Patienten in der Gruppe Delir positiv zeigten signifikant erhöhte Blutglukosewerte ≥ 130 mg/dl gegenüber 56.7% (80) in der Gruppe Delir negativ ($p = 0.023$).



In der Gruppe der Patienten mit einem hyperaktiven Delir zeigten sich auch schon im Zeitraum bis fünf Tage vor dem Auftreten des Delirs signifikant erhöhte Blutglukosespiegel von ≥ 130 mg/dl ($p = 0,012$) im Vergleich mit den Patienten die im Verlauf kein Delir entwickelten (s. Abbildung 3).

Abb. 3: Blutglukosespiegel bis fünf Tage vor und fünf Tage nach Diagnose eines hyperaktiven Delirs (Tag 0 = Erstdiagnose eines hyperaktiven Delirs).



Auch der Gesamtinsulinbedarf unterschied sich signifikant ($p = 0,036$) analog zu den Blutglukosewerten zwischen den beiden Gruppen (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Komplikationen, Mortalität, Untersuchungsscores, Insulin Bedarf und Dauer der Therapie in den Gruppen „hyperaktives Delir positiv“ und „hyperaktives Delir negativ“

Parameter	Hyperaktives Delir positiv n=55	Hyperaktives Delir negativ n=141	p-Wert
Komplikationen insgesamt	36 (66.6%)	38 (26.8%)	<0.001
HAP/VAP	25 (69.4%)	8 (21.1%)	<0.001
Sepsis mit MODS	16 (44.4%)	3 (7.9%)	<0.001
Sonstige Infektionen	7 (19.4%)	6 (15.8%)	0.051
Sonstige Komplikationen	10 (28.0%)	12 (31.6%)	0.076
Mortalität	12 (21.8%)	8 (5.7%)	0.02
APACHE II	19.55 ± 1.00	13.79 ± 0.48	<0.001
TISS	31.11 ± 1.05	25.25 ± 0.55	<0.001
SOFA	5.4 ± 0.39	3.01 ± 0.21	<0.001
Insulindosis IE/d	45.04 ± 4.96	34.71 ± 3.49	0.036
Stationäre Behandlungsdauer (d)	38.31 ± 4.73	13.78 ± 1.47	<0.001
Beatmungsdauer (h)	677.7 ± 112.4	340.58 ± 56.76	0.01

Absolute Werte und Häufigkeit (%) oder Mittelwerte ± SD

Es konnten hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Temperatur, hämodynamische Parameter, den pulmonalen Gasaustausch und andere Organfunktionen ausgemacht werden.

Unter den Patienten, die ein hyperaktives Delir entwickelten, waren 22 (40%) vorher sediert, davon acht (36%) mit Midazolam, sechs (27%) mit Propofol und die verbleibenden acht (36%) mit einer Kombination beider Sedativa. Alle Patienten erhielten zur Analgesie kontinuierlich Fentanyl. Die Patienten waren vor Auftreten des hyperaktiven Delirs durchschnittlich $4,7 \pm 0,7$ Tage sediert, die meisten von ihnen tief, mit einem RASS von -5 in vier Fällen (18%), RASS -4 bei neun (41%), RASS -3 bei vier (18%) und RASS -2 bei drei (14%) Patienten. Lediglich zwei (9%) Patienten hatten einen RASS von -1, keiner der sedierten Patienten zeigte einen RASS von 0 oder darüber.

Die intensivmedizinischen Scores zur Beurteilung des klinisch physiologischen Zustandes, APACHE II, TISS und SOFA, waren in der Gruppe der Patienten mit einem hyperaktiven Delir signifikant (p jeweils $<0,001$) erhöht (s. Tabelle 10). Gleiches galt für die Komplikationsrate, die mit 65% bei den Patienten mit einem hyperaktiven Delir höher lag als mit 27% bei denen ohne hyperaktives Delir. Besonders eindrucksvoll zeigte sich der Unterschied bei der Inzidenz von

Pneumonien (HAP/VAP) und dem Auftreten einer Sepsis mit MODS (jeweils $p < 0,001$). Für andere Infektionen, wie Wundinfektion, Zystitis, Endokarditis und Mediastinitis, sowie für andere Komplikationen, wie die Heparin-induzierte Thrombozytopenie, das abdominale Kompartmentsyndrom, Myokardinfarkt, zerebrale Ischämie, tiefe Beinvenenthrombose, Pulmonalarterienembolie und Larynxödem konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ausgemacht werden (s. Tabelle 10).

Die Beatmungsdauer und die stationäre Behandlungsdauer waren bei den Patienten mit einem hyperaktiven Delir signifikant ($p = 0,01$ und $p < 0,001$) verlängert (s. Tabelle 10). Schließlich zeigte sich auch bezüglich der Mortalität ein signifikanter Unterschied. Starben in der Gruppe der Patienten ohne hyperaktives Delir nur 5.7%, so waren es in der mit hyperaktivem Delir 21.8% (s. Tabelle 10).

Die univariate Analyse der Daten zeigt also eine signifikant erhöhte Inzidenz der Patienten mit einem Blutglukosespiegel von $\geq 130\text{mg/dl}$ in der Gruppe der Patienten mit hyperaktivem Delir gegenüber den Patienten ohne hyperaktivem Delir. ($p = 0,023$). Gleiches gilt für die höheren Insulindosierungen in der Gruppe der Patienten mit hyperaktivem Delir ($p = 0,036$).

Zur Darstellung eines Zusammenhanges zwischen dem Auftreten von Hyperglykämien, der Schwere der Aufnahmediagnose und Nebenerkrankungen, Komplikationen, Alter und dem Auftreten eines hyperaktiven Delirs, wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Auch hier zeigten sich signifikante Einflüsse einer Hyperglykämie ($p = 0,009$), eines Alkoholabusus ($p = 0,006$), der APACHE II- und SOFA-Werte, Pneumonien und des Polytraumas als Aufnahmeerkrankung (jeweils $p < 0,0001$) auf die Entwicklung eines hyperaktiven Delirs (s. Tabelle 11).

Tabelle 11: Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Darstellung unabhängiger Faktoren auf die Entstehung eines hyperaktiven Delirs kritisch kranker Patienten

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio (95% Konfidenzintervall)
Hyperglykämie	1.424	0.544	0.009	4.152 (1.430 - 12.054)
APACHE II	0.188	0.042	<0.0001	1.207 (1.112 - 1.309)
SOFA	0.383	0.089	<0.0001	1.467 (1.232 - 1.747)
HAP	2.085	0.560	<0.0001	8.042 (2.684 - 24.099)
Alkoholabusus	1.971	0.723	0.006	7.176 (1.740 - 29.596)
Polytrauma	2.677	0.763	<0.0001	14.548 (3.261 - 64.892)
Konstante	-7.609	1.199	<0.0001	

Eine detaillierte Analyse wurde mit der multivariaten Cox-Regression durchgeführt und so die Beziehung zwischen der Zeit bis zum Auftreten eines hyperaktiven Delirs und wichtigen klinischen Risikofaktoren berechnet. Zur Berechnung wurde das Delir als „Ereignis“ und die Zeit bis zum Auftreten eines hyperaktiven Delirs als „Überlebenszeit“ angegeben (s. Tabelle 12).

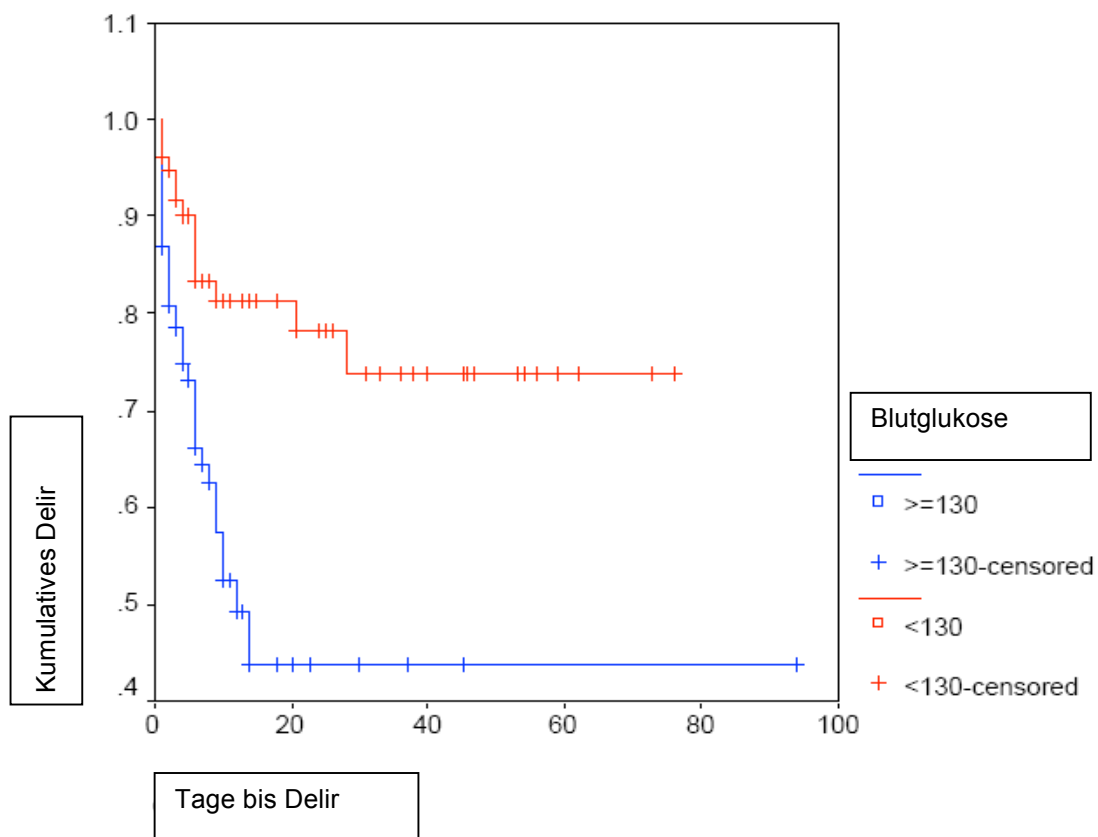
Tabelle 12: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression zur Darstellung einer Beziehung zwischen Hyperglykämie, Schweregrad der Erkrankung, Pneumonien, Alkoholabusus, Polytrauma und einem hyperaktiven Delir

Parameter	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)
Hyperglykämie	1.131	0.344	0.001	3.099 (1.580 - 6.078)
APACHE II	0.073	0.018	<0.0001	1.076 (1.039 - 1.114)
TISS	0.055	0.021	0.008	1.056 (1.014 - 1.100)
HAP	0.829	0.293	0.005	2.292 (1.291 - 4.067)
Alkoholabusus	0.853	0.352	0.015	2.347 (1.178 - 4.677)
Polytrauma	1.002	0.354	0.005	2.722 (1.360 - 5.450)

Diese Ergebnisse ergänzen die der multivariaten logistischen Regressionsanalyse und demonstrieren eindrucksvoll die Hyperglykämie als einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen. Darüber hinaus zeigte sich wie in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse eine Signifikanz für den APACHE II-Wert ($p < 0,0001$), die Pneumonie ($p = 0,005$), den Alkoholabusus ($p = 0,015$) und das Polytrauma ($p = 0,005$).

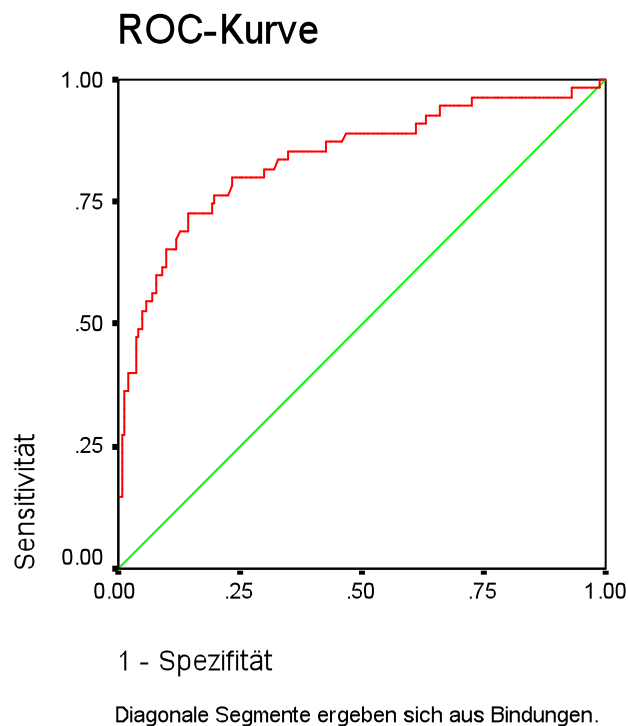
Die Darstellung durch die Kaplan-Meier-Kurven und der entsprechend durchgeführte Log-Rang-Test zeigen, dass Patienten mit einer Hyperglykämie bei Blutglukosespiegeln ≥ 130 mg/dl signifikant ($p < 0,001$) häufiger und früher ein hyperaktives Delir entwickelten, als Patienten mit einem Blutglukosespiegel von < 130 mg/dl (s. Abbildung 4).

Abb. 4: Kaplan-Meier Kurve zur Entwicklung eines hyperaktiven Delirs bei kritisch kranken Patienten mit einem Blutglukosespiegel von ≥ 130 mg/dl versus < 130 mg/dl



Die mit Hilfe der Ergebnisse (ausgegebene Vorhersagewahrscheinlichkeiten der Zielgröße [Delir/kein Delir]) der multivariaten logistischen Regression in Bezug auf Blutglukosespiegel, APACHE II- und SOFA-Werte, HAP, Alkoholabusus und Polytrauma durchgeführte ROC-Analyse zeigt eine „area under the curve“ von 0,911 (95% Konfidenzintervall 0,867 bis 0,954, $p =$) (Abbildung 5).

Abb. 5: ROC (receiver operating characteristics) zur Analyse des prädiktiven Wertes eines hyperaktiven Delirs bei kritisch kranken Patienten in Bezug auf Blutglukosespiegel, APACHE II- und SOFA-Werte, HAP, Alkoholabusus und Polytrauma



6 Diskussion

Primäres Ziel dieser retrospektiven Studie ist die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines hyperaktiven Delirs und Blutglukosespiegeln bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Als sekundäre Zielp Parameter werden mögliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines Delirs und klinischen Folgen, wie Komplikationen, intensivstationäre Behandlungsdauer und Mortalität betrachtet.

Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie ist die Tatsache, dass erhöhte Blutglukosespiegel mit einer signifikant häufigeren Entwicklung eines hyperaktiven Delirs einhergehen. Das hyperaktive Delir ist wiederum mit einem deutlich schlechteren klinischen „Outcome“ assoziiert.

Diese Ergebnisse wurden zwar bisher in zahlreichen Publikationen angenommen, jedoch nie wissenschaftlich untersucht und statistisch belegt. Mit einer Inzidenz von 28% für das Auftreten eines hyperaktiven Delirs in dieser Studie, ist das Ergebnis zum Teil vergleichbar mit anderen veröffentlichten Studienergebnissen. Der DDS hat eine hohe Sensitivität für das hyperaktive Delir, jedoch werden rein hypoaktive Delirien möglicherweise nicht detektiert [73]. Auf chirurgischen und internistischen Intensivstationen wird eine Inzidenz für die Entstehung eines Delirs zwischen 9% und 40% angegeben [35, 80-82], teilweise sogar bis 80% [1].

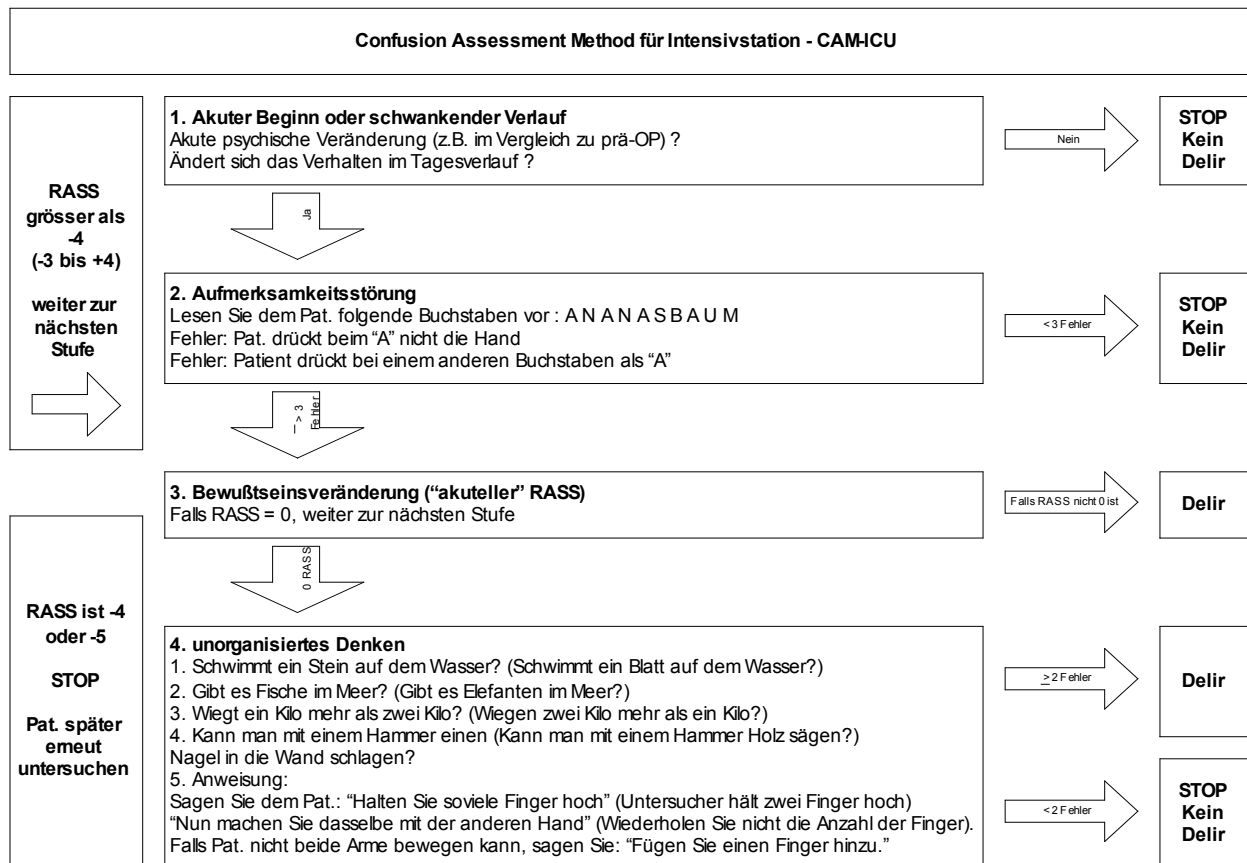
Auch der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines hyperaktiven Delirs und einem erhöhten APACHE II Wert konnte in dieser Studie gut reproduziert werden [18], wie auch die bereits mehrfach publizierten Ergebnisse, dass durch das Auftreten eines Delirs die Komplikationsrate steigt, die Beatmungsdauer und die intensivstationäre Behandlungsdauer verlängert werden [1] sowie die Mortalität signifikant erhöht ist [83].

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen erneut die enorme Wichtigkeit einer frühzeitigen Prävention, Diagnose und Therapie des Delirs.

In dieser Studie wurde der DDS zur Diagnostik des hyperaktiven Delirs eingesetzt. Die ebenfalls erhobene „Confusion Assessment Method for ICU“ (CAM-ICU) (s. Tabelle 13) [2, 15] konnte hingegen nicht ausgewertet werden, da die Qualität der erhobenen Daten in diesem retrospektiven Design ungewiss war.

Ein Delir besteht bei der CAM-ICU, wenn die ersten beiden Punkte des Tests (akuter Beginn oder schwankender Verlauf und Aufmerksamkeitsstörung) kombiniert mit der dritten (Bewusstseinsveränderung) oder vierten (unorganisiertes Denken) auftreten [2].

Tabelle 13: Confusion Assessment Method für Intensivstation [2, 38]



Eine Schwierigkeit des CAM-ICU ist, dass die Anwendung einer ausführlichen Anleitung und eines ausgiebigen Trainings bedarf. Außerdem ist eine gewisse Wachheit und Kooperationsbereitschaft des Patienten erforderlich. Weder die Aufmerksamkeit, noch eine Denkstörung lassen sich sicher bei einem tief sedierten und analgesierte kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation erheben.

Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht sicher davon ausgegangen werden konnte, dass ausschließlich geschultes Personal die CAM-ICU richtig erhob, konnte die Auswertung dieser Daten leider nicht erfolgen.

Der DDS differenziert mehrere Symptome des Delirs und ermöglicht so eine symptomorientierte Therapie, während die CAM-ICU durch Fokussierung auf kognitive Aspekte deutliche Vorteile in der Diagnostik der hypoaktiven Form zeigt [44, 84, 85]. Dies mag eine Beeinträchtigung der Studie sein, da möglicherweise Patienten mit einer rein hypoaktiven Form des Delirs nicht richtig diagnostiziert werden konnten. Fast 30% der Patienten mit einem hyperaktiven Delir waren sediert und hatten gleichzeitig einen RASS von ≤ -1 . Dies könnte sowohl eine Ursache dafür sein, dass eine hypoaktive Form nicht festgestellt werden konnte oder

aber bereits selbst Ausdruck eines hypoaktiven Delirs bzw. einer Mischform darstellte.

Der DDS hat eine weitaus geringere Sensitivität als der CAM-ICU bei gleichzeitig hoher Spezifität [73]. Somit eignet sich der DDS zwar nicht zum „screening“ eines potentiellen Delirs, kann jedoch als einfacher Test für den Verlauf und zur Kontrolle der Therapie sinnvoll eingesetzt werden.

Unbestritten bleibt der Einfluss von pathologischen Blutglukosewerten auf die Morbidität kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation [51, 53, 57, 86]. Der Einfluss der stressinduzierten Hyperglykämie und Insulinresistenz in Form eines Postaggressionsstoffwechsels kritisch kranker Patienten korreliert eng mit dem Risiko zu versterben. Auch der Einfluss einer intra- und postoperativen Hyperglykämie nach kardiochirurgischen Operationen als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen ist bekannt [54, 55].

Der Gewährleistung einer Normoglykämie durch eine intensivierete Insulintherapie auf der Intensivstation wird jedoch weiterhin kontrovers diskutiert und führt nicht zwangsläufig zu einer Verbesserung der Morbidität und Mortalität von kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen, wie in großen kontrollierten Studien zwischenzeitlich gezeigt werden konnte [19, 20, 51, 53, 57, 58, 60].

In dieser Studie konnte nun erstmals ein Zusammenhang zwischen den Blutglukosespiegeln und der Inzidenz eines Delirs gezeigt werden. Interessanterweise konnte jedoch ein präoperativ bestehender Diabetes mellitus nicht mit einer höheren Inzidenz eines hyperaktiven Delirs assoziiert werden, obwohl in früheren Studien ein präoperativ bestehender Diabetes mellitus eindeutig als signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für postoperative Komplikationen mit einer erhöhten Morbidität und verlängerten Krankenhausbehandlungsdauer identifiziert werden konnte [56].

Die Ergebnisse dieser Studie erbrachten den Nachweis, dass ein hyperaktives Delir mit einem erhöhten Blutglukosespiegel, erhöhten APACHE II Werten, Alkoholabusus, Polytrauma und Pneumonie assoziiert sind. Obwohl sich eine Tendenz in Richtung einer Korrelation zwischen APACHE II und Blutglukosewerten erkennen lässt, ist sie statistisch nicht signifikant. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass die Hyperglykämie ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines hyperaktiven Delirs ist. Diese Hypothese wird auch dadurch unterstützt, dass bei den Patienten die ein Delir entwickelten, bereits vor dessen Auftreten erhöhte Blutglukosewerte gemessen werden konnten.

Es bedarf noch weiterer Studien, um Zweifel bezüglich einer Korrelation zwischen dem APACHE II und den Blutglukosespiegel auszuräumen. Ein möglicher Mechanismus für das

Zutreffen der zweiten Hypothese, dass ein erhöhter Blutglukosespiegel die Konsequenz eines Delirs sei, könnte darin begründet sein, dass es beim Delir zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems kommt [87]. Ein anderer möglicher Mechanismus könnte die stressinduzierte Hyperglykämie oder der Postaggressionsstoffwechsel kritisch kranker Patienten sein, der wiederum zur Entstehung eines Delirs beitragen kann [88]. Auf neuraler Ebene können zusätzlich zahlreiche Transmitterimbancen und Störungen für die Entstehung eines Delirs verantwortlich sein. So haben das cholinerge und dopaminerge System großen Einfluss auf die Kognition und das Auftreten von Halluzinationen [11]. Störungen des noradrenergen Systems und ein Anstieg des CRF führen zu einer sympathischen Hyperaktivität und sind für die Symptomatik während eines Alkoholentzugssyndroms untersucht [12]. So konnte auch für das Alkoholentzugssyndrom ein erhöhter Cortisolspiegel im Speichel nachgewiesen werden [89]. Auch eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit gestörter Sekretion entsprechender Hormone konnte in Studien bei Patienten im Delir nachgewiesen werden [90].

Einschränkungen dieser Studie liegen vor allem darin, dass es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt und kein kontrolliertes prospektives Studiendesign aufweist. Ein weiteres Problem stellt die möglicherweise übersehene hypoaktive Form des Delirs dar, die aufgrund der angewandten Mittel nicht sicher diagnostiziert werden konnte. Es wäre sicher hilfreich gewesen, die Beeinträchtigungen des DDS durch die zusätzliche Anwendung des CAM-ICU zu reduzieren. Hierzu wäre jedoch ein prospektives Studiendesign erforderlich gewesen, um geschultes Personal zur Datenerhebung einsetzen zu können. Darüber hinaus konnten wegen der vielen fehlenden Daten zahlreiche Patienten nicht ausgewertet werden. Das Monitoring des Delirs findet erst sehr langsam Eingang in die klinische Routine auf Intensivstationen und wurde aus diesem Grund nicht bei allen Patienten lückenfrei durchgeführt [91].

Die Tatsache, dass nahezu 30% der Patienten mit einem hyperaktiven Delir keine Therapie erhielten, weist jedoch eindringlich darauf hin, dass eine weitere Sensibilisierung des medizinischen Personals erforderlich ist.

7 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das Auftreten eines hyperaktiven Delirs mit erhöhten Blutglukosespiegeln assoziiert ist. Einerseits bestätigt dies die Notwendigkeit von regelmäßigen und engmaschigen Kontrollen des Blutglukosespiegels, wie sie inzwischen auf den meisten Intensivstationen zur Routine gehören. Andererseits unterstreicht dies die Forderung nach einer frühzeitigen Diagnostik eines Delirs durch entsprechende Verfahren, Meßmethoden und kognitiven Tests.

Eine frühzeitige Diagnose ist aufgrund dieser und bisheriger Daten unbedingt erforderlich. Nur so können die Patienten früh der erforderlichen Therapie unterzogen werden und vor gefährlichen Komplikationen mit einer verlängerten intensivstationären und Krankenhausbehandlungsdauer [1, 13, 18], einer erhöhten Mortalität [17] und einer schlechteren kognitiven Funktion mit der Gefahr der Entwicklung einer Demenz [14, 15] geschützt werden und die Therapiekosten dieser gesenkt werden [16].

8 Zusammenfassung (Deutsch)

Das Delir ist eine häufige Komplikation kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen und geht häufig mit metabolischen Störungen einher. Eine der häufigsten metabolischen Störungen dieser kritisch kranken Patienten ist die Hyperglykämie im Rahmen eines (Post)-Aggressionsstoffwechsels.

Ziel dieser retrospektiven Studie an 196 erwachsenen kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines hyperaktiven Delirs und Blutglukosespiegeln nachzuweisen. Das hyperaktive Delir wurde mittels des „Delirium Detection Scores“ (DDS) diagnostiziert; der Blutglukosespiegel in 4- bzw. 8-stündlichen Intervallen durch eine Blutgasanalyse bestimmt.

Ein hyperaktives Delir konnte bei insgesamt 55 (28%) der Patienten nachgewiesen werden, wobei diese Patienten gegenüber denen ohne Delir signifikant höhere Blutglukosespiegel aufwiesen. Auch die Anzahl an Komplikation wie verlängerte Beatmungsdauer, erhöhte intensivmedizinische Behandlungsdauer und Mortalität war in der Gruppe der Delir positiven signifikant höher. In der multivariaten Analyse zeigten sich sowohl für Blutglukosespiegel, als auch für Alkoholabusus, APACHE II Score, Pneumonie (HAP/VAP) und Polytrauma als Aufnahmediagnose ein signifikant häufigeres Vorkommen für ein Delir.

9 Abstract (English)

Delirium is a common complication of critically ill patients and is often associated with metabolic disorders. One of the most frequent metabolic disorders in intensive care unit (ICU) patients is hyperglycaemia.

The aim of this retrospective study of 196 adult ICU patients was to determine if there is an association between hyperactive Delirium and blood glucose levels in ICU patients. Hyperactive Delirium was diagnosed using the Delirium detection score. Blood glucose levels were monitored by blood gas analysis every 4h.

Hyperactive Delirium was detected in 55 (28%) patients. Delirious patients showed significantly higher blood glucose levels than non-delirious patients. Higher overall complication rates, length of ventilation, ICU stay and mortality rates were seen in the Delirium group. In a multivariate analysis, glucose level, alcohol abuse, APACHE II score, complication by hospital-acquired pneumonia and a diagnosis of polytrauma on-admission all significantly influenced the appearance of Delirium.

10 Anhang

10.1 APACHE II-Score (Acute Physiological And Chronic Health Evaluation)

Der APACHE-Score steht für akut physiologische und chronische Gesundheitsevaluation, also eine integrierte Betrachtung des akuten und chronischen Gesundheitszustands. Der APACHE-Score bemüht sich um eine Einstufung des Schweregrads der Erkrankungen im Hinblick auf die Sterbewahrscheinlichkeit (Mortalität) des Patienten. Der APACHE-Score kann täglich erhoben werden und erfordert die Angabe der schlechtesten Werte der letzten 24 Stunden. Die physiologischen Parameter des Patienten werden je nach Abweichung von den Normalwerten gewichtet. Bei der täglichen Erhebung wird jedoch der Verlauf an den Vortagen nicht berücksichtigt.

10.2 SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment)

Der SOFA Score ist ein von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegter Konsens zur objektiven Beschreibung der Organ-(dys)-funktion - nicht nur bei Sepsis. Grundlage der täglichen Erhebung (24-Stunden-Zeiträume) sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem.

10.3 TISS 28-Score (Therapeutic Intervention Scoring System)

Der TISS 28-Score ist ein Instrument zur Erfassung und Dokumentation von diagnostischen, therapeutischen und pflegerischen Aktivitäten auf einer Intensivstation. Er erhebt täglich 28 Maßnahmen der Intensivtherapie, jede wird mit einer Punktzahl zwischen 1 und 4 bewertet. Der Summenwert aller durchgeführten Maßnahmen pro Tag wird dokumentiert.

10.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol nach ICD-10 F10

F10.1: Schädlicher Gebrauch

Konsum psychotroper Substanzen, der zu Gesundheitsschädigung führt. Diese kann als körperliche Störung auftreten, etwa in Form einer Hepatitis nach Selbstinjektion der Substanz oder als psychische Störung z.B. als depressive Episode durch massiven Alkoholkonsum.

F10.2: Abhängigkeitssyndrom

Eine Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise besteht ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen, Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren, und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen. Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Es entwickelt sich eine Toleranzerhöhung und manchmal ein körperliches Entzugssyndrom. Das Abhängigkeitssyndrom kann sich auf einen einzelnen Stoff beziehen (z.B. Tabak, Alkohol oder Diazepam), auf eine Substanzgruppe (z.B. opiatähnliche Substanzen), oder auch auf ein weites Spektrum pharmakologisch unterschiedlicher Substanzen.

11 Abkürzungsverzeichnis

ADH	Anti Diuretisches Hormon
APACHE	Acute Physiological And Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CAM-ICU	Confusion Assessment Method on Intensive Care Units
CAP	Community Acquired Pneumonia
CCT	Cerebral Computertomography
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CIWA-Ar	Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale, Revised
CRF	Corticotropin Releasing Factor
CRP	C-Reaktives Protein
DDS	Delir Detection Scale
GABA	Gamma-aminobutyric acid = γ -Aminobuttersäure
GCS	Glasgow Coma Scale
HAP	Hospital Acquired Pneumonia
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive Care Unit
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NO	Stickstoffmonoxid
OOWS	Objective Opiate Withdrawal Scale
PCT	Procalcitonin
PDMS	Patient Data Management System
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
ROC	Receiver Operating Characteristic
RSS	Ramsay Sedation Scale
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment

SOWS	Subjective Opiate Withdrawal Scale
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
VAP	Ventilator Acquired Pneumonia
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

12 Referenzen

1. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK: **The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay.** *Intensive Care Med* 2001, **27**(12):1892-1900.
2. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R *et al*: **Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU).** *Jama* 2001, **286**(21):2703-2710.
3. Rummans TA, Evans JM, Krahn LE, Fleming KC: **Delirium in elderly patients: evaluation and management.** *Mayo Clin Proc* 1995, **70**(10):989-998.
4. Francis J, Martin D, Kapoor WN: **A prospective study of delirium in hospitalized elderly.** *Jama* 1990, **263**(8):1097-1101.
5. Inouye SK: **The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients.** *Am J Med* 1994, **97**(3):278-288.
6. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK: **Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients.** *J Am Geriatr Soc* 2003, **51**(5):591-598.
7. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW: **Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients.** *Anesthesiology* 2006, **104**(1):21-26.
8. DSM-IV: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
9. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C: **Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients.** *Pharmacotherapy* 2005, **25**(7):963-976.
10. Otter H, Martin J, Basell K, von Heymann C, Hein OV, Bollert P, Jansch P, Behnisch I, Wernecke KD, Konertz W *et al*: **Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU.** *Neurocrit Care* 2005, **2**(2):150-158.
11. Trzepacz PT: **Update on the neuropathogenesis of delirium.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, **10**(5):330-334.
12. Hawley RJ, Nemeroff CB, Bissette G, Guidotti A, Rawlings R, Linnoila M: **Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal.** *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18**(6):1312-1316.
13. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW: **Delirium in the intensive care unit.** *Crit Care* 2008, **12** Suppl 3:S3.
14. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV: **Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, **21**(4):221-227.
15. Jackson JC, Gordon SM, Hart RP, Hopkins RO, Ely EW: **The association between delirium and cognitive decline: a review of the empirical literature.** *Neuropsychol Rev* 2004, **14**(2):87-98.
16. Milbrandt EB, Deppen S, Harrison PL, Shintani AK, Speroff T, Stiles RA, Truman B, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW: **Costs associated with delirium in mechanically**

- ventilated patients.** *Crit Care Med* 2004, **32**(4):955-962.
17. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS: **Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit.** *Jama* 2004, **291**(14):1753-1762.
 18. Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW: **Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients.** *Crit Care* 2005, **9**(4):R375-381.
 19. Langouche L, Van den Berghe G: **Glucose metabolism and insulin therapy.** *Crit Care Clin* 2006, **22**(1):119-129, vii.
 20. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in the medical ICU.** *N Engl J Med* 2006, **354**(5):449-461.
 21. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: **Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview.** *Lancet* 2000, **355**(9206):773-778.
 22. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC: **Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview.** *Stroke* 2001, **32**(10):2426-2432.
 23. Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, Schwab CW, Gracias VH: **Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients.** *Am Surg* 2007, **73**(5):454-460.
 24. Krinsley JS: **Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients.** *Crit Care Med* 2008, **36**(11):3008-3013.
 25. American-Psychiatric-Association: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**, vol. 4th; 1994.
 26. World-Health-Organization: **International Classification of Diseases (ICD)**, 10 edn; 2008.
 27. Schuichardt V: **Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**, 3 edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
 28. Stagno D, Gibson C, Breitbart W: **The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response.** *Palliat Support Care* 2004, **2**(2):171-179.
 29. Eggers V, Schilling A, Kox WJ, Spies C: **[Septic encephalopathy. Diagnosis and therapy].** *Anaesthetist* 2003, **52**(4):294-303.
 30. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittlemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R *et al*: **A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery.** *Jama* 1994, **271**(2):134-139.
 31. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI: **Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium.** *Ann Intern Med* 1990, **113**(12):941-948.
 32. Watson PL, Shintani AK, Tyson R, Pandharipande PP, Pun BT, Ely EW: **Presence of electroencephalogram burst suppression in sedated, critically ill patients is associated with increased mortality.** *Crit Care Med* 2008, **36**(12):3171-3177.
 33. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK:

- Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population.** *Crit Care Med* 2008.
34. Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M, Spies C: **Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey.** *Crit Care* 2005, **9**(2):R117-123.
 35. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y: **Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors.** *Intensive Care Med* 2001, **27**(8):1297-1304.
 36. Spies CD, Nordmann A, Brummer G, Marks C, Conrad C, Berger G, Runkel N, Neumann T, Muller C, Rommelspacher H *et al*: **Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1996, **40**(6):649-656.
 37. Balas MC, Happ MB, Yang W, Chelluri L, Richmond T: **Outcomes Associated With Delirium in Older Patients in Surgical ICUs.** *Chest* 2008.
 38. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK: **Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).** *Crit Care Med* 2001, **29**(7):1370-1379.
 39. Wise MG RJ: **Delirium (confusional states).** In: *The American Psychiatric Press Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry: Psychiatry in the Medically Ill.* 2 edn. Washington: American Psychiatric Association; 2002: 257-272.
 40. Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz F, Putensen C, Quintel M, Tonner P *et al*: **S2-Leitlinien zur sedierenden und analgetischen Therapie im Rahmen der Intensivmedizin.** *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2005, **Suppl. Nr. 1**:1-20.
 41. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB: **Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation.** *N Engl J Med* 2000, **342**(20):1471-1477.
 42. Ohe A, Kox W, Spies C: **Durchgangssyndrom und Entzugsdelir auf der Intensivstation,** 4 edn. München: Zucker-Schwedt; 2001.
 43. Schuchardt V: **[Treatment of alcohol delirium].** *Krankenpfl J* 1994, **32**(1-2):20-24.
 44. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR: **Delirium assessment in the critically ill.** *Intensive Care Med* 2007, **33**(6):929-940.
 45. Bourne RS, Tahir TA, Borthwick M, Sampson EL: **Drug treatment of delirium: past, present and future.** *J Psychosom Res* 2008, **65**(3):273-282.
 46. Adams HP, Jr.: **Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a synopsis. A Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association.** *Heart Dis Stroke* 1994, **3**(6):407-411.
 47. Spies CD, Rommelspacher H: **Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment.** *Anesth Analg* 1999, **88**(4):946-954.
 48. Spies CD, Dubisz N, Neumann T, Blum S, Muller C, Rommelspacher H, Brummer G, Specht M, Sanft C, Hannemann L *et al*: **Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial.** *Crit Care Med* 1996, **24**(3):414-422.
 49. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T: **Antipsychotics for delirium.** *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD005594.

50. Hiesmayr MJ: **Hyperglycemia and outcome after myocardial infarction and cardiac surgery: so what?** *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006, **10**(3):220-223.
51. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ *et al*: **Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life.** *Eur Heart J* 2006.
52. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in the critically ill patients.** *N Engl J Med* 2001, **345**(19):1359-1367.
53. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P: **Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control.** *Crit Care Med* 2003, **31**(2):359-366.
54. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM: **Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients.** *Mayo Clin Proc* 2005, **80**(7):862-866.
55. Yildizeli B, Ozyurtkan MO, Batirel HF, Kuscu K, Bekiroglu N, Yuksel M: **Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery.** *Ann Thorac Surg* 2005, **79**(3):1004-1009.
56. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, Barten MJ, Mohr FW: **Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome.** *Thorac Cardiovasc Surg* 2003, **51**(1):11-16.
57. Vriesendorp TM, DeVries JH, Hoekstra JB: **Hypoglycemia and strict glycemic control in critically ill patients.** *Curr Opin Crit Care* 2008, **14**(4):397-402.
58. Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G: **The role of insulin therapy in critically ill patients.** *Treat Endocrinol* 2005, **4**(6):353-360.
59. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E: **Is there a glycemic threshold for mortality risk?** *Diabetes Care* 1999, **22**(5):696-699.
60. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR *et al*: **Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.** *N Engl J Med* 2009, **360**(13):1283-1297.
61. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J *et al*: **Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity.** *Eur Heart J* 2005, **26**(7):650-661.
62. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D *et al*: **Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2008, **358**(24):2560-2572.
63. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R *et al*: **Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2009, **360**(2):129-139.
64. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: **Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis.** *Jama* 2008, **300**(8):933-944.
65. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: **Glucose control and mortality in critically ill patients.** *Jama* 2003, **290**(15):2041-2047.
66. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F,

- Lucarelli C, D'Onofrio F: **Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia.** *Circulation* 1997, **95**(7):1783-1790.
67. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC: **Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001, **281**(5):H2097-2104.
 68. Booth G, Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R: **Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, **280**(6):E848-856.
 69. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, Paolisso G, Giugliano D: **Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia.** *Circulation* 2000, **101**(19):2247-2251.
 70. Shanmugam N, Reddy MA, Guha M, Natarajan R: **High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells.** *Diabetes* 2003, **52**(5):1256-1264.
 71. Craft S, Watson GS: **Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms.** *Lancet Neurol* 2004, **3**(3):169-178.
 72. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM: **Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar).** *Br J Addict* 1989, **84**(11):1353-1357.
 73. Lütz A HA, Radtke F, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von Dossow V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke K, Spies C: **Different Assessment Tools for ICU Delirium. Which Score To Use?** *Critical Care Medicine* 2009, **in press**.
 74. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R *et al*: **Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).** *Jama* 2003, **289**(22):2983-2991.
 75. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity of disease classification system.** *Crit Care Med* 1985, **13**(10):818-829.
 76. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: **CDC definitions for nosocomial infections, 1988.** *Am J Infect Control* 1988, **16**(3):128-140.
 77. [no-authors-listed]: **Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**(4):388-416.
 78. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM *et al*: **Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.** *Intensive Care Med* 2004, **30**(4):536-555.
 79. Martin J, Kuhlen R, Kastrup M, Schleppers A, Spies C: **[Standard operating procedures--anaesthesiology, intensive medicine, pain therapy and emergency medicine exchange].** *Anaesthesist* 2005, **54**(5):495-496.
 80. Augoustides JG, Floyd TF, McGarvey ML, Ochroch EA, Pochettino A, Fulford S, Gambone AJ, Weiner J, Raman S, Savino JS *et al*: **Major clinical outcomes in adults undergoing thoracic aortic surgery requiring deep hypothermic circulatory arrest: quantification of organ-based perioperative outcome and detection of opportunities for perioperative intervention.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005, **19**(4):446-452.

81. Takeuchi T, Matsushima E, Moriya H, Shintani M, Nakamura S: **Delirium in inpatients with respiratory diseases.** *Psychiatry Clin Neurosci* 2005, **59**(3):253-258.
82. Roberts B: **Screening for delirium in an adult intensive care unit.** *Intensive Crit Care Nurs* 2004, **20**(4):206-213.
83. Ely EW, Truman B, Manzi DJ, Sigl JC, Shintani A, Bernard GR: **Consciousness monitoring in ventilated patients: bispectral EEG monitors arousal not delirium.** *Intensive Care Med* 2004, **30**(8):1537-1543.
84. Otter H, Spies C: **Response to the Letter to the Editor on "Validity and Reliability of the DDS for Severity of Delirium in the ICU".** *Neurocrit Care* 2006, **4**(2):192-193.
85. Girard TD, Jackson JC, Ely EW: **Comment on "Validity and Reliability of the DDS for Severity of Delirium in the ICU".** *Neurocrit Care* 2006, **4**(2):190-191.
86. Nasraway SA, Jr.: **Hyperglycemia during critical illness.** *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006, **30**(3):254-258.
87. Olsson T: **Activity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and delirium.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, **10**(5):345-349.
88. Mechanick JI: **Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia.** *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006, **30**(2):157-163.
89. Adinoff B, Ruether K, Krebaum S, Iranmanesh A, Williams MJ: **Increased salivary cortisol concentrations during chronic alcohol intoxication in a naturalistic clinical sample of men.** *Alcohol Clin Exp Res* 2003, **27**(9):1420-1427.
90. Robertsson B, Blennow K, Brane G, Edman A, Karlsson I, Wallin A, Gottfries CG: **Hyperactivity in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in demented patients with delirium.** *Int Clin Psychopharmacol* 2001, **16**(1):39-47.
91. Bosse G, Breuer JP, Spies C: **The resistance to changing guidelines--what are the challenges and how to meet them.** *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006, **20**(3):379-395.
92. Heymann A, Sander M, Krahne D, Deja M, Weber-Carstens S, MacGuill M, Kastrup M, Wernecke KD, Nachtigall I, Spies CD: **Hyperactive delirium and blood glucose control in critically ill patients.** *J Int Med Res* 2007, **35**(5):666-677.

Danksagung

Mein Dank gilt meinen akademischen Lehrern, allen voran und insbesondere Frau Professor Dr. med. Claudia Spies für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit. Sie hat diese Arbeit mit ihren Ideen, ihrer Geduld, Erfahrung und zahlreichen fruchtbaren Diskussionen immer wieder vorangetrieben.

Des Weiteren möchte ich Herrn Professor Dr. rer. nat. habil. K. D. Wernecke für die freundliche Unterstützung und gute Zusammenarbeit bei der biometrischen Ausarbeitung dieser Studie sowie für die Übernahme der Zweitkorrektur dieser Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Anja Heymann für die Hilfe bei der praktischen Umsetzung der Studie sowie für die zahlreichen Diskussionen, wertvollen Anregungen und fundierten Empfehlungen und letztendlich für die wohlwollenden Korrekturen dieser schriftlichen Ausarbeitung und Publikation. Ohne ihre konstruktive Kritik und weit reichende Unterstützung wäre dieses Forschungsprojekt nicht zur Doktorarbeit ausgereift.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank allen Mitarbeitern und Kollegen der gesamten Arbeitsgruppe „Analgesie, Sedierung und Deliriumprävention“ des Forschungsbereiches „Risikoreduktion in Anästhesiologie und Intensivmedizin“ unter der Leitung von Frau Professor Dr. med. Claudia Spies, deren langjährige Zusammenarbeit eine wichtige Voraussetzung für das Entstehen und das Gelingen dieser Arbeit war.

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle meinen lieben Eltern, Irena Paczesna Krahné und Dr. med. Wolfgang Krahné für ihre besondere Unterstützung während meiner gesamten medizinischen Laufbahn und ihre wohlwollende Motivation danken, die somit ganz besonders zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ihnen sei diese Arbeit gewidmet.

Erklärung

„Ich, Daniel Krahn, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Hyperaktives Delir und Blutglukosespiegel bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Publikation

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht [92]:

*Heymann A, Sander M, Krahn D, Deja M, Weber-Carstens S, MacGuill M, Kastrup M, Wernecke KD, Nachtigall I, Spies CD: **Hyperactive Delir and blood glucose control in critically ill patients.** J Int Med Res 2007, 35(5):666-677.*

Lebenslauf

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

Daniel Krahn

Juli 2010