

Charité Centrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte / Campus Virchow Klinikum
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. C. Spies

Habilitationsschrift

Detektion und Prävention des postoperativen Delirs

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

von

Dr. med. Finn M. Radtke

Eingereicht: August / 2012

Dekanin: Frau Prof. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Rossaint

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Wendt

Abkürzungen

AINS	Anästhesiologie – Intensivmedizin – Notfallmedizin – Schmerztherapie
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
AWR	Aufwachraum
BIS	Bispectral- Index
CAM	Confusion Assessment Method
CC7	CharitéCentrum 7 (Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin)
CIWA-Ar	Clinical Withdrawal Assessment for Alcohol
DDS	Delirium Detection Score
DRS R-98	Delirium Rating Scale Revised 98
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition TR text revision
EEG	Elektroenzephalogramm
ICD-10	International Classification of Diseases 10
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research Task Force for Translation and Cultural Adaptation
JAMA	Journal of the American Medical Association
LOS	Length of stay
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
NRS	Numeric Rating Scale
PACU	Post Anaesthesia Care Unit
PGP	Principles of Good Practice
PRO	Patient Reported Outcomes Measures

Detektion und Risikofaktoren des postoperativen Delirs

1 . Einleitung	5
1.1 Bedeutung, Definition und Epidemiologie des postoperativen Delirs	5
2. Übersicht und Stand der Forschung	5
Delirium in the postanaesthesia period	7
3. Fragestellung und Ziele der Arbeit	13
3.1 Detektion des postoperativen Delirs	14
3.1.1 Kann die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) als ein einfaches Screening-Tool für Pflegekräfte im deutschen Sprachraum angewendet werden?	14
3.1.2 Welches Delir Messinstrument sollte im Aufwachraum verwendet werden?	21
3.1.3 Welches Delir Messinstrument sollte auf chirurgischer Station verwendet werden?	29
3.1.4 ICDSC, Übersetzung und Validierung eines intensivmedizinischen Delir Messinstrumentes. Ist die ICDSC ein praktikables Messinstrument für beatmete Patienten?	39
3.1.5 Welche Lehrmethodik führt zur nachhaltigen Implementierung von Überwachungsinstrumenten für Delir, Sedierung und Schmerz?	48
3.2 Risikofaktoren des postoperative Delirs	62
3.2.1 Welche modifizierbaren perioperativen Risikofaktoren für das postoperative Delir gibt es?	62
3.2.2 Hat die Wahl des intraoperativen Opioids Einfluss auf die postoperative Delir Inzidenz?	69

4 Diskussion	77
4.1 Das postoperative Delir	77
4.2 Delirformen	78
4.3 Messmethoden des postoperativen Delirs	78
4.3.1 Messmethoden des Delirs: Letter to the Editor JAMA:	83
4.4 Präventions-, Therapie- und Managementkonzepte des postoperativen Delirs	85
4.5 Implementierung von Delirmessinstrumenten	85
4.6 Risikofaktoren des postoperativen Delirs	86
4.6.1 Prädisponierende Risikofaktoren des postoperativen Delirs	88
4.6.2 Präzipitierende Risikofaktoren des postoperativen Delirs	89
4.7 Nicht medikamentöse Prophylaxemaßnahmen zur Delirprävention	89
4.7.1 Präoperative Flüssigkeitskarenz als Einflussfaktor	91
4.8 Opiode als präzipitierende Risikofaktoren für das Delir	91
5 Zusammenfassung	93
6 Literatur	94
7 Danksagung	102
8 Erklärung an Eides Statt	103

1 . Einleitung

1.1 Bedeutung, Definition und Epidemiologie des postoperativen Delirs

Weltweit werden jährlich ca. 234 Mio. größere operative Eingriffe durchgeführt ¹. Das postoperative Delir stellt dabei eine der häufigsten Komplikationen nach einer Operation dar².

Delir im Verlauf eines Krankenhausaufenthalts ist eine Komplikation mit Auswirkungen auf Morbidität, Mortalität und Ressourcenverbrauch. Die negativen Folgen sind für den Patienten vielfältig und verursachen zudem enorme Kosten im Gesundheitssystem. Sie verlängern den Heilungsverlauf, die Rehabilitation und den Krankenhausaufenthalt ³⁻¹³.

Aus Perspektive von Patienten und Angehörigen ist das Delir nach operativen Eingriffen eine unangenehme und beängstigende Komplikation, die sich auch über den Krankenhausaufenthalt hinaus auswirkt. Oft wird die Selbstständigkeit der Patienten verringert, und die Wahrscheinlichkeit für die Unterbringung in einem Pflegeheim steigt an. Weiter ist ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz beschrieben ^{14 3}.

Neben der Prävention ist die Früherkennung und zeitnahe Therapie des Delirs der Schlüssel zur Verringerung der Dauer und Schwere mit entsprechender Verringerung der negativen Folgen ^{15;16;17;18}.

2. Übersicht und Stand der Forschung

Übersichtsarbeit:

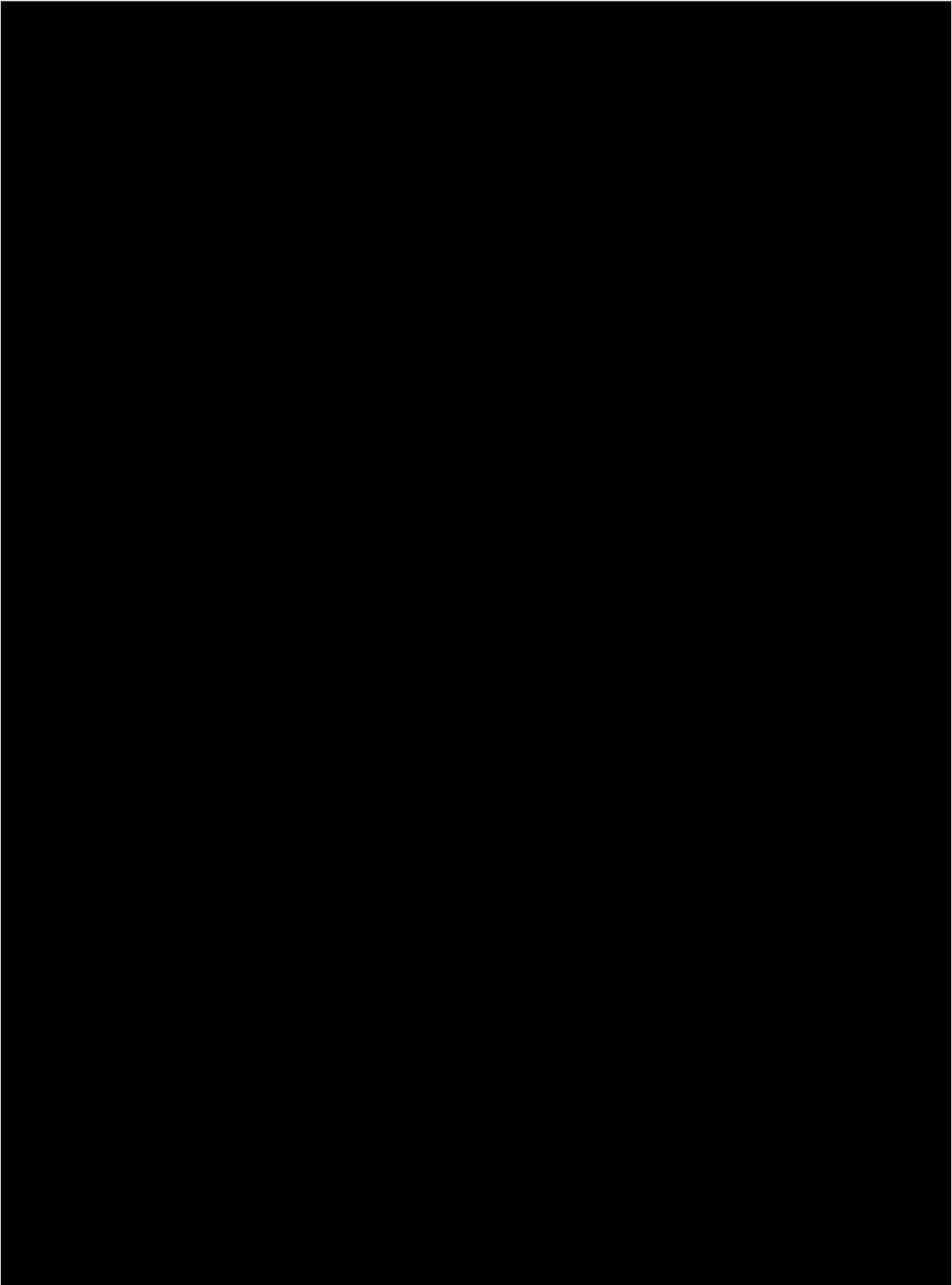
Delirium in the Postanaesthesia Period

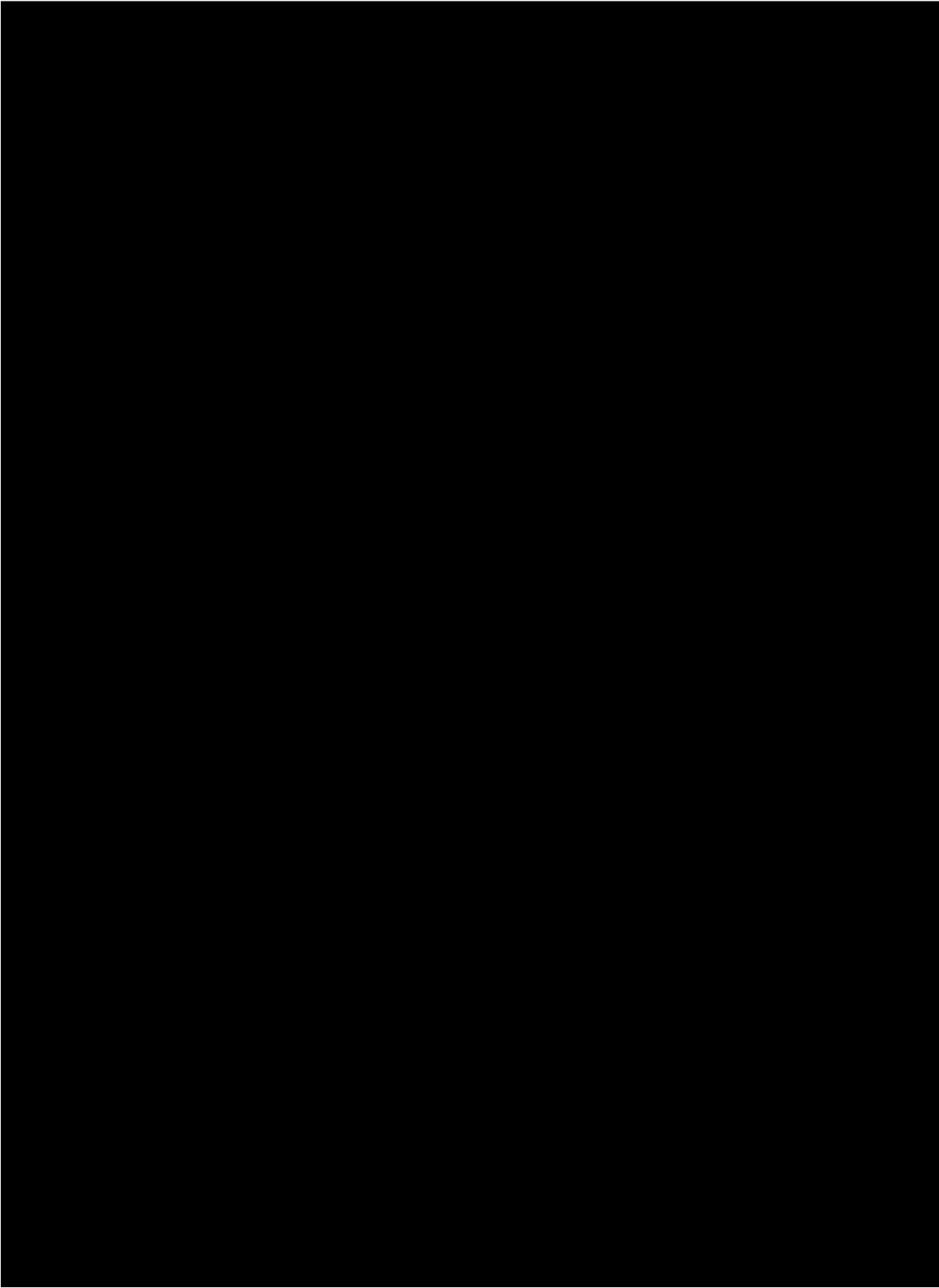
Current Opinion in Anesthesiology 2011, 24:670–675

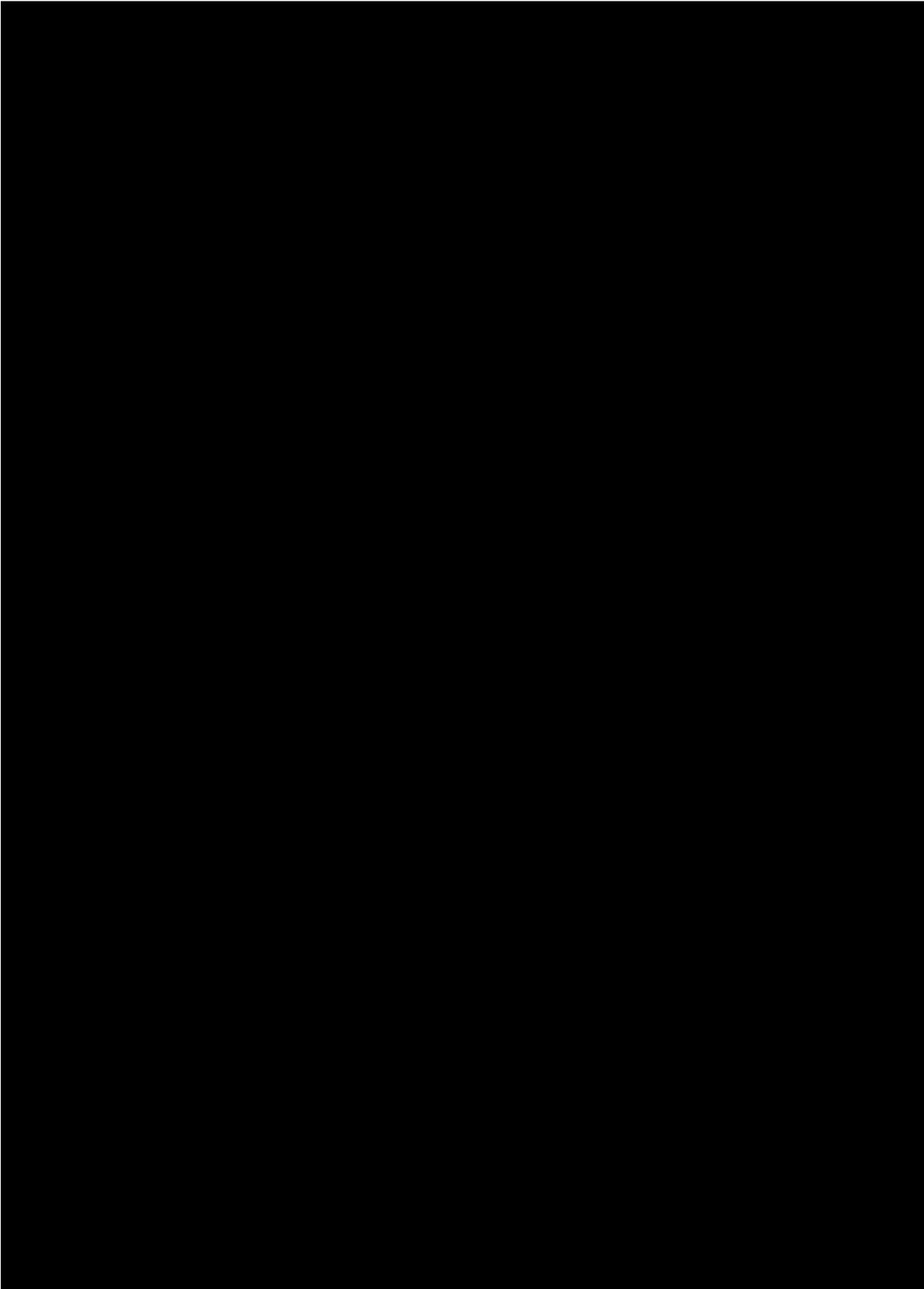
Das postoperative Delir ist ein akutes, potentiell lebensbedrohliches Organversagen mit einer Inzidenz von bis zu 70% nach operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie. Es ist u. a. assoziiert mit persistierenden kognitiven Defiziten, erhöhtem Pflegebedarf und einer gesteigerten Sterblichkeit. Besonders Patienten mit zunehmendem Alter scheinen vom postoperativen Delir betroffen zu sein.

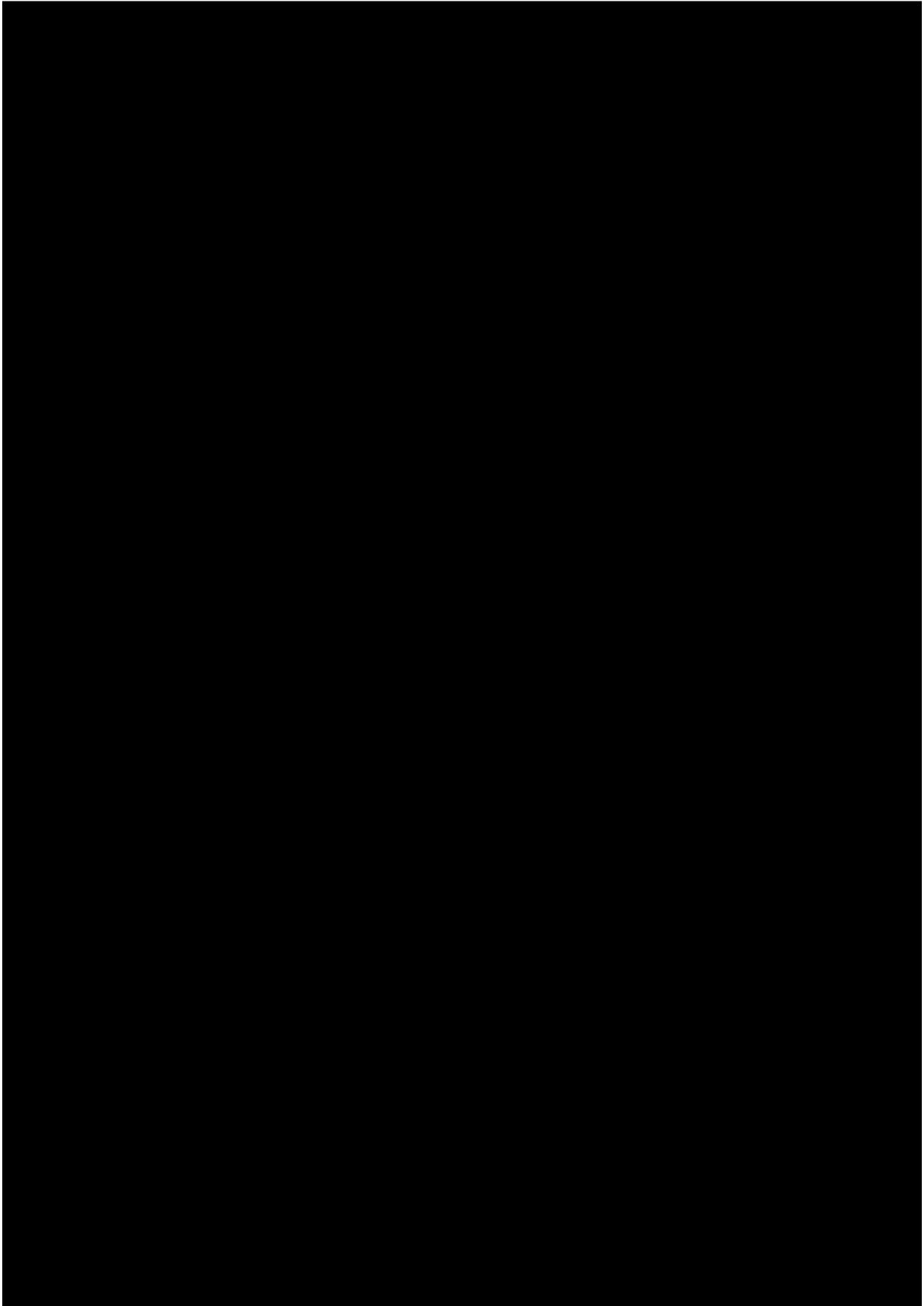
Diese Übersichtsarbeit fasst die neuesten Erkenntnisse der letzten 2 Jahre in einem kurzen Überblick mit Hintergrundinformation in Bezug auf Risikofaktoren, Auswirkungen auf das Outcome sowie Mechanismen der Pathophysiologie, derzeitiger Pharmakotherapie und Präventionsstrategien zusammen.

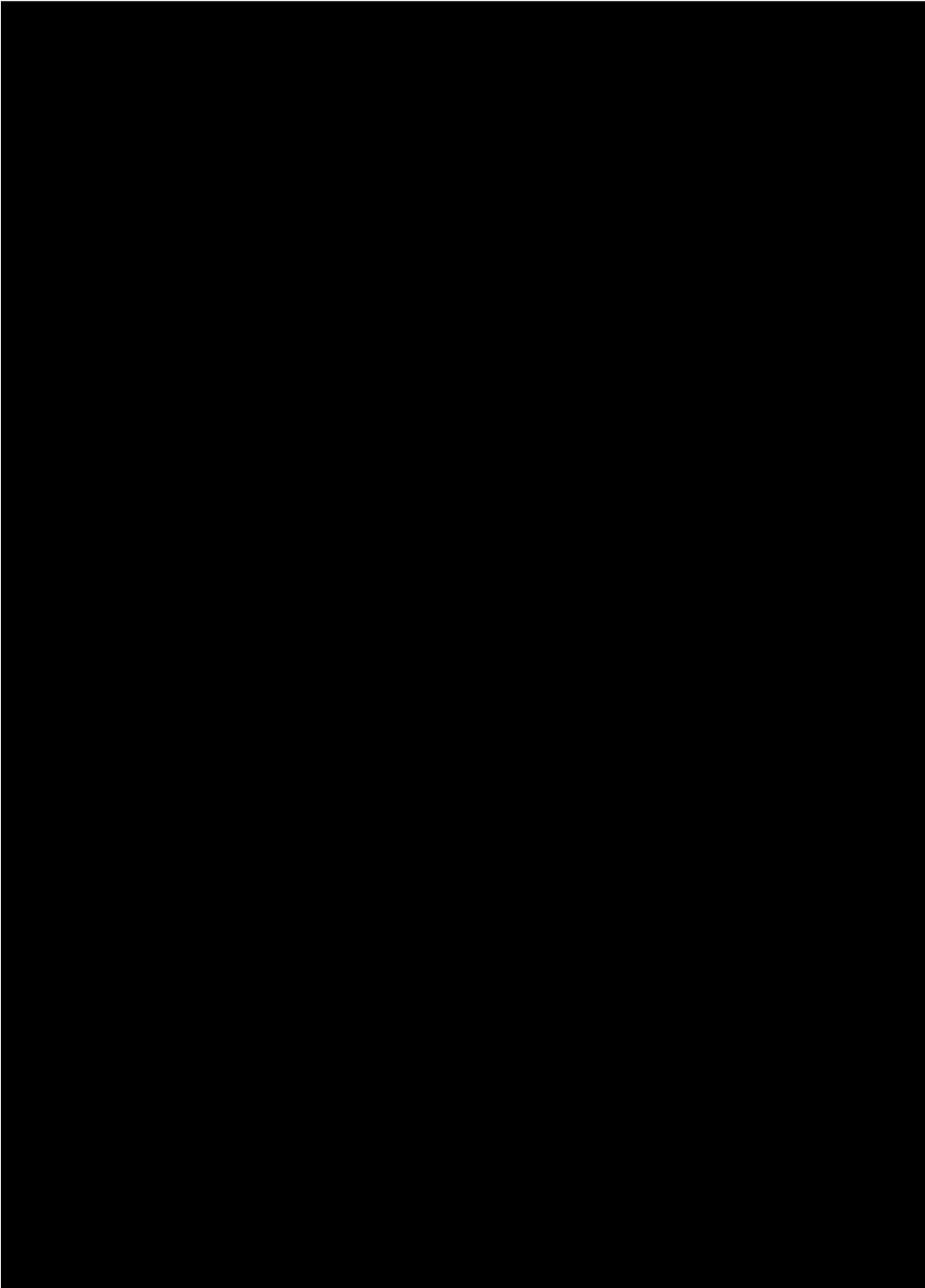
Das postoperative Delir kann Auswirkungen auf das Patienten-Outcome weit über den Krankenhausaufenthalt hinaus, mit Einfluss auf die Aktivität des täglichen Lebens, der kognitiven Leistung sowie das Überleben, haben. Prädisponierende Faktoren sollten präoperativ erkannt, auslösende Faktoren wie die präoperative Nüchternheitszeit, tiefe der Sedierung und Auswahl von Psychopharmaka, darunter Benzodiazepine, sollten überdacht werden. Ein regelmäßig durchgeführtes, strukturiertes Delir Screening ist die Voraussetzung für eine frühe Detektion und Behandlung. Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen dabei kognitive Trainingsprogramme, entzündungshemmende Medikamente und Maßnahmen, und nicht zuletzt Neuroleptika.

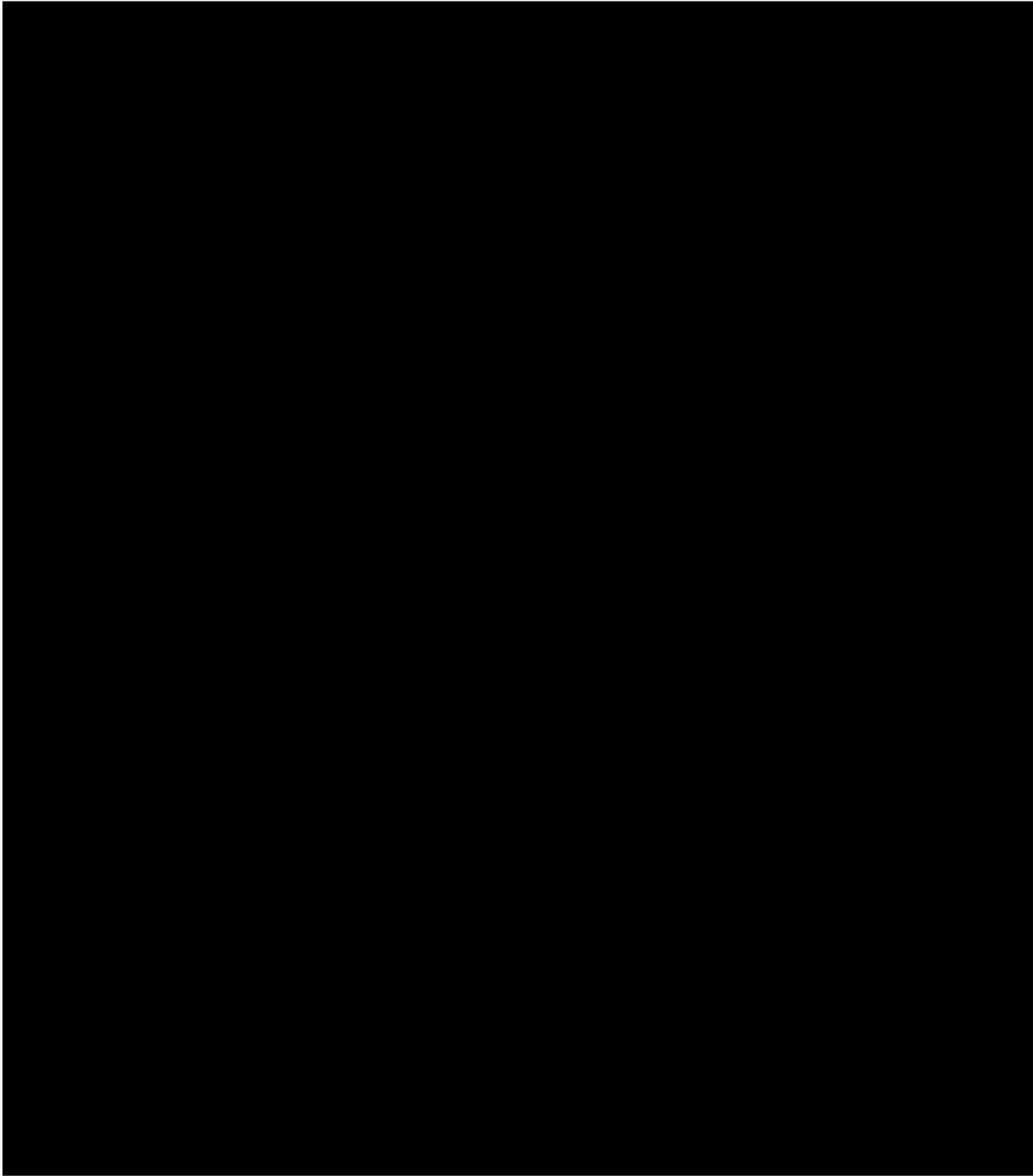












3. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich

im ersten Teil auf die klinische Detektion des Delirs im perioperativen Setting

- 1) Kann die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) als ein einfaches Screening Tool für Pflegekräfte im deutschen Sprachraum angewendet werden?
- 2) Welches Delir-Messinstrument sollte im Aufwachraum verwendet werden?
- 3) Welches Delir-Messinstrument sollte auf chirurgischer Station verwendet werden?
- 4) Die Intensive Care Delirium Screening Scale (ICDSC), Übersetzung und Validierung eines Intensivmedizinischen Delir-Messinstrumentes. Ist die ICDSC ein praktikables Messinstrument für beatmete Patienten?
- 5) Welche Lehrmethodik führt zur nachhaltigen Implementierung von Überwachungsinstrumenten für Delir, Sedierung und Schmerz?

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit erfolgt die Betrachtung der Risikofaktoren sowie präventiver perioperativer Maßnahmen zur Vermeidung des Delirs im perioperativen Setting.

- 6) Welche modifizierbaren perioperativen Risikofaktoren für das postoperative Delir gibt es?
- 7) Hat die Wahl des intraoperativen Opioids Einfluss auf die postoperative Delir-Inzidenz?

Originalarbeiten mit Zusammenfassung der Ergebnisse

3.1 Detektion des postoperativen Delirs

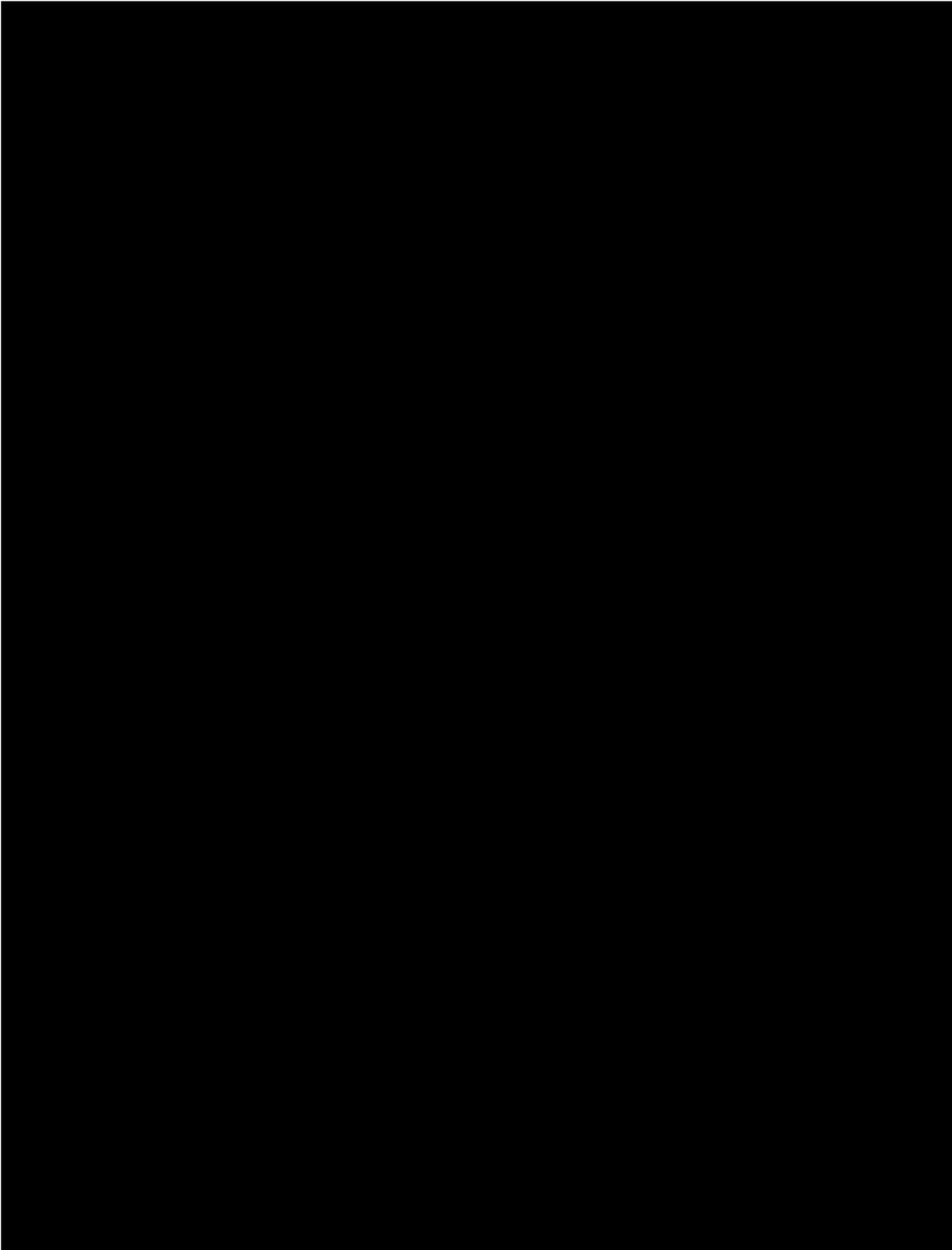
3.1.1 Kann die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) als ein einfaches Screening-Tool für Pflegekräfte im deutschen Sprachraum angewendet werden?

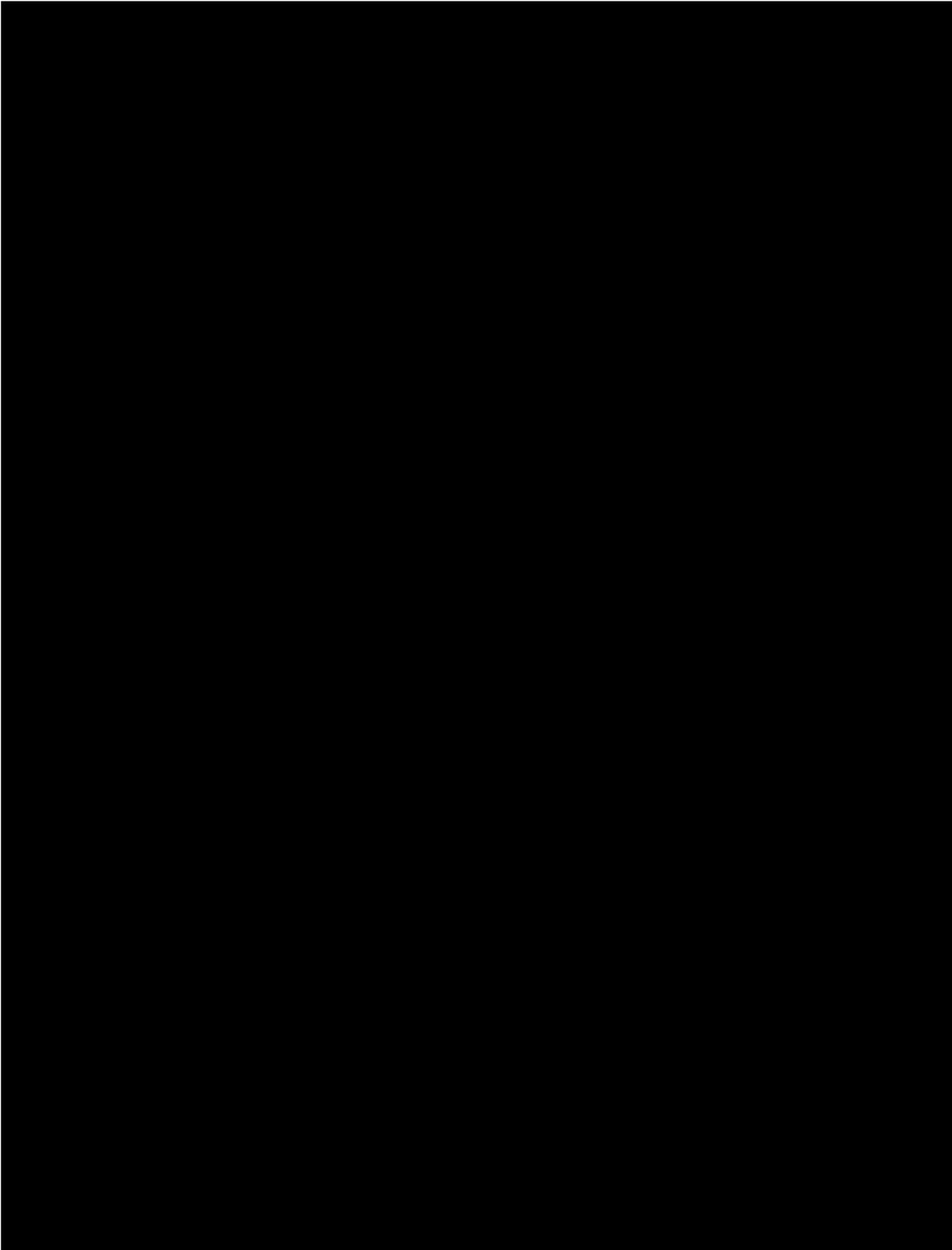
Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) Richtlinien konforme Übersetzung für den deutschen Sprachraum

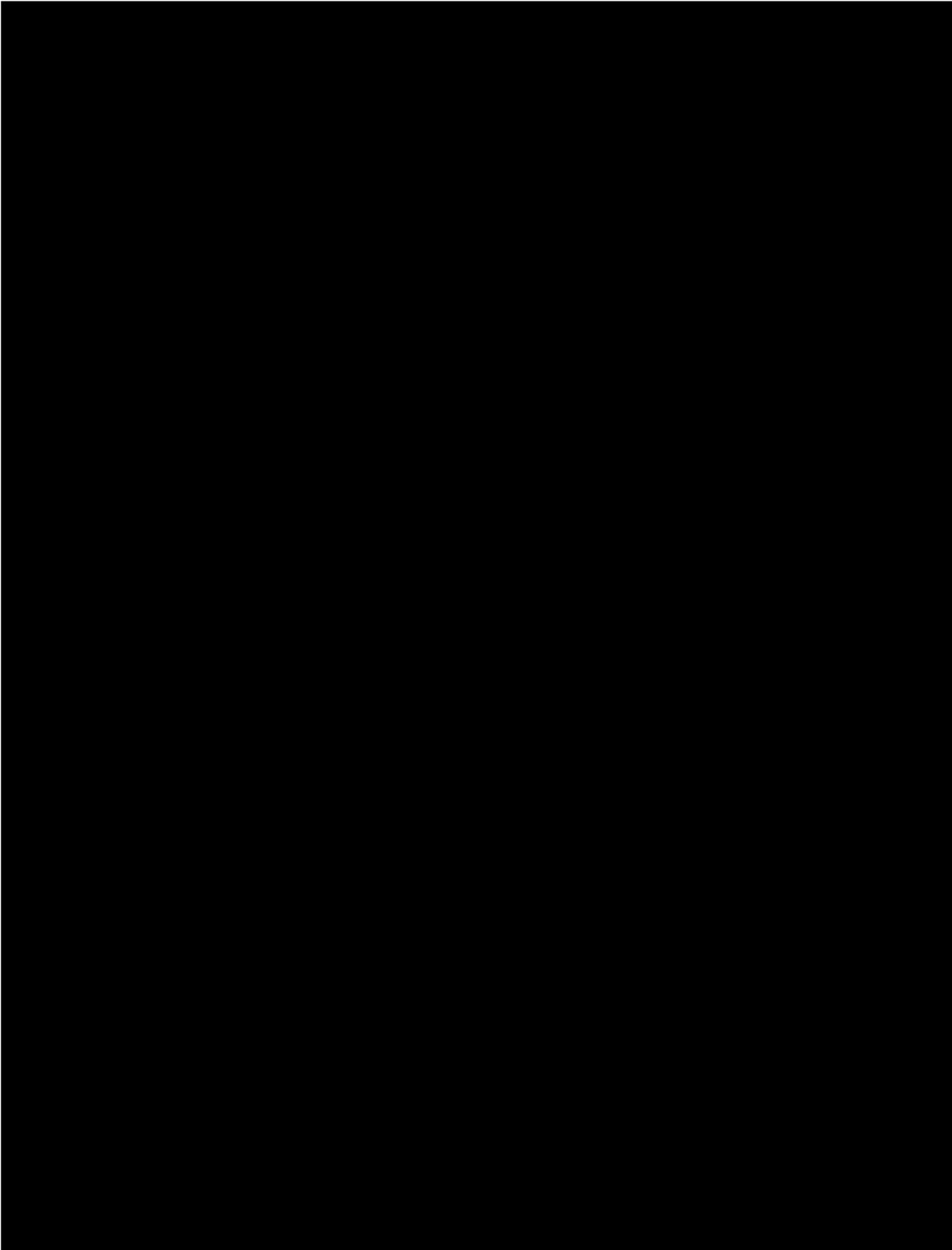
(Lütz A / Radtke FM et al. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2008 ; 2: 98–102)

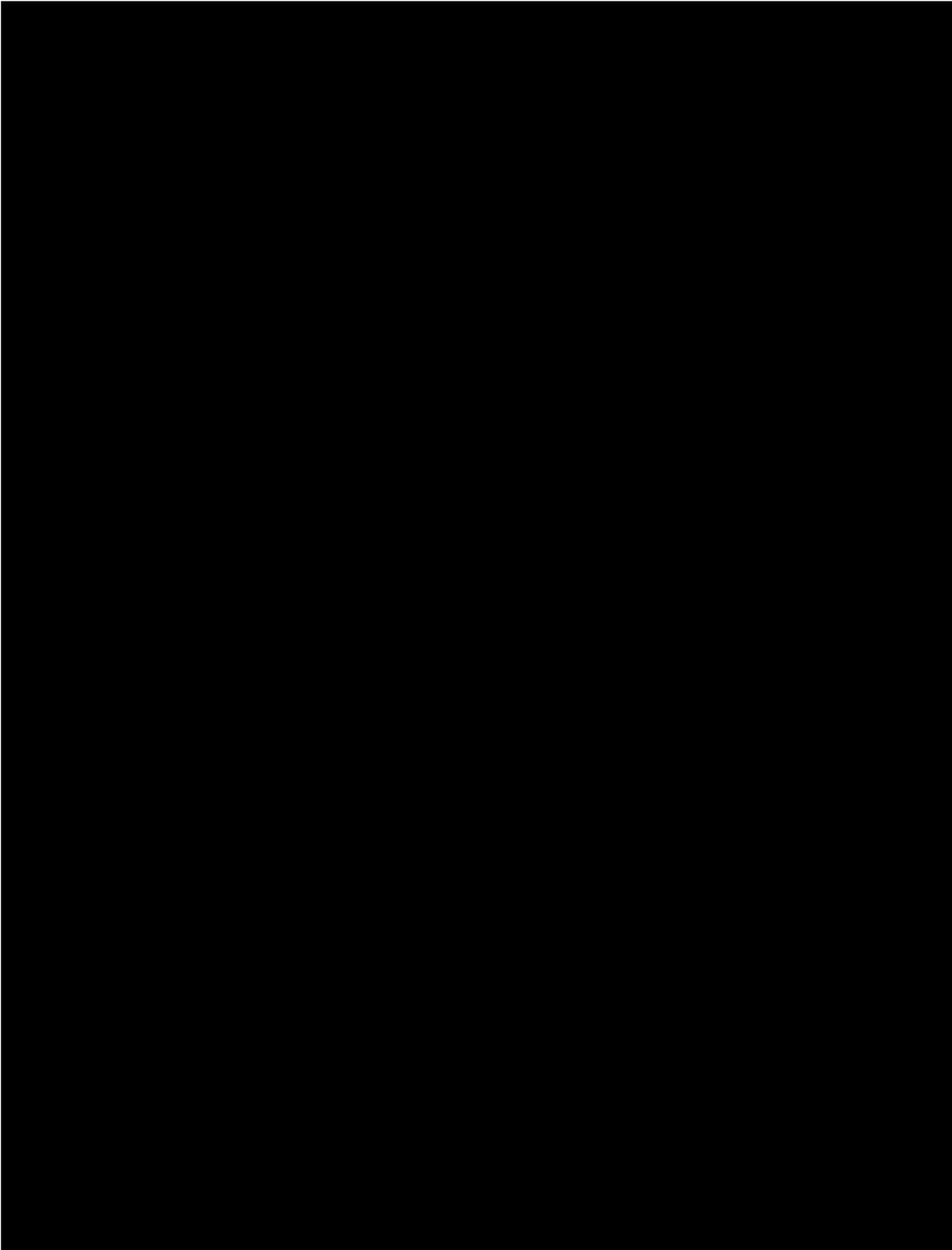
Das Delir bleibt in bis zu mehr als 80% der klinischen Fälle unerkannt. Eine Voraussetzung für die systematische Delir-Detektion ist das Vorhandensein von validierten Messinstrumenten. Ziel dieser Studie war die Übersetzung der Nu-DESC aus dem Englischen als Voraussetzung für die Nutzung in klinischer Forschung und Routine. Der Übersetzungsprozess erfolgte nach den international anerkannten Richtlinien der Translation and Cultural Adaptation of Patient Reported Outcomes Measures - Principles of Good Practice (PGP)¹⁹. Aus drei unabhängig voneinander entstandenen Vorwärtsübersetzungen wurde eine vorläufige deutsche Fassung erstellt, die dann durch einen diplomierten, staatlich anerkannten, gegenüber dem original verblindeten, Übersetzer rückübersetzt wurde. Die rückübersetzte Version wurde dem Originalautor zur Bewertung vorgelegt und genehmigt. Nach einem kognitiven Debriefing durch das Expertenteam, bei dem es zwischen Ärzte- und Pflegepersonal keine grundsätzlichen Verständnisschwierigkeiten inhaltlicher oder sprachlicher Natur gab, erfolgte die finale Evaluation. Bei der Auswahl der Kollegen wurde darauf geachtet, dass Personal aus verschiedenen Einsatzbereichen (Aufwachraum n = 7, Intensivstation n = 6) in die Evaluation miteinbezogen wurde. Die Verständlichkeitsbeurteilung der einzelnen Test-Items in Bezug auf Sprache und Inhalt war im Mittel „sehr gut“ bis „gut“. In Bezug auf die Einschätzung der Durchführbarkeit (Zeit und Praktikabilität) der verschiedenen Test-Items wurden im

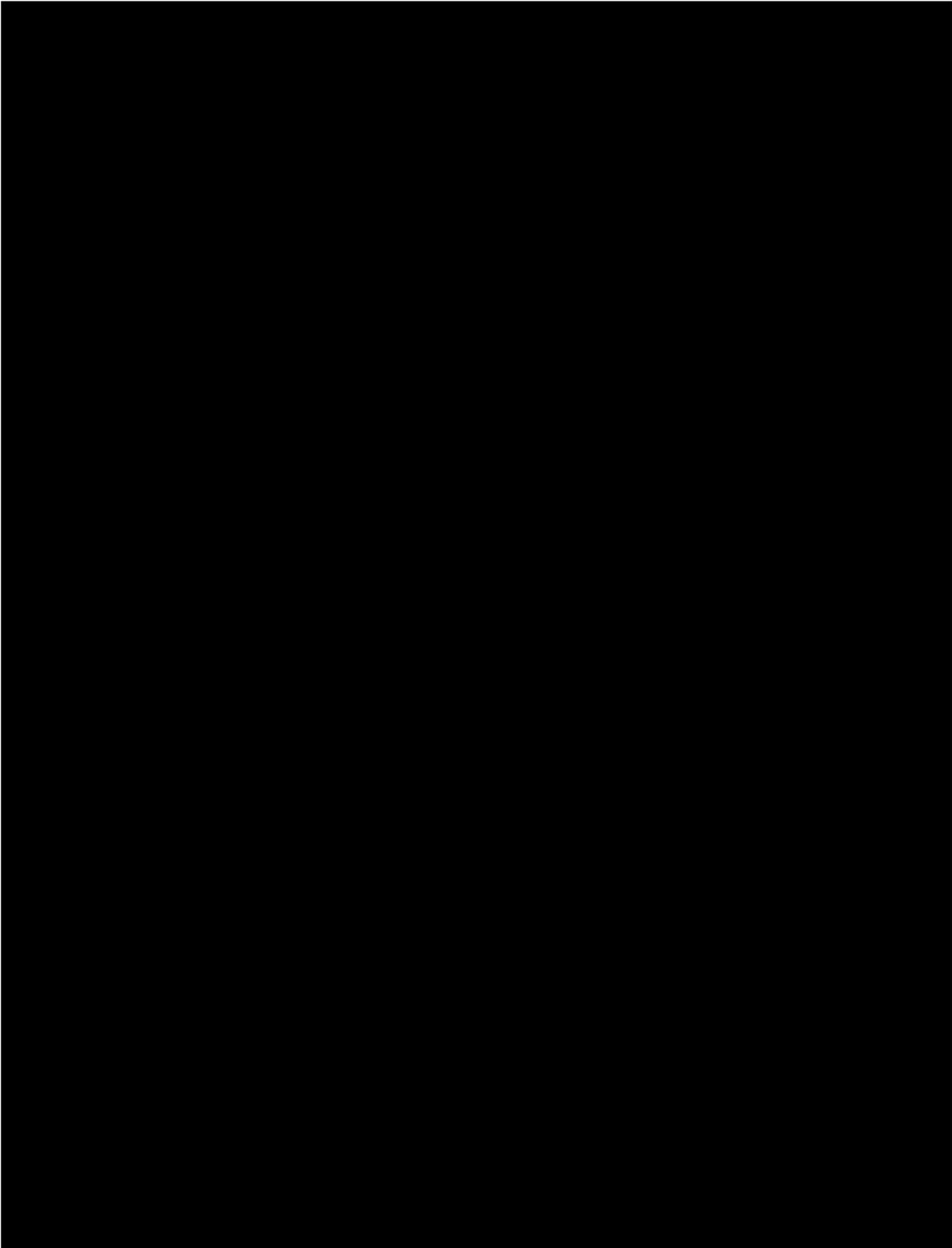
Mittel Bewertungen zwischen „sehr gut“ und „befriedigend“ abgegeben. Hinsichtlich der Einschätzung der Durchführbarkeit von Test-Item 1 (Desorientierung) ergaben sich sowohl in Bezug auf Zeit als auch Praktikabilität signifikante Unterschiede zwischen den beiden Berufsgruppen. Das Pflegepersonal vergab hier im Mittel signifikant schlechtere Noten im Vergleich zum ärztlichen Personal (Zeit: $p = 0,045$; Praktikabilität: $p = 0,030$). Die Beurteilung der übrigen Test-Items durch beide Berufsgruppen war ohne signifikanten Unterschied und so konnte der Übersetzungsprozess abgeschlossen und die finale deutsche Version der Nu-DESC verabschiedet werden. Mit der deutschen Version der Nu-DESC steht hiermit ein einfaches und praktikables Instrument für die Delir-Evaluation im Bereich der klinischen Routine und Forschung zur Verfügung.











3.1.2 Welches Delir-Messinstrument sollte im Aufwachraum verwendet werden?

A comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room

Radtke F. M., Franck M., Schneider M., Luetz a., M. Seeling M., Heinz A., K. D. Wernecke K.D., Spies C. D.

British Journal of Anaesthesia; doi:10.1093/bja/aen193

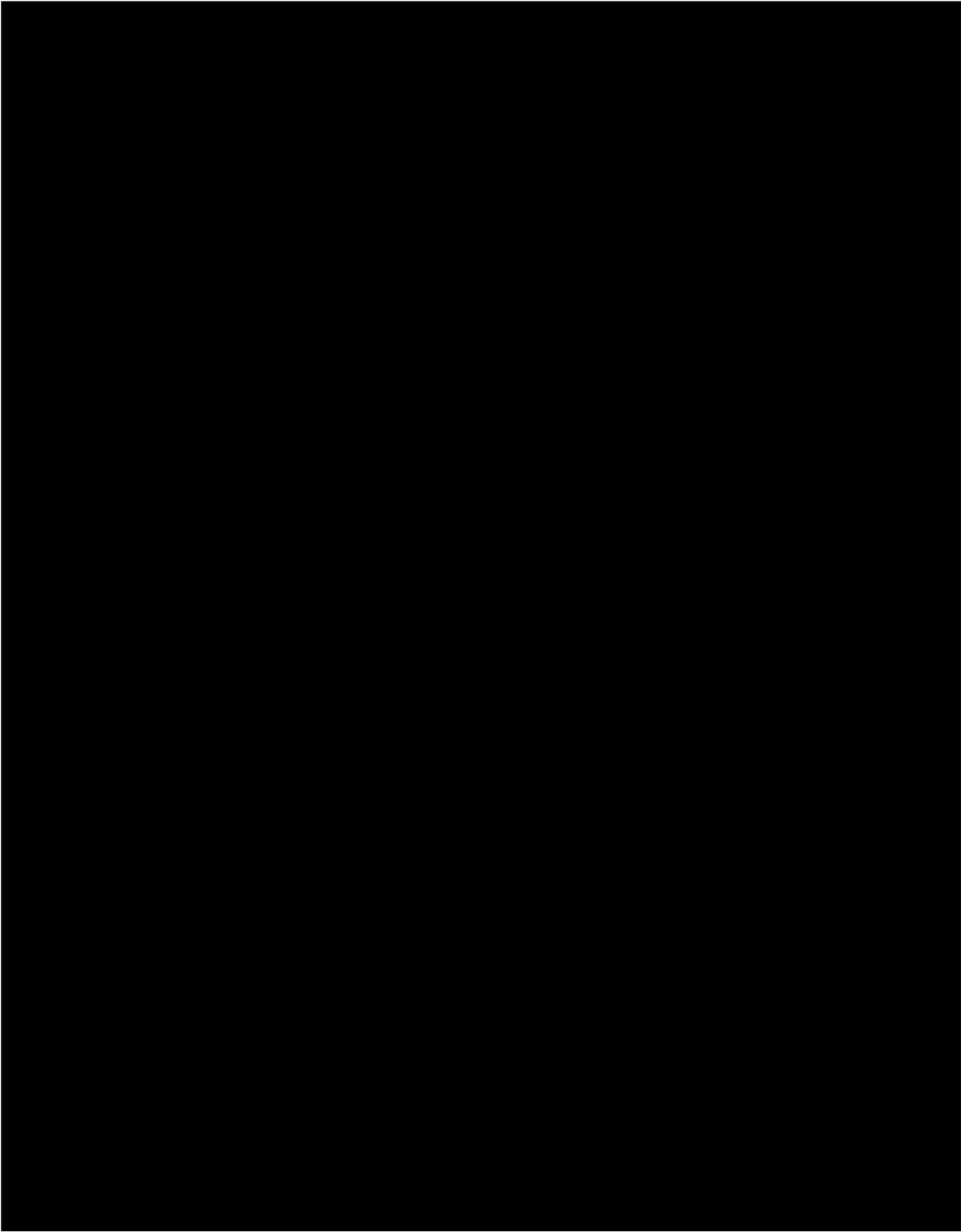
Die frühe Detektion des postoperativen Delirs ist eine grundlegende Voraussetzung, sowohl für die zügige Ursachensuche, als auch die therapeutische Intervention. Wesentliche Voraussetzung ist dabei das Vorhandensein von sensitiven Messinstrumenten.

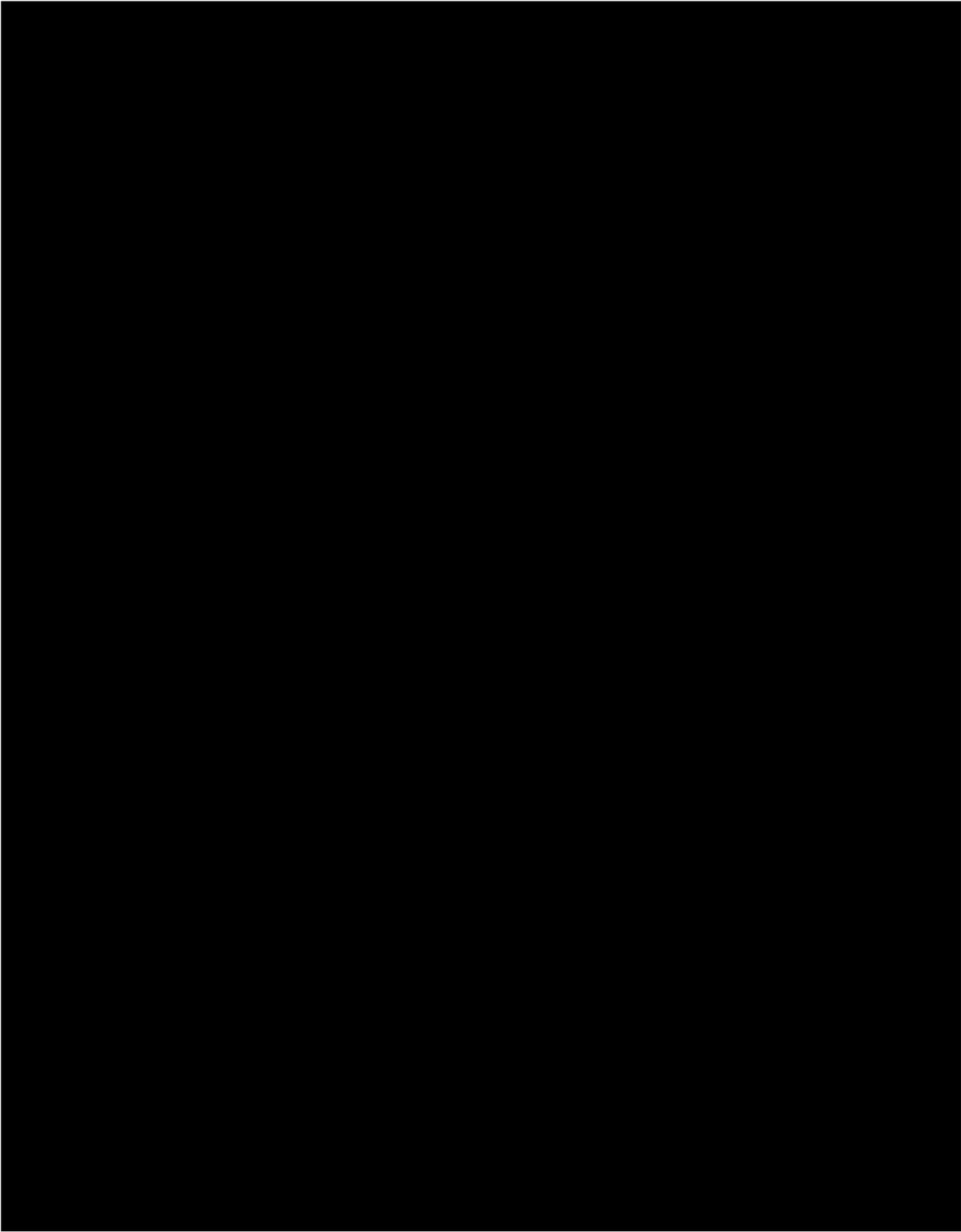
In dieser prospektiven Observationsstudie wurden 154 erwachsene Patienten nach Allgemeinanästhesie im Aufwachraum mittels drei verschiedener Delir-Messinstrumente untersucht. Das Delir-Screening wurde zum Zeitpunkt des Erfüllens der Aufwachraum-Entlass-Kriterien durchgeführt.

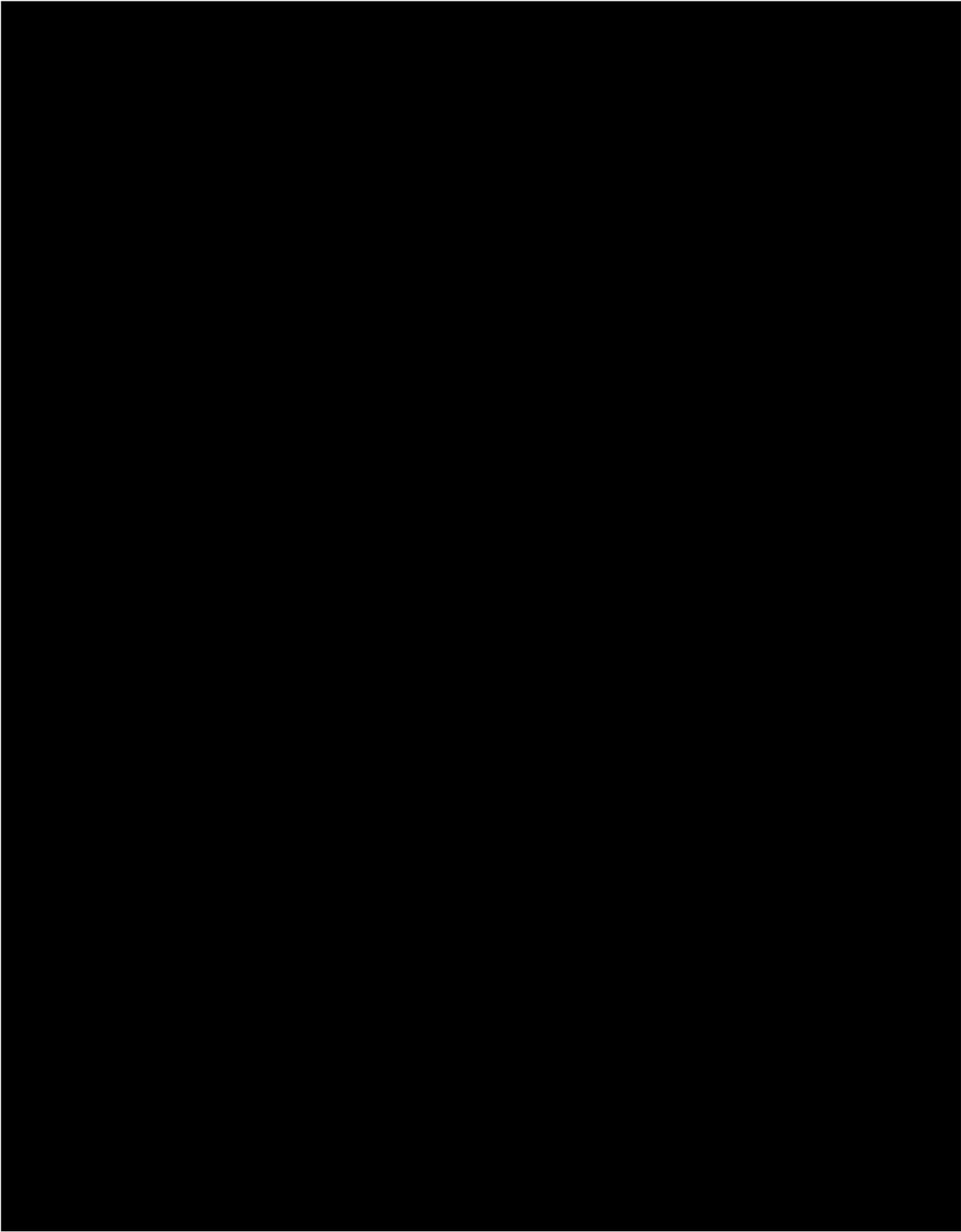
Die Untersuchungen erfolgten mittels des Delirium Detection Score (DDS), der Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) und der Confusion Assessment Method (CAM). Als Goldstandard wurden die Kriterien der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) angelegt.

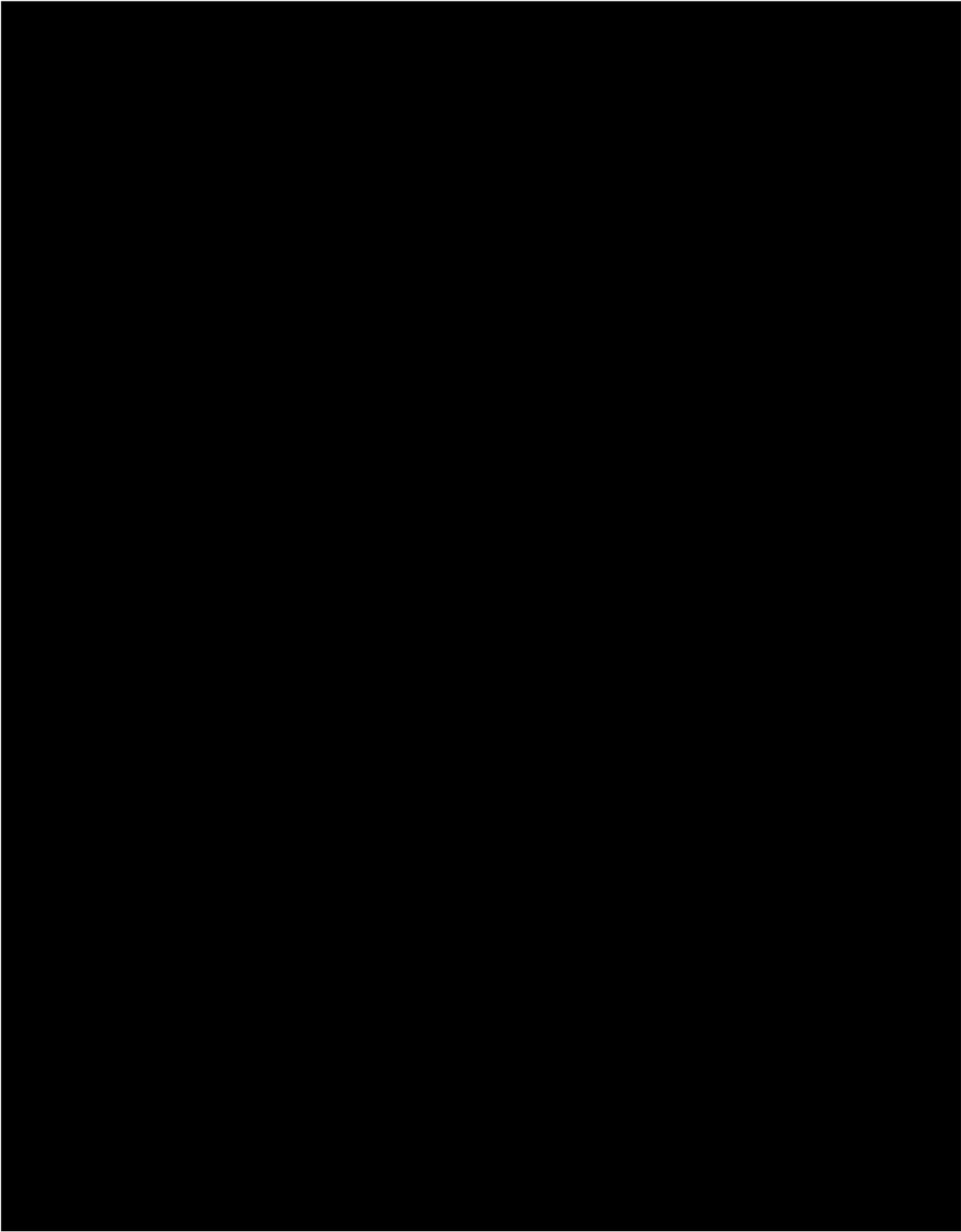
Delir im Aufwachraum nach DSM-IV-Kriterien wurde bei 21 Patienten (14%) der Patienten detektiert. 11 Patienten (7%) zeigten ein Delir nach CAM-Kriterien, vier Patienten (3%) nach DDS-Kriterien, und 37 Patienten (24%) nach Nu-DESC-Kriterien. Die jeweilige Sensitivität und Spezifität betrug 0,43 und 0,98 für die CAM, 0,14 und 0,99 für den DDS und 0,95 und 0,87 für den Nu-DESC. Alle drei Delir-Messinstrumente waren sehr spezifisch, jedoch zeigten die CAM und der DDS niedrigere Sensitivität gegenüber dem Goldstandard. Insgesamt war die Nu-DESC der empfindlichste Test für die Detektion des Delir im Aufwachraum. Patienten mit Delir nach DSM-IV Kriterien zeigten eine verlängerte postoperative Verweildauer im Krankenhaus. Die Nu-DESC detektiert 95% dieser Patienten. Daher könnte es ein wertvolles Werkzeug im Pflegepersonal-basierten Routine-Screening für die Detektion des postoperativen Delirs sein. Der Einsatz eines einfachen Delir-

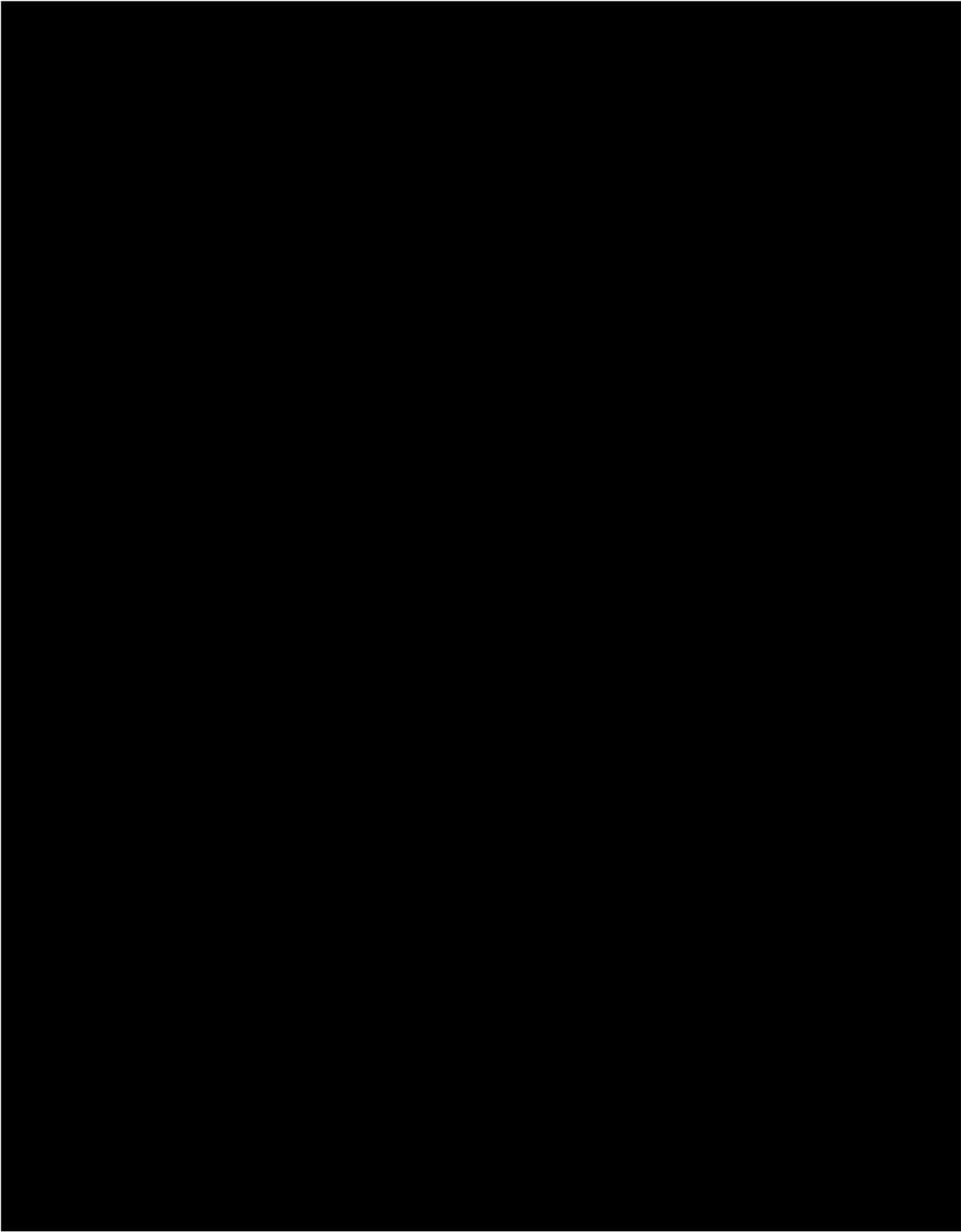
Screening-Instruments in der täglichen Routine des Aufwachraumes könnte sich als nützlich erweisen, um das medizinische Personal in Hinsicht auf das frühe postoperative Delir im Aufwachraum bzw. vor Verlegung auf Station zu sensibilisieren. Dies könnte zu einer schnelleren Diagnose mit der Möglichkeit eines frühzeitigen Einleitens therapeutischer Maßnahmen führen.

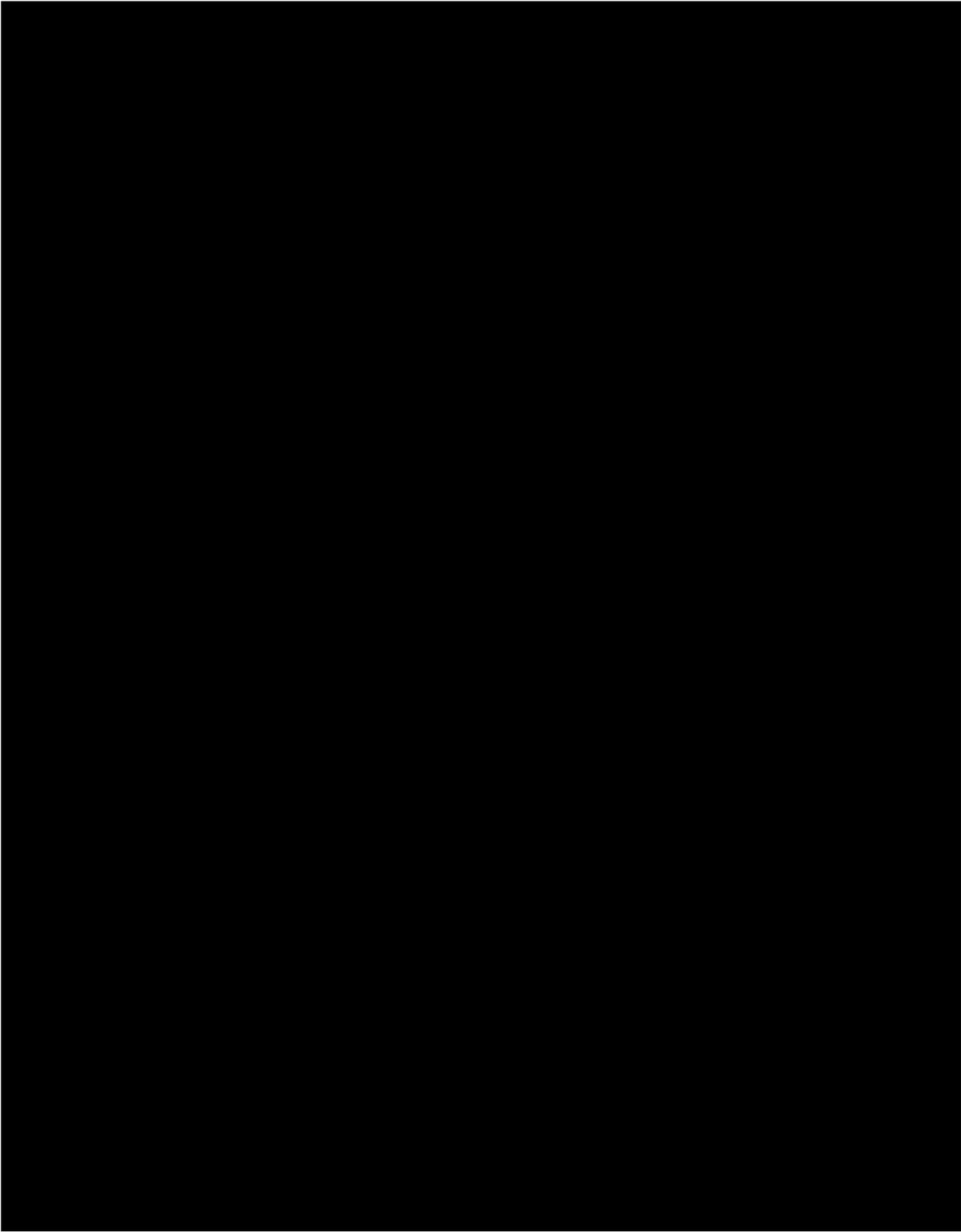












3.1.3 Welches Delir-Messinstrument sollte auf chirurgischer Station verwendet werden?

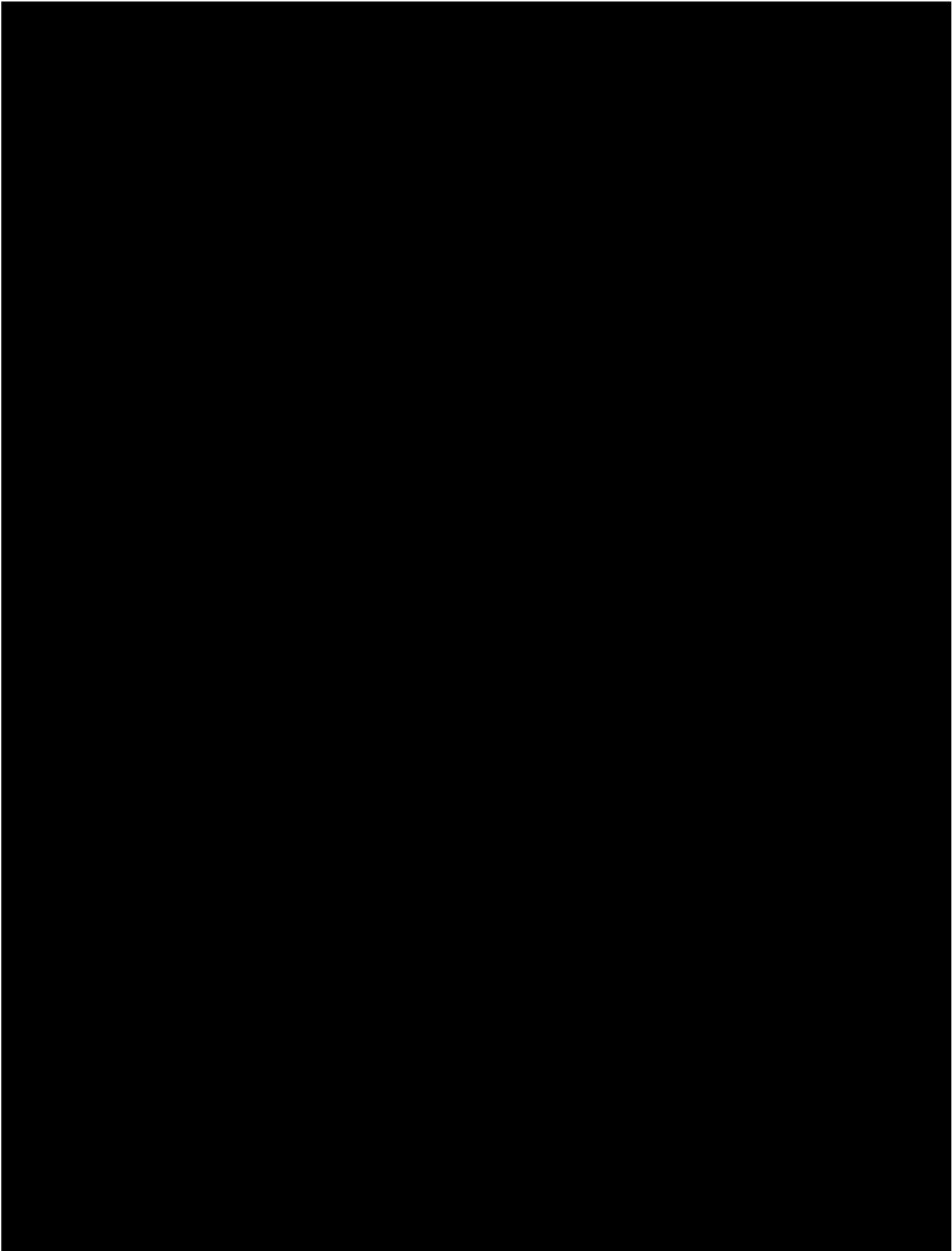
A Comparison of Three Scores to Screen for Delirium on the Surgical Ward

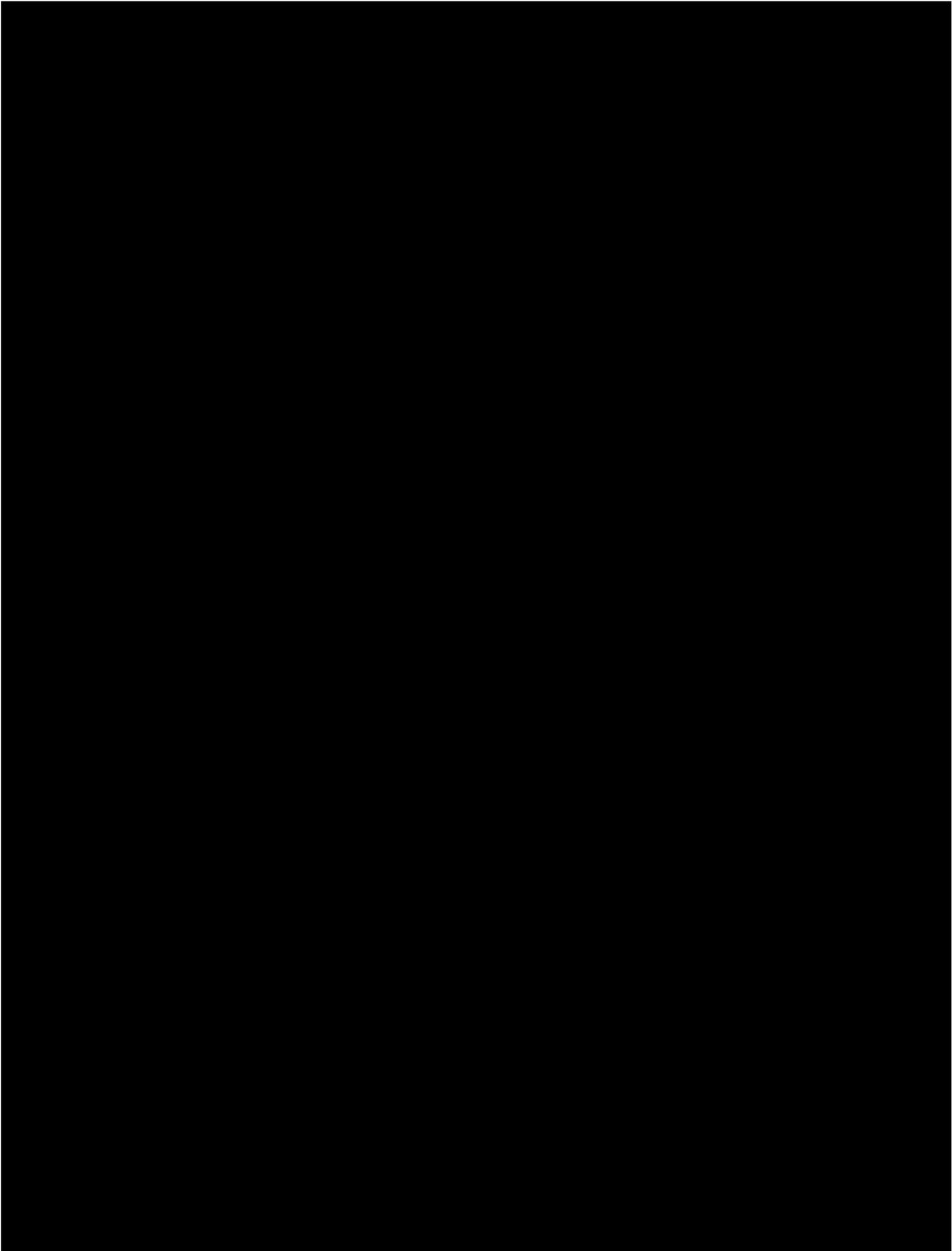
Radtke F. M., Franck M., Schust S., Boehme L., Seeling M., Luetz A., Spies C. D.

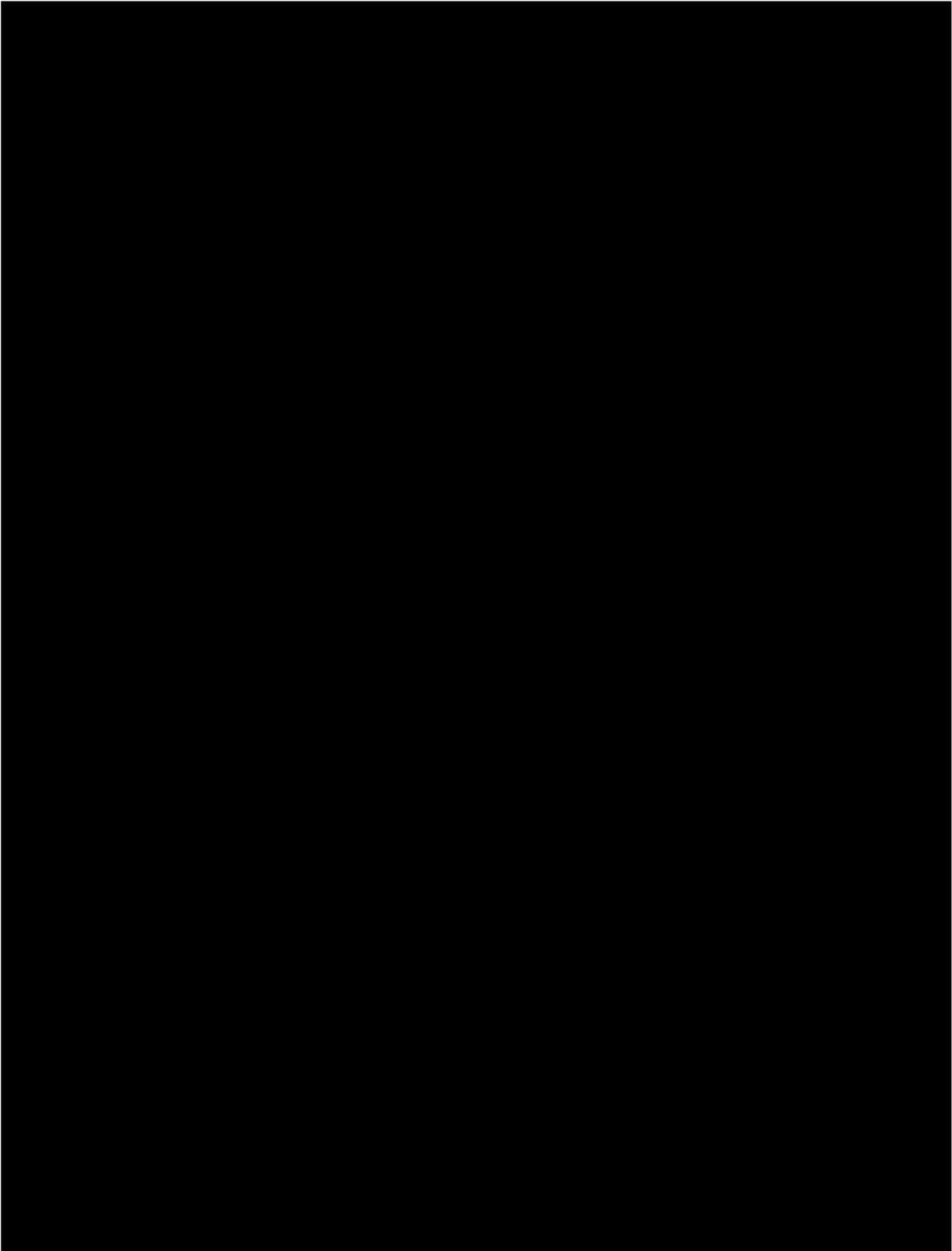
World Journal of Surgery, 2010; DOI 10.1007/s00268-009-0376-9

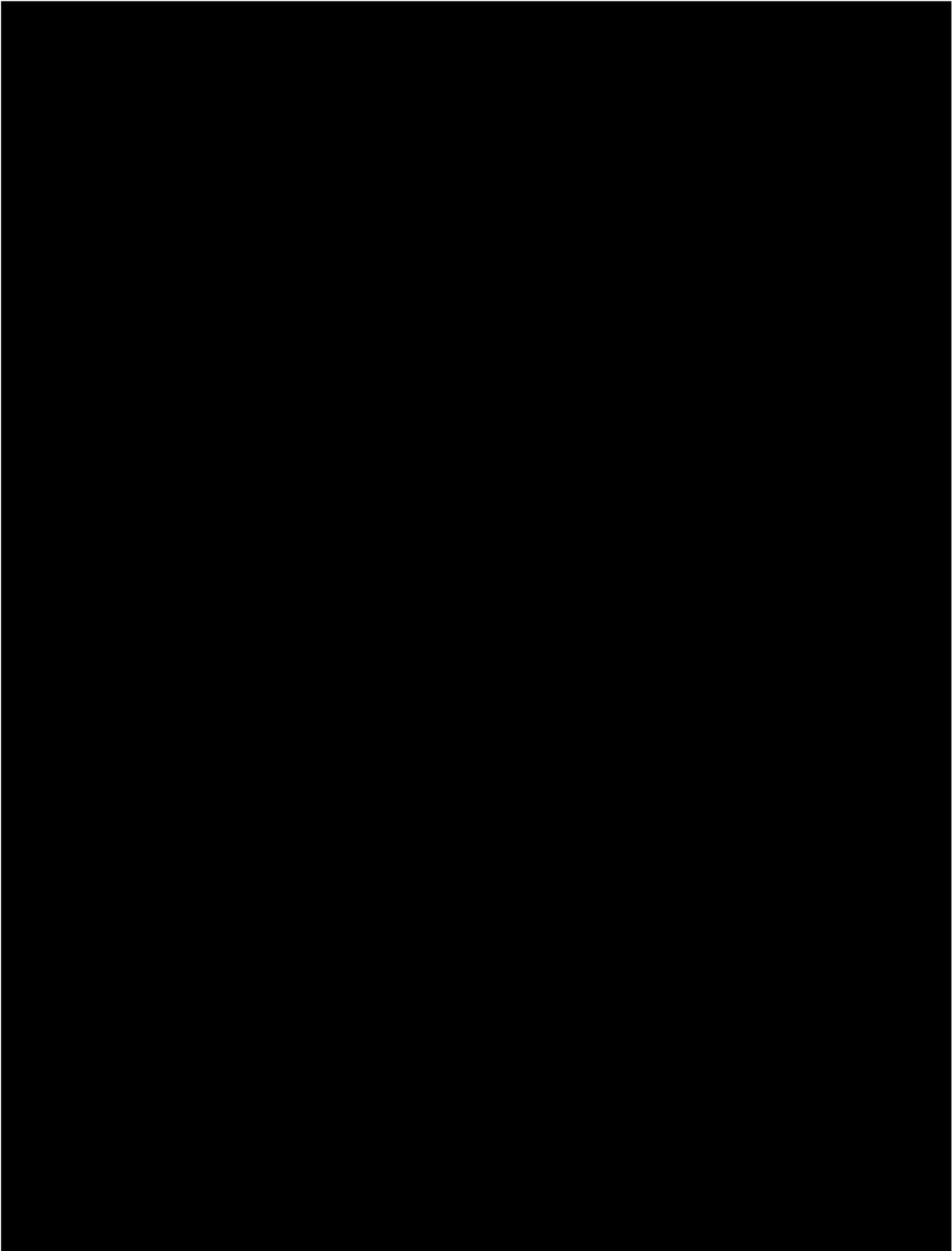
Das postoperative Delir ist eine häufige Komplikation bei chirurgischen Patienten. Durch eine frühzeitige Erfassung in der klinischen Routine ließen sich die negativen Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität verringern. Die Voraussetzung für eine Delir Erfassung in der klinischen Routine auf chirurgischer Station ist dabei das Vorliegen eines einfach durchzuführenden und sensitiven Delir-Messinstruments. In dieser prospektiven Observationsstudie wurden 88 chirurgische Patienten an sechs aufeinander folgenden Tagen auf Station auf Delirs untersucht. Es wurden die Nu-DESC, die CAM und der DDS mit den DSM-IV Kriterien verglichen. Dabei zeigten insgesamt 17 Patienten (19%) ein Delir nach DSM-IV Kriterien. Nach der CAM zeigten 15 Patienten (17%) ein Delir, mit der Nu-DESC 28 Patienten (32%) und mit dem DDS 40 (45%). Die Sensitivität der CAM lag bei insgesamt 75%, die der Nu-DESC bei 98% und die der DDS bei 71%. Die Spezifität betrug 100% für die CAM, 92% für die Nu-DESC und 87% für die DDS. Die Interrater-Reliabilität war für alle drei Tests „gut“ bis „hervorragend“; die Nu-DESC zeigte zusätzlich die schnellste Durchführungszeit mit durchschnittlich 76 Sekunden. Patienten mit postoperativem Delir zeigten in dieser Untersuchung eine signifikant längere Liegezeit im Krankenhaus als auch auf der Intensivstation. Sowohl die CAM als auch der DDS und die Nu-DESC zeigten eine gute Spezifität, wobei die Sensitivität der Nu-DESC am höchsten war. Die Nu-DESC ist somit ein geeignetes Delir-Instrument für ein Screening auf chirurgischer Station. Patienten mit Delir nach DSM-IV Kriterien hatten eine erhöhte postoperative Liegedauer, sowohl auf der Intensivstation, als auch im Krankenhaus insgesamt. Fast 98% dieser Patienten wurden von der Nu-DESC detektiert, im Vergleich zu 71% von der DDS und 75% von der CAM. Der Einsatz eines Delir-Screening-Instruments in der täglichen Routine auf chirurgischer Station könnte sich als nützlich erweisen, um das medizinische Personal für Patienten mit veränderter kognitiver Funktion zu sensibilisieren. Dieses ist unter anderem eine Voraussetzung für die rasche

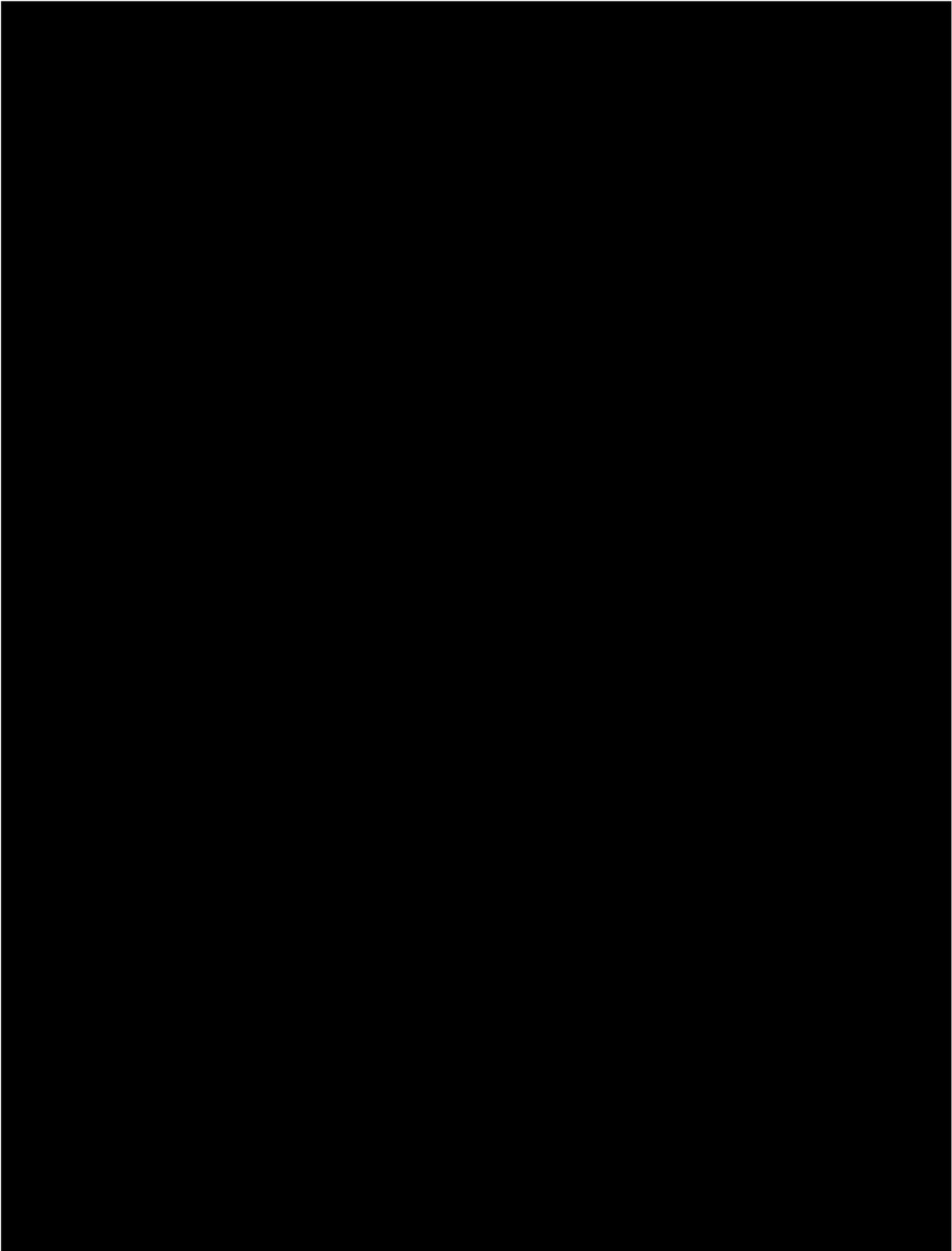
Diagnose und zügige Behandlung des postoperativen Delirs. Das Routine-Screening mit dem Nu-DESC lässt sich mit wenig Zeitaufwand in die tägliche Routine der Pflegekräfte integrieren.

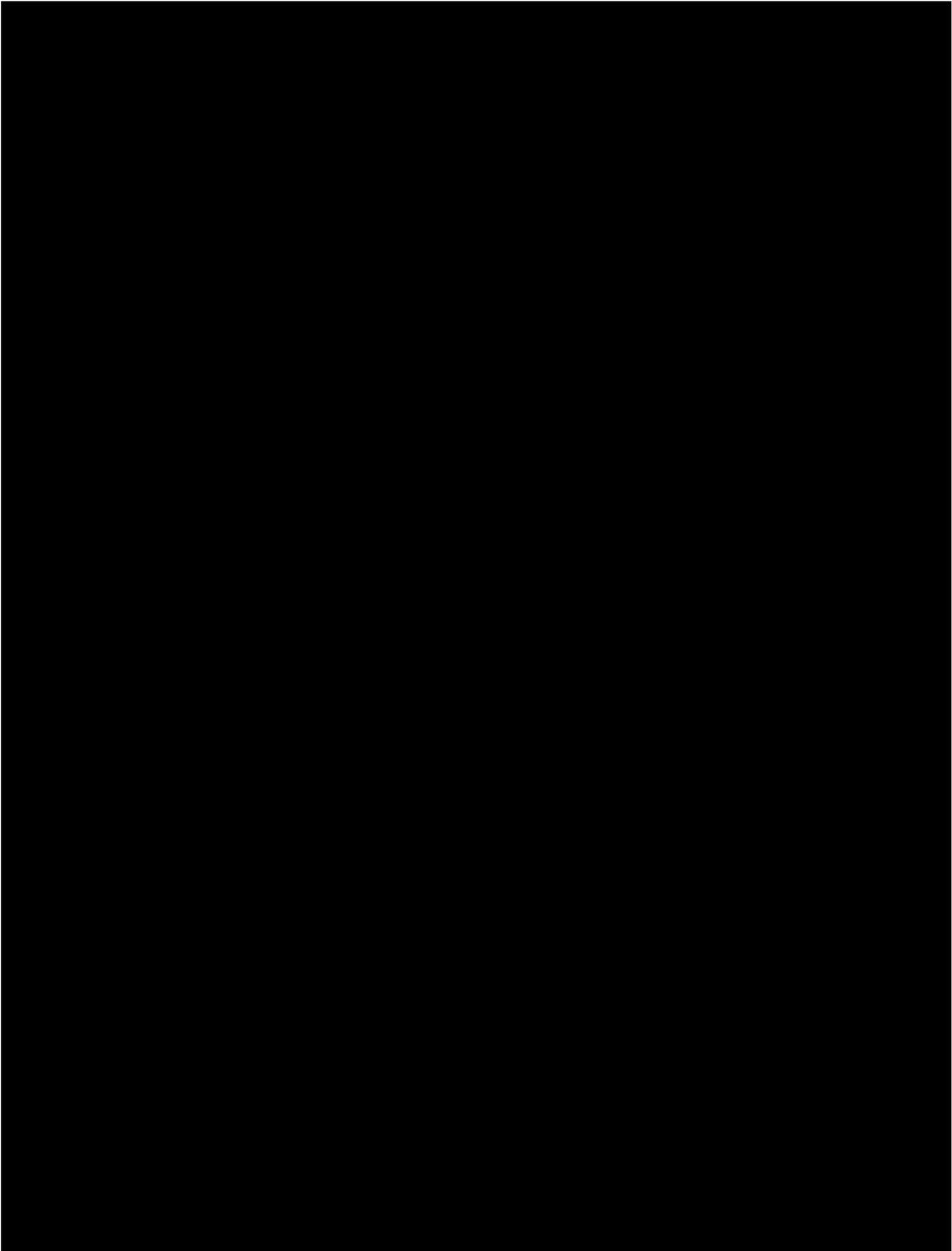


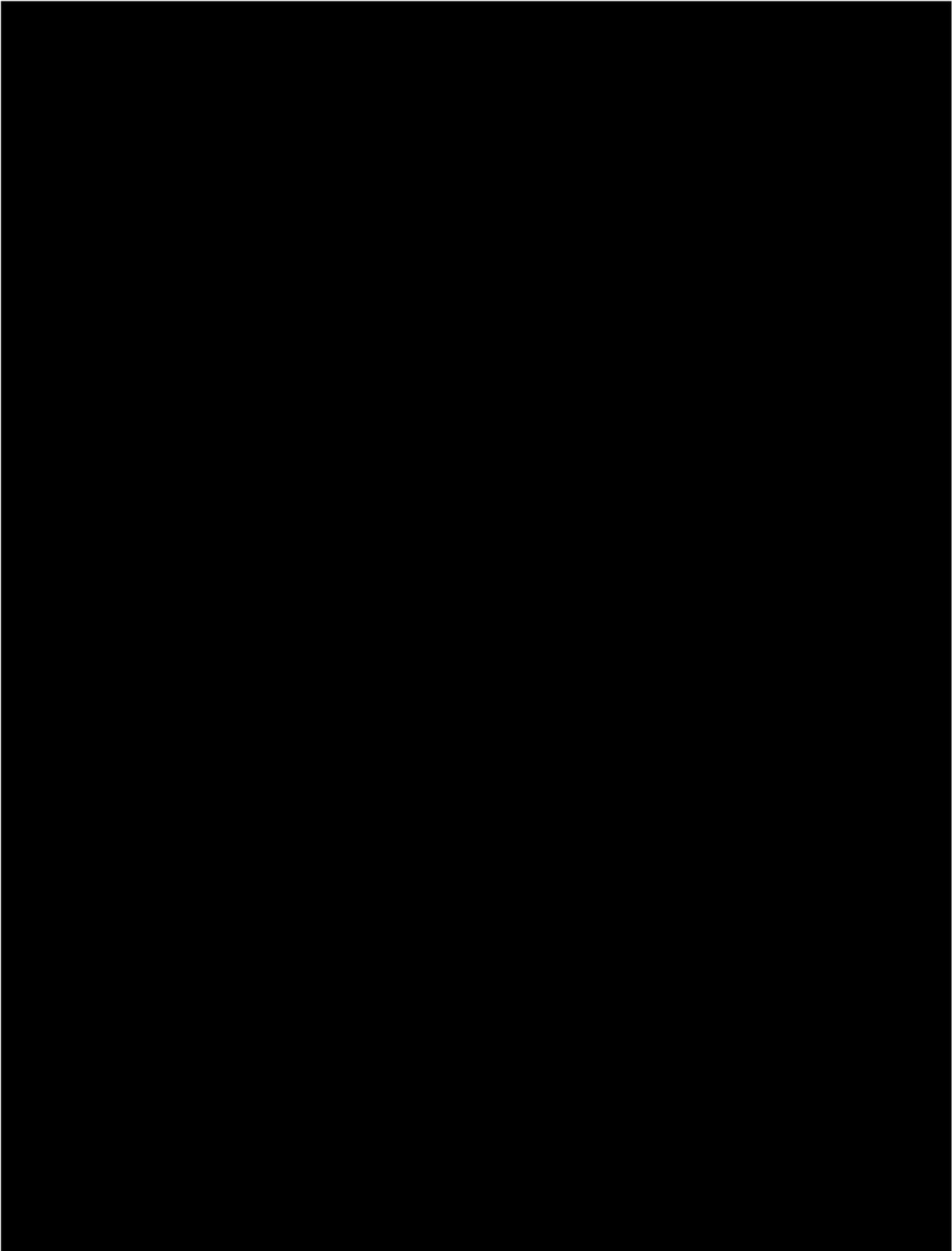


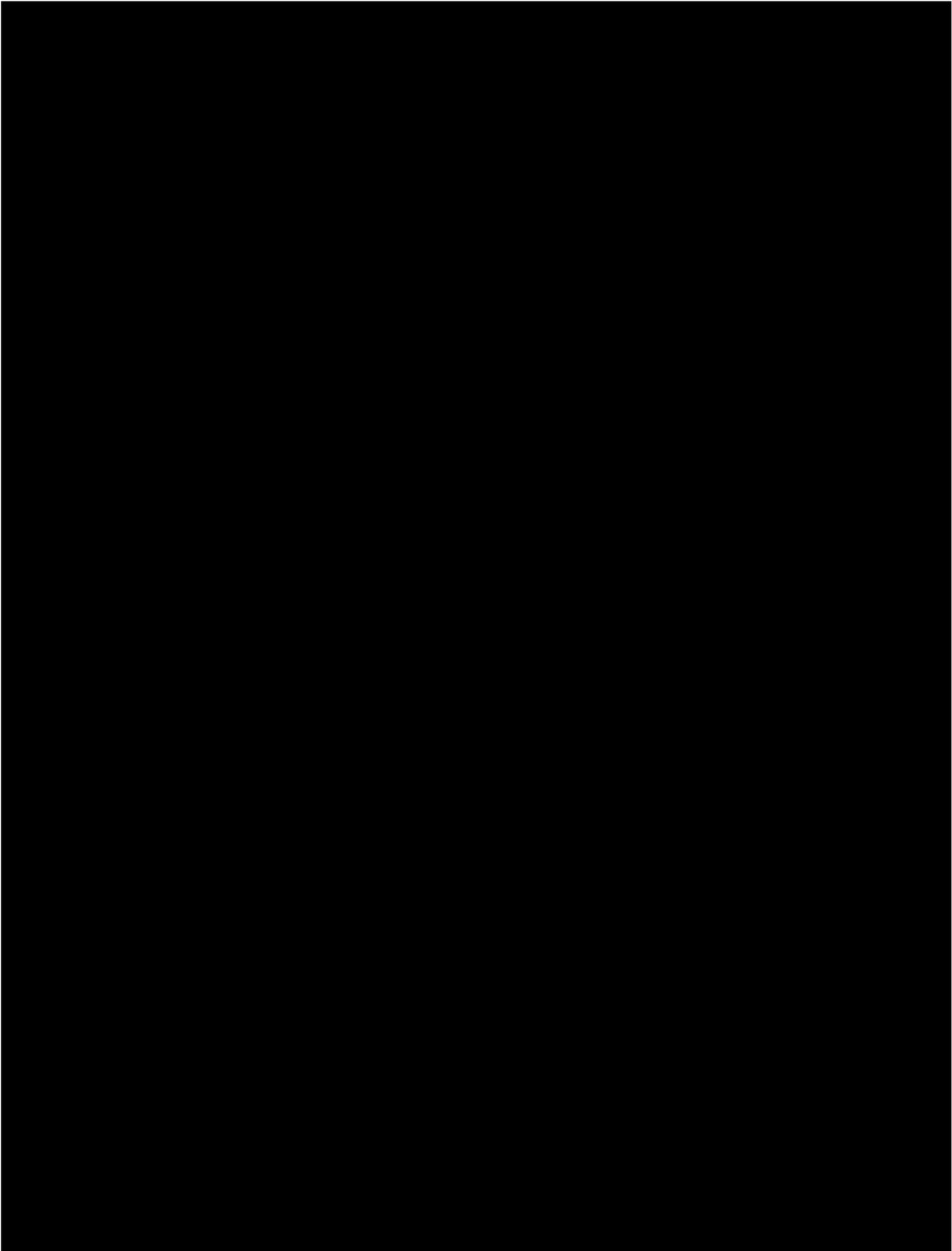












3.1.4 Ist die ICDSC ein praktikables Messinstrument für beatmete Patienten?

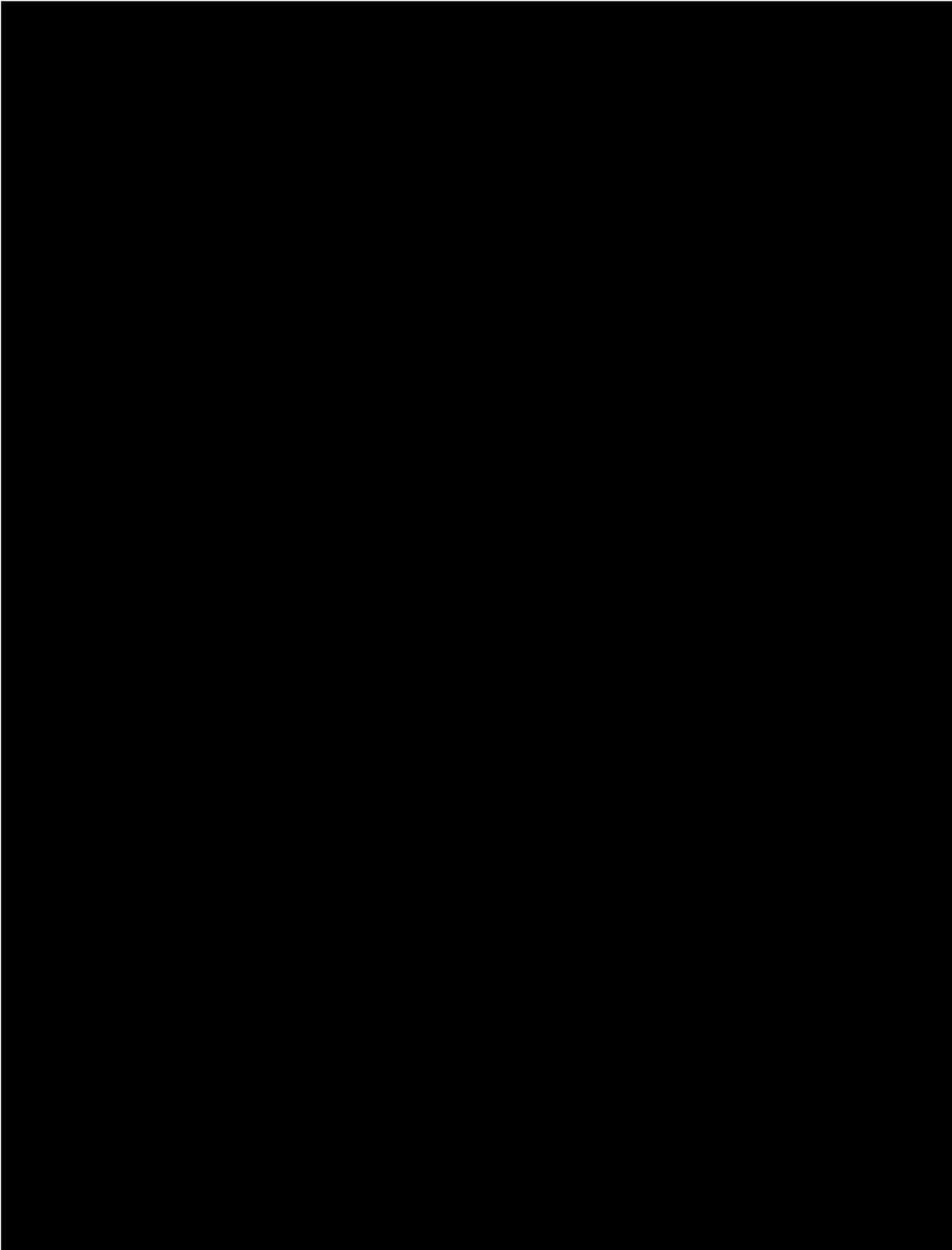
Die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), Übersetzung und Validierung eines Intensivmedizinischen Delir-Messinstrumentes.

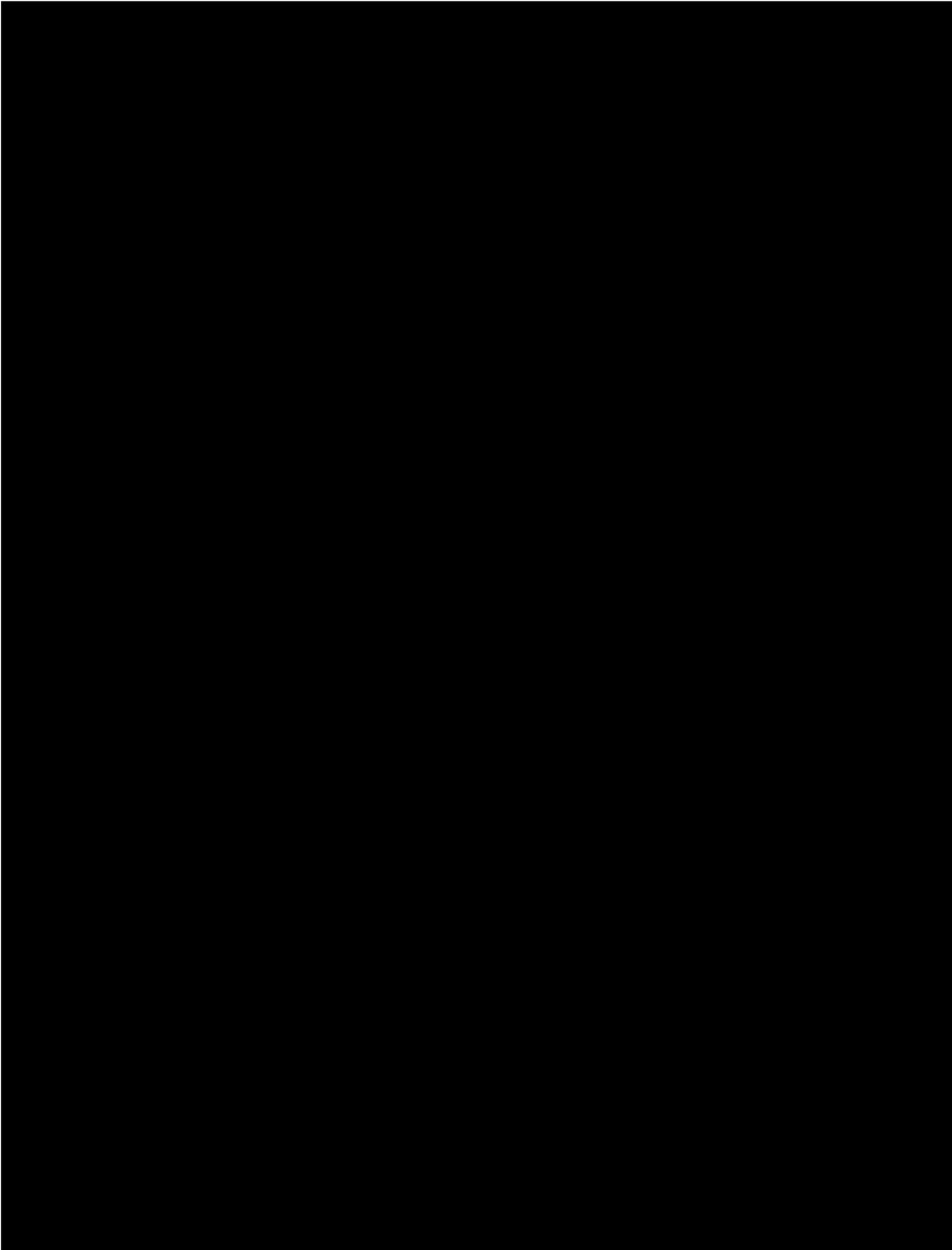
Radtke FM, Franck M et al. Die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC).

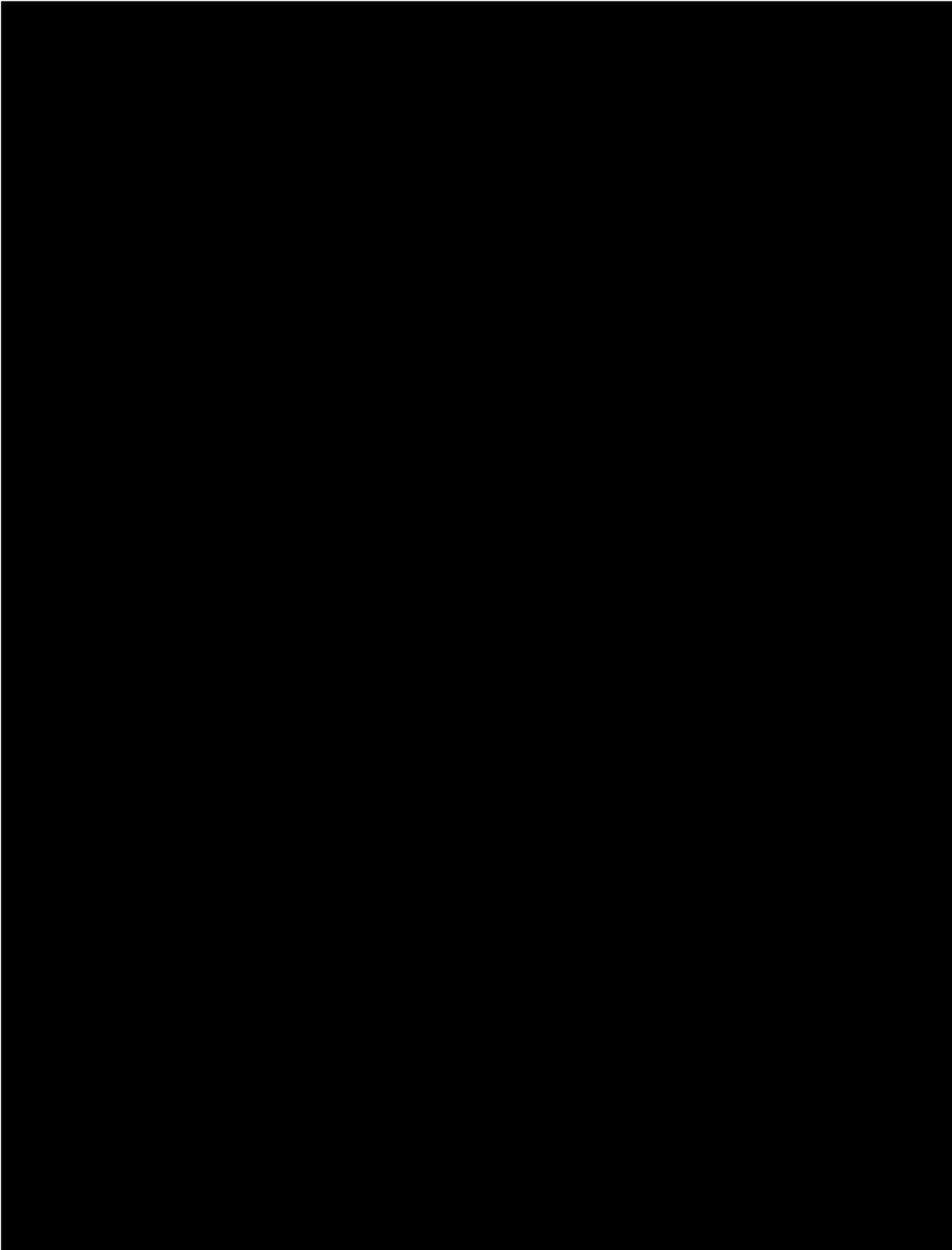
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2009 ; 2 : 80–86

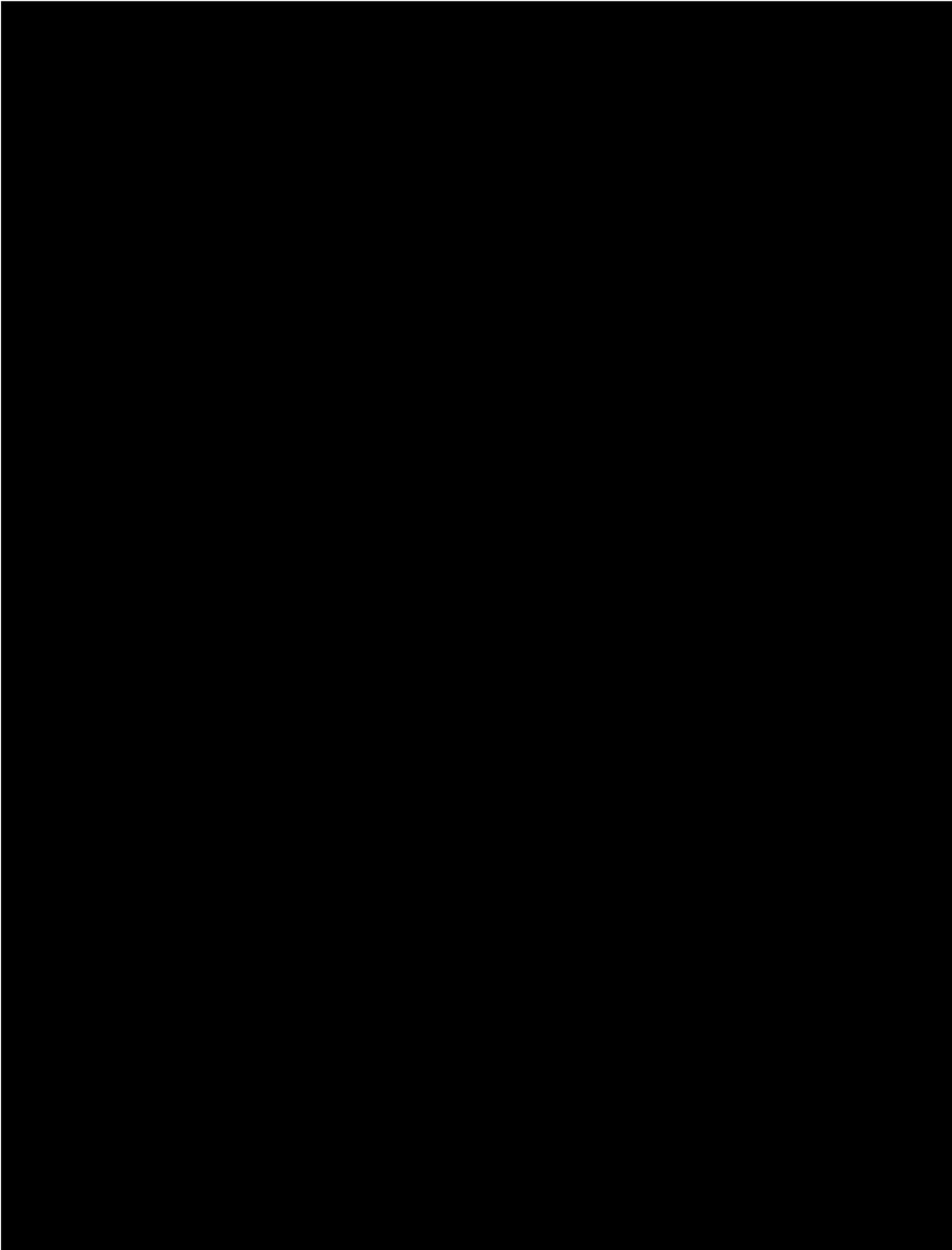
Delir im Intensivmedizinischen Bereich tritt mit einer Inzidenz von bis zu 84% auf. Besonders sedierte und beatmete Patienten sind hiervon betroffen. Gleichzeitig stellt aber die Delir-Detektion in diesem Patientenkollektiv eine besondere Herausforderung dar. In dieser Untersuchung wurde deshalb die ICDSC aus dem Englischen für den deutschen Sprachraum nach den Richtlinien der Cultural Adaptation Group of Patient Reported Outcomes (PRO) Measures – Principles of Good Practice (PGP) übersetzt. Dies gilt als die Voraussetzung für den Einsatz in der klinischen Routine. Zusätzlich wurde die Anwendbarkeit und Aussagekraft der ICDSC in einem repräsentativen postoperativen Patientenkollektiv auf Intensivstation und am ersten postoperativen Tag untersucht. Nach dem kognitiven Debriefing wurden die Ergebnisse durch das Expertenteam bewertet und der gesamte Übersetzungsprozess abschließend überprüft. Mit diesem Review konnte die Einhaltung der Richtlinien der Translation and Cultural Adaptation Group im Rahmen des gesamten Übersetzungsprozesses bestätigt werden. Aufgrund der durchweg sehr guten bis guten Ergebnisse des kognitiven Debriefings konnte der Übersetzungsprozess abgeschlossen und die finale deutsche Version der ICDSC verabschiedet werden. Die Ergebnisse des Übersetzungsprozesses wurden von der Originalautorin autorisiert und zeigten im Vergleich zum Goldstandard, den DSM-IV Kriterien, Sensitivität und Spezifität von 89 % respektive 57 %. Die ICDSC bietet sich deshalb für ein Pflegekräfte-basiertes Delir-Screening, auch bei beatmeten Patienten an. Neben der hohen Sensitivität ist ein weiterer Vorteil die Fähigkeit durch die ordinale Teststruktur auch ein sogenanntes prä-Delir bzw. subsyndromales Delir erkennen zu können. Aufgrund der einfachen und schnellen Durchführbarkeit bietet sich die ICDSC für das Delir-Screening im klinischen Alltag, auch bei beatmeten Patienten an. Da alle Items nach einer intensiven Schulung von Pflegekräften untersucht werden können, lässt sie sich gut in die tägliche klinisch-

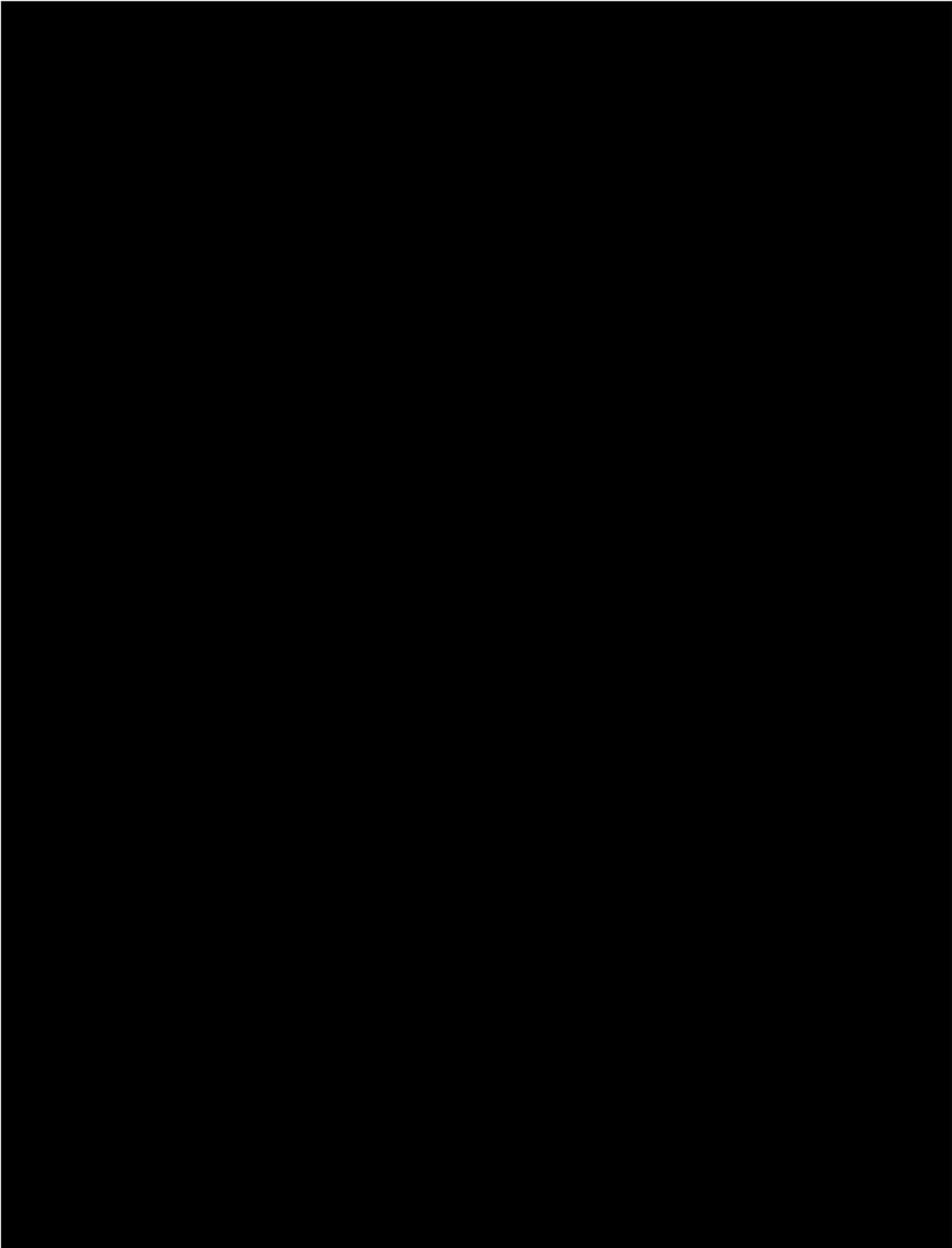
pflegerische Routine integrieren. Die hohe Sensitivität, gepaart mit der eher geringen Spezifität, unterstreicht dabei die Bedeutung als Screening-Tool, das eine fachärztliche Diagnosestellung nicht in allen Fällen vollständig ersetzen kann. Ein Vorteil gegenüber anderen pflegebasierten Delir-Screening-Instrumenten ist die Fähigkeit, auch ein subsyndromales sogenanntes prä-Delir zu erkennen. Um ein solches Messinstrument, welches für einen anderen Sprach- und Kulturraum entwickelt und validiert wurde, erfolgreich für die Verwendung im deutschsprachigen Raum zu adaptieren, muss jedoch ein methodischer und richtlinienkonformer Übersetzungsprozess eingehalten werden.

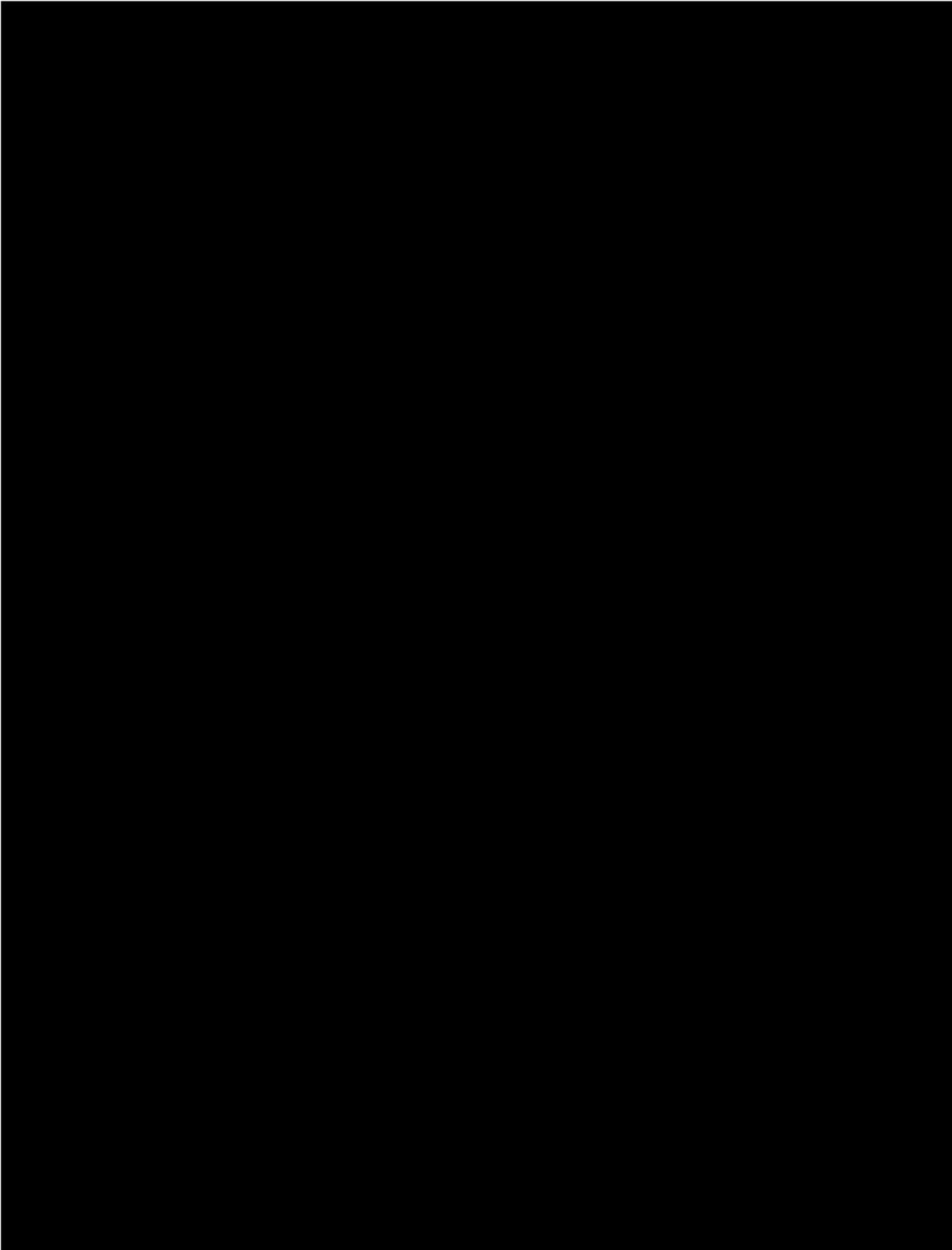


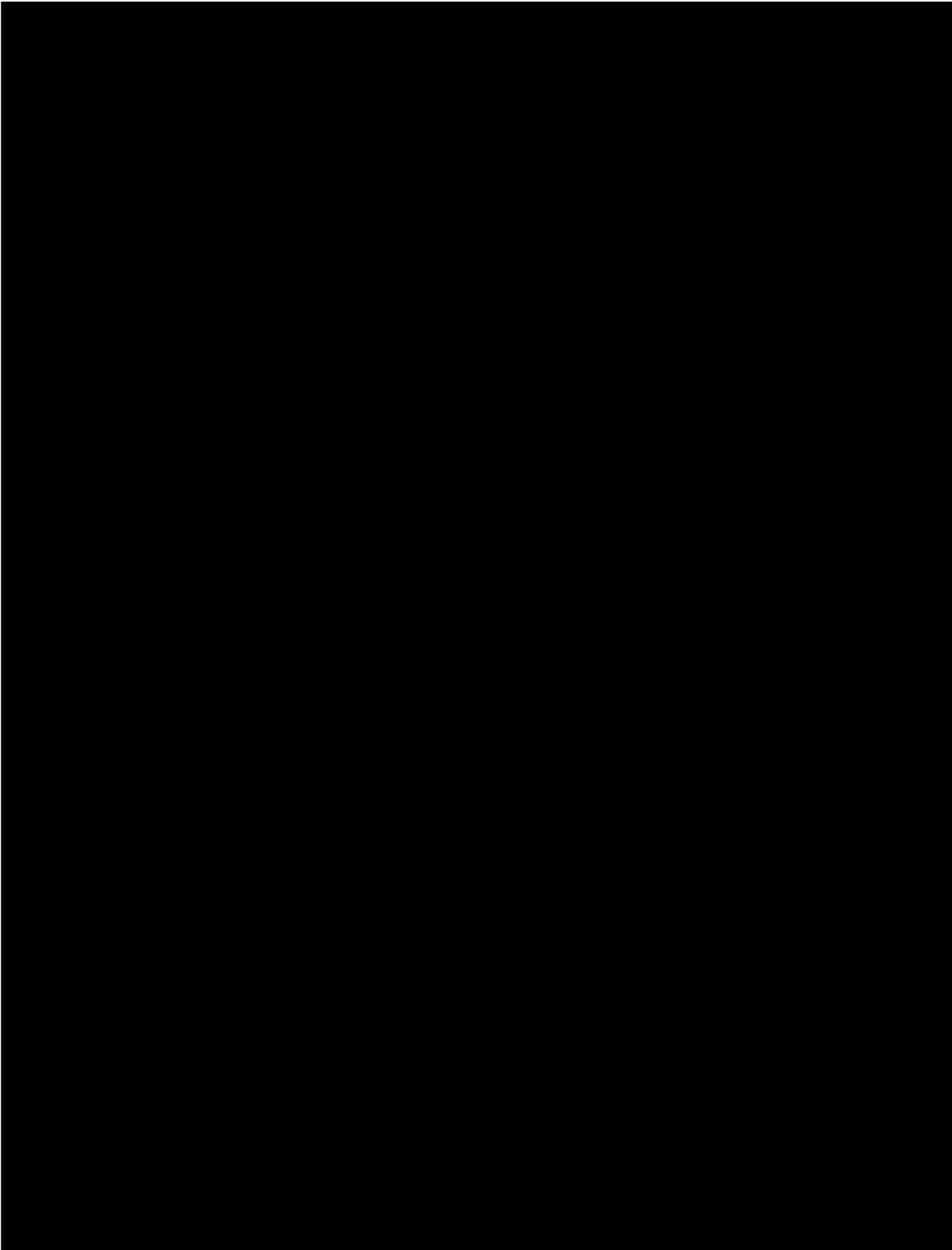












3.1.5 Welche Lehrmethodik führt zur nachhaltigen Implementierung von Überwachungsinstrumenten für Delir, Sedierung und Schmerz?

“How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the Intensive Care Unit - an experimental cohort study”

Radtke F.M., Heymann A., Franck M., Maechler F., Drews T., Luetz A., Nachtigall I., Wernecke K.D., Spies C.

Intensive Care Medicine 2012; DOI 10.1007/s00134-012-2658-1

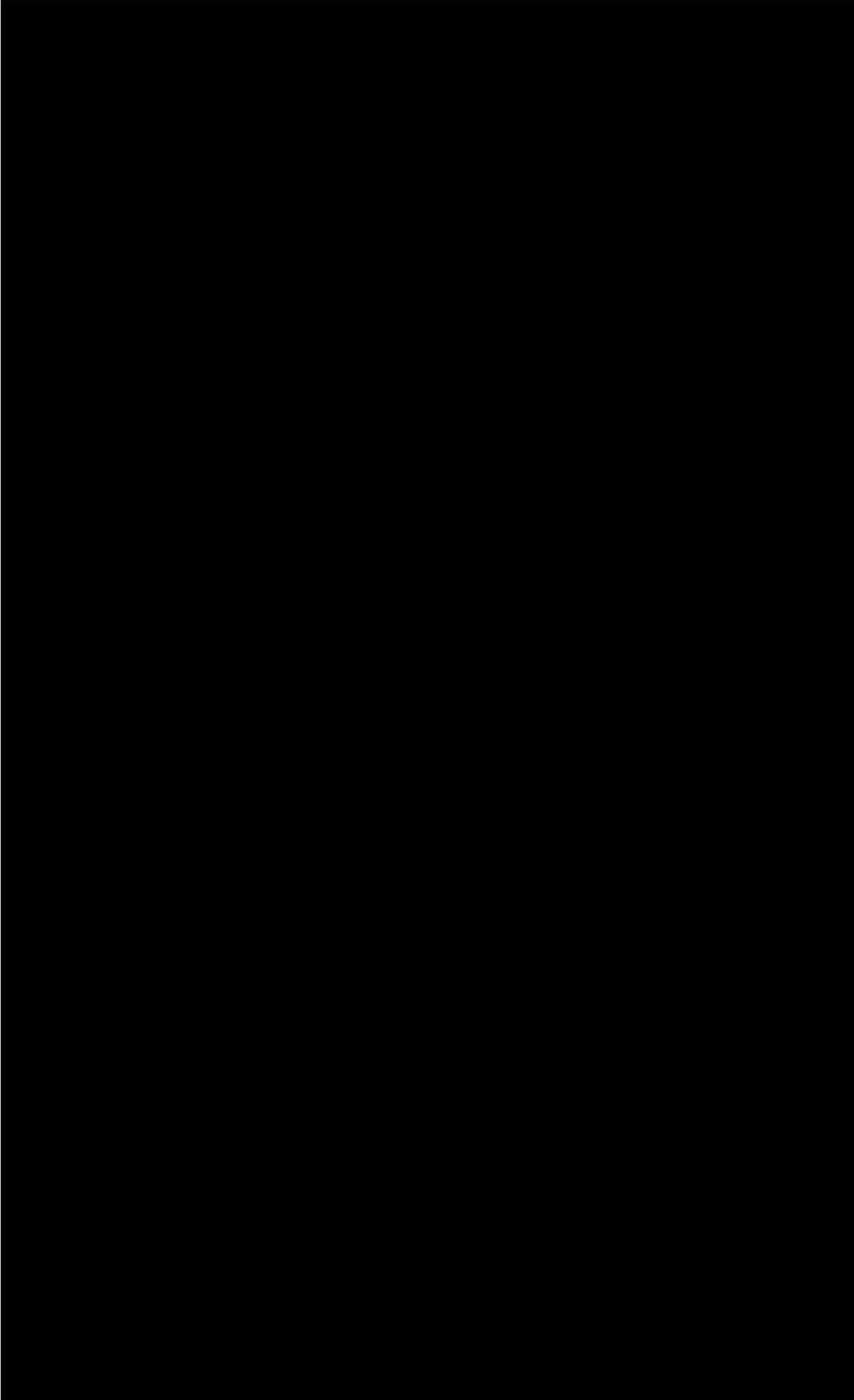
Die systematische Überwachung von Delir, Sedierungstiefe und Schmerzniveau im Intensivmedizinischen Bereich ist von essentieller Bedeutung für das Patienten-Outcome. Während die Verwendung von Monitoring-Instrumenten durch Leitlinien breite Unterstützung findet, werden diese Instrumente nur vereinzelt in die tägliche Routine von Intensivstationen integriert.

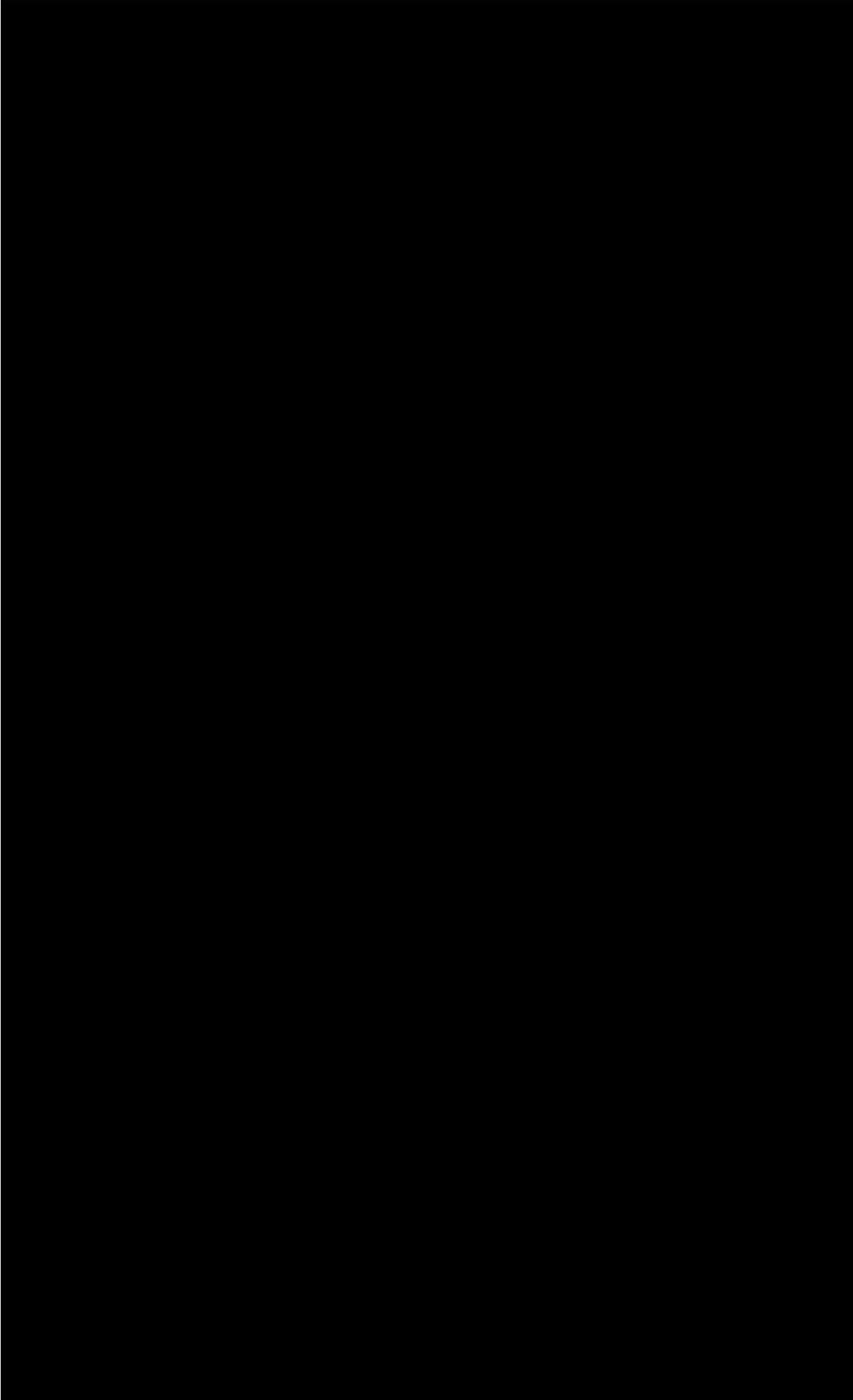
Diese experimentelle Kohortenstudie analysiert die Erhebungsfrequenz von Delir, Schmerz und Sedierungsmonitoring - auf drei chirurgischen Intensivstationen vor und nach der Durchführung zweierlei unterschiedlicher Trainingsmethodiken.

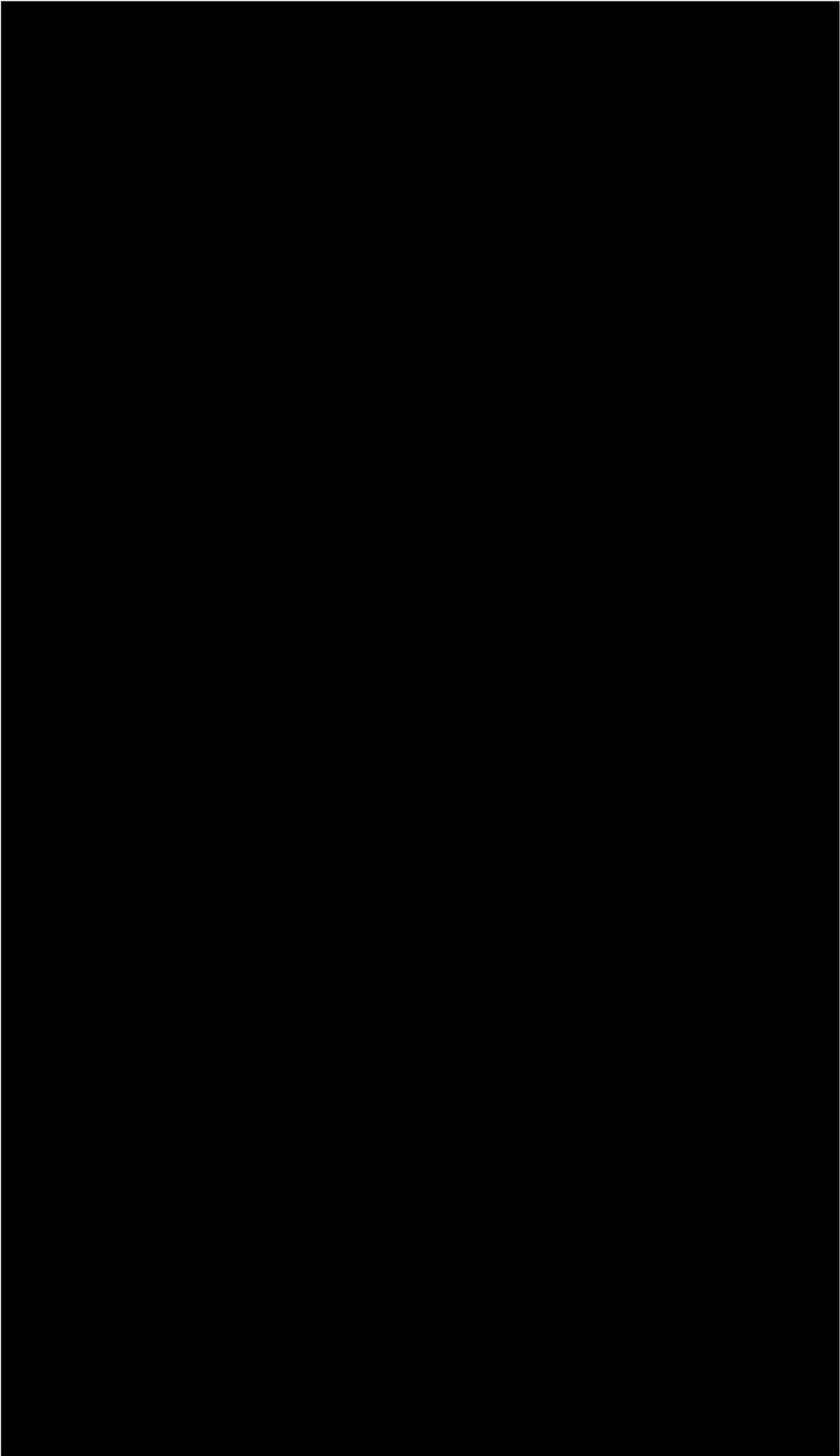
Verglichen wurden eine Standard-Methodik mit einer modifizierten erweiterten Methodik. Die modifizierte erweiterte Methodik beinhaltet u.a. die Unterstützung durch ein lokales Support-Team, welches zur unmittelbaren Klärung von Fragen praktischer und theoretischer Natur bereitsteht. Zusätzlich wurde der Einfluss von Patientenmonitoring auf die Krankenhaus-Liegedauer und Mortalität untersucht.

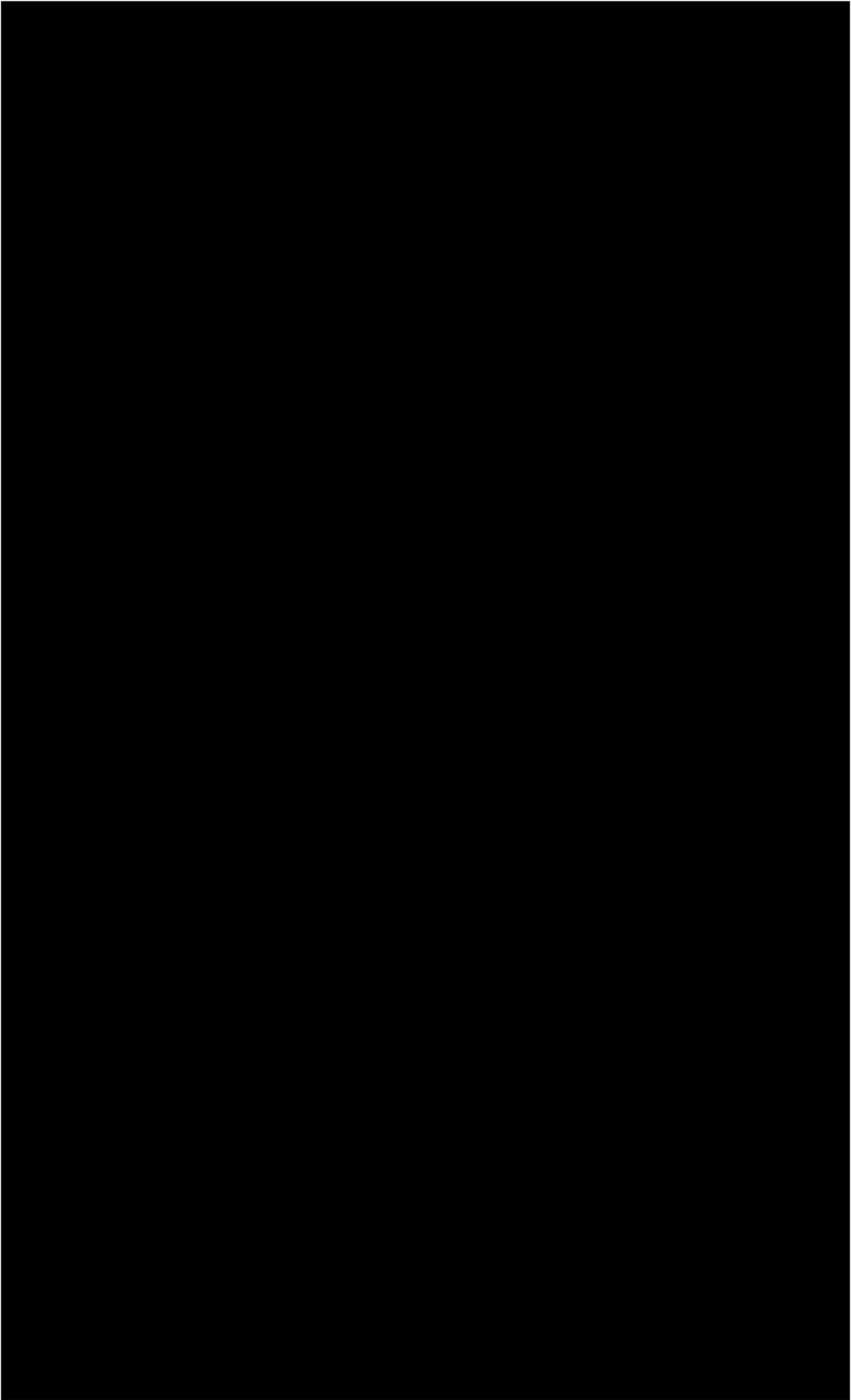
Es konnte gezeigt werden, dass Intensivstationen, die nach der modifizierten erweiterten Methodik geschult wurden, erhöhte Implementierungsraten aller Endpunkte pro Patient und Tag hatten. In einer einjährigen Follow-Up-Untersuchung bestätigten sich die signifikant erhöhten Implementierungsraten für die Dokumentation von Delir, Schmerz und Sedierungsmonitoring, wenn nach der modifizierten erweiterten Methodik geschult wurde. Zusätzlich zeigte sich, dass eine gesteigerte Dokumentation von Delir und Schmerzüberwachung, mit einer Abnahme der Sterblichkeit assoziiert war. Die modifizierte erweiterte Methodik der Implementierung von Delir, Sedierung und Schmerzmonitoring führte zu einem höheren mittel- und langfristigen

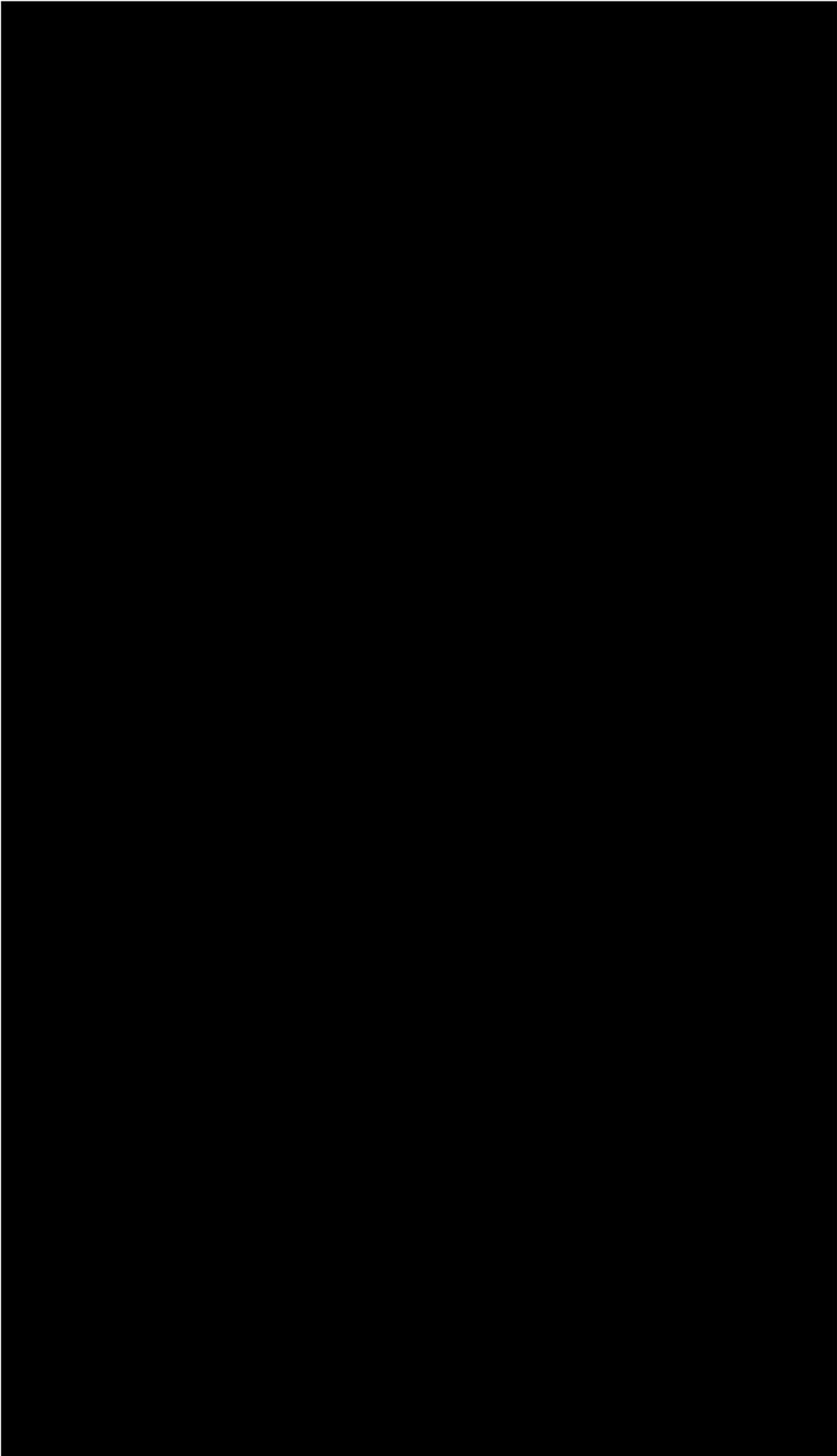
Implementierungserfolg und war zusätzlich mit einem verbesserten Patienten-Outcome assoziiert.

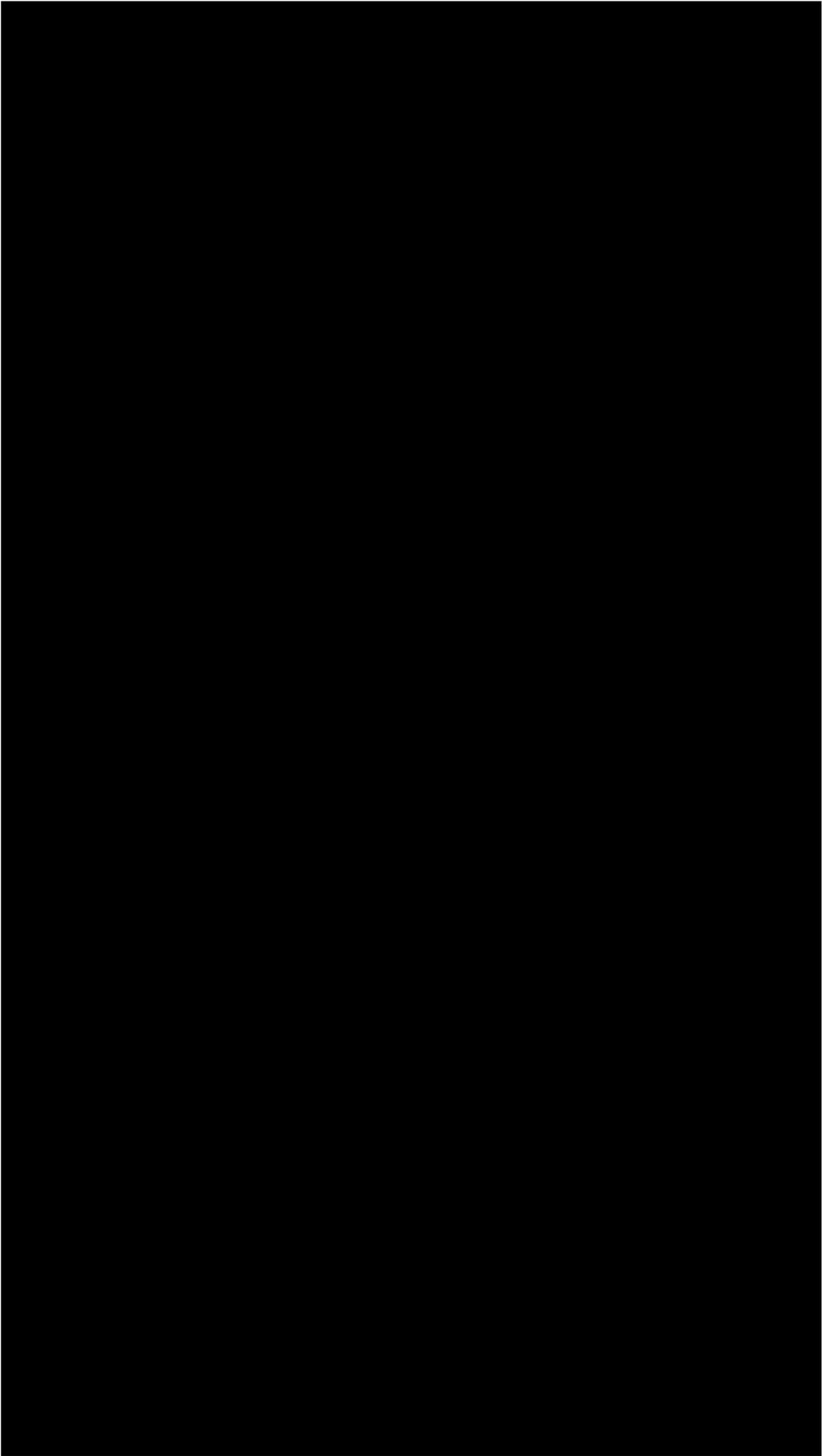


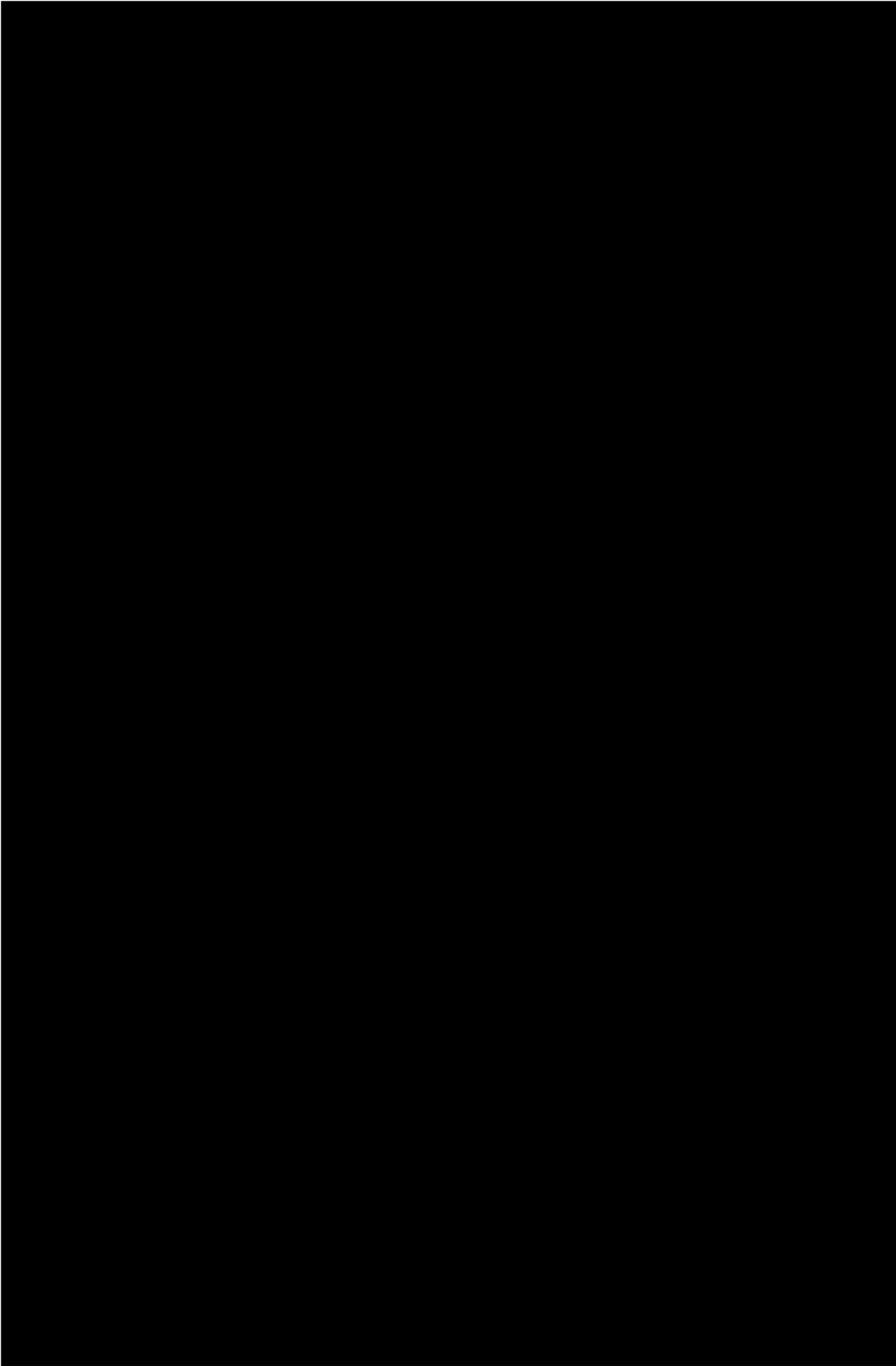


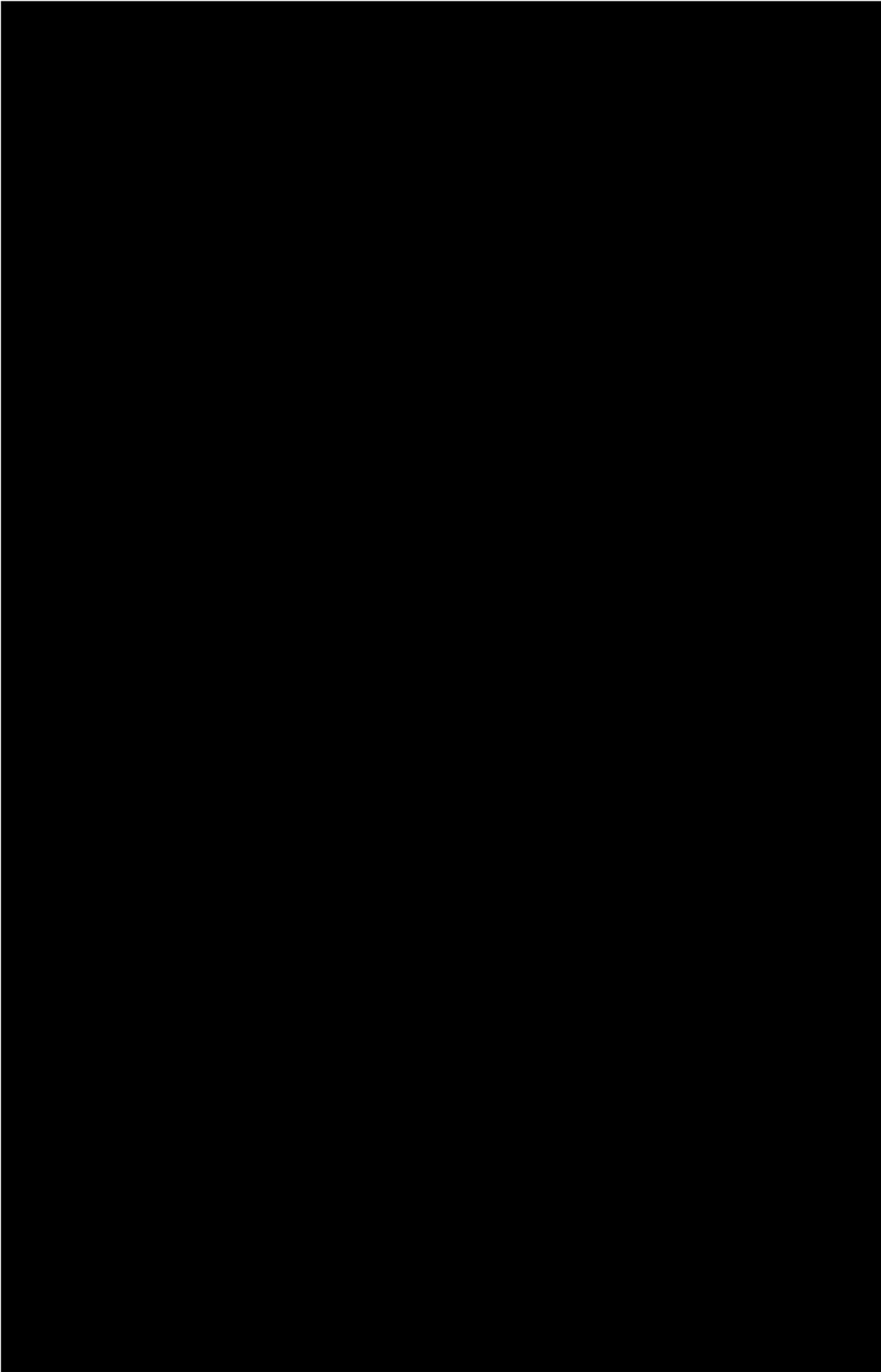


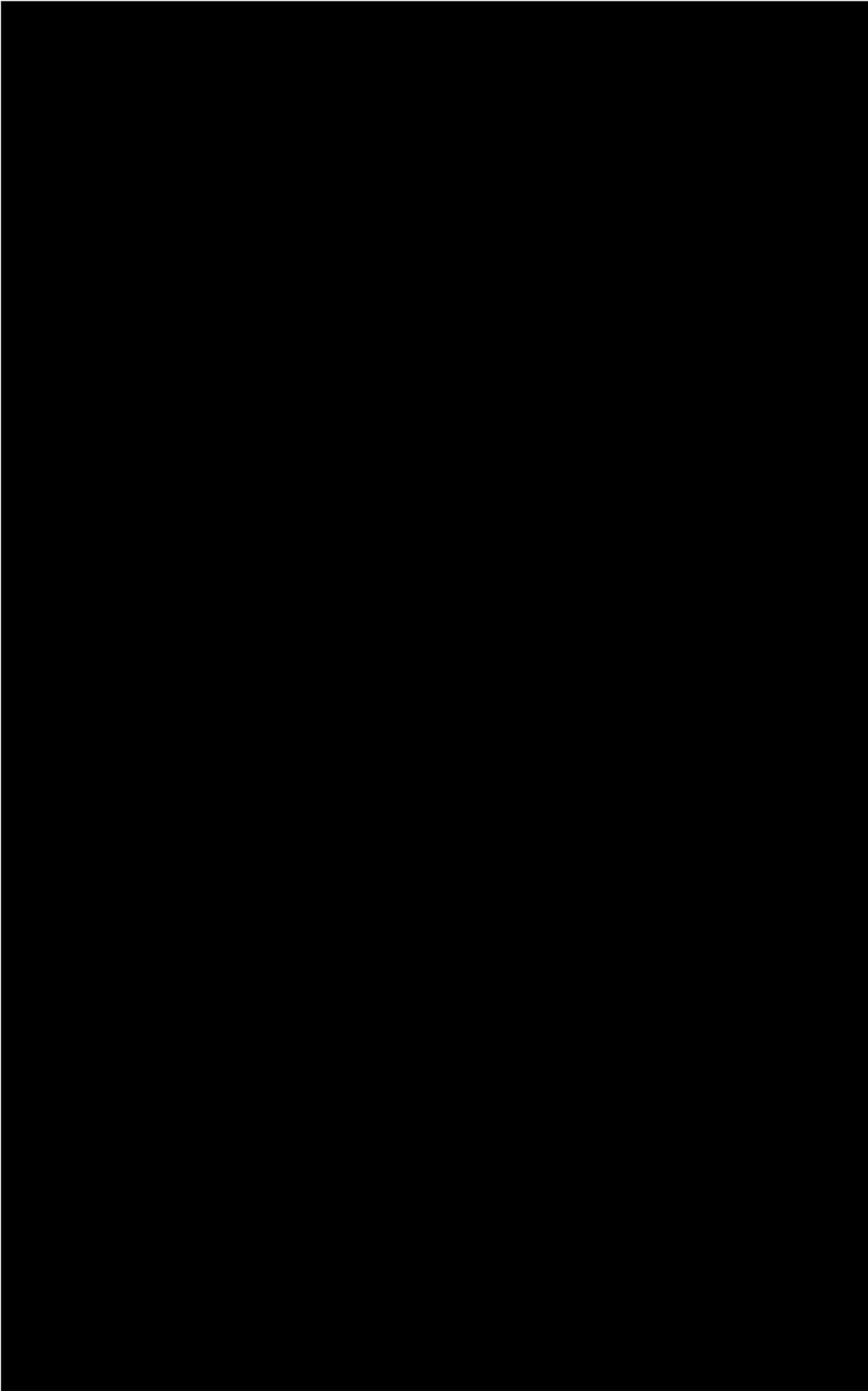


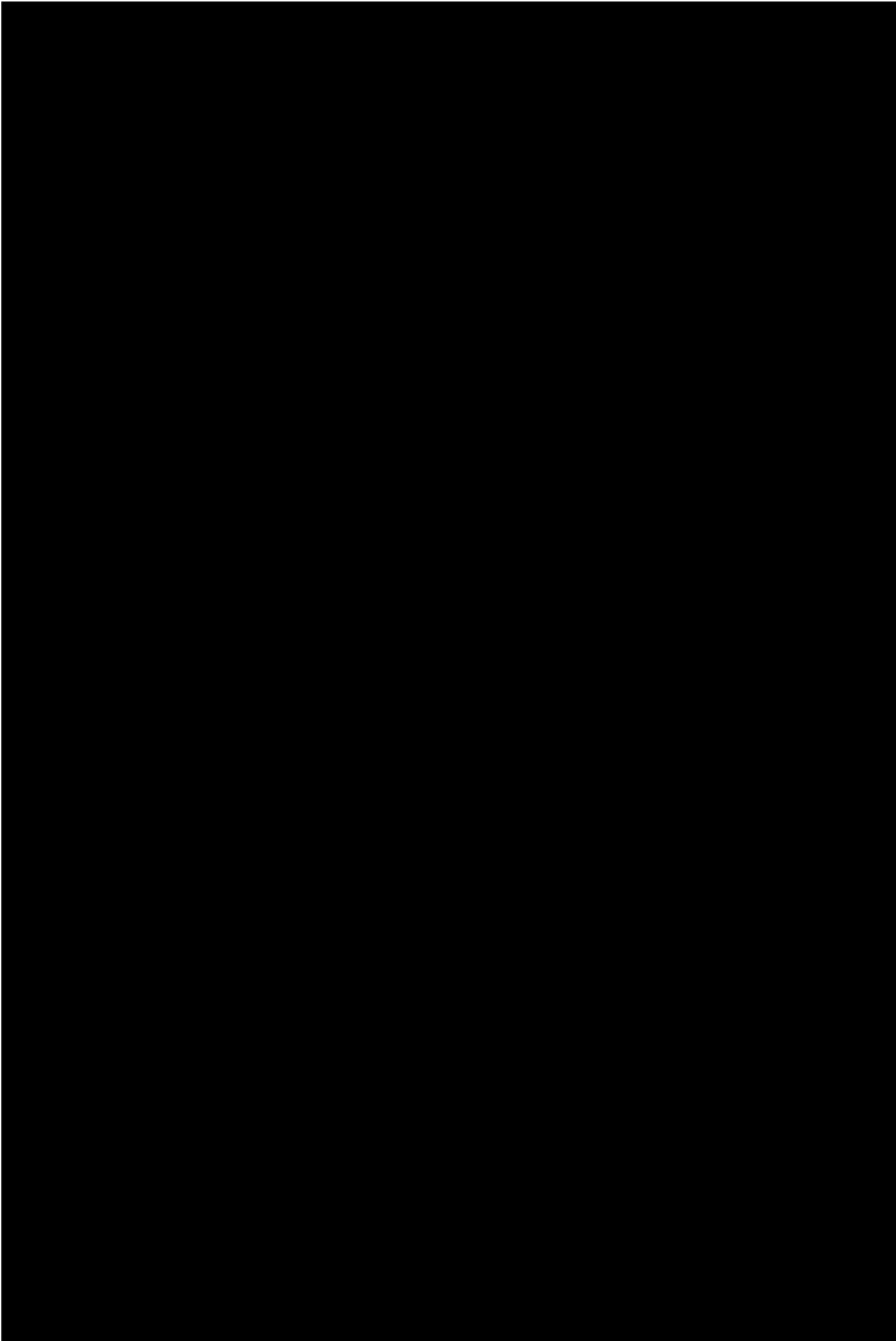


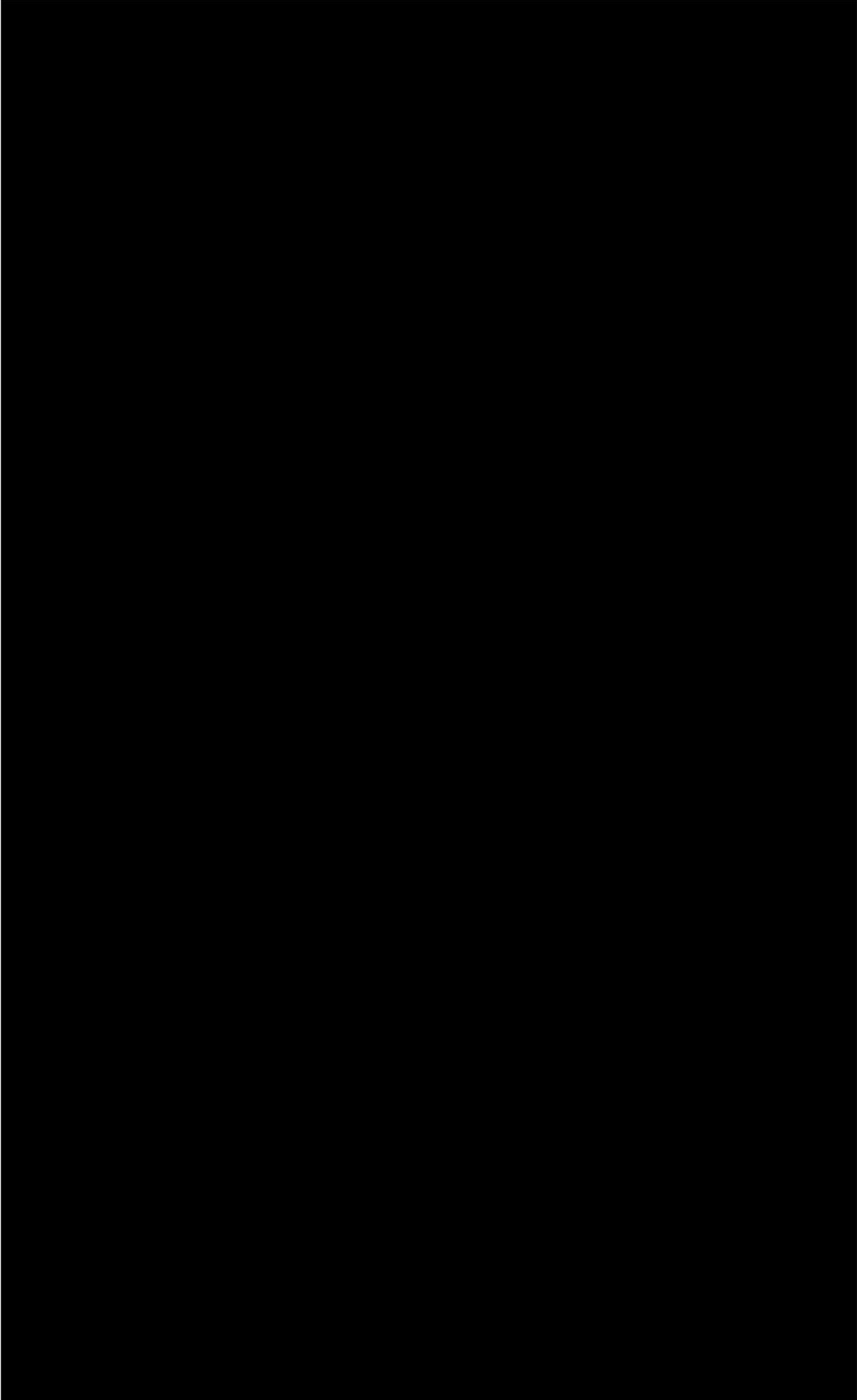












3.2 Risikofaktoren des postoperativen Delirs

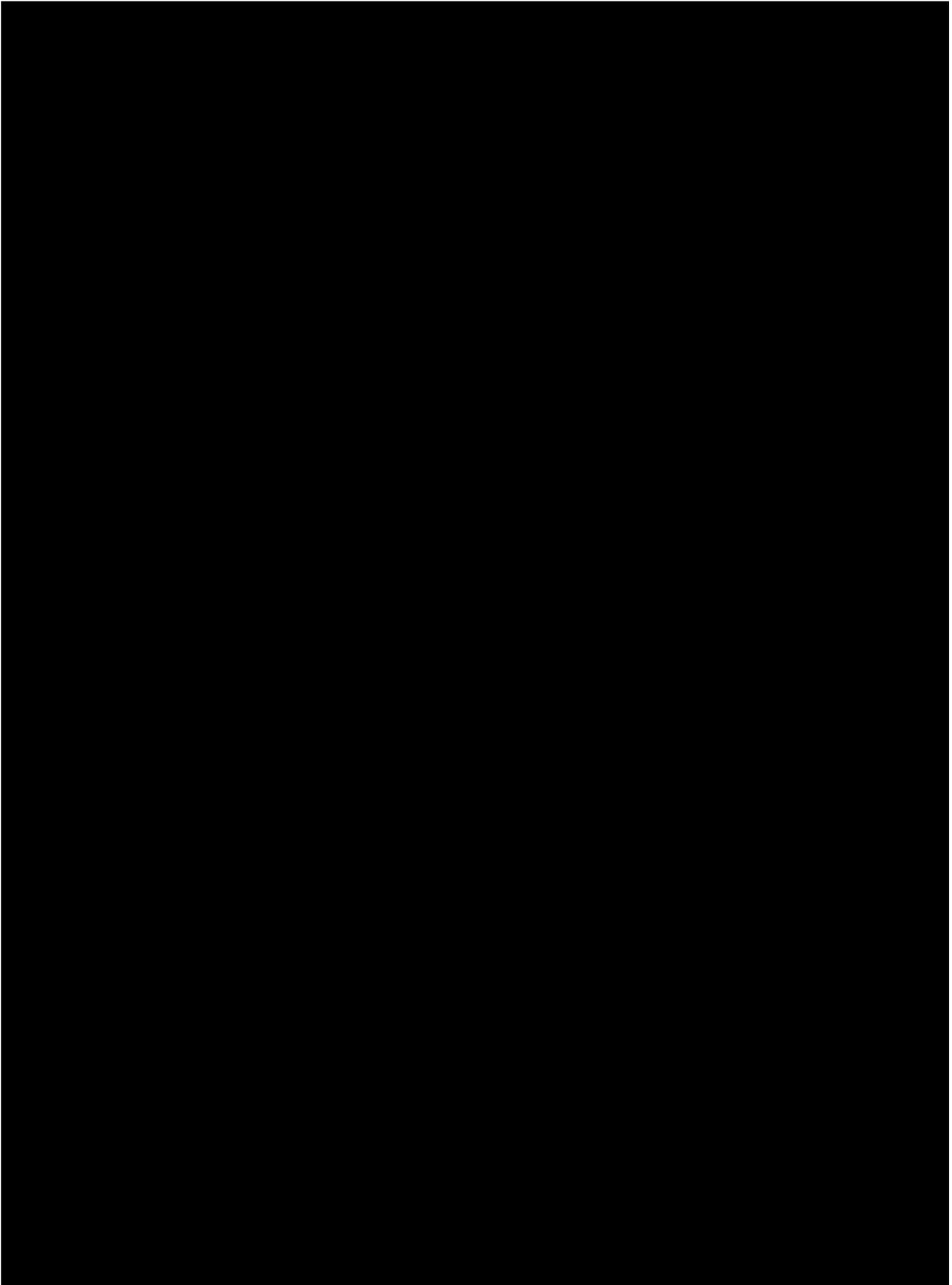
3.2.1 Welche potenziell modifizierbaren perioperativen Riskofaktoren für das postoperative Delirium gibt es?

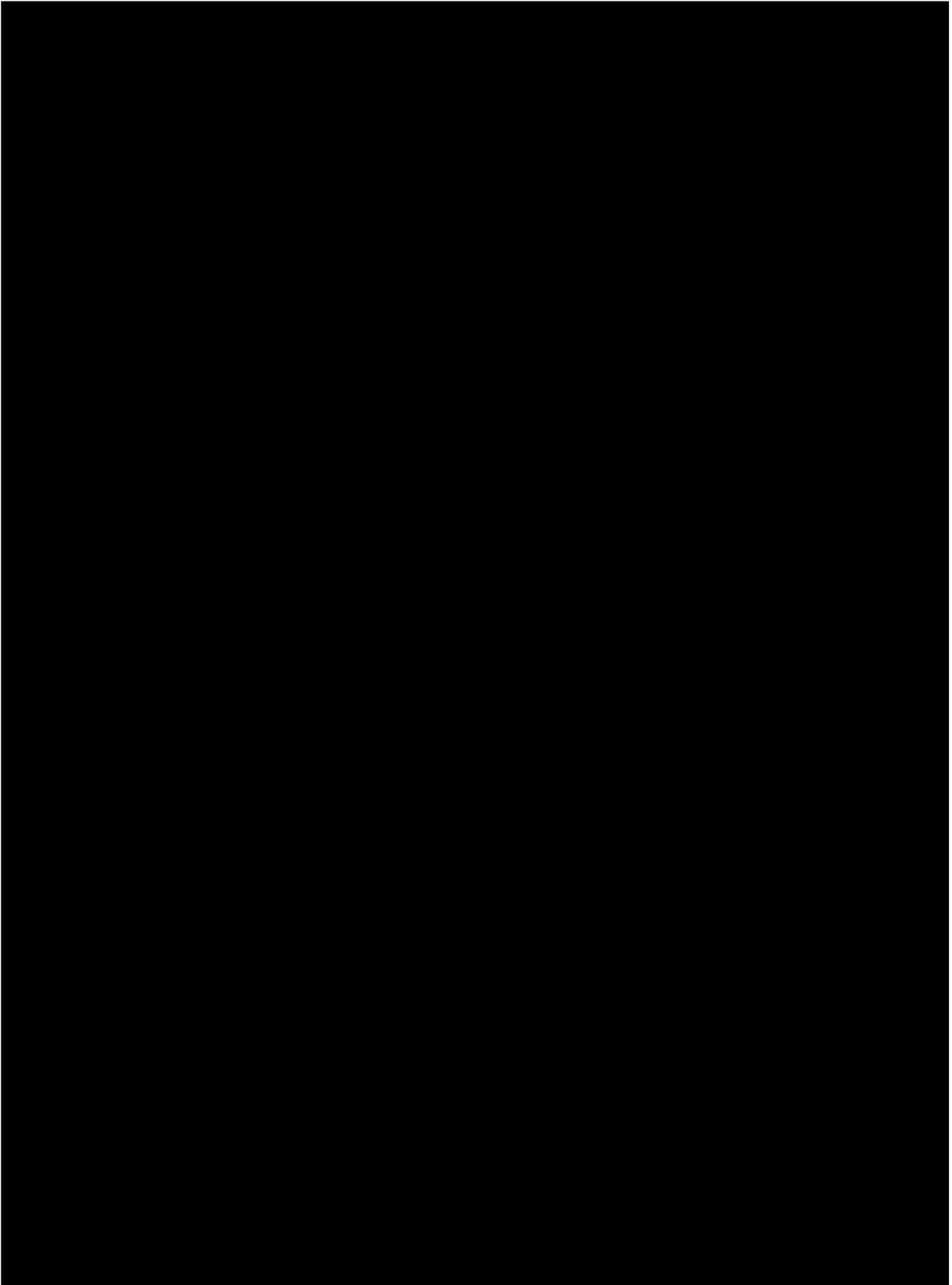
“Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium”

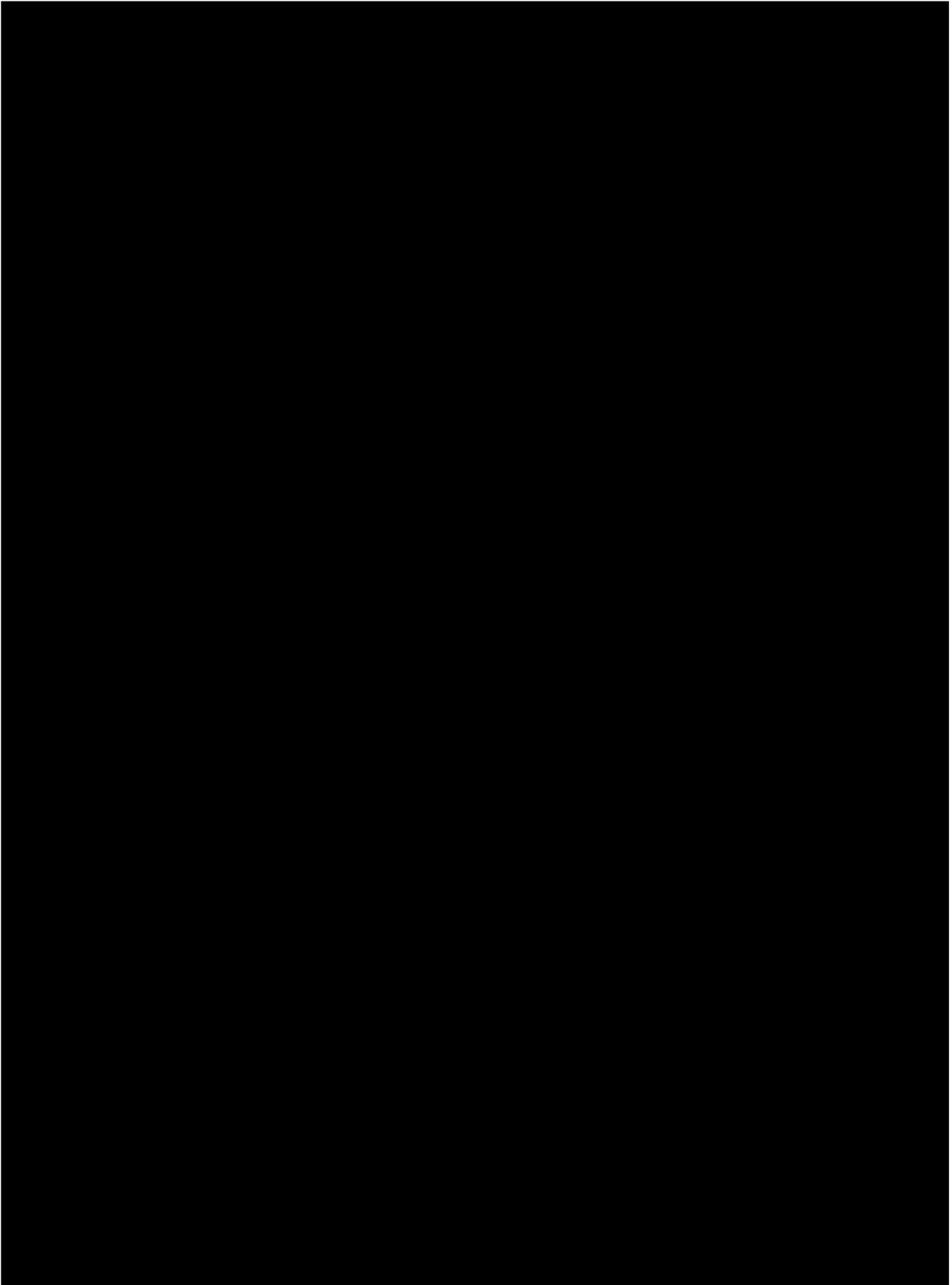
European Journal of Anaesthesiology 2009

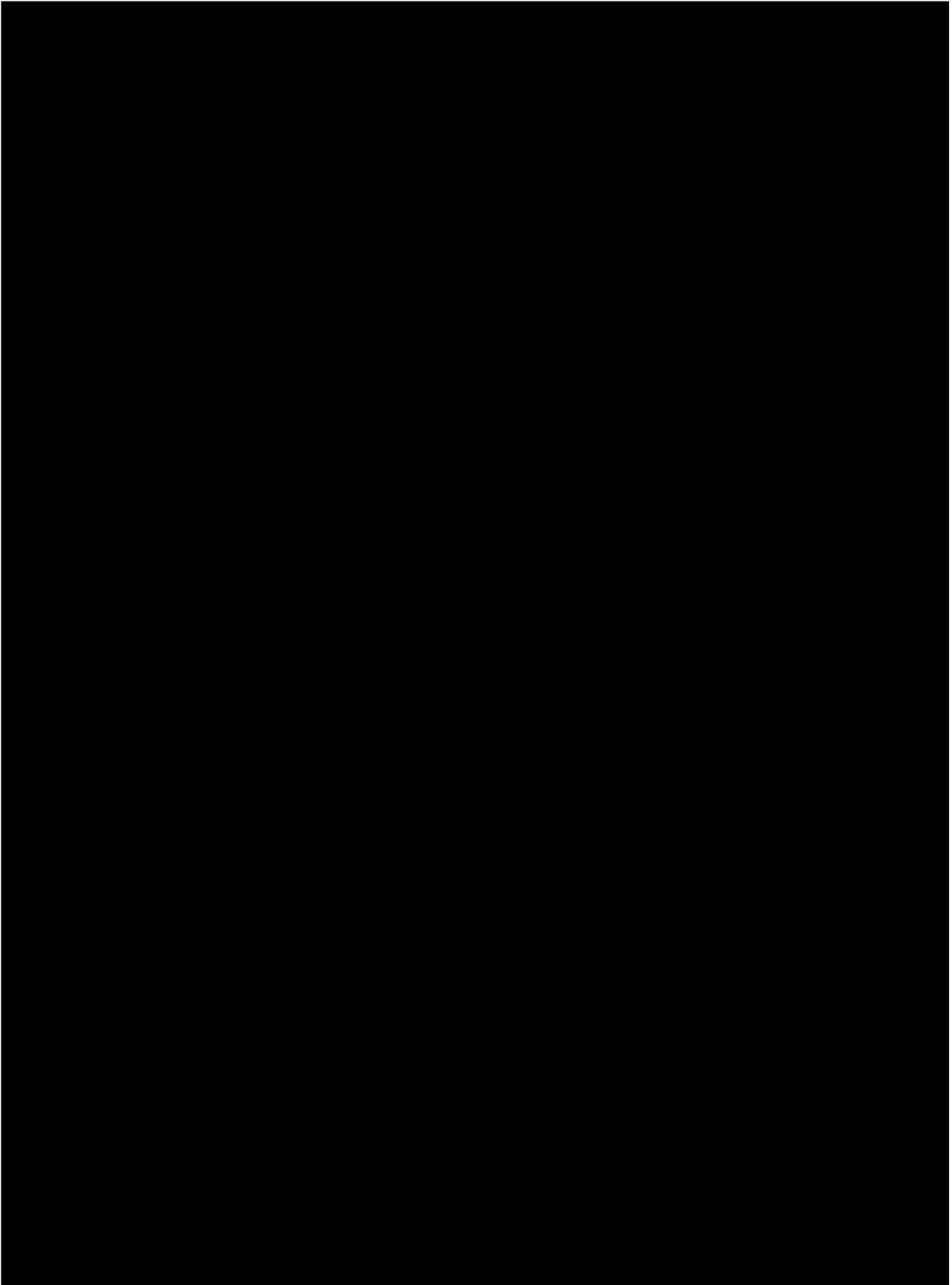
Die Mehrzahl der therapeutischen Optionen für das postoperative Delir sind nur symptomorientiert; deshalb bietet die Prävention den besten Ansatz der Delir-Therapie. Ziel dieser explorativen Kohorten Studie war es, die Einflussfaktoren des postoperativen Delirs zu untersuchen und dabei speziell modifizierbare Einflussfaktoren zu identifizieren, um die hohe Inzidenz des postoperativen Delirs potentiell reduzieren zu können. Dazu wurden 1002 Patienten, die in einem interdisziplinären Aufwachraum nach elektiven Eingriffen in Allgemeinanästhesie aufgenommen wurden, untersucht. Die Patienten wurden vor Verlegung aus dem Aufwachraum und am ersten postoperativen Tag auf Delir untersucht. Delir wurde nach dem Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) erfasst. Alle Risikofaktoren wurden einer multivariaten Analyse unterzogen.

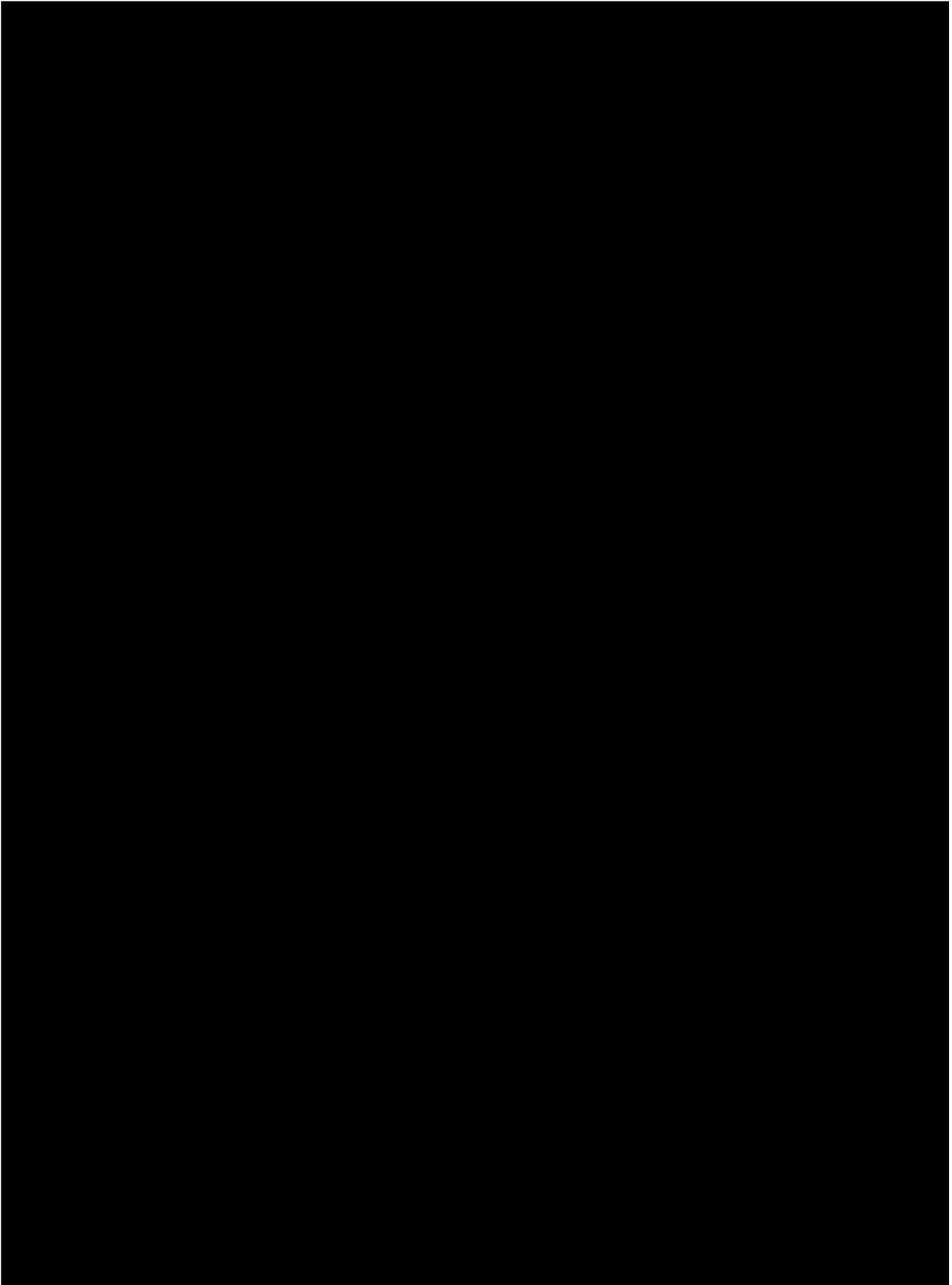
11% der Patienten zeigten im Aufwachraum Delir (AWR) und 4,2% am ersten postoperativen Tag. AWR Delir war ein signifikanter Prädiktor für das Delir im weiteren Verlauf (p kleiner 0,001). Neben dem Patientenalter und der Eingriffslokalisation zeigten sich die präoperative Flüssigkeits- Karez und die Wahl des intraoperativen Opioids als einzige prinzipiell modifizierbare unabhängige Prädiktoren für das postoperative Delir.

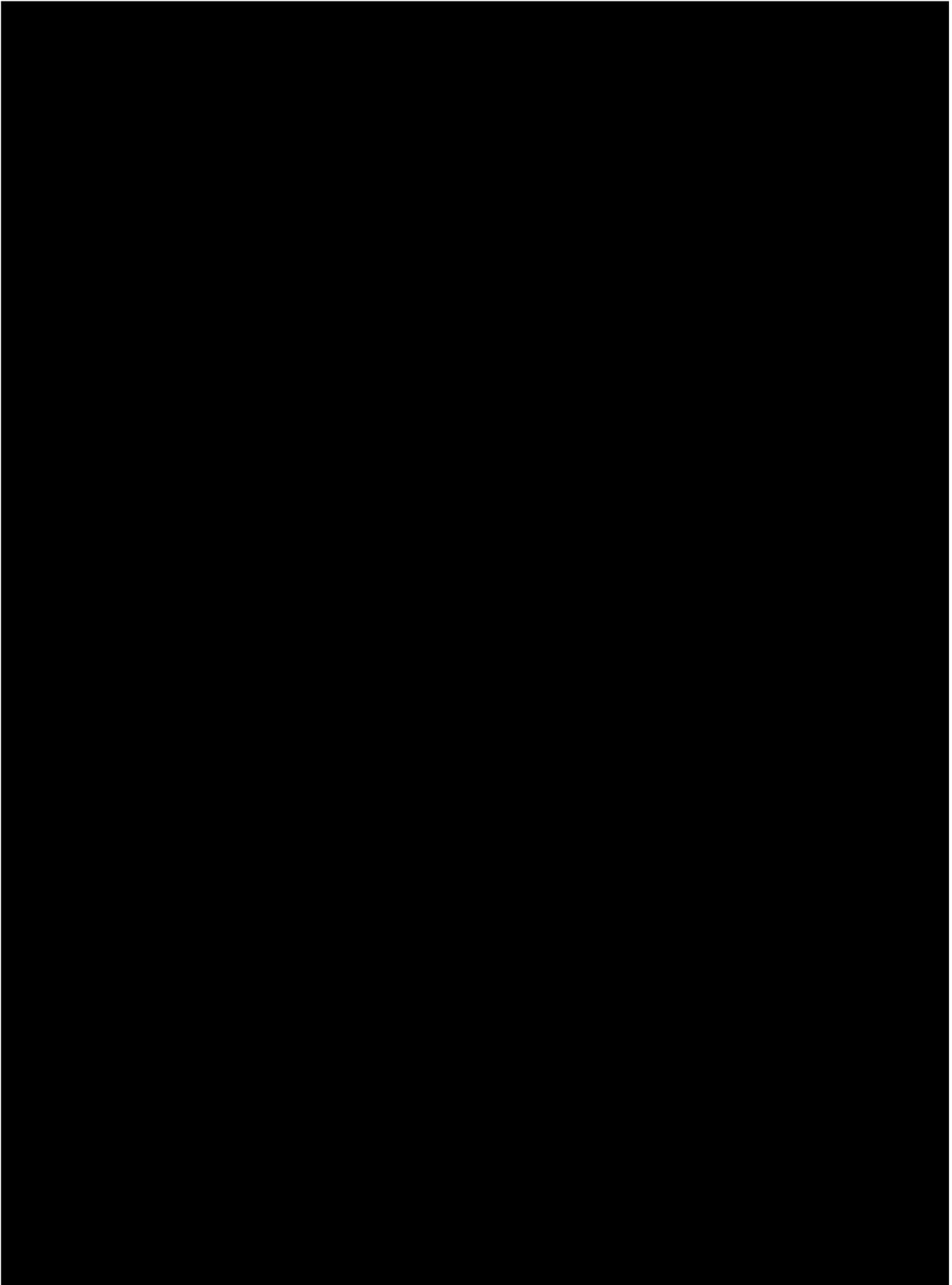












3.2.2 Hat die Wahl des intraoperativen Opioids Einfluss auf die postoperative Delir-Inzidenz?

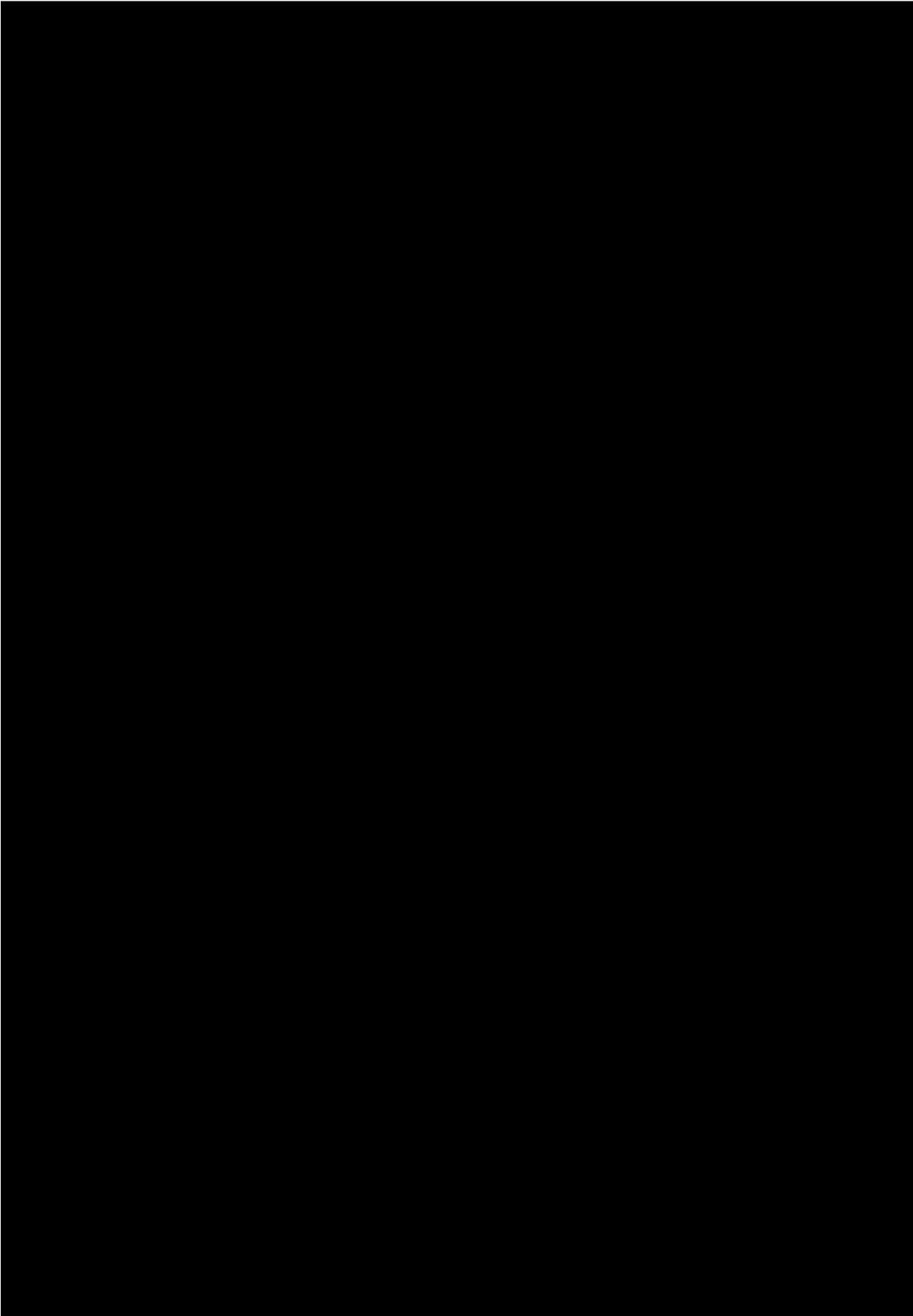
“Remifentanil reduces incidence of Post-operative delirium”

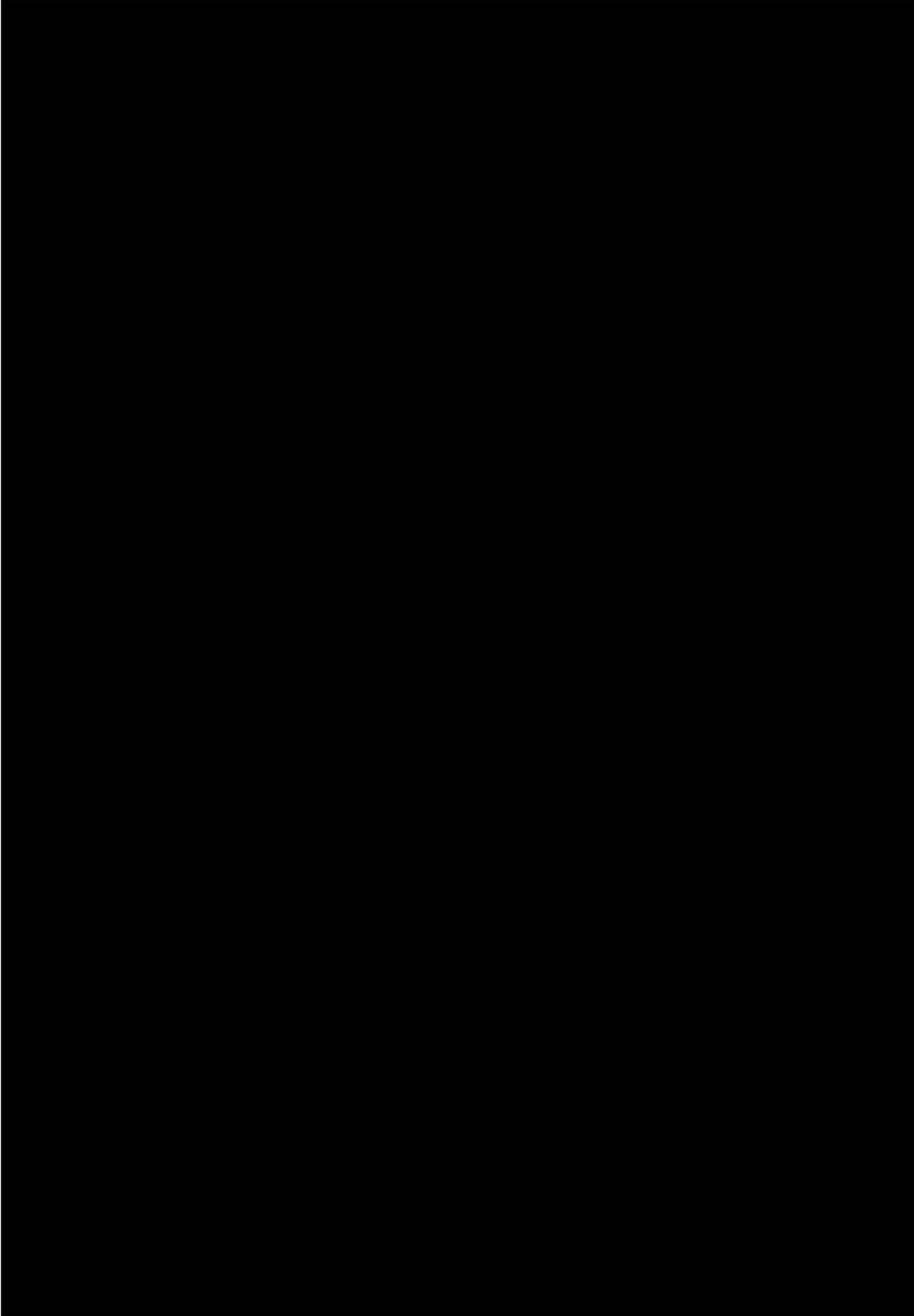
Radtke F.M., Franck M., Lorenz M., Luetz A., Heymann A., Wernecke K.D., Spies C.
The Journal of International Medical Research 2010; 38 (4) 1225 -32 PMID:
20925994

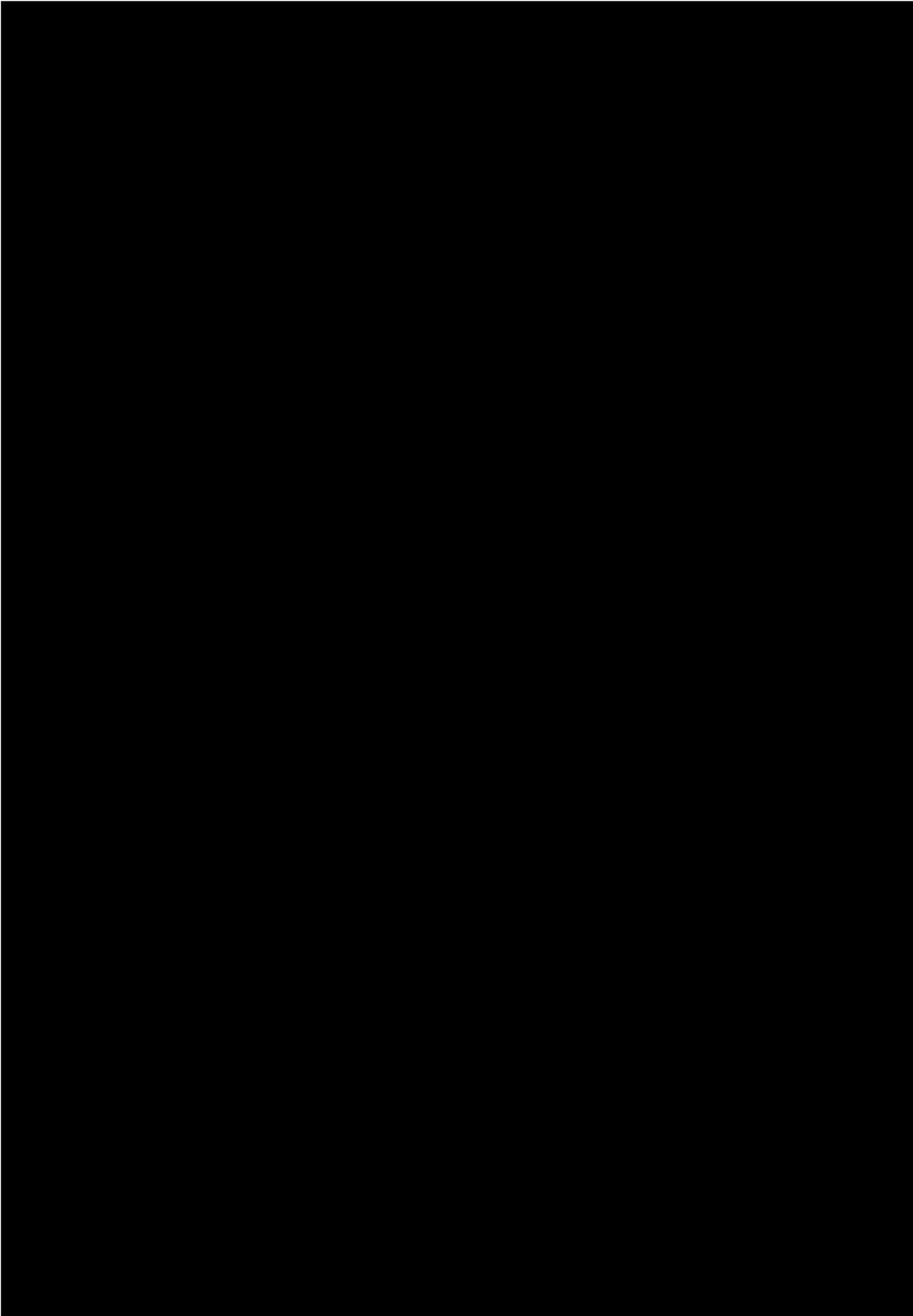
In verschiedenen Untersuchungen konnte ein Einfluss von Opioiden auf die Entwicklung eines postoperativen Delirs gezeigt werden. Das Ziel dieser Untersuchung war es, den Einfluss der intraoperativen Opioidwahl auf die Inzidenz des postoperativen Delirs innerhalb einer gematchten Patientenpopulation zu ermitteln.

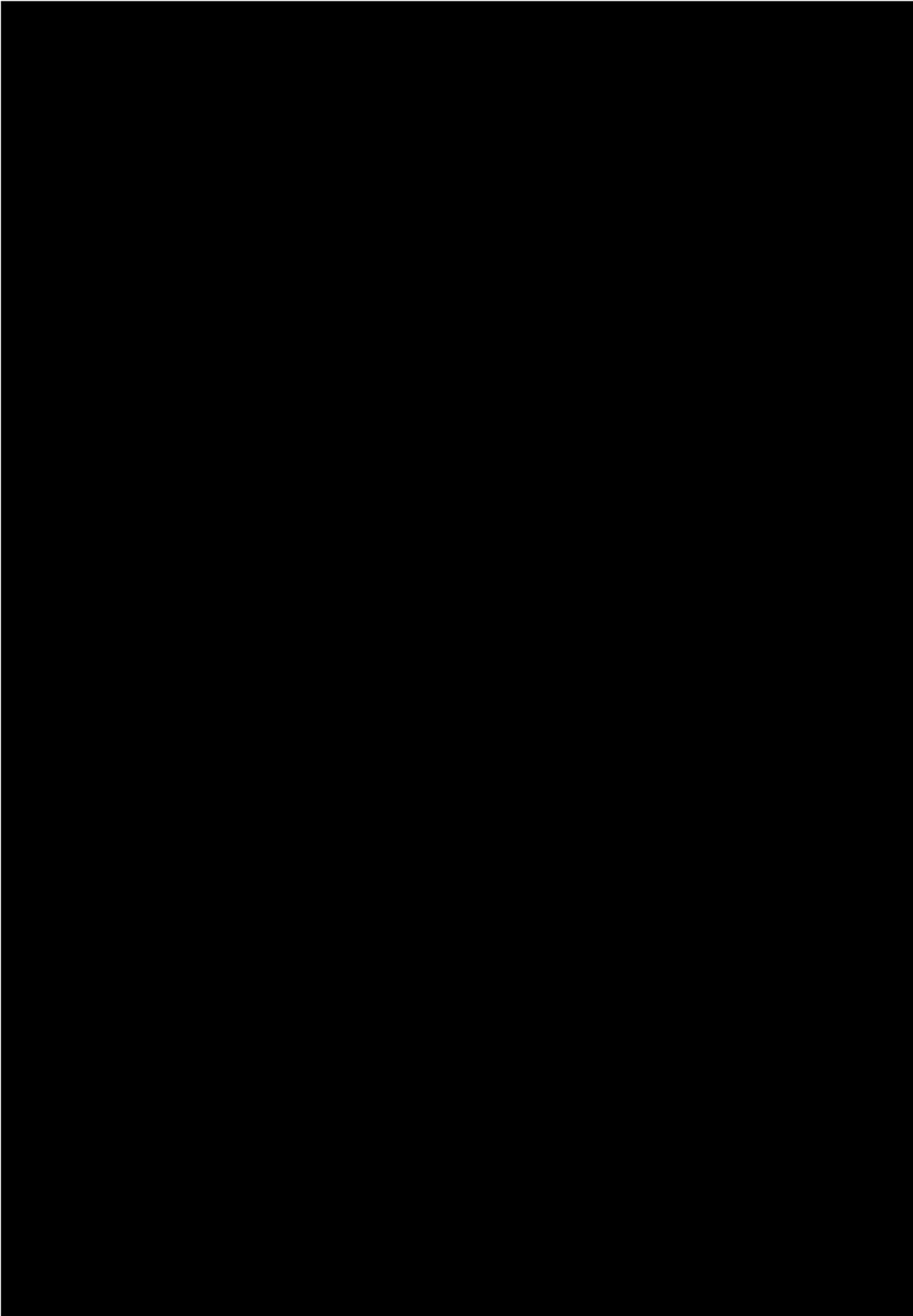
Es wurde eine explorative Analyse der Daten einer prospektiven Observationsstudie durchgeführt. Die Patienten gehörten entweder der Fentanyl- oder der Remifentanil-Gruppe an. Zur biasfreien Analyse wurde jeweils ein Patient der Fentanyl-Gruppe einem Patienten der Remifentanil-Gruppe mittels Matched-Pair-Generierung in Bezug auf die Variablen Geschlecht, Alter, ASA-Status, Operationsdauer und Anästhetikum zugeordnet.

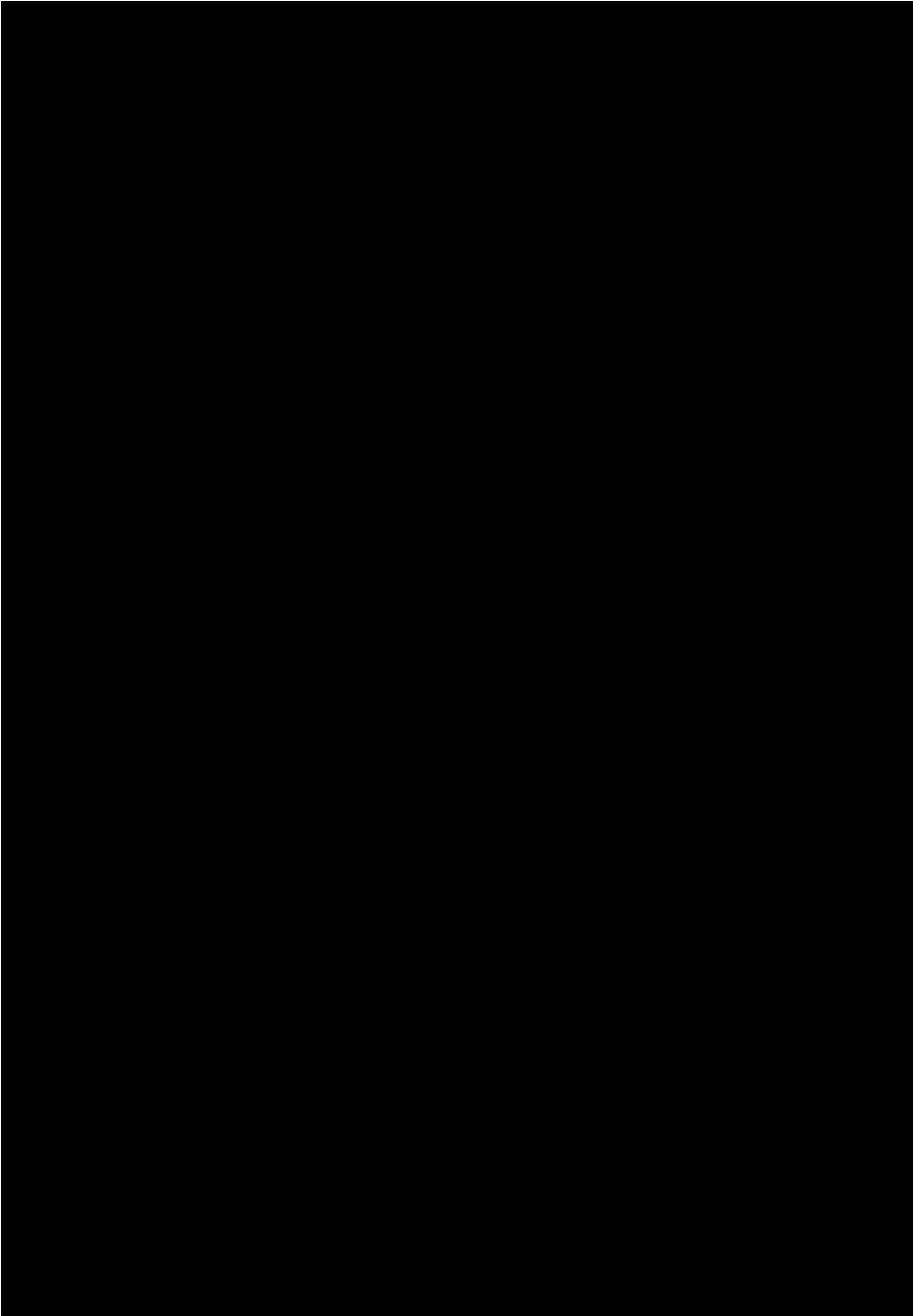
Die Inzidenz des Delirs unter allen 754 Patienten im Aufwachraum lag bei 9,9% und am ersten postoperativen Tag bei 3,8%. Patienten in der Fentanyl-Gruppe hatten signifikant häufiger ein Delir, sowohl im Aufwachraum (12,2% vs. 7,7%, $p=0,039$) als auch am ersten postoperativen Tag (5,8% vs. 1,9%, $p=0,005$). Dabei war sowohl das Delir im Aufwachraum als auch das Delir am ersten postoperativen Tag mit einer verlängerten postoperativen Verweildauer assoziiert ($p=0,033$ bzw. $p<0,001$). Auf die Verweildauer im Aufwachraum hatte das Delir keine signifikante Auswirkung. Die Wahl des intraoperativen Opioids beeinflusst die Inzidenz des postoperativen Delirs. Remifentanil ist mit einer geringeren Inzidenz des postoperativen Delirs in der frühen postoperativen Phase assoziiert. Insbesondere bei Patienten mit vielen prädisponierenden Risikofaktoren kann daher Remifentanil für die intraoperative Gabe empfohlen werden.

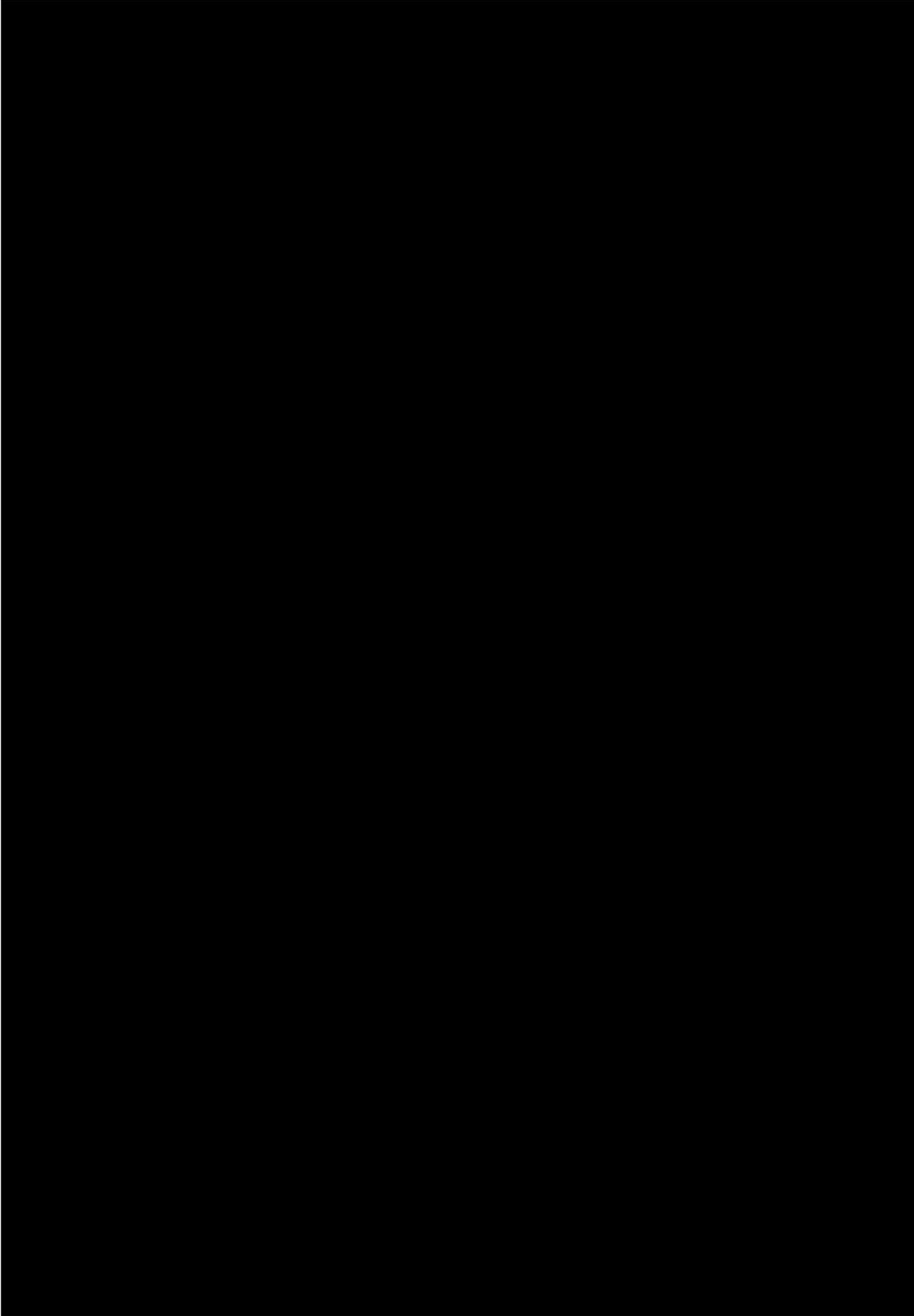


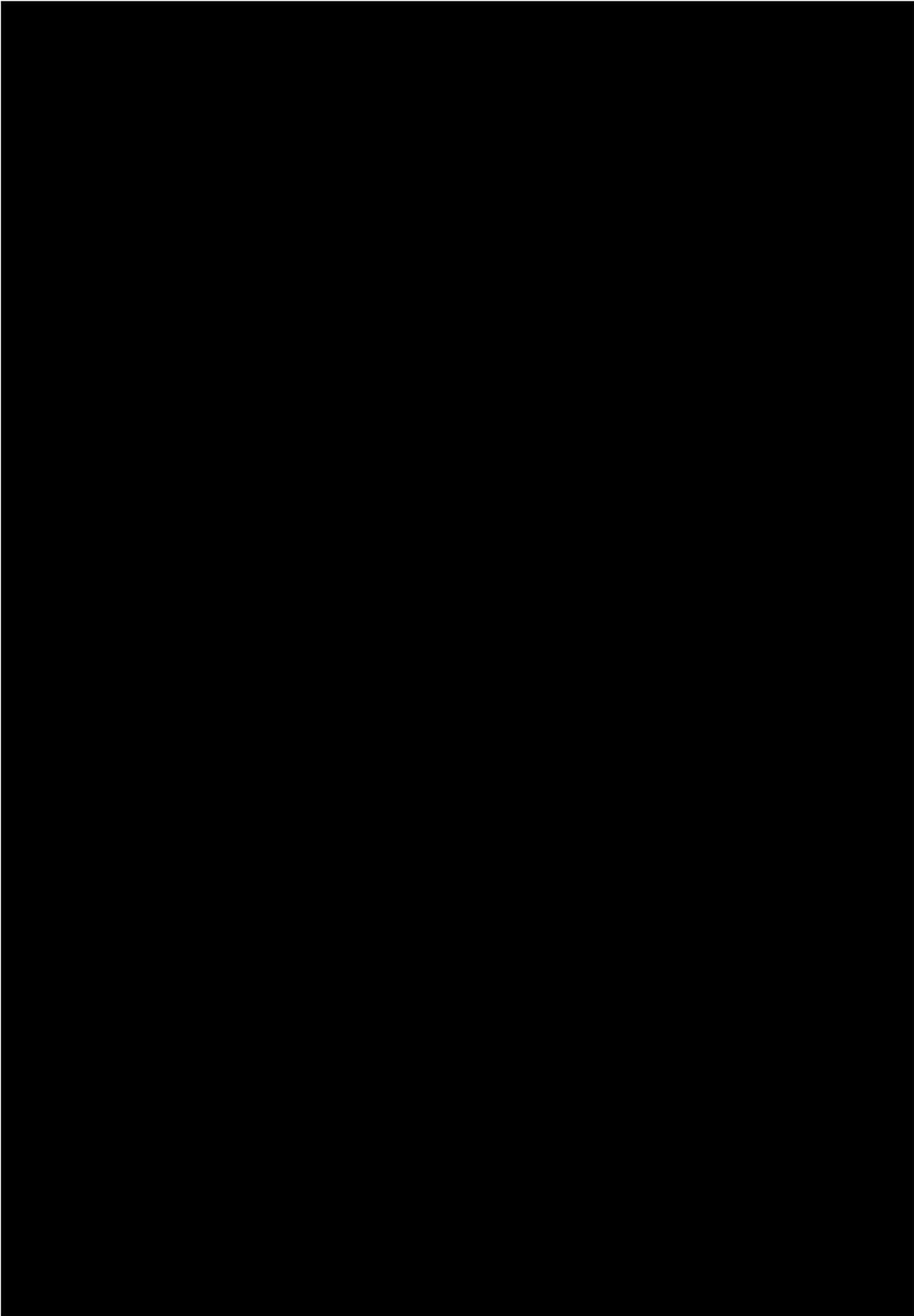












4 Diskussion

4.1 Das postoperative Delir

In der Senkung der perioperativen Morbidität und Mortalität hat das Fachgebiet der Anästhesiologie in den letzten Jahrzehnten maßgebliche Erfolge erzielt. Die Durchführung von komplexen Operationen wurde durch Fortschritte in diesem Bereich erst möglich. Einen wesentlichen Anteil an dieser Entwicklung hat der hohe Standard der perioperativen Überwachung der Patienten. Eine besonders wichtige Bedeutung kommt der Überprüfung der zerebralen Funktion zu. Dieser Aspekt wird in der klinischen Routine meist vernachlässigt.

Sowohl im Aufwachraum als auch auf der Intensivstation und peripheren Station stellt das postoperative Delir die häufigste psychiatrische Erkrankung dar. Unter einem Delir (von lat. delirium, von lira „Furche“, de-lira „aus der Furche sein“: „Irresein“, „Verwirrtheitszustand“) versteht man ein ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom. Nach Lipowski²⁰ ist ein Delir ein akutes, schweres, prinzipiell reversibles, organisch bedingtes Psychosyndrom mit Bewusstseinsstörung. Die akute psychische Störung, hat entweder eine organische Ursache, oder entsteht aufgrund von Drogenwirkung oder Drogenentzug. Die Hauptmerkmale eines Delirs sind gekennzeichnet durch eine akute Störung und fluktuierenden Verlauf des Bewusstseins, des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit. Weiter können Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus hinzukommen. Weitere Symptome sind Herabsetzung des abstrakten Denkvermögens, der Konzentration, ein eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis und Desorientierung. Weitere Symptome, wie motorische Unruhe und nestelnde Bewegungen sowie affektive Störungen wie Depression, Angst aber auch Euphorie oder Reizbarkeit und eine Agitation (krankhafte Unruhe) können auftreten.

Der Beginn dieser akuten Störung ist plötzlich, die Symptomatik schwankt jedoch im Tagesverlauf. Im klinischen Alltag wird das postoperative Delir häufig übersehen. So kann es fälschlicherweise als Demenz, Depression oder einfach als Teil des Klinikalltags bei älteren Patienten fehlinterpretiert werden.

4.2 Delirformen

Je nach Ausprägungsart der psychomotorischen Störung lässt sich das Delir in vier Kategorien einteilen ²¹:

- hyperaktive (Agitiertheitszuständen bis hin zur Aggressivität)
- hypoaktive (Verminderung der Aktivität bis hin zur Lethargie)
- gemischte Form (mit hyper- und hypoaktiven Phasen)
- Delir ohne psychomotorische Auffälligkeiten

Von den Subtypen des Delirs findet sich die gemischte Form, mit hyper- und hypoaktiven Phasen im Wechsel mit ca. 50% am häufigsten. Die rein hypoaktive Form des Delirs folgt an zweiter Stelle mit bis zu 30% der Fälle. Das in der klinischen Routine am häufigsten diagnostizierte hyperaktive Delir ist mit bis zu 20% eher seltener vertreten. Das Delir ohne psychomotorische Auffälligkeit hat eine Inzidenz von bis zu 14% ^{21;22}.

4.3 Messmethoden des postoperativen Delirs

Die Delir-Inzidenz im Krankenhaus wird häufig unterschätzt. Bisherige Studien konnten zeigen, dass in der klinischen Routine ein Delir in bis zu zwei Dritteln der Fälle nicht erkannt wird ²³⁻²⁵.

DSM-IV und ICD-10

Es stehen 2 Klassifikationssysteme zur „Delir“ Diagnose zur Verfügung, die sowohl in der klinischen Praxis als auch in der Forschung Anwendung finden:

- das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen (DSM) und
- die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD).

DSM-IV

Von der American Psychiatric Association (APA) wurde das DSM entwickelt, welches gegenwärtig in der textrevidierten 4. Version (DSM IV-TR) vorliegt. Sie definiert das Delir als eine „Bewusstseinsstörung, die mit einer Veränderung der kognitiven Funktionen einhergeht, welche nicht besser durch eine bereits bestehende oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden kann. Das Störungsbild entwickelt sich innerhalb eines kurzen Zeitraumes, gewöhnlich innerhalb weniger Stunden oder Tage und fluktuiert meist im Tagesverlauf. Es gibt Hinweise aus Anamnese, körperlichem Untersuchungsbefund oder technischen Untersuchungen, dass das Delir die direkte Folge der körperlichen Wirkung eines medizinischen Krankheitsfaktors, einer Substanzintoxikation oder eines Substanzentzuges, der Einnahme eines Medikaments, der Exposition gegenüber einem Toxin oder einer Kombination dieser Faktoren ist“.

Die 4 Hauptmerkmale des Delirs nach DSM-IV sind:

- Bewusstseinsstörung
- Veränderung der kognitiven Funktion
- Entwicklung des Störungsbildes innerhalb von Stunden oder Tagen
- Feststellung eines medizinischen Krankheitsfaktors

ICD-10

In der zehnten Auflage der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelten ICD werden die psychiatrischen Störungen klassifiziert. Während sich die Kernsymptome beider Klassifikationssysteme ähneln, müssen beim ICD-10 die Punkte:

- Störung von Bewusstsein und Aufmerksamkeit
- psychomotorische Störungen,
- Störungen des Schlaf-Wach-Zyklus und
- Emotionale Störung, affektive Störungen

in jedem Fall erfüllt werden. Bei DSM-IV müssen sie nicht zwingend vorliegen. Die ICD-10 Kriterien gelten daher als restriktiveres Verfahren in der Diagnosestellung eines

Delirs. Die Kriterien des DSM-IV gelten derzeit als Goldstandard in der Diagnose eines Delirs, stellen dabei aber eine eher unspezifische Zusammenfassung verschiedener Symptome eines vielschichtigen Syndroms dar. Allerdings handelt es sich hier um eine eher syndromale Beschreibung einer gemeinsamen Endstrecke verschiedenster ätiologischer Geschehen. Die drei Hauptdimensionen des Delirs, Bewusstsein, Kognition und Fluktuation der Symptome beschreiben ein sehr unspezifisches Syndrom. Die Kriterien des DSM-IV Katalogs haben sich aus dem DSM-III und DSM-III-R entwickelt und werden aktuell parallel zum Katalog der ICD-10 angewendet. Tatsächlich haben sich die DSM Kriterien im Laufe der Zeit über die DSM-III und DSM-III-R entwickelt und bilden derzeit ein zur ICD-10 paralleles Diagnoseschema. Es konnte dargestellt werden, dass sich die Sensitivitäten und Spezifitäten aller genannten Diagnosesysteme unterscheiden ²⁶. In einer Vergleichsstudie dieser Diagnoseschemata konnte gezeigt werden, dass sich die Sensitivitäten und Spezifitäten aller vier Systeme signifikant voneinander unterscheiden ²⁶. Dabei zeigte sich, dass die DSM-IV Kriterien gegenüber der ICD-10 sensitiver, aber unspezifischer sind – je nachdem, auf welchen Referenzstandard sich bezogen wird ^{26;27}. Den absoluten, in der Praxis oft jedoch nicht realisierbaren Goldstandard bildet auch heute noch der Expertenkonsens ²⁸⁻³⁰ der auch der Diagnose durch einen Psychiater überlegen zu sein scheint ^{27;29;30}.

Delir-Bestimmung

Die Bestimmung des Delirs nach DSM-IV und ICD-10 Klassifikation in der täglichen Routine, ist jedoch zeitlich und inhaltlich sehr aufwändig und deshalb für den Routineeinsatz im frühen postoperativen Setting im Aufwachraum, auf Intensivstation oder auf chirurgischer Station wenig geeignet.

Validierte, zur kontinuierlichen Erfassung eines Delir geeignete Messinstrumente mit hoher Sensitivität und Spezifität bieten hingegen eine praktikable Alternative. Diese Option bietet den Vorteil der raschen Erhebbarkeit bei deutlich geringerem Schulungsaufwand des Ärzte- und Pflegepersonals für eine erfolgreiche Durchführung in der klinischen Routine. Insbesondere, um die schwer zu erkennende hypoaktive Form und den fluktuierenden Verlauf des Delir detektieren zu können, ist ein strukturiertes Vorgehen notwendig. Eine der elementaren Voraussetzungen für die Implementierung eines pflegebasierten Screenings ist neben der schnellen Durchführbarkeit auch die mühelose Integrierung in die klinische Routine. Das Pflegepersonal übernimmt den wesentlichen Anteil der Patientenbetreuung im klinischen Alltag. Durch die höhere

Kontaktfrequenz sowie die häufigere Interaktion der Pflegekräfte mit den Patienten im klinischen Alltag scheinen besonders Pflegekräfte geeignet, einen einfachen Screening-Test durchzuführen. Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) ist aufgrund ihrer nachgewiesenen hohen Sensitivität und ihrer sowohl einfachen als auch schnellen Durchführbarkeit (im Mittel eine Minute) besonders geeignet. Weiterhin sollte das Screening nach einem klar definierten Algorithmus bei allen Patienten erfolgen. Bei einem selektiven Screening werden oftmals insbesondere Patienten mit hypoaktivem Delir nicht detektiert. Die Diagnose wird oft zusätzlich erschwert durch die verschiedenen Erscheinungsformen und den fluktuierenden Verlaufe des Delirs. Insbesondere im Hinblick auf Letzteres ist eine einzige Messung pro Tag meist nicht ausreichend, um ein Delir sicher auszuschließen zu können.

Voraussetzung für eine systematische Detektion des Delirs ist die Bereitstellung und der Gebrauch validierter Messinstrumente in der klinischen Routine.

Nu-DESC,

Die Nu-DESC stellt eine Weiterentwicklung der CRS (Confusion Rating Scale) dar. Die CRS entstand mit der Absicht, ein in die klinisch-pflegerische Routine gut integrierbares Screening-Instrument zur Delir-Detektion zu entwickeln. Die Formulierungen der für das Delir spezifischen Symptome fanden dabei insbesondere auf Grundlage der pflegerischen Wahrnehmung statt^{31;32}. Durch die unmittelbare Beteiligung des Pflegepersonals am Entwicklungsprozess sollte ein möglichst hohes Maß an Verständlichkeit und Vertrautheit im Umgang mit dem Instrument erreicht werden. Die Nu-DESC ist ein aus 5 Items bestehendes Pflegebasiertes Screening-Tool. Sie wurde hierzu um das fünfte Abfragekriterium erweitert mit dem Ziel, das häufig übersehene hypoaktive Delir zu erkennen. Das Pflegepersonal übernimmt einen wesentlichen Anteil in der Patientenbetreuung im klinischen Alltag. Aus diesem Grunde könnten pflegebasierte Screening-Tools einen erfolgsversprechenden Ansatz bilden. Mit der Nursing Delirium Screening-Scale (Nu-DESC) entwickelten Gaudreau et al. Ein pflegebasiertes, DSM-IV-adaptiertes Instrument zur Delirdiagnostik. In einer Validierungsstudie an 146 Patienten konnte eine hohe Validität (Sensitivität 86 %, Spezifität 87 %) demonstriert werden. Im Vergleich zum Goldstandard (DSM-IV-Kriterien) zeigte die Nu-DESC bei onkologischen Patienten eine gute Validität³³. Zudem konnte gezeigt werden, dass durch Einsatz dieses validen Messinstrumentes nicht nur

signifikant mehr Delirien erkannt werden, sondern hierdurch die Detektion zu einem früheren Zeitpunkt möglich ist ³⁴. Dabei betrug die mittlere Durchführungszeit nicht länger als 1 Minute pro Patient.

ICDSC

Die ICDSC ist Aufgrund der einfachen und schnellen Durchführbarkeit - auch bei beatmeten Patienten - besonders für das Delir-Screening im klinischen Alltag der Intensivstation geeignet. Da alle Items nach einer intensiven Schulung von Pflegekräften untersucht werden können, lässt die ICDSC sich gut in die tägliche klinisch-pflegerische Routine integrieren. Die hohe Sensitivität gepaart mit der eher geringen Spezifität unterstreicht dabei die Bedeutung als Screening-Tool, das eine fachärztliche Diagnosestellung nicht in allen Fällen vollständig ersetzen kann. Ein Vorteil gegenüber anderen pflegebasierten Delirium-Screening-Tools ist die Fähigkeit, auch ein subsyndromales Delir zu erkennen. Ein solcher Score kann insbesondere dann von Vorteil sein, wenn die Patienten in dem jeweiligen „Setting“ nur kurze Zeit gesehen werden – denn er detektiert auch die Patienten, die ein erhöhtes Risiko haben, von anderen Messinstrumenten aber womöglich übersehen werden. Eine solche Skalierung von Symptomen ist z.B. mit dem CAM nicht möglich. Selbst wenn nicht alle Kriterien für ein Delirium nach DSM-IV erfüllt sind, weisen Patienten mit Störungen der Kognition, die als subsyndromales Delir bezeichnet werden auch ein schlechteres Outcome auf, als Patienten ohne Kognitionsstörungen ³⁵. Das Delir ist nicht nur ein binäres Phänomen (vorhanden/nicht vorhanden), sondern besitzt verschiedene Ausprägungsgrade, die möglicherweise besser in einer Skala dargestellt werden können, ähnlich einer NRS -Schmerzskala.

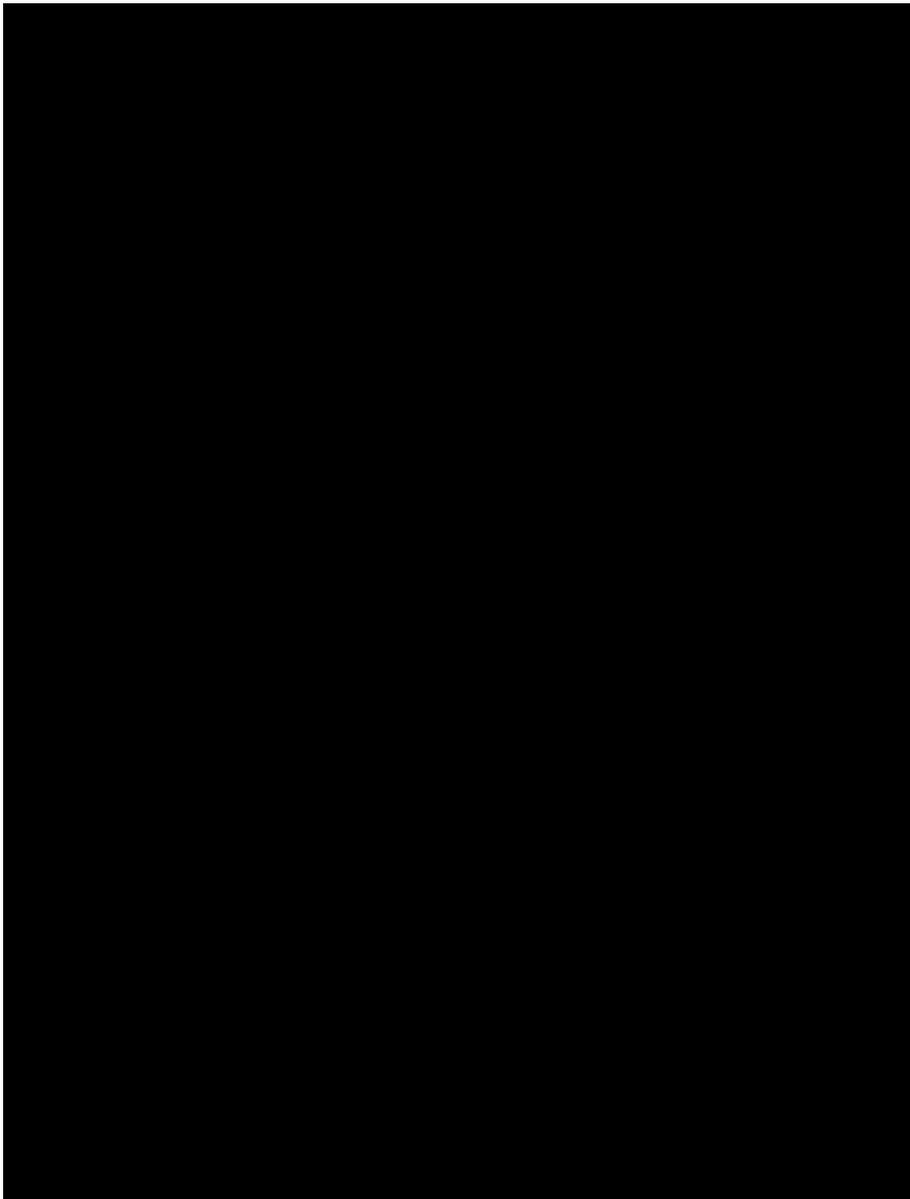
Weiterhin wurden verschiedene Messinstrumente entwickelt, die sich zum Beispiel darin unterscheiden, ob sie erst nach aufwändiger Schulung von Ärzten und Pflegepersonal durchgeführt werden können, oder ob sie einfach zu erlernen sind. Es gibt sowohl Tests, die sich auf eine reine Observation des Patienten beschränken, oder aber dezidierte Interviews und Untersuchungen am Patienten erfordern. Ohne validierte Tests wird oft insbesondere die hypoaktive Form des Delirs nicht erkannt. Dabei weist gerade diese Form die schlechteste Prognose für das Outcome auf ^{22;36}.

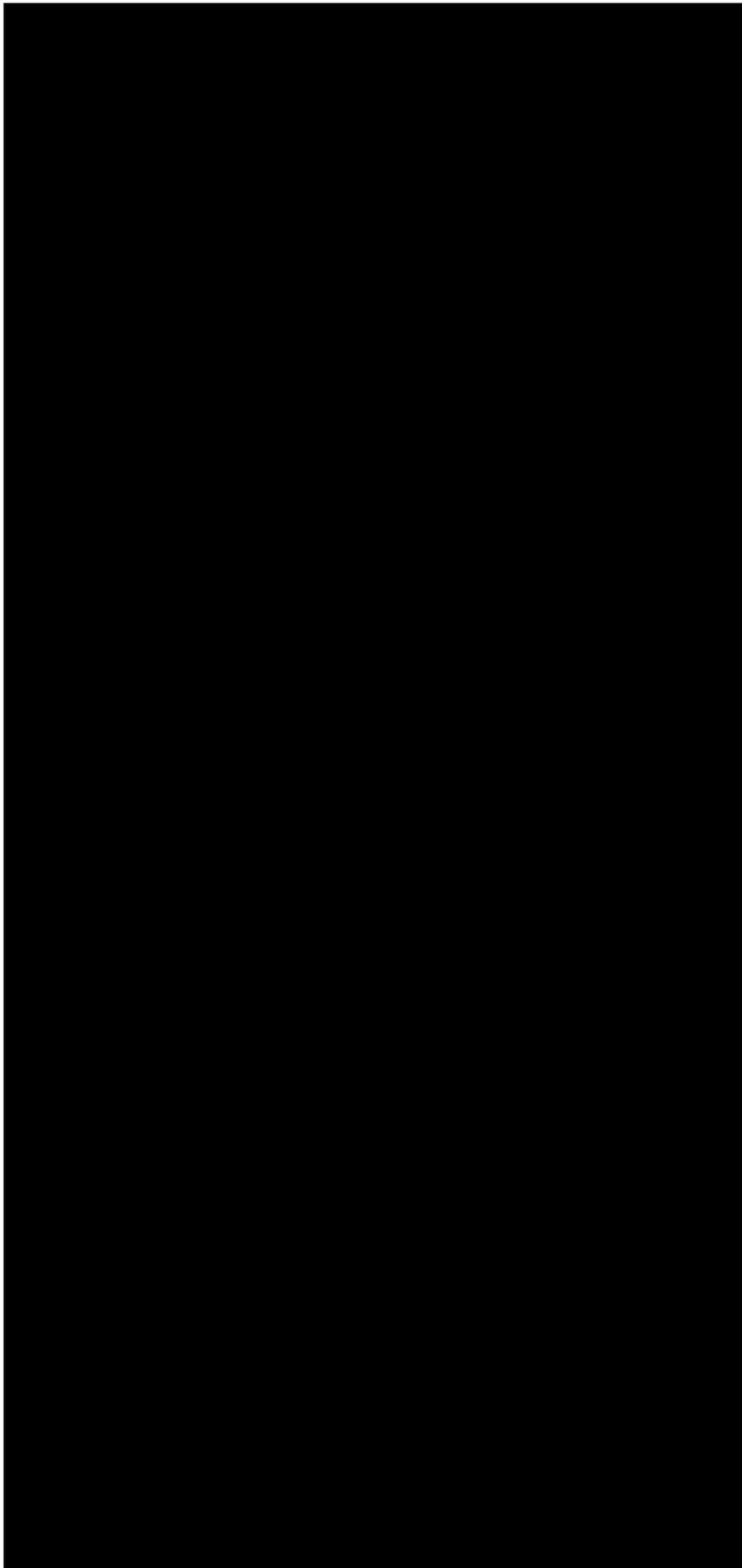
Da sich eine Vielfalt an Ursachen hinter einem Delir verbergen kann, ist die Detektion des Delirs nur der erste Schritt, der zu einer Ursachenforschung führen muss. Dabei gilt: Je früher ein Delir – insbesondere kausal behandelt werden kann, umso besser ist die Prognose ⁵.

4.3.1 Messmethoden des Delirs: Letter to the Editor JAMA:

Delir ist kein binäres Phänomen. Die Erfassung ist abhängig vom jeweils verwendeten Goldstandard und jedes in der klinischen Routine zu verwendene Delir-Messinstrument sollte einfach und praktikabel in der Anwendung sein. ³⁷

(Radtke FM, Gaudreau JD, Spies C: Diagnosing delirium. JAMA 2010; 304: 2125-7)





4.4 Präventions-, Therapie- und Managementkonzepte des postoperativen Delirs

Früherkennung und zeitnahe Therapie des Delirs sind der Schlüssel zur Verringerung der Dauer und Schwere des postoperativen Delirs mit einer entsprechenden Reduktion der negativen Folgen^{16;17;38}.

Naughton und Kollegen konnten zeigen, dass die Implementierung eines Früherkennungs- und Managementprotokolls die Prävalenz des Delirs und die Krankenhausverweildauer verringern konnte¹⁸. In weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Verringerung der präzipitierenden Einflussfaktoren zu einer Delir-Reduktion führt^{16;18;39-44}.

Eine frühzeitige Detektion und folgende Therapie von Risikofaktoren (präzipitierende Faktoren), und / oder Therapie der auslösenden Ursachen sowie eine unterstützende Therapie sind nach heutigem Kenntnisstand die Hauptaspekte eines effektiven Delir-Managements.

4.5 Implementierung von Delir-Messinstrumenten

Die systematische Überwachung des Delirs als auch der Sedierung und des Schmerzniveaus, besonders im Intensivmedizinischen Bereich, ist für eine sichere und Outcome-orientierte Patientenversorgung von essentieller Bedeutung.^{45;46} Der Einsatz von systematischen Monitoring-Instrumenten ist weithin wissenschaftlich belegt und in Leitlinien empfohlen⁴⁷, trotzdem werden diese Instrumente nur selten in der täglichen Routine von Intensivstationen, Intermediate Care Stationen und Aufwachräumen eingesetzt. Gründe hierfür liegen in der oftmals mangelnden, nicht nachhaltigen Implementierungsstrategie. Modifizierte und erweiterte Trainingsprogramme für medizinisches Fachpersonal können dabei helfen, höhere mittel- und langfristige Implementierungsraten zu erreichen. Die Dokumentations- und Durchführungsraten können signifikant erhöht werden, wenn für die Implementierung ein multimodaler Trainings-Algorithmus angewendet wird.⁴⁸ Effektive Training-Protokolle sollten dabei auf wissenschaftlicher Evidenz basieren, repetitiv sein und auf lokale Gegebenheiten zugeschnitten sein.⁴⁹ Aufgrund der besonderen Arbeitsbedingungen auf Intensivstationen – mit einem hohen Anteil an Schichtarbeit – erreichen Sie nur alle Mitarbeiterinnen und

Mitarbeiter durch Wiederholung der Trainingseinheiten, und der gezielten Schulung der einzelnen Teammitglieder. Die Überprüfung der Durchführung von Veränderungen, und das Vorhandensein von Feedback-Kanälen sind dabei Schlüssel zur Umsetzung dauerhafter Veränderungen⁵⁰. Im Intensivmedizinischen Bereich sollte ein Support-Team verfügbar sein (mindestens 2 von drei Schichten), um aufkommende Fragen und Schwierigkeiten bei der Umsetzung von neuen Messinstrumenten zügig beantworten zu können.

Protokolle zur Bestimmung von Sedierung, Analgesie und Delir haben eine Relevanz auf die Liegedauer im Krankenhaus und die Mortalität im weiteren Verlauf. Delir-Screening war ein unabhängiger Prädiktor für die Abnahme der Sterblichkeit auf der Intensivstation. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Verbesserung des Delir- und Schmerz-Managements mit einem besseren Outcome⁵¹⁻⁵⁴ in Verbindung gebracht werden. Unzureichendes Management wird mit längerer mechanischer Lüftung, verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation (LOS), höherer Morbidität und Mortalität und erhöhten Kosten^{11;55-58} assoziiert.

Ein effektives Team-Training kann die Einführung neuer evidenzbasierter Screening-Instrumente für Ärzte und Pflegepersonal auf einer Intensivstation erleichtern. Änderungen in der klinischen Routine sind dauerhaft möglich, wenn eine modifizierte, verlängerte Ausbildungs- und Implementierungs- Strategie verfolgt wird. Ein komplexer Umsetzungsprozess kann dabei möglicherweise kurzfristig höhere Kosten verursachen, führt aber mittel- und langfristig zu einem verbesserten Outcome der Patienten.

4.6 Risikofaktoren des postoperativen Delirs

Das postoperative Delir kann als ein Zusammenspiel aus prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren angesehen werden. Die prädisponierenden Faktoren sind dabei die unveränderlichen vorbestehenden Risikofaktoren des Patienten, die sogenannte Patienten- Vulnerabilität. Davon unterscheiden sich die präzipitierenden

Faktoren, die als zusätzliche Einflüsse, d.h. als neu auftretende perioperative Noxen einwirken. Einerseits beeinflussen die Patienteneigenschaften (prädisponierende Faktoren) und andererseits die Prozesseigenschaften während eines Krankenhausaufenthalts (präzipitierende Faktoren) sich gegenseitig und begünstigen die Entstehung eines Delirs. Präzipitierende Faktoren können ein Delir meist nicht alleine verursachen; sie interagieren vielmehr mit den zugrundeliegenden Risikofaktoren (prädisponierende Faktoren). Daher ist ein ernstes Trauma wie eine größere Operation oder eine schwere Infektion notwendig, um ein Delir bei einem bisher geringfügig (d.h. mit wenigen Vorerkrankungen) vorbelasteten Patienten auszulösen. Andererseits können schon kleinere Traumen zu einem Delir bei einem Patienten mit multiplen Risikofaktoren führen. Menschen mit mehreren chronischen Erkrankungen sind daher besonders anfällig für die Entwicklung eines Delirs. (Abb.).

Abb. 1 Prädisponierende und präzipitierende Faktoren des Delirs (modifiziert nach Inouye⁵⁹; aus Radtke et al. 2010 AINS, Postoperatives Delir und kognitives Defizit; Nur nicht den Kopf verlieren!⁶⁰)

4.6.1 Prädisponierende Risikofaktoren des postoperativen Delirs

In einer systematischen Übersichtsarbeit konnten mehr als 50 Risikofaktoren für die Entstehung eines Delirs identifiziert werden ⁶¹. Trotz heterogener Studiendesigns konnten einige wiederkehrende Faktoren ermittelt werden. Höheres Patientenalter, vorbestehende zerebrale Erkrankungen sowie die Anzahl der bestehenden Komorbiditäten, waren signifikante Risikofaktoren für die Genese des Delirs im weiteren Verlauf ⁶¹. Weitere Übersichtsarbeiten konnten ähnliche Risikofaktoren identifizieren ⁶²⁻⁶⁶.

4.6.2 Präzipitierende Risikofaktoren des postoperativen Delirs

Zentraler präzipitierender Risikofaktor des postoperativen Delirs ist sowohl der operative Eingriff als auch die Allgemeinanästhesie. Die Dauer des Operativen Eingriffs bzw. Anästhesiedauer sind die wesentlichen präzipitierenden Einflussfaktoren des postoperativen Delirs. Besonders kardiochirurgische, gefäßchirurgische und orthopädische Operationen sind von einer höheren Inzidenz betroffen^{62;67-69 63;70;71}. Weitere ermittelte Risikofaktoren waren das nicht Vorhandensein von benötigten Brillen und Hörgeräten, liegende Blasenkatheter und nicht durchgeführte Mobilisationen^{61;72}. Weiterhin ausgeprägter intra- und perioperativer Blutverlust bzw. Transfusionsbedarf, sowie Hämatokritwerte unter 30%.

4.7 weitere nicht medikamentöse Prophylaxemaßnahmen zur Delirprävention

Präventive Maßnahmen sind der Schlüssel zur effektiven Delirvermeidung. Einer der ersten erfolgreichen Delirpräventionsstudien wurde an einem geriatrischen Patientenkollektiv (852 Patienten > 70 Jahre) mit hohem Delirrisiko durchgeführt. Bei den Patienten der Interventionsgruppe wurden 6 Risikofaktoren identifiziert und nach einem standardisierten Protokoll therapiert:

- Reorientierung
- kognitive Stimulation
- Verbesserung der Kommunikation (Brille/Hörgerät)
- frühe Mobilisation
- Minimierung psychoaktiver Medikamente
- Vermeidung von Schlafentzug

Die Anzahl der Tage mit Delir war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Gruppe mit der Standardbehandlung. Wenn ein Delir auftrat, gab es hinsichtlich Schweregrad und Dauer keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, was nach Meinung der Autoren für den großen Stellenwert der primären Prävention spricht.

Einfluss nicht medikamentöser Interventionen

In einer randomisierten Studie haben ^{73;74} den Einfluss einer nicht medikamentösen Intervention auf 126 Patienten über 65 Jahren mit Hüftfraktur untersucht.

Die Interventionsgruppe erhielt eine geriatrische Konsultation mit Empfehlungen zum Management folgender Aspekte: Monitoring der Oxygenierung, Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, Schmerztherapie, Minimierung psychoaktiver Medikamente, Ernährung, Blasen- und Darmfunktion, kognitive Stimulation, Vermeidung postoperativer Komplikationen, Behandlung von Agitation. Die Delir-Inzidenz in der Interventionsgruppe betrug 32 % gegenüber 50 % in der Gruppe mit der Standardbehandlung. Patienten der Interventionsgruppe hatten weniger Delirtage auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie eine geringere Verweildauer.

Ein großer Teil der Interventionspunkte gehört (noch) nicht zum üblichen Repertoire in der intensivmedizinischen Versorgung. Maßnahmen zur nicht medikamentösen Delir-Prävention sind in Tab. 2 aufgeführt.

Maßnahmen zur nicht medikamentösen Delir-Prävention

- Reorientierung (Uhr/Kalender in Sichtweite)
- Kommunikation (Situation erklären, Brille/Hörgerät geben)
- kognitive Stimulation (Radio/Hörbuch, Rätsel, Ansprache durch Verwandte)
- Mobilisation, Physiotherapie Ernährung
- Wiederherstellen der Autonomie (Blasen- und Darmfunktion, essen/trinken)
- Analgesie
- Oxygenierung (Atemtraining, ggf. O2-Zufuhr)
- Wasser-/Elektrolythaushalt und Blutzuckerentgleisungen ausgleichen
- Schlaf-Wach-Rhythmus aufrecht erhalten
- Vermeidung psychotroper (anticholinerger) Medikamente

Intraoperative Elektrolytverschiebungen als auch starker postoperativer Schmerz standen im Zusammenhang mit dem postoperativen Delir ^{61;63;75-77}. Auch konnte der Einfluss von verschiedenen Medikamentengruppen wie u.a. Anticholinergika, Benzodiazepine und Opioide als Risikofaktoren ermittelt werden ^{78;79, 80;81}.

4.7.1 Präoperative Flüssigkeitskarenz als Einflussfaktor

Ein weiter nicht zu vernachlässigender Aspekt ist der Einfluss der präoperativen Nüchternheit. Dabei wirkt sich insbesondere die exzessive Flüssigkeitskarenz negativ aus. Patienten die nach den aktuellen Richtlinien, bis zu zwei Stunden vor dem Eingriff klare Flüssigkeiten zu sich nahmen, wiesen ein besseres kognitives Outcome auf, als Patienten die am Vorabend zuletzt trinken durften. Je geringer also der zusätzliche Stress für den Patienten ist, und je weniger in die Homöostase des Patienten eingegriffen wird, umso weniger leicht gerät er aus dem Gleichgewicht.

4.8 Opioide als präzipitierende Risikofaktoren für das Delir

Mehrere Studien konnten Opioide als Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs identifizieren. Gaudreau und Kollegen zeigten die Assoziation zwischen Opioiden als Dauermedikation bei onkologischen Patienten und der Delir-Inzidenz. Langfristige Opioid-Gaben in der Dosierung von 90 mg pro Tag und mehr, zeigten einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs im weiteren Verlauf^{33;82}.

Weitere Studien beschäftigten sich mehrheitlich mit der postoperativen Opioid-Medikation als Risikofaktor für das Delir. Insbesondere war die postoperative Gabe von Pethidin im Vergleich zu Morphin und Fentanyl mit signifikant höheren Delir-Raten assoziiert. Bei anderen Opioiden, mit Ausnahme des Tramadols, konnte kein signifikanter Zusammenhang auf die Delir-Inzidenz nachgewiesen werden. Weitere Studien beschäftigen sich mit der Applikationsart der Opioide. Es konnte gezeigt werden, die orale Opioid-Applikation – wenn verglichen mit der intravenösen Applikation – mit einer geringeren Delir-Rate assoziiert war. Einen Unterschied zwischen einer Rückenmarksnahen und intravenösen Verabreichung des Opioids konnte nicht gezeigt werden^{78;83;84}.

Zum möglichen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Opioid-Applikation und den postoperativen zerebralen Dysfunktionen liegen bisher wenige Erkenntnisse vor. Burkhart und Kollegen konnten zeigen, dass eine höhere Opioid-Dosierung möglicherweise auch ein höheres Delir-Risiko bedingen^{85;86}.

Neben der Vermeidung unnötiger Störungen scheint auch eine adäquate Stressabschirmung eine Rolle zu spielen. Die Metabolisierung von Remifentanyl durch unspezifische Esterasen und die dadurch bedingte extrem kurze kontext-sensitive Halbwertszeit (3,2 Minuten im Vergleich zu 47,3 Minuten für Fentanyl) bedingt, dass Remifentanyl in der klinischen Routine in höheren Dosen verabreicht werden kann, um eine ausreichende Analgesie bis zum Ende eines Verfahrens, ohne das Risiko der Opioid-Überdosierung, zu halten. Ein kontinuierliches analgetisches Verfahren kann sich im Vergleich zu der intermittierende Verabreichung von Analgetika deshalb als protektiv auf die postoperative Delir-Inzidenz auswirken.

5 Zusammenfassung

Sowohl im Aufwachraum als auch auf der Intensivstation und peripheren Station stellt das postoperative Delir eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen dar. Der Beginn dieser akuten Störung ist plötzlich, die Symptomatik schwankt jedoch im Tagesverlauf. Die zwei häufigsten Formen sind das hyperaktive und hypoaktive Delir. Letzteres bietet dabei mehr diagnostische Schwierigkeiten.

Delir ist kein binäres Phänomen. Die Erfassung ist abhängig vom jeweils verwendeten Goldstandard und jedes in der klinischen Routine zu verwendene Delir- Messinstrument sollte einfach und praktikabel in der Anwendung sein.

Die von uns durchgeführten Studien zur Detektion und Prävention des Delirs tragen dazu bei, dass besonders im deutschsprachigen Raum sowohl perioperative Messinstrumente und Implementierungsmethodiken als auch präventive Optionen zur Vermeidung des Delirs bereitgestellt wurden. Die wichtigsten modifizierbaren Faktoren in der perioperativen Versorgung sind der operative Eingriff und die Anästhesie. Da nur wenige therapeutische Maßnahmen für das postoperative Delir verfügbar sind, bleibt die Prävention die beste Option.

Die präoperative Flüssigkeits- Karenz und die Wahl des intraoperativen Opioids zeigten sich als prinzipiell modifizierbare unabhängige Prädiktoren für das postoperative Delir. Dabei zeigten kontinuierliche analgetische Verfahren im Vergleich zu der intermittierenden Verabreichung von Analgetika sich als protektiv in Hinsicht auf die postoperative Delir-Inzidenz .

6 Literatur

Reference List

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA: An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372: 139-44
2. Whitlock EL, Vannucci A, Avidan MS: Postoperative delirium. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77: 448-56
3. Müller SV, Krause N, Schmidt M, Münte TF: [Cognitive dysfunction after abdominal surgery in elderly patients]. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37 %6: 475-85
4. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ, Inouye SK: Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia* 2008; 63: 941-7
5. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH: Days of Delirium are Associated with 1-year Mortality in an Older Intensive Care Unit Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;
6. Bitsch MS, Foss NB, Kristensen BB, Kehlet H: Acute cognitive dysfunction after hip fracture: frequency and risk factors in an optimized, multimodal, rehabilitation program. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2006; 50: 428-36
7. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y, Blaise G: Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128: 3664-70
8. Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW: Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients. *Crit Care Med.* 2010; 38: 2311-8
9. Khasraghi FA, Lee EJ, Christmas C, Wenz JF: The economic impact of medical complications in geriatric patients with hip fracture. *Orthopedics* 2003; 26: 49-53
10. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D: The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics* 2001; 42: 68-73
11. 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: 955-62
12. 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: 1753-62
13. Leslie DL, Inouye SK: The importance of delirium: economic and societal costs. *J.Am.Geriatr.Soc.* 2011; 59 Suppl 2: S241-S243
14. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler

- A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857-61
15. Johnson J: Identifying and recognizing delirium. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 1999; 10: 353-8
 16. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y: A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr.Soc.* 2005; 53: 622-8
 17. Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, De Geest S, Godderis J, Vandermeulen E, Fischler B, Delooz HH, Spiessens B, Broos PL: A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr.Soc.* 2001; 49: 523-32
 18. Naughton BJ, Saltzman S, Ramadan F, Chadha N, Priore R, Mylotte JM: A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *J Am Geriatr.Soc.* 2005; 53: 18-23
 19. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, Erikson P: Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value.Health* 2005; 8: 94-104
 20. Lipowski ZJ: Organic mental disorders and DSM-IV. *Am.J.Psychiatry* 1990; 147: 947
 21. Liptzin B, Levkoff SE: An empirical study of delirium subtypes. *Br.J.Psychiatry* 1992; 161: 843-5
 22. O'Keeffe ST, Lavan JN: Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing* 1999; 28: 115-9
 23. Rockwood K, Cosway S, Stolee P, Kydd D, Carver D, Jarrett P, O'Brien B: Increasing the recognition of delirium in elderly patients. *J Am Geriatr.Soc.* 1994; 42: 252-6
 24. Brown TM, Boyle MF: Delirium. *BMJ* 2002; 325: 644-7
 25. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR: Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med* 2007; 33: 929-40
 26. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS: Impact of different diagnostic criteria on prognosis of delirium: a prospective study. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 2004; 18: 240-4
 27. Liptzin B, Levkoff SE, Cleary PD, Pilgrim DM, Reilly CH, Albert M, Wetle TT: An empirical study of diagnostic criteria for delirium. *Am.J.Psychiatry* 1991; 148: 454-7
 28. Liptzin B: What criteria should be used for the diagnosis of delirium? *Dement.Geriatr Cogn Disord.* 1999; 10: 364-7

29. Zou Y, Cole MG, Primeau FJ, McCusker J, Bellavance F, Laplante J: Detection and diagnosis of delirium in the elderly: psychiatrist diagnosis, confusion assessment method, or consensus diagnosis? *Int Psychogeriatr.* 1998; 10: 303-8
30. Potter J, George J: The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clin.Med.* 2006; 6: 303-8
31. Williams MA, Holloway JR, Winn MC, Wolanin MO, Lawler ML, Westwick CR, Chin MH: Nursing activities and acute confusional states in elderly hip-fractured patients. *Nurs.Res* 1979; 28: 25-35
32. Williams MA: Delirium/acute confusional states: evaluation devices in nursing. *Int.Psychogeriatr.* 1991; 3: 301-8
33. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA: Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom.Manage.* 2005; 29: 368-75
34. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Roy MA: Impact on delirium detection of using a sensitive instrument integrated into clinical practice. *Gen.Hosp.Psychiatry* 2005; 27: 194-9
35. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y: Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1007-13
36. O'Keeffe ST: Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dement.Geriatr Cogn Disord.* 1999; 10: 380-5
37. Radtke FM, Gaudreau JD, Spies C: Diagnosing delirium. *JAMA* 2010; 304: 2125-7
38. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM, Jr.: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl.J Med* 1999; 340: 669-76
39. Inouye SK: Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Ann.Med* 2000; 32: 257-63
40. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Williams CS, Leo-Summers L, Agostini JV: The role of adherence on the effectiveness of nonpharmacologic interventions: evidence from the delirium prevention trial. *Arch.Intern.Med* 2003; 163: 958-64
41. Lundstrom M, Edlund A, Lundstrom G, Gustafson Y: Reorganization of nursing and medical care to reduce the incidence of postoperative delirium and improve rehabilitation outcome in elderly patients treated for femoral neck fractures. *Scand.J.Caring.Sci.* 1999; 13: 193-200
42. Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, De Geest S, Godderis J, Vandermeulen E, Fischler B, Delooz HH, Spiessens B, Broos PL: A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr.Soc.* 2001; 49: 523-32

43. Tabet N, Hudson S, Sweeney V, Sauer J, Bryant C, Macdonald A, Howard R: An educational intervention can prevent delirium on acute medical wards. *Age Ageing* 2005; 34: 152-6
44. Young LJ, George J: Do guidelines improve the process and outcomes of care in delirium? *Age Ageing* 2003; 32: 525-8
45. Morandi A, Brummel NE, Ely EW: Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. *Curr.Opin.Crit Care* 2011; 17: 43-9
46. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP: Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth.Analg.* 2010; 111: 451-63
47. Martin J, Heymann A, Basell K, Baron R, Biniek R, Burkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V, Eichler I, Engelmann L, Garten L, Hartl W, Haase U, Huth R, Kessler P, Kleinschmidt S, Koppert W, Kretz FJ, Laubenthal H, Marggraf G, Meiser A, Neugebauer E, Neuhaus U, Putensen C, Quintel M, Reske A, Roth B, Scholz J, Schroder S, Schreiter D, Schuttler J, Schwarzmann G, Stingle R, Tonner P, Trankle P, Treede RD, Trupkovic T, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Spies C: Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care--short version. *Ger Med.Sci.* 2010; 8: Doc02
48. Landry MD, Sibbald WJ: Changing physician behavior: a review of patient safety in critical care medicine. *J.Crit Care* 2002; 17: 138-45
49. Cook DJ, Montori VM, McMullin JP, Finfer SR, Rocker GM: Improving patients' safety locally: changing clinician behaviour. *Lancet* 2004; 363: 1224-30
50. Berwick DM: A primer on leading the improvement of systems. *BMJ* 1996; 312: 619-22
51. Adam C, Rosser D, Manji M: Impact of introducing a sedation management guideline in intensive care. *Anaesthesia* 2006; 61: 260-3
52. Afessa B, Gajic O, Keegan MT, Seferian EG, Hubmayr RD, Peters SG: Impact of introducing multiple evidence-based clinical practice protocols in a medical intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC.Emerg.Med.* 2007; 7: 10
53. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW: 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: 126-34
54. Jakob SM, Lubszky S, Friolet R, Rothen HU, Kolarova A, Takala J: Sedation and weaning from mechanical ventilation: effects of process optimization outside a clinical trial. *J Crit Care* 2007; 22: 219-28
55. Gehlbach BK, Kress JP: Sedation in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 290-8

56. 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: 1471-7
57. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003; 289: 2983-91
58. 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: R375-R381
59. Inouye SK, Charpentier PA: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275: 852-7
60. Radtke FM, Spies C: Postoperatives Delir und kognitives Defizit. Nur nicht den Kopf verlieren! *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2010; 45: 104-5
61. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F: Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen.Intern.Med* 1998; 13: 204-12
62. Dasgupta M, Dumbrell AC: Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery: a systematic review. *J Am Geriatr.Soc.* 2006; 54: 1578-89
63. Young J, Inouye SK: Delirium in older people. *BMJ* 2007; 334: 842-6
64. Brouquet A, Cudennec T, Benoist S, Moulias S, Beauchet A, Penna C, Teillet L, Nordlinger B: Impaired mobility, ASA status and administration of tramadol are risk factors for postoperative delirium in patients aged 75 years or more after major abdominal surgery. *Ann.Surg.* 2010; 251: 759-65
65. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Sr., Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE: Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth.Analg.* 2002; 94: 1628-32, table
66. Gallinat J, Moller H, Moser RL, Hegerl U: Das postoperative Delir: Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. *Anaesthesist* 1999; 48: 507-18
67. Norkiene I, Samalavicius R, Misiuriene I, Paulauskiene K, Budrys V, Ivaskevicius J: Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Medicina (Kaunas.)* 2010; 46: 460-4
68. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P: The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int.Psychogeriatr.* 2007; 19: 197-214
69. Cavaliere F, D'Ambrosio F, Volpe C, Masieri S: Postoperative delirium. *Curr.Drug Targets.* 2005; 6: 807-14
70. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, .: A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134-9

71. Oh YS, Kim DW, Chun HJ, Yi HJ: Incidence and risk factors of acute postoperative delirium in geriatric neurosurgical patients. *J.Korean Neurosurg.Soc.* 2008; 43: 143-8
72. Inouye SK: Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 1999; 10: 393-400
73. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM: Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr.Soc.* 2002; 50: 850-7
74. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM: Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J.Am.Geriatr.Soc.* 2001; 49: 516-22
75. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L, Marcantonio ER: The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth.Analg.* 1998; 86: 781-5
76. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH: The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am.J.Med.* 1998; 105: 380-4
77. Radtke FM, Franck M, Macguill M, Seeling M, Luetz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD: Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 100-1
78. Fong HK, Sands LP, Leung JM: The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255-66
79. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M: Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch.Intern.Med.* 2001; 161: 1099-105
80. Pandharipande P, Ely EW: Sedative and analgesic medications: risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006; 22: 313-27, vii
81. 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: 21-6
82. Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, Harel F, Tremblay A: Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 109: 2365-73
83. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM: Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth.Analg.* 2006; 102: 1267-73
84. Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM: The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 50-9
85. Burkhart CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, Moeckli A, Grapow M, Filipovic M, Seeberger MD, Monsch AU, Strebel SP, Steiner LA: Modifiable and nonmodifiable risk

- factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2010; 24: 555-9
86. Burkhart CS, Birkner-Binder D, Steiner LA: [Delirium in the intensive care unit]. *Ther.Umsch.* 2010; 67: 75-8
 87. Steiner LA: Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2011; 28: 628-36
 88. Steiner LA: Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2011; 28: 723-32
 89. Fedorow C, Grocott HP: Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2010; 23: 89-94
 90. Guarracino F: Cerebral monitoring during cardiovascular surgery. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2008; 21: 50-4
 91. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL: Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J.Clin.Monit.Comput.* 2000; 16: 593-6
 92. Klopman MA, Sebel PS: Cost-effectiveness of bispectral index monitoring. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 2011; 24: 177-81
 93. Punjasawadwong Y, Boonjeungmonkol N, Phongchiewboon A: Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2007; CD003843
 94. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth.Analg.* 2005; 100: 4-10
 95. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ: Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg* 2006; 103: 633-40
 96. Leslie K, Short TG: Low bispectral index values and death: the unresolved causality dilemma. *Anesth.Analg.* 2011; 113: 660-3
 97. Kertai MD, Palanca BJ, Pal N, Burnside BA, Zhang L, Sadiq F, Finkel KJ, Avidan MS: Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2011; 114: 545-56
 98. Kalkman CJ, Peelen LM, Moons KG: Pick up the pieces: depth of anesthesia and long-term mortality. *Anesthesiology* 2011; 114: 485-7
 99. Crosby G: General anesthesia--minding the mind during surgery. *N.Engl.J.Med.* 2011; 365: 660-1
 100. Plaschke K, Fichtenkamm P, Schramm C, Hauth S, Martin E, Verch M, Karck M, Kopitz J: Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with

decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 2081-9

101. Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute MR, Lee HB, Rosenberg PB, Mears SC: Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin.Proc.* 2010; 85: 18-26
102. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B: Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology* 2010; 112: 1175-83
103. Rundshagen I, Hardt T, Cortina K, Pragst F, Fritzsche T, Spies C: Narcotrend-assisted propofol/remifentanil anaesthesia vs clinical practice: does it make a difference? *Br.J.Anaesth.* 2007; 99: 686-93
104. Radtke FM, Franck M, Macguill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD: Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur.J.Anaesthesiol.* 2010; 27: 411-6

7 Danksagung

Es ist mir ein ganz besonderes Anliegen, mich an erster Stelle bei Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, für die hervorragende wissenschaftliche Anleitung und immer konstruktive Unterstützung zu bedanken.

Nur durch ihre exzellente Hilfe bei der Planung der Studien, Durchsicht der Manuskripte, Finanzierung der Forschungsarbeit und ihre Hilfe bei der internationalen Vernetzung der Arbeitsgruppe, war es mir möglich, meine Forschungsvorhaben so erfolgreich voranzubringen

Für die gute Zusammenarbeit und unermüdliche Unterstützung und nicht zuletzt Freundschaft bedanke ich mich herzlich bei meinem Kollegen Dr. Martin Franck.

Für die professionelle Unterstützung in statistischen Fragen bedanke ich mich bei Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, emerit. Professor für Biometrie und Statistik, ehem. Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Humboldt Universität.

Mein Dank gilt ferner den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, namentlich, Dr. Edith Weiss-Gerlach, PD. Dr. Bruno Neuner, Dr. Anja Heymann, Dr. Alawi Lütz, Dr. Anja Harbek-Seu und Prof. Dr. Willehad Boemke für die Unterstützung bei der Durchführung der Studien und den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der operativen Disziplinen.

Ich möchte den entsprechenden Abteilungen, einschließlich den Pflegekräften für ihre Unterstützung an der Durchführung der vorgelegten Studien danken. Ich danke den Pflegekräften der Anästhesie, des Aufwachraums, der PACU und der Stationen 8i, 14i, 101i, 103i sowie 114i, für ihre Mitarbeit. Ich danke auch allen Pflegekräften der Anästhesie und der Stationen 101i, 103i, 114i, 14i und 8i für ihre engagierte Mitarbeit, die vorgelegten Studien durchzuführen.

Ich möchte mich weiterhin bei allen Patientinnen und Patienten bedanken, die ihr Einverständnis zur Teilnahme an den durchgeführten Studien gegeben haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Ehefrau Dr. und meinen Kindern für ihre Liebe, Geduld, Ermunterung und Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank meinen Eltern, die mich bei allen meinen Ideen und Unternehmungen unterstützt und mir durch ihre stete Hilfe letztendlich diese Arbeit erst ermöglicht haben.

8 Erklärung an Eides Statt

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, August 2012 Dr. med. F. M. Radtke