

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

DISSERTATION

**Zeitliche Abfolge von Delir und klinischen Infektionen bei intensivmedizinisch  
behandelten Patienten einer Universitätsklinik**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Edel

aus Halberstadt

Gutachter:           1. Prof. Dr. med. Spies  
                          2. Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. M. Hüppe  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Neuhaus

Datum der Promotion: 30.11.2012

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	6
1.1.    Das Delir auf der Intensivstation.....	6
1.1.2.  Pathophysiologie des Delirs .....	7
1.2.    Septische Enzephalopathie – Zusammenhang zwischen Delir und Infektionen.....	8
1.3.    Ziel- und Fragestellung.....	10
<b>2. Methoden</b> .....	11
2.1.    Ziel- und Fragestellung.....	11
2.2.    Studiendesign.....	11
2.2.1.  Einschlusskriterien.....	11
2.2.2.  Ausschlusskriterien.....	12
2.3.    Delir-Diagnostik .....	12
2.3.1.  DSM-IV Kriterien.....	12
2.3.2.  Ablauf der Delir-Diagnostik.....	14
2.4.    Infektionsdiagnostik und Einhaltung der antibiotischen Standardtherapie .....	15
2.5.    Datenerhebung.....	16
2.5.1.  Patientenspezifische Stammdaten .....	16
2.5.2.  Tagesspezifische Patientendaten.....	17
2.5.2.1.  Intensivmedizinische Scores .....	17
2.5.2.1.1.  Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II.....	17
2.5.2.1.2.  Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II .....	17
2.5.2.1.3.  Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) .....	18
2.5.2.1.4.  Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) 28.....	18

2.5.2.2.	Vitalparameter und Beatmung .....	18
2.5.2.3.	Laborwerte und Blutgasanalyse .....	19
2.5.2.4.	Mikrobiologische Befunde .....	19
2.5.2.5.	Bildgebende Befunde .....	19
2.5.2.6.	Medikation .....	20
2.6.	Statistik.....	20
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
3.1.	Gruppeneinteilung .....	21
3.2.	Betrachtung der zeitlichen Reihenfolge von Delir und Infektion .....	22
3.3.	Basischarakteristika.....	26
3.4.	Vorerkrankungen .....	29
3.5.	Durchgeführte Operationen .....	31
3.6.	Infektionsdifferenzierung und Einhaltung der Standard Operating Procedures (SOPs) .....	32
3.7.	Zeitlicher Verlauf der intensivmedizinischen Scores ab Aufnahme auf die Intensivstation .....	34
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>38</b>
4.1.	Gruppeneinteilung .....	38
4.2.	Betrachtung der zeitlichen Reihenfolge von Delir und Infektion .....	38
4.3.	Basischarakteristika.....	38
4.4.	Vorerkrankungen .....	40
4.5.	Durchgeführte Operationen .....	41
4.6.	Infektionsdifferenzierung und Einhaltung der SOPs .....	42
4.7.	Zeitlicher Verlauf der intensivmedizinischen Scores ab Aufnahme auf die Intensivstation .....	43
4.9.	Methodenkritik .....	43
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>45</b>

<b>6. Abstract</b> .....	47
<b>8. Anhang</b> .....	58
8.2.    Eidesstattliche Erklärung .....	60
8.3.    Lebenslauf .....	61
8.4.    Veröffentlichungsverzeichnis .....	62
8.5.    Danksagung .....	63

## 1. Einleitung

### 1.1. Das Delir auf der Intensivstation

Das Delir ist eine der häufigsten psychiatrischen Diagnosen auf der Intensivstation (ITS). Seine Inzidenz liegt zwischen 11-83% bei intensivpflichtigen Patienten<sup>1-8</sup>. Ferner gehört es zu einer der sechs führenden Erkrankungen bei stationär aufgenommenen Patienten über 65 Jahren<sup>9</sup>. Neben der hohen Inzidenz beeinflusst das Delir den Behandlungserfolg von ITS-Patienten erheblich. Dies drückt sich einerseits in einer längeren Verweildauer, andererseits in einer höheren Patientensterblichkeit aus<sup>2;3;6;8;10</sup>. Darüber hinaus nimmt das Delir nicht nur auf die 12-Monats-Sterblichkeit Einfluss, sondern auch auf die Lebensqualität der Patienten nach einer solchen Episode. Zudem wird auch das Budget des Gesundheitssystems dadurch belastet<sup>5;11-13</sup>.

Für das Delir werden auch andere Begriffe, wie zum Beispiel „ITS-Psychose“ oder „Durchgangssyndrom“, verwendet. Aber gerade die Bezeichnung „Durchgangssyndrom“ impliziert die Vermutung, dass ein Patient eine delirante Symptomatik nur kurzzeitig durchläuft und danach keine weiteren Beeinträchtigungen davonträgt. Jedoch leiden Patienten, die an einem Delir erkranken, später häufig unter neurokognitiven Defiziten<sup>5;11</sup>. Diese Symptomatik wird in der Literatur als postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) bezeichnet<sup>14</sup>.

Die Symptomatik des Delirs zeigt sich klinisch in unterschiedlichen Formen. Man unterscheidet zwischen einer hyperaktiven und einer hypoaktiven Form sowie einer Mischform. Die Inzidenz beträgt für die hyperaktive Form 15-30% und für die hypoaktive 19-27%. Die Mischform besitzt eine Inzidenz von 43-52%<sup>15;16</sup>. Patienten mit einem hypoaktiven Delir leiden signifikant häufiger an schwereren Krankheitsbildern, haben eine längere Behandlungsdauer<sup>17</sup> und eine erhöhte 1-Jahres-Sterblichkeit<sup>18</sup>. Zudem wird es im Gegensatz zur hyperaktiven Form vermindert detektiert<sup>19</sup>. Insgesamt hat das Bewusstsein für das Delir in den letzten Jahren zugenommen. Trotzdem wird diese Erkrankung bei Patienten auf der Intensivstation häufig nicht erkannt<sup>20;21</sup>.

### 1.1.2. Pathophysiologie des Delirs

Die Pathogenese des Delirs ist bis heute nur unzureichend verstanden. Insgesamt muss von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden. Die Entwicklung des Delirs beeinflussen prädisponierende und auslösende Faktoren wechselseitig. Zu den prädisponierenden Faktoren gehören unter anderem ein höheres Alter, das männliche Geschlecht sowie chronische Erkrankungen. Infektionen, Sepsis, eine intensivmedizinische Behandlung, kardiochirurgische und unfallchirurgische Operationen sowie anticholinerge Medikamente werden dagegen zu den auslösenden Faktoren gerechnet<sup>4</sup>.

Die pathologischen Prozesse lassen sich nicht auf einen bestimmten Bereich des Gehirns beschränken, sondern betreffen vielmehr mehrere Gebiete. Hierbei handelt es sich um medullopontine, subkortikale und kortikale Bereiche. Es werden zudem auch Veränderungen im Bereich des präfrontalen und parietalen Kortex diskutiert<sup>14</sup>.

Es gibt verschiedene Theorien zur Entstehung eines Delirs (Abb. 1.1.). Eine von diesen geht von einer gestörten Neurotransmitterregulation aus. Zu den Neurotransmittern des Gehirns gehören Glutamat,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Histamin, Serotonin aber auch Kortikoide, Endorphine und Neuropeptide. Vor allem eine Dysbalance des cholinergen und dopaminergen Systems scheinen einen Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs zu haben. So konnte gezeigt werden, dass die anticholinerge Aktivität im Serum (SAA) und im Liquor bei Delir-Patienten erhöht ist<sup>22</sup>. Auch die delirogene Wirkung anticholinergischer Medikamente unterstützt die Annahme, dass Acetylcholin eine wichtige Rolle in der Entstehung eines Delirs einnimmt<sup>14</sup>. Ähnliche delirogene Effekte können auch unter dopaminergischer Medikation gesehen werden<sup>23;24</sup>.

Über D<sub>2</sub>-Rezeptoren wird eine reduzierte Ausschüttung von Acetylcholin vermittelt. Dieser Mechanismus wird unter anderem bei der pharmakologischen Delir-Behandlung mit dem D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Haloperidol ausgenutzt<sup>14</sup>.

Auch bei entzündlichen Prozessen im Körper kann es zur Beeinflussung des Neurotransmittersystems im Gehirn kommen. Hierbei spielt Interleukin-1 eine besondere Rolle, da es die Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) fördert. Diese vermehrte Freisetzung führt konsekutiv zur Aktivierung der

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Rinden-Achse, was wiederum den Kortikoidspiegel ansteigen lässt. Ein Hyperkortikoidismus kann auch bei Stressreaktionen beobachtet werden. Hierbei wird angenommen, dass eine erhöhte Kortikoidkonzentration einen erhöhten Dopaminspiegel im zentralen Nervensystem induziert, wodurch ein Delir ausgelöst werden kann<sup>14</sup>.

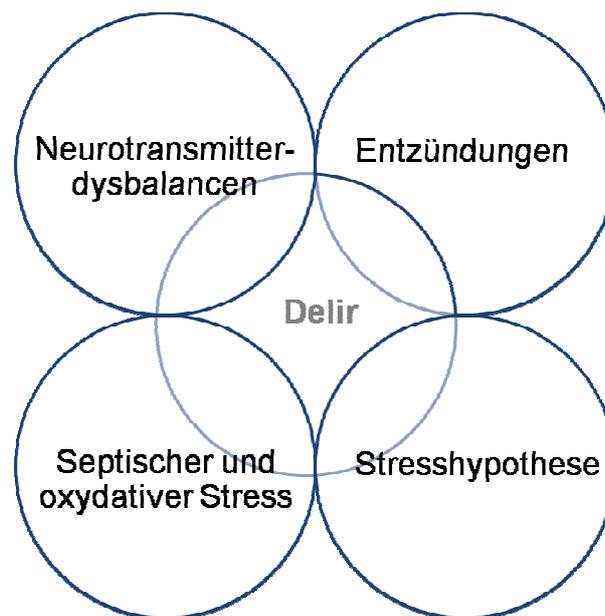


Abb. 1.1. Theorien der Pathophysiologie des Delirs.

## 1.2. Septische Enzephalopathie – Zusammenhang zwischen Delir und Infektionen

Im Rahmen septischer Prozesse kann es zur Ausschüttung von bakteriellen Endotoxinen kommen. Diese können die Blut-Hirn-Schranke schädigen, was zu einer erhöhten Permeabilität führt<sup>25;26</sup>. Dadurch werden Zellen der Mikroglia aktiviert. Diese wiederum setzen vermehrt Entzündungsmediatoren frei. Hierbei spielen Interleukin-1, Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sowie Interferon- $\gamma$  eine besondere Rolle. Das Zusammenspiel dieser Faktoren führt zu einem Gewebsödem und konsekutiv, aufgrund der hierdurch herabgesetzten Sauerstoff- und Nährstoffversorgung, zu einer Läsion des neuronalen Gewebes. So konnten Bozza und Mitarbeiter in ihrer experimentellen Untersuchung an septischen Mäusen zeigen, dass in der durchgeführten Magnetresonanztomografie (MRT) im Gehirn dieser Mäuse ein signifikantes

Gewebsödem zu beobachten war<sup>27</sup>. Darüber hinaus konnten auch bei Patienten mit durchgemachter Sepsis Gewebläsionen in der zerebralen MRT-Untersuchung erkannt werden<sup>28</sup>. Dies unterstützt die tierexperimentellen Beobachtungen, denn es wird angenommen, dass diese Läsionen das untergegangene Gewebe darstellen. Die Unterversorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen wirkt sich jedoch auch direkt auf den Stoffwechsel der Neurotransmitter aus. So konnte gezeigt werden, dass eine Hypoxie die Konzentration von Glutamat und Dopamin im Gehirn ansteigen lässt<sup>14;29</sup>. Bei einer oxidativen Unterversorgung kann man zudem eine reduzierte Acetylcholinsynthese beobachten<sup>9</sup>. Ob oxidativer Stress in Form einer Sepsis bzw. einer Pneumonie mit einem Delir in Verbindung stehen, untersuchte die Arbeitsgruppe um Seaman<sup>30</sup>. Sie zeigten, dass Patienten mit Delir signifikant häufiger an einer Sepsis oder Pneumonie erkrankten. Welche Art von Erregern die Pneumonie auslöste, spielte dabei vermutlich keine Rolle<sup>31</sup>.

Das Gehirn ist während einer Sepsis aber nicht nur Ort der entzündlichen Prozesse, sondern nimmt auch selbst Einfluss auf die Entzündungsreaktionen des Körpers. Dies geschieht einerseits durch den cholinergen anti-inflammatorischen Reflex, andererseits durch die zirkumventrikulären Organe. Beim cholinergen anti-inflammatorischen Reflex spielt der Vagusnerv eine entscheidende Rolle. So laufen über seine Afferenzen vom peripheren Entzündungsgebiet Informationen zu zentralen Verknüpfungsstellen im Hirnstamm und Mittelhirn. Hier werden diese umgeschaltet und über cholinerge Efferenzen ins Entzündungsgebiet zurückgesendet, um eine Eingrenzung der Entzündungsreaktion zu bewirken<sup>14;32</sup>. Ist nun die Neurotransmitterregulation, wie im Rahmen einer Sepsis, beeinträchtigt, funktioniert dieser Rückkopplungsmechanismus nur noch unzureichend und die Zytokinfreisetzung wird nicht mehr eingegrenzt. Die zirkumventrikulären Organe spielen aufgrund ihrer fehlenden Blut-Hirn-Schranke eine entscheidende Rolle bei der Modulation von Entzündungsprozessen. Hier kommt es zu einer direkten Kommunikation zwischen Zytokinen im Blut und dem zentralen Nervensystem<sup>32</sup>.

### **1.3. Ziel- und Fragestellung**

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass Infektionen zur Entwicklung eines Delirs führen können und dass Pneumonien signifikant häufiger unter Delir-Patienten auftreten. Im Gegenzug kann ein Delir die Entstehung von Infektionen fördern  
30;31;33;33;34

Mit der hier vorliegenden Arbeit soll als primäre Fragestellung die zeitliche Reihenfolge zwischen Delir und Infektion beleuchtet werden. Hierzu werden intensivpflichtige Patienten untersucht, die sowohl an einer Infektion als auch an einem Delir erkrankten.

Als sekundäre Fragestellungen sollen überprüft werden, ob sich die Patienten bezüglich der Basischarakteristika, der Vorerkrankungen, der durchgeführten Operationen, der Art von Infektionen, der Behandlungsdauer und der ITS-Sterblichkeit unterscheiden. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob ein Unterschied bezüglich der Einhaltung der empfohlenen antibiotischen Standardtherapie existiert.

Mittels intensivmedizinischer Scores sollte der Krankheitsverlauf der ITS-Patienten bezogen auf ITS-Aufnahme auf Unterschiede hin überprüft werden.

## **2. Methoden**

### **2.1. Ziel- und Fragestellung**

Die Verteilung der zeitlichen Abfolge von Delir und Infektion als primäre Zielgröße wurde anhand eines Diagrammes (Abb. 3.2.) dargestellt.

Als sekundäre Fragestellungen wurden die Unterschiede bezüglich der Basischarakteristika, der Vorerkrankungen, der durchgeführten Operationen, der Infektionsart, der antibiotischen Standardtherapie, der intensivmedizinischen Scores, der Behandlungsdauer und ITS-Sterblichkeit gruppenbezogen verglichen.

### **2.2. Studiendesign**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, die im Rahmen des Outcome-Projektes der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Bei diesem Projekt wurden in verschiedenen zeitlichen Abschnitten spezifische Patientendaten in einer Datenbank erfasst. Eine Genehmigung der Ethikkommission lag vor. Bei der Datenerhebung und -verarbeitung wurden die Datenschutzregelungen der Charité Universitätsmedizin Berlin und der Ethikkommission eingehalten.

Untersucht wurden hierbei alle Patienten, die im Zeitraum vom 12. Februar 2007 bis zum 13. Mai 2007 auf einer der anästhesiologischen Intensivstationen der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgenommen wurden. Es handelte sich dabei um drei interdisziplinäre Intensivstationen [101i, 103i (Charité Campus Mitte, CCM); 8i (Charité Campus Virchow Klinikum, CVK)] und eine Intermediate-Care-Unit [14i (CVK)].

#### **2.2.1. Einschlusskriterien**

Eingeschlossen in die statistische Auswertung wurden alle operativ versorgten Patienten, die mindestens 60 Jahre alt waren und zudem über 36 Stunden intensivmedizinisch behandelt wurden. Die Patienten mussten einer Untersuchung bezüglich einer Delir-Symptomatik zustimmen. Ein weiteres Einschlusskriterium bezog sich auf den zugrunde liegenden chirurgischen Eingriff. Eingeschlossen wurden dabei

Patienten mit Operationen am Herzen und an peripheren Gefäßen, am Abdomen, am muskuloskelettalem System, im Halsbereich und der extrakraniellen Kopfregeion sowie im Bereich des Urogenitaltraktes.

### **2.2.2. Ausschlusskriterien**

Patienten mit Demenz oder bekanntem Alkohol-, Nikotin- bzw. Drogenabusus wurden in die Untersuchung nicht aufgenommen. Außerdem wurden stuporöse und komatöse Patienten ausgeschlossen. Auch intrakranielle Operationen waren ein Ausschlusskriterium. Des Weiteren wurden Patienten mit unzureichenden Deutschkenntnissen nicht in die Delir-Untersuchung mit einbezogen, da die Anwendung von Screening-Tolls für diese Population nicht validiert ist<sup>21</sup>. Wenn es mehrere ITS-Behandlungsepisoden für einen Patienten im Untersuchungszeitraum gab, wurden ausschließlich die Behandlungsepisoden mit einer Delir-Bewertung in die Untersuchung aufgenommen. Gab es wiederum mehrere Intensivaufenthalte eines Patienten mit einer Delir-Diagnostik wurden nur Behandlungszeiträume mit positivem Delir-Befund statistisch ausgewertet.

## **2.3. Delir-Diagnostik**

### **2.3.1. DSM-IV Kriterien**

Die Diagnose Delir wurde bei den Patienten anhand der „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV“ (DSM-IV) Kriterien gestellt. Das DSM-IV ist ein Klassifikationssystem, in dem vier Kriterien erfüllt sein müssen, um ein Delir zu diagnostizieren. Kriterium A bezieht sich auf die Bewusstseinslage des Patienten. Es ist erfüllt, wenn dieser nicht oder nur eingeschränkt fähig ist, die Aufmerksamkeit auf Umweltreize zu fokussieren, aufrechtzuerhalten bzw. zwischen mehreren Reizen zu wechseln. Kriterium B beschreibt Wahrnehmungsstörungen bzw. Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen. Hier handelt es sich um Fehlinterpretationen der Umwelt, die von Illusionen bis zu Halluzinationen reichen können. Zu den kognitiven Beeinträchtigungen zählen Orientierungs- und Denkstörungen sowie Störungen des Gedächtnisses, wobei hier besonders das Kurzzeitgedächtnis betroffen ist<sup>35</sup>.

Ein Delir ist durch eine kurze Entwicklungszeit und Tagesfluktuation charakterisiert. Diese zeitliche Komponente wird durch das Kriterium C beschrieben. Schließlich muss mithilfe der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder einer apparativen

Diagnostik eine organische Ursache gefunden werden, die darauf hinweist, dass das Delir eine direkte Folgeerscheinung jenes pathologischen Befundes ist. Das Kriterium D beinhaltet diese Ursachenforschung (Tab. 2.1.).

Tab. 2.1. DSM-IV Kriterien der Delir-Diagnostik.

A	Bewusstseinsstörung: reduzierte Klarheit der Umgebungswahrnehmung mit einer eingeschränkten Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, aufrechtzuerhalten oder zu verlagern.
B	Veränderung der kognitiven Funktionen (Gedächtnisstörung, Desorientiertheit, Sprachstörung), Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die nicht besser durch eine vorbestehende, manifeste oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden kann.
C	Das Störungsbild entwickelt sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Stunden bis Tage) und fluktuiert im Tagesverlauf.
D	Hinweise aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und Laborbefunden deuten darauf hin, dass die Störung als direkte körperliche Folgeerscheinung eines medizinischen Krankheitsfaktors aufzufassen ist.

### **2.3.2. Ablauf der Delir-Diagnostik**

Alle eingeschlossenen Patienten wurden täglich visitiert. In dieser Visite wurde der Patient zunächst hinsichtlich der Punkte A und B der DSM-IV Kriterien untersucht. Bei Prüfung der Bewusstseinslage des Patienten reichte das Spektrum von Benommenheit bzw. Schläfrigkeit mit einer abnormen Insichgekehrtheit bis hin zu einer übermäßigen Wachheit und Agitiertheit. Die Konzentrationsfähigkeit des Patienten wurde durch kleine Aufgaben, wie zum Beispiel „Wörter rückwärts buchstabieren“ oder durch einfache Rechenaufgaben, überprüft. Dabei wurde auch auf die Art geachtet, wie der Patient auf die ihm gestellte Aufgabe reagierte. Musste beispielsweise die Frage noch einmal wiederholt werden oder kam es während der Beantwortung der Fragen zum plötzlichen Gedankenabbruch mit Aufmerksamkeitsverlust, wurde dies zur Diagnosestellung einer Aufmerksamkeitsstörung herangezogen.

Anschließend wurden die kognitiven Fähigkeiten wie Orientierung, Gedächtnis und Denken untersucht. Die Orientierung wurde anhand von vier Qualitäten überprüft, dazu zählten Ort, Zeit, eigene Person und Situation. Bezogen auf die Gedächtnisleistung wurden Störungen im antero- oder retrograden Gedächtnis sowie im Kurzzeitgedächtnis untersucht. Kleine Gedächtnisaufgaben, wie zum Beispiel das Merken von aufgezählten Gegenständen komplettierten diese Untersuchung. Hinsichtlich der Denkstörungen wurde darauf geachtet, ob es im Patientengespräch zu umständlichen situativen Umdeutungen, Neologismen, Konfabulationen oder inhaltlichen bzw. verbalen Perseverationen kam.

Da diese Visite nur eine kurze Momentaufnahme des Tagesverlaufs darstellte, wurde für die einheitliche Betrachtung bezüglich des Beginns oder der Fluktuation der Symptomatik das pflegerische und ärztliche Personal befragt und der Pflege- bzw. Arztbericht in der Patientenakte studiert. Anhand dieser Ergebnisse wurde die zeitliche Komponente des Störbildes eingeschätzt.

Darüber hinaus wurden die Anamnese sowie die Röntgen- bzw. Laboruntersuchungen hinsichtlich der ursächlichen Krankheitsfaktoren evaluiert. Zu diesen Krankheitsfaktoren zählten Infektionen, akute Stoffwechselstörungen, erlittenes Trauma, kardiopulmonale Störungen, hormonelle Störungen, Mangelzustände sowie toxische und medikamentöse Ursachen.

Nur wenn alle vier Merkmale als positiv erachtet wurden, konnte die Diagnose Delir bei dem Patienten gestellt werden. Waren dagegen nur drei oder weniger Merkmale vorhanden, konnte kein Delir diagnostiziert werden.

#### **2.4. Infektionsdiagnostik und Einhaltung der antibiotischen Standardtherapie**

Die Richtlinien zur antimikrobiellen Behandlung und Infektionsdiagnostik waren die von Frau Prof. Dr. Claudia Spies und Herrn Prof. Dr. Wolfgang Kox erarbeiteten Behandlungsstandards. Diese wurden im Buch „Kox, Wolfgang J., Spies, Claudia: Check-up Anästhesiologie. Standards Anästhesie-Intensivmedizin-Schmerztherapie-Notfallmedizin, 2. Auflage“ im Jahr 2003 veröffentlicht. Zudem fanden die Standard Operating Procedure (SOP) veröffentlicht von Nachtigall et al. Anwendung<sup>36</sup>. Außerdem wurden die Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen) des Robert-Koch-Instituts (Berlin) angewendet<sup>37</sup>.

Mittels dieser Richtlinien und der aufgenommenen Patientendaten wurde durch ein retrospektives Expertenaudit eine Beurteilung zur Einhaltung der antibiotischen Standardtherapie durchgeführt. Dieses klärte, ob die Standardtherapie eingehalten wurde und welche Art von Infektion vorlag und zu welchem Zeitpunkt der Infektionsbeginn anzunehmen war.

Anhand der vom Expertenaudit getroffenen Entscheidungen wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Infektionen klassifiziert. Folgende Foki wurden diesbezüglich unterschieden: Knochen- und Gelenksinfektionen, Endokarditiden, Infektionen des Abdomens, Weichteilinfektionen, Infektionen des oberen und unteren Urogenitaltrakts, Pneumonie, Meningitiden, Bakteriämie sowie Katheter-assoziierte Infektionen.

## **2.5. Datenerhebung**

Die Patientendaten wurden mit Hilfe einer Windows Accessdatenbank von geschulten Doktoranden redundant gesammelt. Richtlinien zur Datenerhebung wurden in regelmäßigen Besprechungen festgelegt. Um systematische Fehler bei der Dateninterpretation zu verhindern, wurde für alle Doktoranden ein Rotationsplan für alle Intensivstationen erstellt. Die Datenbank diente als Grundlage für die durchgeführte Auswertung. Dabei wurden die Daten der letzten 24 Stunden einerseits aus dem ITS-internen Dokumentationssystem [Computer Organized Patient Report Assistant (COPRA); COPRA-System GmbH, Sasbachwalden, Deutschland], andererseits aus der Charité internen Datenbank sowie aus den medizinischen Kurven in die Accessdatenbank übertragen.

### **2.5.1. Patientenspezifische Stammdaten**

Zu Beginn jeder Patientenaufnahme wurden die Stammdaten wie Patienten-Identifikationsnummer, Alter und Geschlecht erfasst. Weiterhin wurden zur Bestimmung der Liegedauer das Aufnahme- und das Entlassungsdatum dokumentiert. Zudem wurden die Vorerkrankungen nach Nieren-, Lungen-, Leber-, Stoffwechsel- und Kreislauferkrankungen sowie psychiatrischen/neurologischen Erkrankungen differenziert und in die Datenbank aufgenommen. Ferner wurde vermerkt, ob bei Aufnahme ein Alkohol-, Nikotin- bzw. Drogenabusus vorlag oder der Patient immun supprimiert war. Als Immunsuppression wurde die Erkrankung mit dem „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV) sowie jede medikamentöse Therapieform, die das Immunsystem moduliert, angesehen. Hierzu zählten die Chemotherapie bei der Behandlung von Tumoren, eine Steroidtherapie oberhalb der Cushing-Schwelle, zum Beispiel im Rahmen eines Autoimmunprozesses, sowie eine immun supprimierende Therapie nach Organtransplantation. Ebenfalls wurden alle Operationen, die vor Aufnahme durchgeführt worden sind, erfasst. Unterteilt wurden diese in extrakranielle, abdominelle, muskuloskelettale und urogenitale Operationen sowie Eingriffe am Herzen und an Gefäßen.

Antibiotikatherapien sowie mikrobiologische Vorbefunde vor ITS-Aufnahme wurden ebenfalls festgehalten.

Schließlich wurde beim intensivmedizinischen Behandlungsende der weitere Verlauf des Patienten (Normalstation, andere Intensivstation, Intermediate-Care-Unit oder Verstorben) vermerkt.

## **2.5.2. Tagesspezifische Patientendaten**

### **2.5.2.1. Intensivmedizinische Scores**

Täglich wurden die „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II“, der „Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II“, das „Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) 28“ und „Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)“ erfasst.

#### **2.5.2.1.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II**

Hervorgegangen ist der APACHE II aus dem APACHE I, welcher 1981 erstmalig vorgestellt wurde<sup>38;39</sup>. Diese Scores wurden zur Bestimmung der Erkrankungsschwere von ITS-Patienten entwickelt. In nachfolgenden Untersuchungen konnte die Validität der Scores für verschiedene Krankheiten gezeigt werden<sup>40-44</sup>.

Der APACHE II besteht aus drei Teilen: Acute Physiology Score, Patientenalter und Chronic Health Evaluation. Er umfasst verglichen mit dem APACHE I nur zwölf statt 34 physiologischer Variablen. Im ersten Teil werden die nach 24 Stunden von der Norm abweichenden physiologischen Parameter aufsummiert. Im zweiten Teil fließen das Patientenalter und schließlich im dritten die chronischen Vorerkrankungen des Patienten in die multifaktorielle Analyse mit ein. Die Summe aller drei Teile bildet den endgültigen APACHE II Score. In klinischen Untersuchungen konnte die Validität des Scores gezeigt werden<sup>40-42;44</sup>.

#### **2.5.2.1.2. Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II**

Aufgrund der Kritik an der Komplexität des APACHE-Scores wurde 1984 der vereinfachte SAPS I-Score eingeführt<sup>45</sup>. Dieser besteht aus 14 Variablen, die je nach Abweichung vom Normalwert mit null bis vier Punkten gewichtet werden. Eine Aufsummierung dieser Punkte zum endgültigen SAPS erfolgt nach 24 Stunden. Untersuchungen zeigen, dass dieser Score mit der Sterblichkeit auf den untersuchten Intensivstationen korreliert<sup>46</sup>. 1993 erfolgte dann die Weiterentwicklung des SAPS-Scores. Dabei wurde dem Score eine logistische Regression hinzugefügt. Er erfasst

insgesamt 17 Variablen innerhalb der ersten 24 Stunden einer intensivpflichtigen Behandlung, wobei jedem berechneten Score-Wert ein individuelles Sterblichkeitsrisiko zugeordnet wird.

#### **2.5.2.1.3. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)**

Dieser Score wurde erstmalig 1996 als „Sepsis related Organ Failure Assessment“ von der „European Society of Intensive Care Medicine“ vorgestellt. Hierbei handelte es sich zunächst um einen rein auf das septische Krankheitsbild abgestimmten Score. In der Validationsphase konnte aber auch gezeigt werden, dass er für andere Krankheitsbilder anwendbar ist. Dies führte dann zur Umbenennung in „Sequential Organ Failure Assessment Score“. Obwohl der Score zunächst nur zur Beschreibung und Einschätzung von Organdysfunktionen und -ausfällen bestimmt war, zeigte er in weiteren Studien auch eine gute Korrelation mit dem intensivmedizinischen Behandlungserfolg<sup>47;48</sup>. Vorteil des Scores ist der einfache Aufbau, da er nur aus sechs physiologischen Parametern besteht.

#### **2.5.2.1.4. Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) 28**

Das TISS wurde erstmalig als Verlaufsscore von Cullen et al.<sup>49</sup> 1974 entwickelt und umfasst 76 Unterpunkte (TISS-76). Aufgrund seiner Komplexität wurde er von Miranda et al. zu dem kürzeren und moderneren TISS-28 weiterentwickelt. Dieser erfasst nur noch 28 Unterpunkte und zeigt wie der TISS-76 eine Korrelation zum Pflegeaufwand und zur Krankheitsschwere<sup>50;51</sup>.

#### **2.5.2.2. Vitalparameter und Beatmung**

Täglich wurden die Herz- und Atemfrequenz, die Körpertemperatur, der Blutdruck und die Flüssigkeitsbilanz des Patienten erfasst.

Die Werte wurden aus dem stationsinternen elektronischen Datenverarbeitungssystem entnommen, wobei jeweils der Maximal- und der Minimalwert dokumentiert wurden. Weiterhin wurden Maximal- und Minimalwert des systolischen und diastolischen Blutdruckwerts festgehalten. Dabei wurde die invasive Blutdruckmessung bevorzugt. Der Mitteldruck wurde anschließend rechnerisch ermittelt.

Bezüglich der Beatmung wurde zwischen spontaner, non-invasiver und invasiver Beatmung unterschieden, zudem wurde Anfang und Ende der Beatmung in der

Datenbank vermerkt. Des Weiteren wurde die maximale und minimale inspiratorische Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) notiert.

### **2.5.2.3. Laborwerte und Blutgasanalyse**

Folgende Laborwerte wurden erhoben und dokumentiert: Hämoglobin (Hb), Thyreotropin (TSH), Thyroxin ( $\text{T}_4$ ) und Triiodthyronin ( $\text{T}_3$ ), Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Kreatinin und Kreatinin-Clearance, C-reaktive Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Harnstoff, Laktat, Aspartat-Amino-Transferase (ASAT), Alanin-Amino-Transferase (ALAT),  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -GT), Lipase, Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin gesamt, Glukose, partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Thromboplastinzeit (INR).

Bei Blutgasanalysen wurden folgende Werte aufgenommen: pH-Wert, partieller arterieller Sauerstoffdruck ( $\text{PaO}_2$ ), partieller arterielle Kohlendioxiddruck ( $\text{PaCO}_2$ ), Base Excess, Bikarbonat und Standard-Bikarbonat

### **2.5.2.4. Mikrobiologische Befunde**

Mikrobiologische Befunde wurden ebenfalls täglich dokumentiert. Aufgenommen wurden hier die Art des Untersuchungsmaterials und der eventuelle Erregernachweis.

Das Untersuchungsmaterial der Patienten wurde nach Abstrich Haut, Abstrich Nase, Abstrich Rachen, Abstrich Vagina, Abstrich Wunde, Aszitespunktat, bronchoalveoläre Lavage, Blutkultur, Bronchialsekret, Drainage, Gewebeprobe, Katheterspitze, Liquor, Pleurapunktat, Serum, Sputum, Stuhl, Trachealsekret und Urin differenziert.

### **2.5.2.5. Bildgebende Befunde**

Die Ergebnisse durchgeführter radiologischer Untersuchungen wurden ebenfalls festgehalten. Hierzu zählten Röntgen-Thorax-Aufnahmen, Bilder der Magnetresonanztomografie (MRT) und der Computertomografie (CT), Sonografien sowie die transösophageale Echokardiografie (TEE). Die Befunde wurden dann in der Datenbank differenziert nach: Infiltrat, Abszess, Pneumothorax, Erguss, freie Flüssigkeit, retroperitoneale Flüssigkeit, Lungenarterienembolie, Emphysem oder kein pathologischer Befund.

### **2.5.2.6. Medikation**

Die Patientenmedikation wurde täglich erfasst. Dabei wurden der Name des Präparats, die Dosis und die Dosisseinheiten aufgenommen.

### **2.6. Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows. Eine deskriptive Statistik wurde für alle untersuchten Variablen durchgeführt. Auf Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Tests getestet. Binäre Variablen wurden mithilfe der absoluten und relativen Häufigkeit (in %) beschrieben. Stetige Variablen wurden entweder mit Mittelwert und Standardabweichung (Mittelwert $\pm$ STD) oder mit Median und 25% bzw. 75% Perzentile [Median (Perzentile 25-75)] oder mittels Konfidenzintervalle (CI) ausgedrückt.

Aufgrund der fehlenden Normalverteilungen wurde zur Signifikanzprüfung der U-Test nach Mann und Whitney für unverbundene Stichproben herangezogen. Zur Überprüfung des Signifikanzniveaus der kategorialen Merkmale wurde der Chi<sup>2</sup>-Test verwendet. Zwei intensivmedizinische Scores APACHE II und SAPS II wurden als abhängige Variable ausgewählt und mit einer Analyse longitudinaler Daten im zweifaktoriellen Design (Brunner Analyse) untersucht<sup>52</sup>. Als unabhängige Einflussgrößen dienten die gewählte binäre Gruppeneinteilung sowie ein zeitlicher Verlauf (in Tage) ab einem bestimmten Ereignis. In dieser Untersuchung wurde hierfür die ITS-Aufnahme gewählt.

Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=5\%$  ( $p < 0,05$ ) gewählt und die statistischen Tests immer zweiseitig durchgeführt. Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine explorative Untersuchung.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 632 Patienten im Studienzeitraum vom 12.02.2007 bis zum 13.05.2007 untersucht und in eine Studiendatenbank aufgenommen. Davon erfüllten 101 Patienten die Einschlusskriterien.

#### 3.1. Gruppeneinteilung

Zur besseren Untersuchung der Patientenkohorte erfolgte die Aufteilung in Gruppen (Abb. 3.1.). Dazu wurden zunächst alle untersuchten Patienten (Gesamtpopulation) in eine Gruppe mit und ohne DSM-IV Bewertung unterteilt. Die Patienten mit einer DSM-IV Bewertung wurden weiter in eine Gruppe mit und ohne Infektion eingeteilt. Im nächsten Schritt wurden die Patienten mit einer Infektion und einem Delir betrachtet. Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der zeitlichen Darstellung von Infektion und Delir lag, wurde die Gruppe mit Infektion und Delir untersucht.

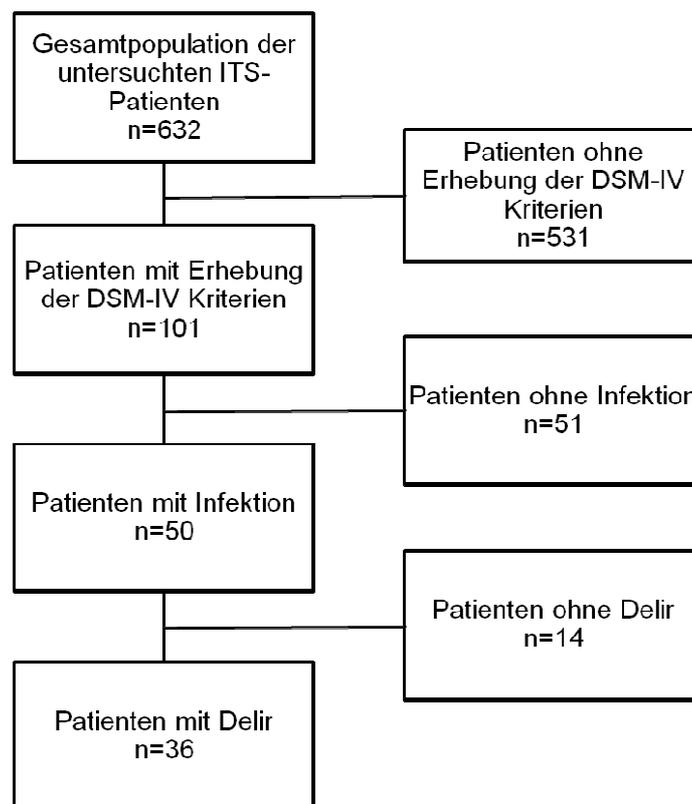


Abb. 3.1. Gesamtpopulation und die dazugehörige Gruppeneinteilung für die statistischen Untersuchungen.

### 3.2. Betrachtung der zeitlichen Reihenfolge von Delir und Infektion

Bei der Analyse der Patienten bezüglich der zeitlichen Reihenfolge von Delir und Infektion wurde festgestellt, dass bei zwei Patienten das Delir und die Infektion am selben Tag eingetreten waren. Bei 11 Patienten trat erst das Delir auf und dann entwickelte sich eine Infektion. Die restlichen 23 Patienten erkrankten erst an einer Infektion und dann am Delir (Abb. 3.2.).

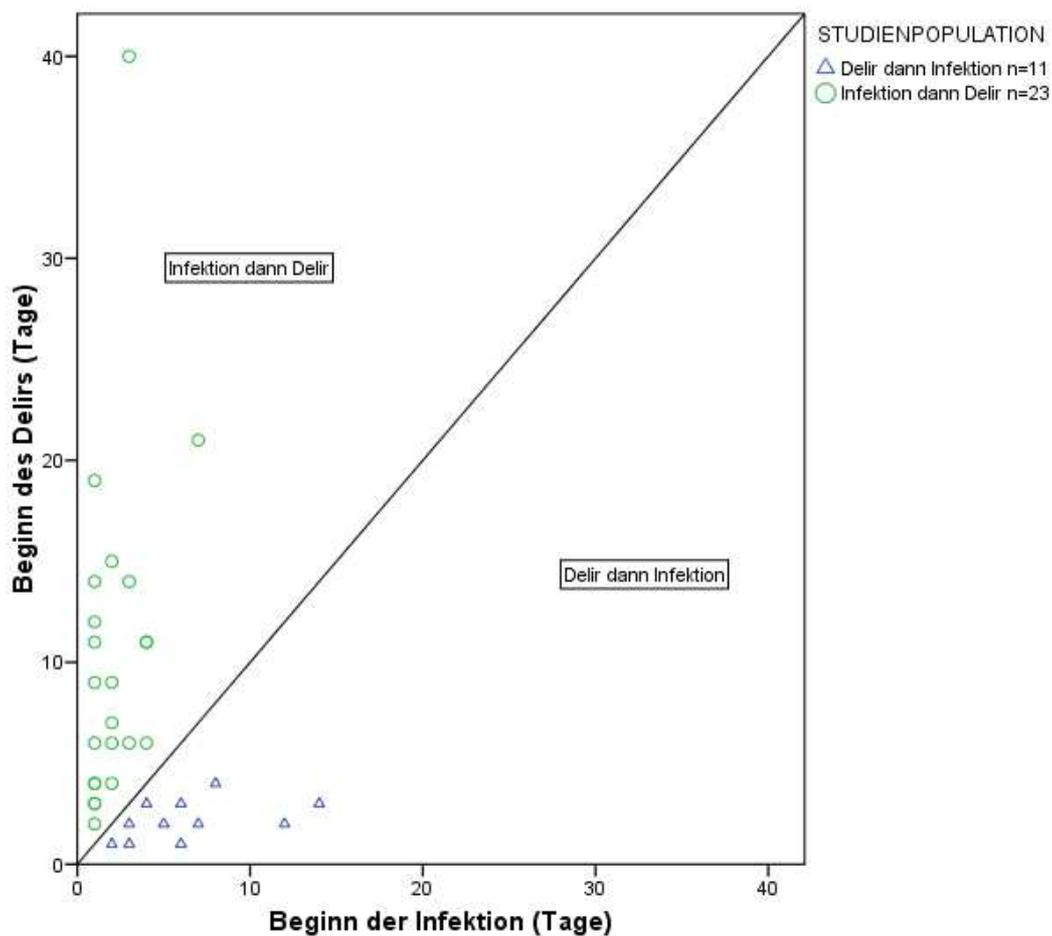


Abb. 3.2. Darstellung der einzelnen Patienten (n=34) mit deren Infektionsbeginn bzw. Delir-Beginn in Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation. In Blau die Patienten, die erst ein Delir und dann eine Infektion entwickelten und in Grün, die Patientengruppe, bei denen erst eine Infektion und dann eine Delir auftrat.

Die Patienten wurden anhand des zeitlichen Ablaufs von Delir und Infektion in zwei Gruppen unterteilt. Die DDI (Delir dann Infektion) -Gruppe betrachtete die Patienten, bei denen zunächst ein Delir und dann eine Infektion diagnostiziert wurden. Dagegen wurden in die IDD (Infektion dann Delir) -Gruppe Patienten, die zunächst eine Infektion und dann ein Delir hatten, aufgenommen.

Die zwei Patienten, bei denen Delir und Infektion am gleichen Tag auftraten, wurden für die weitere statistische Untersuchung ausgeschlossen. Die daraus resultierende Gruppeneinteilung ist Abbildung 3.3. dargestellt.

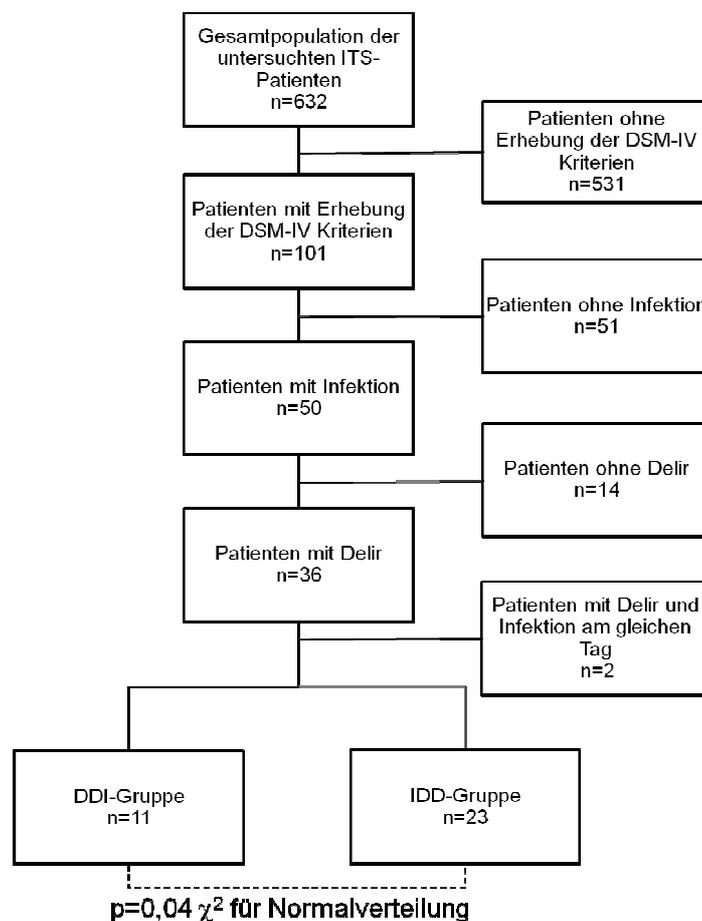


Abb. 3.3. Gruppeneinteilung nach Analyse des zeitlichen Verlaufs von Delir und Infektion

Es befanden sich mehr Patienten in der IDD-Gruppe als in der DDI-Gruppe (23 vs. 11). Diese Gruppenverteilung war signifikant unterschiedlich ( $p=0,04$ ).

Das Delir konnte in der DDI-Gruppe durchschnittlich am Tag 2 und in der IDD-Gruppe am Tag 9 diagnostiziert werden. Eine Infektion wurde in der DDI-Gruppe durchschnittlich am Tag 6 und in der IDD-Gruppe am Tag 2 festgestellt (Tab. 3.1.). In der IDD-Gruppe trat die Infektion durchschnittlich sieben Tage vor dem Delir auf. Dagegen wurde das Delir in der DDI-Gruppe vier Tage vor der Infektion diagnostiziert.

Tab. 3.1. Infektions- und Delir-Beginn innerhalb der untersuchten Gruppen DDI und IDD.

		<b>DDI-Gruppe n=11</b>	<b>IDD-Gruppe n=23</b>
Delir Beginn (in Tage nach ITS-Aufnahme)	MW± STD	2±1	10±8
	Median (Perzentile 25-75)	2 (1-3)	9 (4-14)
	CI (obere - untere Grenze)	2 - 3	7 - 14
Infektion Beginn (in Tage nach ITS-Aufnahme)	MW± STD	6±4	2±2
	Median (Perzentile 25-75)	6 (3-8)	2 (1-3)
	CI (obere- untere Grenze)	4-9	2-3

### **3.3. Basischarakteristika**

Die Patientengruppen wurden bezüglich des Alters, Geschlechts, intensivmedizinischen Scores, ITS-Behandlungsdauer sowie der ITS-Sterblichkeit untersucht. Dabei zeigte sich in Bezug auf das Patientenalter zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,23$ ). Weiterhin konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,72$ ). In der DDI-Gruppe betrug der Anteil der weiblichen Patienten 36,4% und in der IDD-Gruppe 47,3% (Tab. 3.2.).

Hinsichtlich der intensivmedizinischen Behandlungsdauer konnte zwischen den beiden untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,74$ ; Tab. 3.2.).

Die ITS-Sterblichkeit war ebenfalls in beiden Gruppen gleich verteilt ( $p=0,99$ ; Tab. 3.2.).

Die „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II“, „Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)“ und der „Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II“ unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Tab. 3.3.).

Das „Therapeutic Intervention Scoring System (TISS) 28“ war in IDD-Gruppe signifikant höher als in der DDI-Gruppe ( $p=0,04$ ; Tab. 3.3.).

Tab. 3.2. Patientencharakteristika innerhalb der untersuchten Gruppen DDI und IDD.

Patientencharakteristika		DDI-Gruppe n=11	IDD-Gruppe n=23	p-Wert
Alter in Jahre	MW± STD	77 ±7	74±7	0,23
	Median (Perzentile 25-75)	78 (70-83)	74 (67-79)	
Geschlecht Weiblich	n (%)	4 (36,4%)	11 (47,3%)	0,72
Behandlungs- dauer ITS	MW± STD	20±14	23±19	0,74
	Median (Perzentile 25-75)	18 (6-32)	21 (8-33)	
ITS- Sterblichkeit	n (%)	4 (36,4%)	8 (34,8%)	0,99

Tab. 3.3. Intensivmedizinische Scores innerhalb der untersuchten Gruppen DDI und IDD.

Intensivmedizinische Scores		DDI-Gruppe n=12 / 37	IDD-Gruppe n=25 / 37	p-Wert
APACHE II bei Aufnahme	MW± STD	22±5	22±7	0,72
	Median (Perzentile 25-75)	23 (18-28)	24 (15-28)	
SAPS II bei Aufnahme	MW± STD	42±10	45±18	0,69
	Median (Perzentile 25-75)	44 (30-48)	44 (33-53)	
SOFA bei Aufnahme	MW± STD	5±2	7±4	0,07
	Median (Perzentile 25-75)	5 (3-6)	7 (5-9)	
TISS-28 bei Aufnahme	MW± STD	34±5	42±12	0,04
	Median (Perzentile 25-75)	33 (31 -38)	41 (33-52)	

### **3.4. Vorerkrankungen**

Bezüglich der Vorerkrankungen zeigte sich Folgendes (Tab. 3.4.). Gefäßerkrankungen, Hypertonus und Stoffwechselerkrankungen waren die drei häufigsten Diagnosen in beiden Gruppen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, abgesehen von den psychiatrischen/neurologischen Vorerkrankungen, welche signifikant häufiger in der DDI-Gruppe als in IDD-Gruppe auftraten ( $p=0,03$ ). Zu dieser Gruppe von Erkrankungen gehörten akute Psychosen, bipolare Störungen, generalisierte Krampfanfälle, Depressionen sowie Angststörungen.

Tab. 3.4. Häufigkeiten der Vorerkrankungen innerhalb der untersuchten Gruppe DDI und IDD.

<b>Vorerkrankungen</b>	<b>DDI-Gruppe n=11</b>	<b>IDD-Gruppe n=23</b>	<b>p-Wert</b>
Gefäßerkrankungen n (%)	7 (63,4%)	18 (78,3%)	0,43
Hypertonus n (%)	5 (45,5%)	13 (56,5%)	0,72
Chronische Lebererkrankungen n (%)	0 (0%)	2 (8,7%)	0,99
Chronische Nierenerkrankungen n (%)	4 (36,4%)	5 (21,7%)	0,43
Stoffwechselerkrankungen n (%)	7 (63,4%)	11 (47,8%)	0,48
Chronische Lungenerkrankung n (%)	3 (36,4%)	6 (26,1%)	0,99
Psychiatrische/neurologische Erkrankungen n (%)	3 (36,4%)	0 (0%)	0,03

### 3.5. Durchgeführte Operationen

In der DDI-Gruppe waren muskuloskelettale Eingriffe am häufigsten, gefolgt von abdominellen Operationen und Operationen am Herzen und an Gefäßen. Dagegen waren in der IDD-Gruppe die Operationen am Herzen und an Gefäßen, gefolgt von den abdominellen sowie den muskuloskelettalen Eingriffen die häufigsten durchgeführten Operationen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich aber nicht (Abb. 3.3.).

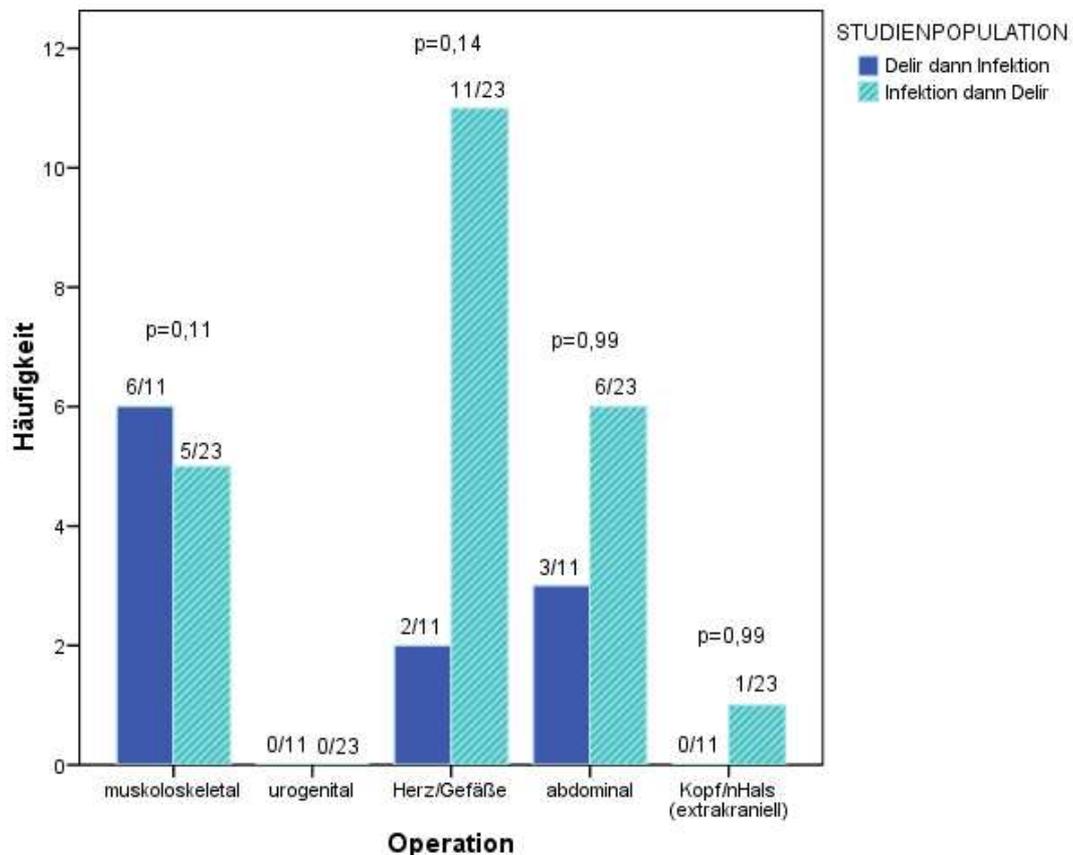


Abb.3.3. Operationsverteilung. In Blau die Patienten, die zuerst an einem Delir und dann an einer Infektion erkrankt sind (DDI-Gruppe). In Hellblau die Patienten, bei denen zuerst eine Infektion und dann ein Delir diagnostiziert wurde (IDD-Gruppe).

### **3.6. Infektionsdifferenzierung und Einhaltung der Standard Operating Procedures (SOPs)**

Insgesamt war die Pneumonie die häufigste Infektion in beiden Gruppen, wobei sie tendenziell häufiger in der IDD-Gruppe gesehen werden konnten. Katheter-assoziierte Infektionen traten signifikant häufiger in der DDI-Gruppe als in der IDD-Gruppe auf. Die weitere Verteilung der Infektionen unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Im Trend traten mehr Bakteriämien in der DDI- als in IDD-Gruppe auf (Tab. 3.6.).

Tab. 3.6. Infektionsverteilung innerhalb der untersuchten Gruppen DDI und IDD.

Infektionen		DDI-Gruppe n=11	IDD-Gruppe n=23	p-Wert
Kolitis n (%)		1 (9,1%)	0 (0%)	0,32
Pneumonie n (%)		6 (54,5%)	20 (87,0%)	0,08
Infektionen des unter Urogenitaltrakts n (%)		3 (27,3%)	1 (4,3%)	0,09
Knochen- und Gelenkinfektionen n (%)		0 (0%)	1 (4,3%)	0,99
Endokarditis n (%)		0 (0%)	1 (4,3%)	0,99
Abdomen n (%)		3 (27,3%)	4 (17,4%)	0,66
Weichteilinfektionen n (%)		2 (18,2%)	5 (21,7%)	0,99
Infektionen des oberen Urogenitaltrakts n (%)		1 (9,1%)	1 (4,3%)	0,99
Bakteriämie n (%)		4 (36,4%)	2 (8,7%)	0,07
Katheter-assoziierte Infektionen n (%)		4 (36,4%)	0 (0%)	0,01
Anzahl der Infektionen	MW± STD	2±2	2±1	0,47
	Median (Perzentile 25-75)	1 (1-4)	1 (1-2)	

Zur besseren Einschätzung, welche Rolle die Einhaltung von Leitlinien gerechter Antibiotikatherapie auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen Infektion und Delir einnimmt, wurden die beiden Gruppen hinsichtlich der Einhaltung der Standardtherapie untersucht und es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Populationen festgestellt werden (Tab. 3.7.;  $p=0,18$ ).

Tab. 3.7. Einhaltung der Standard Operating Procedures (SOPs) für die antibiotische Therapie innerhalb der untersuchten Gruppen DDI und IDD.

		<b>DDI-Gruppe n=12 / 37</b>	<b>IDD-Gruppe n=25 / 37</b>	<b>p-Wert</b>
SOPs- Einhaltung	MW± STD	80,7%±17,6%	88,1%±14,4%	0,18
	Median (Perzentile 25- 75)	83,3% (66,7%- 95,2%)	93,9% (71,4%- 100%)	

### **3.7. Zeitlicher Verlauf der intensivmedizinischen Scores ab Aufnahme auf die Intensivstation**

Der zeitliche Verlauf der Krankheitsschwere wurde mit Hilfe der intensivmedizinischen Score APACHE II und SAPS II untersucht. Diese Scores wurden ausgewählt, da sie die Krankheitsschwere der Patienten widerspiegeln<sup>38;39;46</sup>. Für jeden Tag wurden für jede Gruppe und für jeden Score die Median und die dazu gehörige Perzentile 25 und Perzentile 75 errechnet. Dies wurde fortgeführt, bis bei 50% der Patienten noch ein Score-Wert erhoben wurde. Insgesamt konnte dadurch ein Untersuchungszeitraum von 17 Tagen nach Aufnahme auf die ITS analysiert werden.

Bei der Brunner-Analyse wurden drei Sachverhalte untersucht. Zuerst wurde geprüft, ob zwischen den Gruppen ein Unterschied zwischen den Score-Medianwerte besteht. Danach wurde nach einem Unterschied zwischen den zeitlichen Verläufen innerhalb der beiden Gruppen gesucht. Schließlich wurde nach einem Unterschied zwischen der Kombination Gruppe und Zeitverlauf gefahndet. Es konnte für alle drei Sachverhalte

kein Unterschied für den ausgewählte Score-System gefunden werden, obwohl ein Trend bezüglich des SAPS II-Scores sichtbar war, der aber keine statistische Signifikanz erreichte ( $p > 0,05$ ). Im Trend nahm der Punktwert des SAPS II-Scores innerhalb der Gruppen zu (Tab. 3.8., Abb. 3.4., Abb. 3.5).

Tab. 3.8. Brunner-Analyse der intensivmedizinischen Score-Werte im zeitlichen Verlauf ab ITS-Aufnahme.

<b>Ab ITS-Aufnahme</b>	<b>SAPS II</b>	<b>APACHE II</b>
Gruppenunterschiede (p-Wert)	0,86	0,69
Zeitlicher Verlauf innerhalb der Gruppen (p-Wert)	>0,05	0,35
Unterschiede bezüglich des zeitlichen Verlaufs zwischen den Gruppen (p-Wert)	0,54	0,77

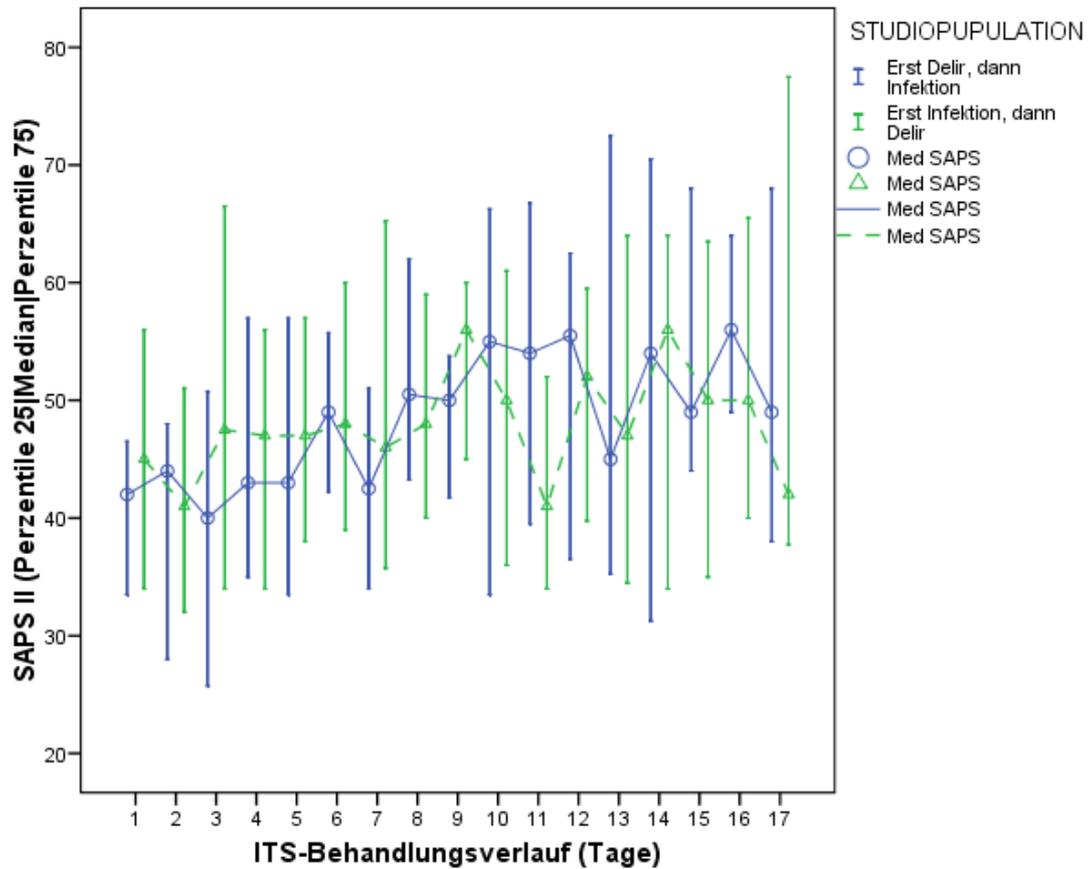


Abb.3.4. SAPS II im zeitlichen Verlauf ab ITS-Aufnahmetag ( 17 Tage). DDI-Gruppe (blau), IDD-Gruppe (grün). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,86$ ), auch der zeitliche Verlauf innerhalb der Gruppen ist nicht unterschiedlich ( $p>0,05$ ). Unterschiede bezüglich des zeitlichen Verlaufs zwischen den beiden Gruppen konnte nicht gesehen werden ( $p=0,54$ ).

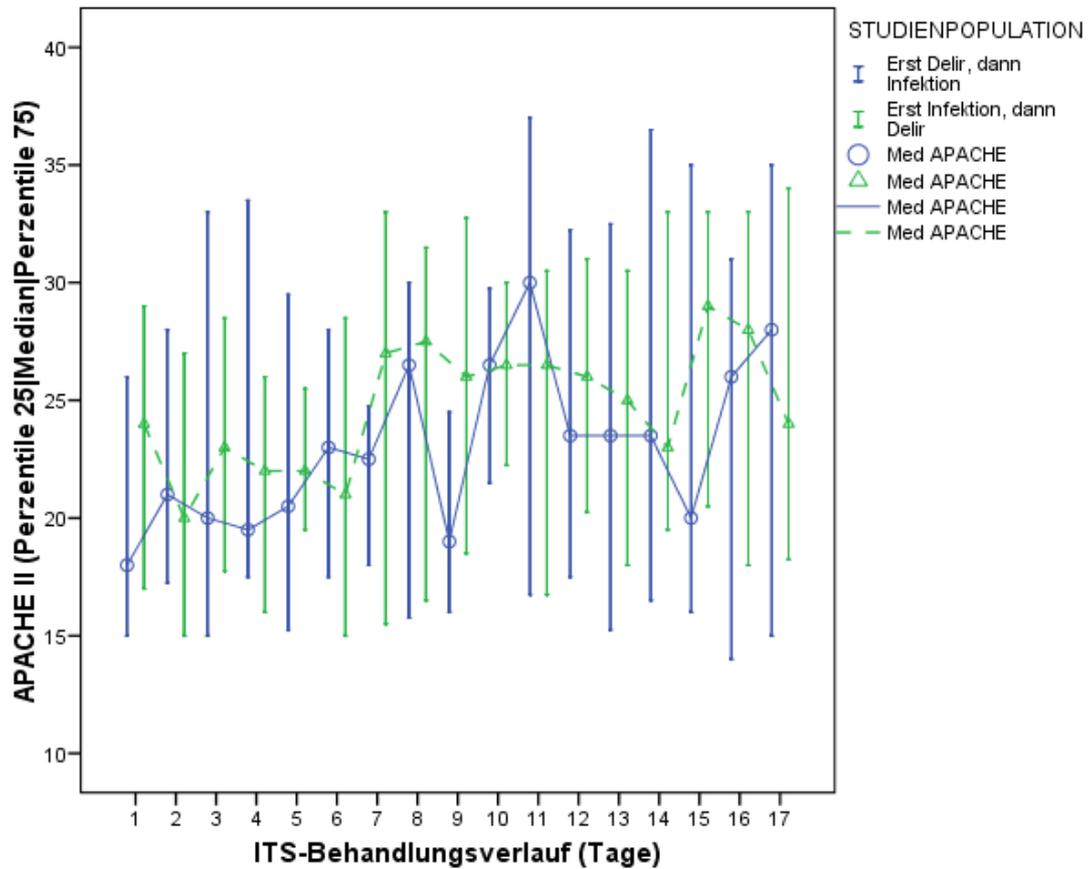


Abb.3.5. APACHE II im zeitlichen Verlauf ab ITS-Aufnahmetag ( 17 Tage). DDI-Gruppe (blau), IDD-Gruppe (grün). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,69$ ), auch der zeitliche Verlauf innerhalb der Gruppen ist nicht unterschiedlich ( $p=0,35$ ). Unterschiede bezüglich des zeitlichen Verlaufs zwischen den beiden Gruppen konnte nicht gesehen werden ( $p=0,77$ ).

## **4. Diskussion**

### **4.1. Gruppeneinteilung**

In der hier vorliegenden Arbeit wurden erstmalig Patienten, die während ihrer intensivmedizinischen Behandlung sowohl an einer Infektion als auch einem Delir erkrankten, miteinander verglichen. Eine Gegenüberstellung mit bisherigen Arbeiten ist aufgrund dieser Gruppeneinteilung erschwert, da sich bisherige Untersuchungen nur auf den Vergleich von Patienten mit und ohne Delir konzentrierten<sup>5;10;53-62</sup>.

### **4.2. Betrachtung der zeitlichen Reihenfolge von Delir und Infektion**

In bisherigen Untersuchungen wurde die Diagnose Delir innerhalb der ersten sechs Tage nach ITS-Aufnahme gestellt<sup>54;55;57-60;63;64</sup>. In der vorliegenden Arbeit wurde der Beginn des Delirs in diesem Zeitraum nur in der DDI-Gruppe gesehen. In der IDD-Gruppe trat das Delir dagegen später, nämlich am neunten Tag, auf. Erstmals wurde mit der hier vorliegenden Arbeit der Beginn einer Infektion bei Delir-Patienten untersucht. Abhängig von der Gruppenzugehörigkeit entwickelte sich die Infektion zwischen dem zweiten (IDD-Gruppe) bzw. sechsten (DDI-Gruppe) Tag nach ITS-Aufnahme. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Ereignissen Delir und Infektion ist in der DDI-Gruppe kleiner als in IDD-Gruppe. Ob ein Zusammenhang zwischen Infektion und Delir nach Ablauf von sechs Tagen noch besteht, muss kritisch hinterfragt werden und kann mit dieser Untersuchung nicht beantwortet werden.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein größerer Patientenanteil erst eine Infektion und dann ein Delir entwickelten. Dies unterstützt die These, dass die Infektion ein starker Einflussfaktor für die Entwicklung eines Delirs ist<sup>53;56;62;65-67</sup>.

### **4.3. Basischarakteristika**

Bezüglich des Alters als ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines Delirs gibt es in der Literatur eine kontroverse Diskussion. Einerseits wird ein hohes Patientenalter (>60 Jahre)<sup>5;7;30;57;65;68-76</sup> als ein Risikofaktor angesehen, andererseits gehen einige Autoren<sup>77;78</sup> davon aus, dass auch sehr junge Patienten (Alter < 5 Jahre)

von einem hohen Delir-Risiko betroffen sind. Andere Studien zeigen keine Unterschiede bezüglich des Alters<sup>2;72</sup>.

Aussagen zu jungen Patienten können mit dieser Untersuchung aufgrund der Einschlusskriterien ( $\geq 60$  Jahre) nicht getroffen werden. In den hier untersuchten Gruppen unterschied sich das Alter der Patienten nicht signifikant, somit scheint das Alter innerhalb der untersuchten Kohorte keinen Einfluss auf die zeitliche Abfolge zwischen Delir und Infektion zu nehmen.

Auch bezüglich des Geschlechts der Patienten als prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines Delirs gibt es in der Literatur gegenteilige Meinungen. In bisherigen Studien entwickelten häufiger Männer als Frauen ein Delir<sup>10;62;65;79</sup>. Dagegen konnten andere Autoren wiederum zeigen, dass es keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung gibt<sup>68;72;80;81</sup>. Bei der Betrachtung der hier untersuchten Gruppen DDI und IDD konnte ebenfalls kein Geschlechterunterschied beobachtet werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der untersuchten Patienten wurden vier verschiedene intensivmedizinische Scores erhoben. Dabei korrelieren APACHE II- und SAPS II-Score-Werte mit der Krankheitsschwere bzw. mit der Sterblichkeit der Patienten<sup>38;39;46</sup>. In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Delir sowohl höhere APACHE II- als auch höhere SAPS II-Score-Werte haben und somit eine höhere Krankheitsschwere aufweisen als Patienten ohne Delir<sup>8;10;10;63;66;72;73;82-85</sup>. Ähnliche Score-Werte konnten auch in der vorliegenden Untersuchung in beiden Gruppen gesehen werden, wobei sich die Krankheitsschwere zwischen beiden Gruppen nicht unterschied. Somit scheinen die Patienten der DDI- und der IDD-Gruppe eine ähnliche Krankheitsschwere zu besitzen. Auch andere Arbeiten konnten keinen Unterschied aufzeigen, wobei hier ausschließlich Delir- und Non-Delir-Gruppen miteinander verglichen wurden<sup>2;20;30;86</sup>.

Patienten mit Delir haben sowohl einen höheren SOFA- als auch einen höheren TISS-28-Score als Patienten ohne Delir<sup>10;84</sup>. Auch der SOFA-Punktwert unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, jedoch war ein Trend sichtbar. Die Patienten der IDD-Gruppe hatten für den SOFA-Score tendenziell höhere Werte als Patienten der DDI-Gruppe. Eine weitere Studie mit einer höheren Fallzahl wäre zur weiteren Untersuchung dieses Sachverhaltes notwendig.

Van Rompenay et al.<sup>87</sup> konnten in ihrer Arbeit hinsichtlich des TISS-28-Scores keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Delir finden. Eine signifikante Gruppenunterscheidung wurde in der hier vorliegenden Arbeit für den TISS-28-Scores beobachtet. Patienten der IDD-Gruppe hatte höhere Werte als Patienten der DDI-Gruppe. Dies könnte als Indiz gewertet werden, dass IDD-Patienten einen größeren Aufwand bezüglich therapeutische Interventionen hatten.

Die Behandlungsdauer von ITS-Patienten mit Delir ist gegenüber ITS-Patienten ohne Delir verlängert<sup>2;3;8;10;13;63;65;72;84;86;88-94</sup>. In der hier untersuchten Kohorte zeigte sich, dass Patienten der IDD im Trend drei Tage länger auf der ITS behandelt wurden. Jedoch scheint die zeitliche Reihenfolge von Delir und Infektion die ITS-Behandlungsdauer aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht zu beeinflussen.

Die Sterblichkeit auf der ITS, die 6-Monatssterblichkeit sowie die 1-Jahressterblichkeit von Patienten mit einem deliranten Syndrom ist gegenüber den Patienten ohne Delir erhöht<sup>3;8;10;57;58;66;72;83;87;95</sup>. Ein gegenteiliges Ergebnis erzielte die Arbeitsgruppe von Lat et al.<sup>86</sup>, die keine erhöhte 30-Tage-Sterblichkeit für Patienten mit Delir nachweisen konnte. Auch andere Arbeiten konnten keine erhöhte Sterblichkeit für Patienten mit Delir zeigen<sup>63;70;84</sup>. Jedoch wurden Patienten mit Delir und Infektion diesbezüglich noch nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde nur die Sterblichkeit auf der Intensivstation betrachtet. Eine Aussage darüber, inwieweit sich die zeitliche Abfolge von Delir und Infektion auf die Sterblichkeit im weiteren Verlauf ausdrückt, kann daher anhand dieser Untersuchung nicht getroffen werden. Die insgesamt hohe intensivstationäre Sterblichkeit unterschied sich in der vorliegenden Arbeit nicht zwischen den beiden Patientengruppen. Es muss aber daraufhin gewiesen werden, dass es sich bei der untersuchten Population um selektierte Patienten mit hoher Krankheitsschwere handelt. Die zeitliche Abfolge von Delir und Infektion scheint aber keinen Einfluss auf die Sterblichkeit der Patienten während der intensivmedizinischen Behandlung zu nehmen.

#### **4.4. Vorerkrankungen**

Die Literaturrecherche zeigt, dass Vorerkrankungen für die Entstehung eines Delirs prädisponierend sein können<sup>1;4;6;14;61;66;94;96;97</sup>. Zu ihnen gehören Veränderungen im Gefäßsystem, die arterielle Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen sowie chronische Lungen- und Nierenerkrankungen. Diese Risikofaktoren werden in der Literatur

kontrovers diskutiert. Einige Studien sehen sie als prädisponierende Faktoren an<sup>4;6;14;53;58;60;65;70;83;98;99</sup>, andere dagegen können diese Ergebnisse nicht bestätigen<sup>58;64;70</sup>.

In der hier vorliegenden Arbeit zeigten alle bis auf psychiatrische/neurologische Vorerkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen, daher scheinen diese Vorerkrankungen Risikofaktoren für das Entstehen eines Delirs im Allgemeinen zu sein, beeinflussen aber nicht die zeitliche Abfolge zwischen Infektion und Delir.

Letztendlich sind auch psychiatrische Erkrankungen mit einem Delir vergesellschaftet. Patienten mit Demenz wurden von der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen, da die Demenz als Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs und als Differenzialdiagnose anzusehen ist<sup>53;56;61;68;100</sup>. Dies hätte somit Ergebnisse der Untersuchungen beeinflusst und verfälscht. Jedoch kann auch die Depression einen Einfluss auf die Entstehung eines Delirs nehmen<sup>14;66;101</sup>. Sie kann aufgrund ihrer Symptomatik eine milde Delir-Form imitieren und zählt somit zu den Differenzialdiagnosen des Delirs<sup>102</sup>. Dies kann dazu geführt haben, dass fälschlicherweise ein Delir vor einer Infektion diagnostiziert wurde, was wiederum den signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen DDI und IDD erklären könnte.

#### **4.5. Durchgeführte Operationen**

Schon in vorherigen Arbeiten wurde konstatiert, dass kardiochirurgische und unfallchirurgische Eingriffe zu den auslösenden Faktoren für die Entwicklung eines Delirs gehören<sup>4;14;103;104</sup>. Eine deskriptive Statistik hinsichtlich der Verteilung der durchgeführten Operationen wurde von anderen Arbeitsgruppen bereits durchgeführt<sup>10;59;60</sup>. Ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Delir fand jedoch nicht statt. Darüber hinaus ist ein Vergleich der Studien untereinander aufgrund der verschiedenen Nomenklaturen und Operationseinteilungen schwierig.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die unterschiedlichen Operationsgebiete zwischen zwei Patientengruppen verglichen. Es zeigte sich in Bezug auf das Operationsgebiet kein signifikanter Unterschied. Somit scheint die Art der durchgeführten Operation sich nicht auf die Abfolge von Delir und Infektion auszuwirken. Ob sich das Operationsgebiet zwischen Patienten mit und ohne Delir

unterscheidet, wurde in dieser Studie nicht untersucht und bedarf daher noch weitere Untersuchungen.

#### **4.6. Infektionsdifferenzierung und Einhaltung der SOPs**

Infektionen gelten als auslösende Risikofaktoren für die Ausbildung eines Delirs<sup>53;56;62;65-67</sup>. Pneumonie und Delir sind hierbei stark miteinander vergesellschaftet<sup>30;33;105</sup>. Dieses Ergebnis konnte auch in dieser Untersuchung gesehen werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen zeigte sich jedoch nicht. Dies ist vielleicht einer limitierten Patientenpopulation geschuldet.

Auch die Sepsis wird zu den auslösenden Faktoren des Delirs gerechnet<sup>6;14;30;96;106</sup>, jedoch lässt sich in den diesbezüglich durchgeführten Untersuchungen keine genaue Differenzierung hinsichtlich des Infektionsfokus finden. In der hier vorliegenden Studie wurde nach einzelnen Infektionen differenziert. Ein Untersuchung der Patientenpopulation anhand von Sepsiskriterien fand jedoch nicht statt.

Hierbei zeigte sich, dass bei Patienten der DDI-Gruppe häufiger eine Katheter-assoziierte Infektion diagnostiziert wurde. Schon die Literatur zeigte, dass eine Implantation eines Katheters während einer intensivmedizinischen Behandlung häufiger mit einem Delir vergesellschaftet ist<sup>107</sup>. So konstatieren Hooton et al. in einer Leitlinie zur Behandlung von Harnwegsinfektionen, dass ein Delir als Zeichen einer Harnwegsinfektion zu werten sei<sup>108</sup>. Eine Untersuchung bezüglich der Verteilung von Katheter wurde in dieser Arbeit aber nicht untersucht. Zudem wurde eine Bakteriämie häufiger in der DDI-Gruppe als in der IDD-Gruppe beobachtet. Dieser Unterschied erreicht aber keine statistische Signifikanz. Hierbei muss aber kritisch bemerkt werden, dass eine Verbindung zwischen Katheter-assoziiierter Infektion und Bakteriämie gezeigt wurde<sup>109-111</sup>.

Die Einhaltung von Standardtherapien, so genannter Standard Operating Procedures (SOPs), hat einen Einfluss auf die Sterblichkeit und Gesamtverweildauer der Patienten auf der Intensivstation. So konnten Nachtigall und Mitarbeiter in einer prospektiven Studie mit 228 Patienten (Alter > 60 Jahre) nachweisen, dass Patienten mit einer Einhaltung der antibiotischen SOPs zu mehr als 70% eine signifikant geringere ITS-Sterblichkeit sowie ITS-Behandlungsdauer aufwiesen als Patienten mit einer geringeren Einhaltung dieser Standards<sup>36</sup>. In der hier vorliegenden Untersuchung wurden in beiden

Gruppen die Standardempfehlungen ähnlich oft angewendet. Welchen Einfluss die Einhaltung der SOPs auf die Entwicklung eines Delirs nimmt, wurde in dieser Untersuchung nicht geprüft und bedarf daher noch weitere Untersuchungen.

#### **4.7. Zeitlicher Verlauf der intensivmedizinischen Scores ab Aufnahme auf die Intensivstation**

Mithilfe der nichtparametrischen Analyse longitudinaler Daten wurde in dieser Studie Patientengruppen mit Delir und Infektion untersucht. Der Zeitpunkt der ITS-Aufnahme wurde gerade deshalb gewählt, um ein Mittel zu finden, Patienten, die ein Delir und eine Infektion entwickeln, eventuell frühzeitig zu entdecken. Die hier untersuchten Patientengruppen unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Nur der SAPS II-Score zeigte am Trend einen Anstieg vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Untersuchungsendpunkt in beiden Gruppen. Andere Untersuchung zeigten bereits, dass die die SAPS II-Score-Werte bei Patienten mit Delir bzw. mit einer Infektion erhöht waren<sup>63;112</sup>. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Patientenpopulation sind zur Klärung dieses Sachverhaltes notwendig.

Insgesamt scheint es so, dass eine Differenzierung der zwei Gruppen mithilfe der intensivmedizinischen Scores nicht möglich ist.

#### **4.9. Methodenkritik**

Hinsichtlich der Diagnose eines Delirs ist festzustellen, dass nur einmal täglich eine Visite stattfand, sodass eine fluktuierende Delir-Symptomatik hätte übersehen werden können. Um dies aber zu vermeiden, wurden auch das medizinische Personal und die weitere medizinische Dokumentation zur Diagnosestellung zur Hilfe herangezogen. Nichtsdestotrotz muss dies als limitierender Faktor dieser Untersuchung angesehen werden.

Psychische Erkrankungen erhöht das Risiko ein Delir zu entwickeln<sup>1;4;66;70;96;97;107;113-116</sup>. Dieser Umstand wurde nicht hinreichend betrachtet und macht weitere Untersuchungen mit härteren Ausschlusskriterien notwendig.

Die großen Interquartilenbereiche dieser Studie sind auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen. Vor dem Hintergrund der limitierten Fallzahl sind die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie kritisch zu hinterfragen. Eine Untersuchung mit einer größeren

Patientenkohorte hätte eventuell weitere signifikante Ergebnisse erzielt, sodass die Ergebnisse dieser Studie in anderen Stichproben geprüft werden sollten.

## 5. Zusammenfassung

Das Delir gehört zu den häufigsten psychiatrischen Diagnosen auf der Intensivstation (ITS). Patienten mit Delir haben einen längeren ITS-Aufenthalt und eine höhere ITS-Sterblichkeit. Nach durchlebter Delir-Episode besteht die Möglichkeit, dass die Patienten langfristige Schäden in Form einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) erleiden. Insgesamt beeinflusst das Delir die 12-Monats-Sterblichkeit sowie die Lebensqualität der Patienten. In der Literatur werden unterschiedliche Modelle zur Entstehung des Delirs diskutiert. Hierbei stehen Neurotransmitterdysbalancen, Entzündungen sowie septischer und psychischer Stress im Vordergrund. Pneumonie und Sepsis treten dabei häufiger bei Patienten mit Delir als bei Patienten ohne Delir auf.

Die Untersuchung der zeitlichen Abfolge von Delir und Infektion ist die primäre Fragestellung. Als sekundäre Fragenstellungen wurden nach Unterschieden bezüglich der Basischarakteristika, der Vorerkrankungen, der durchgeführten Operationen, der Infektionsart, der antibiotischen Standardtherapie, der intensivmedizinischen Scores, der Behandlungsdauer und ITS-Sterblichkeit gesucht.

Einschlusskriterien dieser prospektiven Kohortenstudie mit einem retrospektiven Expertenaudit waren ein Alter  $\geq 60$  Jahre, ITS-Behandlung  $> 36$ h und eine mit der ITS-Behandlungsepisode im Zusammenhang stehende Operation. Ausschlusskriterien waren vorbestehende kognitive Einschränkungen, Demenz, nicht ausreichende Deutschkenntnisse, bekannter Alkohol-, Nikotin- und Drogenabusus sowie ein intrakranieller Eingriff. Das Delir wurde anhand der DSM-IV Kriterien diagnostiziert. Erfasst wurden Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, intensivmedizinische Scores (SAPS II, APACHE II, TISS-28, SOFA), durchgeführte Operationen, diagnostizierte und behandelte Infektionen, Einhaltung der antibiotischen Standardtherapien sowie die Gesamtverweildauer auf der ITS.

Insgesamt wurden 632 Patienten gescreent. 101 Patienten konnten aufgrund der Einschlusskriterien in die statistische Analyse eingeschlossen werden. Von den 101 Patienten wurden nur die Patienten statistisch untersucht, die während der intensivmedizinischen Behandlung sowohl eine Infektion als auch ein Delir entwickelt

hatten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. In der DDI (Delir dann Infektion) -Gruppe entwickelten die Patienten das Delir vor der Infektion und in der IDD (Infektion dann Delir) -Gruppe trat das Delir nach der Infektion auf. Es konnte gezeigt werden, dass eine Infektion häufiger vor einem Delir auftritt. Bezüglich der Basischarakteristika, der intensivmedizinischen Scores bei ITS-Aufnahme, der durchgeführten Operationen und der Standardantibiotikatherapie unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Außer bezüglich des TISS-28 Scores, welcher in der IDD-Gruppe signifikante höhere Score-Werte zeigte, was als ein Indiz eines größeren therapeutischen Aufwandes gewertet werden könnte. Bei den Vorerkrankungen konnten psychische/neurologische Vorerkrankungen häufiger in der DDI-Gruppe gesehen werden. Außerdem traten Katheter-assoziierte Infektionen häufiger in dieser Gruppe auf. Bei der zeitlichen Betrachtung der intensivmedizinischen Scores ab ITS-Aufnahme konnten keine Unterschiede gesehen werden. Eine Differenzierung der zwei Gruppen scheint mithilfe der intensivmedizinischen Scores nicht möglich zu sein.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende wissenschaftliche Untersuchung, dass in der untersuchten Patientenpopulation eine Infektion häufiger vor einem Delir auftritt.

**Schlagwörter:** Delir, Infektionsdifferenzierung, Intensivstation, APACHE II, SAPS II, SOFA, TISS-28, durchgeführte Operation, zeitlicher Ablauf

## 6. Abstract

The delirium belongs to most frequent psychiatric diagnosis on the Intensive-Care-Unit (ICU). Patients with delirium have a prolonged ICU-stay and a higher ICU-mortality. After experienced episode of delirium there is the possibility of suffering from long-range damage like the postoperative cognitive dysfunction (POCD). All in all the delirium influences the 12-month mortality as well as the patients' quality of life. In the literature different models concerning the development of delirium are discussed. In those models neurotransmitter-imbalance, infections as well as septic and psychical stress are playing the leading role. Pneumonia and sepsis are more often seen in patients with delirium than in patients without delirium.

The primary aim was the time course of infection and delirium. Secondary aims were an investigation for differences concerning basic characteristics, pre-existing diseases, performed operations, distribution of infections, adherence to antibiotic Standard Operating Procedures (SOPs), ICU-scores, ICU length of stay and ICU mortality.

Inclusion criteria of this prospective cohort study with a retrospective audit of experts were an age  $\geq 60$ , ICU-treatment  $> 36$ h and an operation connected with the ICU-stay. Exclusion criteria were known cognitive disabilities, dementia, non-sufficient knowledge of the German language, a known abuse of alcohol, nicotine and drugs as well as an intracranial operation. The delirium was diagnosed by the DSM-IV criteria. Age, sex, former illnesses, ICU-scores (SAPS II, APACHE II, TISS-28, SOFA), performed operations, diagnosed and treated infections, obeying of the Standard Operating Procedures (SOPs) for the antibiotic treatments as well as the length of the ICU-stay were recorded.

All in all 632 patients were examined. 101 patients had an evaluation of the DSM-IV criteria and were therefore included in the statistic analysis. Out of these 101 patients only patients with a development of infection and delirium were statistically analyzed. These patients were separated into two groups. In the DDI (delirium then infection)-group patients developed the delirium before the infection and in the IDD (infection then delirium)-group the delirium appeared after the infection. It could be shown, that infections appear more frequently before a delirium. With regards to the basis-characteristics, the ICU-

scores at ICU-admission, performed operations and standard therapy of antibiotics the groups did not differ significantly, except the TISS-28 score. This score was higher in the ITD-group which could be caused by a greater amount of therapeutic interventions. Concerning the former illnesses the psychiatric/neurological illnesses were seen more often in the DDI-group. Furthermore catheter-associated infections appeared more frequent in this group. In terms of the time analysis of the ICU-scores no difference could be seen. A differentiation of the two groups does not seem to be possible with the aid of the ICU-scores.

In summary this scientific study shows, that in this analyzed cohort an infection appears more often before the delir.

**Keywords:** delir, differentiation of infections, intensive-care unit, APACHE II, SAPS II, SOFA, TISS-28, performed operations, time progress

## 7. Literaturverzeichnis

1. Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR: Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 929-40
2. 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
3. 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: 1892-900
4. Inouye SK: Delirium in older persons. *N.Engl.J.Med.* 2006; 354: 1157-65
5. 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: 591-8
6. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW: Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr.Opin.Crit Care* 2005; 11: 360-8
7. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, Jr., Dittus R, Ely EW: Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J.Trauma* 2008; 65: 34-41
8. 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
9. Marshall MC, Soucy MD: Delirium in the intensive care unit. *Crit Care Nurs.Q.* 2003; 26: 172-8
10. Luetz A, Heymann A, Radtke FM, Chenitir C, Neuhaus U, Nachtigall I, von D, V, Marz S, Eggers V, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD: Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? *Crit Care Med.* 2010; 38: 409-18
11. Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, Reilly CH, Pilgrim DM, Schor J, Rowe J: Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch.Intern.Med.* 1992; 152: 334-40
12. Andrew MK, Freter SH, Rockwood K: Incomplete functional recovery after delirium in elderly people: a prospective cohort study. *BMC.Geriatr.* 2005; 5: 5
13. Pun BT, Ely EW: The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest* 2007; 132: 624-36

14. Schmitt TK, Pajonk FG: [Postoperative delirium in the critically ill]. *Anaesthesist* 2008; 57: 403-29
15. Liptzin B, Levkoff SE: An empirical study of delirium subtypes. *Br.J.Psychiatry* 1992; 161: 843-5
16. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT: Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 2000; 12: 51-6
17. O'Keeffe ST, Lavan JN: Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing* 1999; 28: 115-9
18. Kiely DK, Jones RN, Bergmann MA, Marcantonio ER: Association between psychomotor activity delirium subtypes and mortality among newly admitted post-acute facility patients. *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci.* 2007; 62: 174-9
19. Fang CK, Chen HW, Liu SI, Lin CJ, Tsai LY, Lai YL: Prevalence, detection and treatment of delirium in terminal cancer inpatients: a prospective survey. *Jpn.J.Clin.Oncol.* 2008; 38: 56-63
20. Spronk PE, Riekerk B, Hofhuis J, Rommes JH: Occurrence of delirium is severely underestimated in the ICU during daily care. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 1276-80
21. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C: Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J.Crit Care* 2010; 25: 144-51
22. Flacker JM, Cummings V, Mach JR, Jr., Bettin K, Kiely DK, Wei J: The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am.J.Geriatr.Psychiatry* 1998; 6: 31-41
23. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ: Bupropion, ECT, and dopaminergic overdrive. *Am.J.Psychiatry* 1991; 148: 1101-2
24. Wetli CV, Mash D, Karch SB: Cocaine-associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. *Am.J.Emerg.Med.* 1996; 14: 425-8
25. Mayhan WG: Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase. *Brain Res.* 1998; 792: 353-7
26. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J: Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1231-4
27. Bozza FA, Garteiser P, Oliveira MF, Doblaz S, Cranford R, Saunders D, Jones I, Towner RA, Castro-Faria-Neto HC: Sepsis-associated encephalopathy: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 2010; 30: 440-8

28. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, Guidoux C, Brouland JP, Nardi O, de la Grandmaison GL, Aboab J, Gray F, Menon D, Annane D: Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 798-806
29. Gibson GE, Jope R, Blass JP: Decreased synthesis of acetylcholine accompanying impaired oxidation of pyruvic acid in rat brain minces. *Biochem.J.* 1975; 148: 17-23
30. Seaman JS, Schillerstrom J, Carroll D, Brown TM: Impaired oxidative metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients. *Psychosomatics* 2006; 47: 56-61
31. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP, Estruch R, Mensa J, Fernandez-Sola J, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R: Community-acquired pneumonia in the elderly: A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1996; 154: 1450-5
32. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D: Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 941-50
33. Lin SM, Huang CD, Liu CY, Lin HC, Wang CH, Huang PY, Fang YF, Shieh MH, Kuo HP: Risk factors for the development of early-onset delirium and the subsequent clinical outcome in mechanically ventilated patients. *J.Crit Care* 2008; 23: 372-9
34. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lutz A, MacGuill M, Wernecke KD, Spies C: Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J.Int.Med.Res.* 2010; 38: 1584-95
35. Krauseneck T, Seemuller F, Krahenmann O, Schelling G, Padberg F: [Psychiatric disorders in the ICU I: delirium]. *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.* 2006; 41: 720-6
36. Nachtigall I, Deja M, Tafelski S, Tamarkin A, Schaller K, Halle E, Gastmeier P, Wernecke KD, Bauer T, Kastrup M, Spies C: Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients. *J.Int.Med.Res.* 2008; 36: 438-59
37. Wust P: Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen), 5 edition. Berlin, Robert-Koch-Institut, Berlin, 2005,
38. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE: APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981; 9: 591-7
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818-29
40. Arregui LM, Moyes DG, Lipman J, Fatti LP: Comparison of disease severity scoring systems in septic shock. *Crit Care Med.* 1991; 19: 1165-71

41. Maher ER, Robinson KN, Scoble JE, Farrimond JG, Browne DR, Sweny P, Moorhead JF: Prognosis of critically-ill patients with acute renal failure: APACHE II score and other predictive factors. *Q.J.Med.* 1989; 72: 857-66
42. Moreau R, Soupison T, Vauquelin P, Derrida S, Beaucour H, Sicot C: Comparison of two simplified severity scores (SAPS and APACHE II) for patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 1989; 17: 409-13
43. Rhee KJ, Baxt WG, Mackenzie JR, Willits NH, Burney RE, O'Malley RJ, Reid N, Schwabe D, Storer DL, Weber R: APACHE II scoring in the injured patient. *Crit Care Med.* 1990; 18: 827-30
44. Skau T, Nystrom PO, Carlsson C: Severity of illness in intra-abdominal infection. A comparison of two indexes. *Arch.Surg.* 1985; 120: 152-8
45. Le G, Jr., Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R, Villers D: A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med.* 1984; 12: 975-7
46. Seneff MG, Zimmerman JE, Knaus WA, Wagner DP, Draper EA: Predicting the duration of mechanical ventilation. The importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996; 110: 469-79
47. Vincent JL, De MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998; 26: 1793-800
48. Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-4
49. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC: Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med.* 1974; 2: 57-60
50. Miranda DR, de RA, Schaufeli W: Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996; 24: 64-73
51. Castillo-Lorente E, Rivera-Fernandez R, Rodriguez-Elvira M, Vazquez-Mata G: TISS 76 and TISS 28: correlation of two therapeutic activity indices on a Spanish multicenter ICU database. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 57-61
52. Brunner Edgar, Langer Frank: Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten. München, Wien Oldenburg, 1999,
53. Francis J, Martin D, Kapoor WN: A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097-101

54. Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME: A predictive model for delirium in hospitalized elderly medical patients based on admission characteristics. *Ann.Intern.Med.* 1993; 119: 474-81
55. Inouye SK, Charpentier PA: Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275: 852-7
56. Jitapunkul S, Pillay I, Ebrahim S: Delirium in newly admitted elderly patients: a prospective study. *Q.J.Med.* 1992; 83: 307-14
57. Koebrugge B, Koek HL, van Wensen RJ, Dautzenberg PL, Bosscha K: Delirium after abdominal surgery at a surgical ward with a high standard of delirium care: incidence, risk factors and outcomes. *Dig.Surg.* 2009; 26: 63-8
58. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, Fang YF, Shieh MH, Kuo HP: The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2254-9
59. 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
60. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittlemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R, .: A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134-9
61. Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KL, Inouye SK: Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit. *Arch.Intern.Med.* 2007; 167: 1629-34
62. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, Evans DA: Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1992; 267: 827-31
63. Ceriana P, Fanfulla F, Mazzacane F, Santoro C, Nava S: Delirium in patients admitted to a step-down unit: analysis of incidence and risk factors. *J.Crit Care* 2010; 25: 136-43
64. Detroyer E, Dobbels F, Verfaillie E, Meyfroidt G, Sergeant P, Milisen K: Is preoperative anxiety and depression associated with onset of delirium after cardiac surgery in older patients? A prospective cohort study. *J.Am.Geriatr.Soc.* 2008; 56: 2278-84
65. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Bac B: Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care* 2001; 5: 265-70
66. 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: 666-77
67. Radtke FM, Franck M, Oppermann S, Lutz A, Seeling M, Heymann A, Kleinwachter R, Kork F, Skrobik Y, Spies CD: [The Intensive Care Delirium

Screening Checklist (ICDSC)--translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines].

Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther. 2009; 44: 80-6

68. Han JH, Zimmerman EE, Cutler N, Schnelle J, Morandi A, Dittus RS, Storrow AB, Ely EW: Delirium in older emergency department patients: recognition, risk factors, and psychomotor subtypes. *Acad.Emerg.Med.* 2009; 16: 193-200
69. Angles EM, Robinson TN, Biffi WL, Johnson J, Moss M, Tran ZV, Moore EE: Risk factors for delirium after major trauma. *Am.J.Surg.* 2008; 196: 864-9
70. 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: 1297-304
71. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Pun BT, Henderson MS, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW: Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R28
72. 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
73. 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
74. Pandharipande PP, Morandi A, Adams JR, Girard TD, Thompson JL, Shintani AK, Ely EW: Plasma tryptophan and tyrosine levels are independent risk factors for delirium in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 1886-92
75. Sadler PD: Incidence, degree, and duration of postcardiotomy delirium. *Heart Lung* 1981; 10: 1084-92
76. Takeuchi T, Matsushima E, Moriya H, Shintani M, Nakamura S: Delirium in inpatients with respiratory diseases. *Psychiatry Clin.Neurosci.* 2005; 59: 253-8
77. Martini DR: Commentary: the diagnosis of delirium in pediatric patients. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry* 2005; 44: 395-8
78. Bong CL, Ng AS: Evaluation of emergence delirium in Asian children using the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Paediatr.Anaesth.* 2009; 19: 593-600
79. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ: Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen.Hosp.Psychiatry* 2008; 30: 421-34
80. Watts G, Roberts BL, Parsons R: Delirium in the intensive care unit: searching for causes and sources. *Crit Care Resusc.* 2007; 9: 26-9

81. Ozyurtkan MO, Yildizeli B, Kuscu K, Bekiroglu N, Bostanci K, Batirel HF, Yuksel M: Postoperative psychiatric disorders in general thoracic surgery: incidence, risk factors and outcomes. *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 2010;
82. Jones C, Griffiths RD, Slater T, Benjamin KS, Wilson S: Significant cognitive dysfunction in non-delirious patients identified during and persisting following critical illness. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 923-6
83. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y: Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 66-73
84. Roberts B, Rickard CM, Rajbhandari D, Turner G, Clarke J, Hill D, Tauschke C, Chaboyer W, Parsons R: Multicentre study of delirium in ICU patients using a simple screening tool. *Aust.Crit Care* 2005; 18: 6, 8-4
85. Ayllon GN, varez Gonzalez MJ, Gonzalez Garcia MP: [Delirium in intensive care. Incidence and risk factors]. *Enferm.Intensiva.* 2007; 18: 138-43
86. Lat I, McMillian W, Taylor S, Janzen JM, Papadopoulos S, Korth L, Ehtisham A, Nold J, Agarwal S, Azocar R, Burke P: The impact of delirium on clinical outcomes in mechanically ventilated surgical and trauma patients. *Crit Care Med.* 2009; 37: 1898-905
87. Van RB, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Elseviers M, Bossaert L: Long term outcome after delirium in the intensive care unit. *J.Clin.Nurs.* 2009; 18: 3349-57
88. Justic M: Does "ICU psychosis" really exist? *Crit Care Nurse* 2000; 20: 28-37
89. Klugkist M, Sedemund-Adib B, Schmidtke C, Schmucker P, Sievers HH, Huppe M: [Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU): diagnosis of postoperative delirium in cardiac surgery]. *Anaesthesist* 2008; 57: 464-74
90. Polderman KH, Smit E: Dealing with the delirium dilemma. *Crit Care* 2005; 9: 335-6
91. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, Santini F, Renzulli A: Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact.Cardiovasc.Thorac.Surg.* 2010; 10: 58-62
92. Sessler CN, Grap MJ, Brophy GM: Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care. *Semin.Respir.Crit Care Med.* 2001; 22: 211-26
93. van Eijk MM, Slooter AJ: Duration of ICU delirium, severity of the underlying disease, and mortality. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2010; 181: 419-20
94. Xie GH, Fang XM: Importance of recognizing and managing delirium in intensive care unit. *Chin J.Traumatol.* 2009; 12: 370-4

95. 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; 180: 1092-7
96. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW: Delirium in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12 Suppl 3: S3
97. 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: 278-88
98. Inouye SK: Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 1999; 10: 393-400
99. Matsushima E, Nakajima K, Moriya H, Matsuura M, Motomiya T, Kojima T: A psychophysiological study of the development of delirium in coronary care units. *Biol.Psychiatry* 1997; 41: 1211-7
100. Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER: Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch.Intern.Med.* 2007; 167: 1406-13
101. 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.* 2009; 37: 177-83
102. Lee HB, DeLoatch CJ, Cho S, Rosenberg P, Mears SC, Sieber FE: Detection and management of pre-existing cognitive impairment and associated behavioral symptoms in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin.* 2008; 24: 723-36, viii
103. van der Mast RC, Roest FH: Delirium after cardiac surgery: a critical review. *J.Psychosom.Res.* 1996; 41: 13-30
104. Sanders KM, Cassem EH: Psychiatric complications in the critically ill cardiac patient. *Tex.Heart Inst.J.* 1993; 20: 180-7
105. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Mensa J, Estruch R, Ruiz M, Angrill J, Soler N: Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1997; 156: 1908-14
106. Miller RR, III, Ely EW: Delirium and cognitive dysfunction in the intensive care unit. *Semin.Respir.Crit Care Med.* 2006; 27: 210-20
107. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK: Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin.Respir.Crit Care Med.* 2001; 22: 115-26
108. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE: Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin.Infect.Dis.* 2010; 50: 625-63

109. Marik PE: Management of the critically ill geriatric patient. Crit Care Med. 2006; 34: S176-S182
110. Polderman KH, Girbes AR: Central venous catheter use. Part 2: infectious complications. Intensive Care Med. 2002; 28: 18-28
111. Safdar N, Maki DG: Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. Chest 2005; 128: 489-95
112. Girou E, Pinsard M, Auriant I, Canonne M: Influence of the severity of illness measured by the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) on occurrence of nosocomial infections in ICU patients. J.Hosp.Infect. 1996; 34: 131-7
113. Gleason OC: Delirium. Am.Fam.Physician 2003; 67: 1027-34
114. Hale M, Koss N, Kerstein M, Camp K, Barash P: Psychiatric complications in a surgical ICU. Crit Care Med. 1977; 5: 199-203
115. Weinhouse GL, Schwab RJ, Watson PL, Patil N, Vaccaro B, Pandharipande P, Ely EW: Bench-to-bedside review: delirium in ICU patients - importance of sleep deprivation. Crit Care 2009; 13: 234
116. Benoit AG, Campbell BI, Tanner JR, Staley JD, Wallbridge HR, Biehl DR, Bradley BD, Louridas G, Guzman RP, Fromm RA: Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. J.Vasc.Surg. 2005; 42: 884-90

## 8. Anhang

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ALAT	Alanin-Amino-Transferase
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormons
DDI-Gruppe	Delir dann Infektion-Gruppe
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GABA	γ-Aminobuttersäure
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDD-Gruppe	Infektion dann Delir-Gruppe
INR	Thromboplastinzeit
ITS	Intensivstation
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
PTT	partielle Thromboplastinzeit
SAA	Anticholinergen Aktivität
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOPs	Standard Operating Procedures
T <sub>3</sub>	Triiodthyronin
T <sub>4</sub>	Thyroxin
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System-28

TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
TSH	Thyreotropin
$\gamma$ -GT	$\gamma$ -Glutamyl-Transferase

## **8.2. Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Andreas Edel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zeitliche Abfolge von Delir und klinischen Infektionen bei intensivmedizinisch behandelten Patienten einer Universitätsklinik“ 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.“

Berlin, den 31.05.2012

Andreas Edel

### **8.3. Lebenslauf**

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

## 8.4. Veröffentlichungsverzeichnis

### Originalarbeit

A. Edel\*, S. Tafelski\*, I. Nachtigall, C. Spies. *Time is everything. Comment on: Hypoactive Delirium After Cardiac Surgery as an Independent Risk Factor for Prolonged Mechanical Ventilation [J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011 Jul 6.]* Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2012 Mar 21: in press. \*geteilte Erstautorenschaft.

### Kongressbeitrag und Posterpräsentation

A. Edel, I. Nachtigall, S. Tafelski, A. Rothbarth, K. Wernecke, C. Spies. *What is first? Delirium or Infection.* 24th ESICM LIVES Annual Congress Berlin. ESICM Abstr Volume 0301 (2011)

## **8.5. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Spies für die Überlassung dieses spannenden Themas, die Unterstützung unserer Arbeitsgruppe, Mitkonzeption der Fragestellung sowie der finalen Korrektur der Dissertationsarbeit. Ich möchte mich aber auch für das mir in ihrer Klinik zuteilgewordene Wissen bedanken, welches mir die Arbeit an der Fragestellung sehr erleichterte.

Herrn Prof. Klaus Wernecke und Frau Dr. Siebert von der Sostana GmbH gilt meine Dankbarkeit für die Ausführung statistischer Analysen und die inhaltlichen Impulse.

Bei Frau Dr. Irit Nachtigall möchte ich mich ganz herzlichst bedanken für die Mitkonzeption des Themas, ihre exzellente Betreuung und konstruktive Kritik. Außerdem möchte ich mich für ihre stete Hilfsbereitschaft und Ansprechbarkeit bei Fragen und Problemen bedanken.

Herrn Dr. Sascha Tafelski danke ich für die Mitarbeit an der Konzeption dieser Arbeit, die fruchtbaren inhaltlichen Diskussionen sowie seine überaus hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden für die gemeinsame Arbeit bedanken. Ihr Eifer und Beharrlichkeit bei den vorbereitenden Datenerhebungen bildeten die Basis dieser Arbeit. Jeden einzelnen Namen hier zu nennen würde den Rahmen sprengen, aber ohne sie wäre diese Arbeit so nie entstanden.

Gegenüber meinem Verlobten Stefan Schuchmann empfinde ich besondere Dankbarkeit für seinen Beistand und Motivation. Meinen Eltern, Ursula und Dieter Edel, gegenüber empfinde ich besondere Dankbarkeit für die unaufhörliche Unterstützung während der Zeit meiner Ausbildung und der Dissertation.

Tobias Müller, Franziska Degener, Ilka Lenze und Stephanie Soost bin ich für die Sichtung dieser Arbeit bezüglich Orthografie und Lesbarkeit sehr verbunden.