

Aus der Klinik für Anaesthesiologie  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler



***Auswirkungen der Einführung eines Delir-Screeningverfahrens mit der  
Nursing-Delirium-Screening-Scale (Nu-DESC) im Aufwachraum***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Zoé Eléonore Josepha Schroeder

aus

Luxemburg

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: *PD Dr. Thomas Saller*

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Preuß  
Prof. Dr. Dr. Manfred Uhr

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2023

1	Vorwort.....	1
2	Einleitung.....	1
2.1	Definition des postoperativen Delirs .....	2
2.2	Pathogenese des postoperativen Deliriums .....	3
2.3	Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Delirs.....	4
2.3.1	Prädisponierende Faktoren eines postoperativen Delirs.....	5
2.3.2	Präzipitierende Faktoren eines postoperativen Delirs.....	5
2.3.3	Operationsbezogene Risikofaktoren .....	6
2.3.4	Anästhesie als intraoperativer Risikofaktor des postoperativen Delirs....	6
2.4	Diagnose des Delirs .....	7
2.4.1	Goldstandard.....	7
2.5	Screeningverfahren des Delirs .....	8
2.5.1	Confusion Assessment Method (CAM).....	8
2.5.2	Confusion Rating Scale (CRS).....	9
2.5.3	Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) .....	11
2.5.4	Delirium Detection Score (DDS) .....	13
2.6	Inzidenz und der Verlauf des postoperativen Delirs .....	15
2.6.1	Inzidenz des postoperativen Delirs .....	15
2.6.2	Verlauf des postoperativen Delirs .....	16
2.7	Folgen und die Relevanz des postoperativen Delirs.....	16
2.8	Prävention und Therapie des postoperativen Delirs .....	17
2.8.1	Übersicht über die Medikamente zur Therapie und Prophylaxe von Delir 17	
2.8.1.1	Haloperidol .....	17
2.8.1.2	Midazolam .....	18
2.8.1.3	Lorazepam .....	18
2.8.1.4	Clonidin .....	18

2.8.1.5	Dexmedetomidin .....	18
2.8.1.6	Droperidol.....	18
2.8.1.7	Dexamethason .....	19
2.8.1.8	Propofol .....	19
2.8.2	Prävention des postoperativen Delirs .....	19
2.8.3	Medikamentöse Prophylaxe des postoperativen Delirs .....	20
2.8.4	Nicht-medikamentöse Therapie des postoperativen Delirs .....	22
2.8.5	Medikamentöse Therapie des postoperativen Delirs .....	22
3	Zielsetzung unserer Studie .....	26
4	Material und Methoden.....	28
4.1	Ethikkommission.....	28
4.2	Studiendesign.....	28
4.3	Datenerhebung.....	28
4.4	Analysierte Medikamente im Aufwachraum.....	31
4.5	Studienpopulation.....	31
4.5.1	Patientengruppe Prä-Screening.....	32
4.5.2	Patientengruppe Post-Screening .....	32
4.5.3	Patientengruppe Post-Screening mit Medikamenten .....	33
4.6	Diagnosestellung des postoperativen Delirs im Aufwachraum .....	34
4.7	Bewertung des Deliriums durch die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC).....	34
4.7.1	Nu-DESC-Score der Personalkommentare.....	34
4.7.2	Inzidenz des Delirs im Aufwachraum .....	36
4.8	Statistische Analyse .....	36
5	Ergebnisse .....	39
5.1	Deskriptive Analyse der Patientengruppen mit Vergleich der Grundcharakteristika .....	39

5.1.1	Patientengruppe Prä-Screening.....	39
5.1.2	Patientengruppe Post-Screening .....	39
5.1.3	Patientengruppe Post-Screening mit Medikamenten .....	39
5.1.4	Alter .....	41
5.1.5	Operationsdauer .....	41
5.1.6	Volatile Anästhetika .....	42
5.1.7	Prämedikation.....	42
5.2	Inzidenz des postoperativen Delirs in der Patientengruppe Post-Screening	42
5.2.1	Nu-DESC Schwellenwert $\geq 1$ gegenüber Nu-DESC $\geq 2$ .....	43
5.2.2	Inzidenz je nach Fachabteilung.....	43
5.3	Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Delirium.....	46
5.4	Risikofaktoren und protektive Faktoren .....	46
5.4.1	Verweildauer im Aufwachraum .....	48
5.4.2	Verlegung auf Intensivstation.....	48
5.4.3	Verweildauer im Krankenhaus .....	49
5.4.4	Mortalität .....	49
5.5	Auswirkungen der Einführung der Nu-DESC.....	49
5.5.1	Liegedauer im Aufwachraum .....	49
5.5.2	Verlegung auf die Intensivstation .....	50
5.5.3	Verweildauer im Krankenhaus .....	50
5.5.4	Mortalität .....	51
5.5.5	Auswirkungen auf Medikamentengabe .....	54
5.5.5.1	Haloperidol .....	54
5.5.5.2	Clonidin .....	57
5.5.5.3	Midazolam .....	58
5.5.5.4	Lorazepam .....	58
5.5.5.5	Dexamethason .....	59

5.5.5.6	Droperidol.....	59
5.5.5.7	Propofol.....	60
6	Diskussion.....	61
6.1	Inzidenz.....	62
6.2	Patientenbezogene Risikofaktoren.....	66
6.2.1.1	Alter.....	66
6.2.1.2	Pharmakologie im Alter.....	67
6.2.1.3	Männliches Geschlecht.....	68
6.3	Perioperative Risikofaktoren.....	69
6.3.1	Operationsdauer.....	69
6.3.2	Volatile Anästhetika.....	69
6.3.3	Fachabteilungen.....	71
6.3.4	Protektive Faktoren: Eingriffe am weiblichem Geschlecht und Prämedikation.....	72
6.3.4.1	Eingriffe am weiblichen Geschlecht.....	72
6.3.4.2	Prämedikation.....	72
6.4	Auswirkungen vom Delir: Verweildauer im Aufwachraum, Anzahl an Intensivaufenthalten, Verweildauer im Krankenhaus und die Mortalität.....	72
6.5	Auswirkungen der Einführung des Nu-DESC-Screenings.....	74
6.6	Auswirkungen auf Medikamentenverbrauch.....	75
6.7	Studienkritik: Stärken und Schwächen der eigenen Studie und im Vergleich	79
7	Zusammenfassung und Ausblick.....	83
7.1	Zusammenfassung.....	83
7.2	Ausblick.....	84
8	Literaturverzeichnis.....	86
9	Abkürzungsverzeichnis.....	103

10	Abbildungsverzeichnis.....	105
11	Tabellenverzeichnis.....	106
12	Danksagung .....	108
13	Eidesstattliche Versicherung .....	109

## **Abstract**

**Background:** Postoperative Delirium is common in the post-anesthesia caring unit (PACU). Our objective was to examine the effects of a newly introduced screening method in 2015 on the patient's outcome and pharmaceuticals prescribed in the PACU.

**Method:** At the end of the recovery period, delirium was assessed using the Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC). Electronic records before (2010-2014) and after the introduction (2015-2017) of the screening were analyzed. Differences in medication use were detected through Mann-Whitney-U-test.

**Results:** Out of 45,266 patients, 1,031 (3.2%) developed delirium in the PACU. An increase in the administration of haloperidol ( $p \leq 0.01$ ), clonidine ( $p \leq 0.01$ ), lorazepam ( $p = 0.02$ ) and propofol ( $p \leq 0.01$ ) was recorded after the introduction of Nu-DESC screening in contrast to midazolam ( $p = 0.1$ ) and dexamethasone ( $p = 1.0$ ), which remain unaffected. Mortality decreased from 1.0% to 0.6%. Contrary, patient's length of stay in the PACU increased by 27 minutes ( $p \leq 0.01$ ).

**Conclusion:** Significant increase in the administration of clonidine, haloperidol, and lorazepam, as well as the increased time in the patient's recovery room, indicate an adjusted delirium treatment induced by the screening procedure. The decrease in hospital mortality through the implementation of screenings was previously shown by Radtke et al [1]. Further studies to optimize the therapy of delirious patients in the recovery room are needed.

# 1 Vorwort

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet und auf eine gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind ausdrücklich mitgemeint.

## 2 Einleitung

Der Begriff Delir beschreibt einen der ältesten Krankheitsbegriffe der Medizingeschichte [2]. Die Definition des Delirs wandelte sich im Laufe der Jahrzehnte und wird heutzutage durch verschiedene Hauptmerkmale charakterisiert. Die Symptome entstehen rasch postoperativ und reichen von Störungen der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins bis hin zu kognitiven Einschränkungen. Im Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders DSM-V (2013) sind die beiden Leitsymptome des Delirs als Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörung definiert [3]. Diese Störung beginnt akut, verläuft fluktuierend und darf nicht durch eine andere neurokognitive Störung erklärbar sein. Die Konsequenzen eines Delirs sind weitreichend. Delirante Patienten erfahren erhöhte Mortalität und Morbidität [4-6]. Außerdem leiden die Patienten an kognitiven [7, 8] und funktionellen Beeinträchtigungen [9], welche häufig monatelang anhalten. Man spricht von neurocognitive disorder [10]. Dadurch erhöht sich die Dauer des Krankenhausaufenthaltes [5, 11] deutlich und es kommt zu einer erhöhten finanziellen Belastung des Gesundheitssystems [12, 13].

Jedoch werden in Deutschland wie in Europa nur ein Viertel der Patienten auf ein Delirium gescreent [14].

Dabei sind die frühzeitige Diagnose und Therapie des Delirs entscheidend [15, 16]. 2015 erschien eine aktualisierte Leitlinie zur Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diese fordert ein standardmäßiges postoperatives Screening des Delirs [17]. Ebenso wird auf europäischer Ebene und international ein Delirscreening verlangt [18]. Lediglich 40% der deutschen Intensivstationen setzen die Leitlinien um und besitzen eine

klinikerinterne Handlungsanweisung bzw. Klinikstandards zum Delirmanagement. Dies unterstreicht den dringenden Optimierungsbedarf [19].

Nach Veröffentlichung der Leitlinie wurde das Delirscreening in den Aufwächerräumen des Klinikums der Ludwigs-Maximilians-Universität obligatorisch. Das Screening erfolgt seitdem mit der Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) [20]. Die erste Operation mit Erfassung des Nu-DESC-Scores bei einem postoperativen Patienten fand am 2. Januar 2015 statt.

## 2.1 Definition des postoperativen Delirs

Delirium stammt vom lateinischen Verb „delirare“, „aus der (Acker-)Furche kommen“ ab. Im ersten Jahrhundert nach Christus, verwendete Celsus zum ersten Mal den Begriff „Delir“ [21].

Bereits Hippokrates (460–370 vor Christus) beschrieb in seinen Werken detailliert diese Krankheitsentität. Er nannte sie „Phrenitis“; eine Entität, die gekennzeichnet ist durch Unruhe, Verwirrung und unvorhersehbaren Schwankungen und welche oft mit einer körperlichen Erkrankung einhergeht.

Seit der Antike entwickelte und veränderte sich die Auffassung des Delirs stetig. Die aktuelle Definition des Delirs wurde 2013 durch die Kriterien der 5. Auflage der Diagnostic and Statistical Manual of Mental (DSM-V) festgesetzt [3].

Die Diagnose des Delirs erfolgt, anhand der von der American Psychiatric Association entwickelten Hauptmerkmale (A-E). Ein Teil der Kriterien (A-C), welche nachfolgend aufgelistet (siehe Tabelle 1) werden, müssen zur Diagnosestellung vorliegen.

A. Zum ersten Diagnose-Kriterium gehört eine Störung der Aufmerksamkeit (verminderte Fokussierung, Aufrechterhaltung oder Neuausrichtung der Aufmerksamkeit) und des Bewusstseins (reduzierte Orientierung an der Umgebung sowie Grundaufmerksamkeit).

B. Zum zweiten Kriterium gehört der zeitliche Faktor. Die Störung entwickelt sich rasch über einen kurzen Zeitraum, in der Regel über Stunden bis wenige Tage. Sie stellt eine akute Veränderung gegenüber der zugrundeliegenden Aufmerksamkeit und dem Bewusstsein dar und neigt dazu, im Tagesverlauf in ihrer Schwere zu fluktuieren.

C. Zum dritten Kriterium gehört eine zusätzliche Einschränkung der kognitiven Leistungen (z.B. Gedächtnisstörung, Orientierungslosigkeit, Sprache, visuelle Fähigkeit oder Wahrnehmungsstörung).

D. Zum vierten Kriterium gehört die Sicherstellung, dass die Störungen (Kriterien A-C) nicht besser durch eine bereits bestehende oder sich entwickelnde neurokognitive Störung erklärbar sind. Des Weiteren dürfen die Kriterien A bis C nicht im Zusammenhang mit einem stark reduzierten Erregungsniveau auftreten, wie zum Beispiel im Koma.

E. Zum fünften Kriterium gehört die Erkenntnis, dass das Delir die direkte physiologische Folge einer medizinischen Störung wie Substanzabusus (Drogenabusus, Medikamentenabusus), Substanzentzug, Intoxikation oder anderer Ätiologie unterliegt. Diese Erkenntnis kann durch die Anamnese, die klinische Untersuchung und/ oder die laborchemischen Befunde des Patienten dargelegt werden.

*Tabelle 1: Diagnose des Delirs durch die American Psychiatric Association [3]*

In der Tabelle 2 sind die Diagnose-Kriterien des Delirs stichpunktartig zusammengefasst.

A. Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins
B. Akute Entwicklung der Störung mit fluktuierendem Verlauf
C. zusätzliche Veränderung der kognitiven Funktion
D. a. Ausschluss bereits vorbestehender neurokognitiver Ursache für Kriterien A–C b. Ausschluss eines stark reduzierten Erregungsniveau als Ursache für Kriterien A–C
E. Feststellung eines medizinischen Krankheitsfaktors (Substanzintoxikation, Toxine, Substanzentzug)

Die Kriterien A–C müssen zur Diagnosestellung „Delir“ vorliegen.

*Tabelle 2: DSM-V Diagnosekriterien für Delirium*

Das Delirium ist zusammenfassend eine akute und fluktuierende Veränderung des mentalen Zustands bei verminderter Wahrnehmung und gestörter Aufmerksamkeit. Es ist der Ausdruck einer Funktionsstörung des Gehirns unterschiedlicher und unspezifischer Ätiologie.

Das Delir ist oft von psychomotorischen Verhaltensstörungen (Hyperaktivität, Hypoaktivität, Schlafstörungen) und emotionalen Störungen (Depression, Euphorie, Angst) begleitet. Die Symptome reichen von einem ruhigen Erscheinungsbild mit depressiver Verstimmung, Apathie sowie Minderaktivität bis hin zur Agitation, Wahn und Halluzinationen.

Durch das weite Spektrum des klinischen Erscheinungsbildes, unterscheidet man drei Subtypen [22, 23]:

- Das hyperaktive Delir (in 1,4% der Fälle): Beim hyperaktiven Delir leidet der Patient unter rastlosem Umherwandern, erhöhtem Bewegungsdrang und Ruhelosigkeit. Das hyperaktive Delir geht mit einer gesteigerten Antwort auf Stimuli einher und ist häufig mit Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Illusionen vergesellschaftet [23].
- Das hypoaktive Delir (in 67,6% der Fälle): Beim hypoaktiven Delir hat der Patient ein ruhiges Erscheinungsbild mit Minderaktivität bis hin zur Lethargie. Diese Form wird aufgrund der entsprechenden Symptomatik oftmals nicht oder nur sehr spät diagnostiziert [24].
- Das gemischte Delir (in 31,1% der Fälle): Beim gemischten Delir handelt es sich um eine „Mischform“ der beiden erst genannten Subtypen. Der Patient wechselt

unvorhersehbar im Tagesverlauf zwischen den Symptomen eines hyperaktiven und eines hypoaktiven Delirs ab [25].

Die Häufigkeiten der Unterformen schwanken stark je nach Publikation [26]. Die häufigste Unterform stellt das hypoaktive Delirium dar, mit rund 60% aller auftretender Delirien [27].

Das postoperative Delir gehört zu einer Untergruppe der Delirien und ist nach seinem zeitlichen Entstehen zu einem operationellen Eingriff definiert und benannt. Das postoperative Delir beginnt oft bereits im Aufwachraum und kann viele Tage nach dem Eingriff auftreten [28].

## 2.2 Pathogenese des postoperativen Deliriums

Das Delir ist eine organische Erkrankung mit primär psychiatrischer Symptomatik und zählt zu den organischen Psychosyndromen [29]. Durch oxidativen Stress kommt es zu einer neuronalen Dysregulation der anfälligsten Hirnregionen (Hirnstamm, Amygdala, Thalamus und Hippocampus) [30].

In der Literatur wurden in der Vergangenheit verschiedene Faktoren als ursächlich beschrieben. Dazu gehören eine abnormale Stressreaktion, Neuroinflammation, Neurotransmitter-Ungleichgewicht und auch neuronale Netzwerkveränderungen [31].

Maldonado et al. postulieren 2017 eine neue pathophysiologische Erklärung der Entstehung des Deliriums in der sog. „Systems integration failure hypothesis“ [32]. Ziel ist es, die folgenden Theorien zum Delir in ein Gesamtmodell zu integrieren und damit die im klinischen Alltag beobachteten Phänotypen zu erklären.

- die Neurotransmitter-Hypothese [33]
- die neuronale Alterungshypothese [31, 34, 35]
- die Neuroinflammation-Hypothese, neuroendokrine sowie Entzündungs- und Stresshypothese [36, 37]
- die Hypothese einer Netzwerkstörung [38]
- die Melatonin-Dysregulationshypothese [39]

Die „Systems integration failure hypothesis“ erklärt die Ätiologie der komplexen kognitiven Veränderungen sowie der Verhaltensänderungen während des Deliriums am überzeugendsten [32].

### 2.3 Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Delirs

Inouye und Charpentier entwickelten ein allgemein akzeptiertes Modell, indem die prädisponierende und präzipitierende Risikofaktoren unterschieden werden [40]. Die prädisponierenden Faktoren bringt der Patient mit seiner individuellen Anamnese und Veranlagung mit. Die präzipitierenden Faktoren sind die Umstände, denen der Patient während des Krankenhausaufenthaltes ausgesetzt ist. Die Interaktion dieser präzipitierenden Faktoren mit der Vulnerabilität des einzelnen Patienten resultiert im Delirium. Je mehr prädisponierende Faktoren vorhanden sind, desto eher führen präzipitierende Faktoren zur Ausbildung eines Delirs (siehe Abbildung 1) [40]. Da die präzipitierenden Faktoren modifizierbar sind, sind diese von besonderer Bedeutung für den klinischen Alltag Delir-gefährdeter Patienten [41].

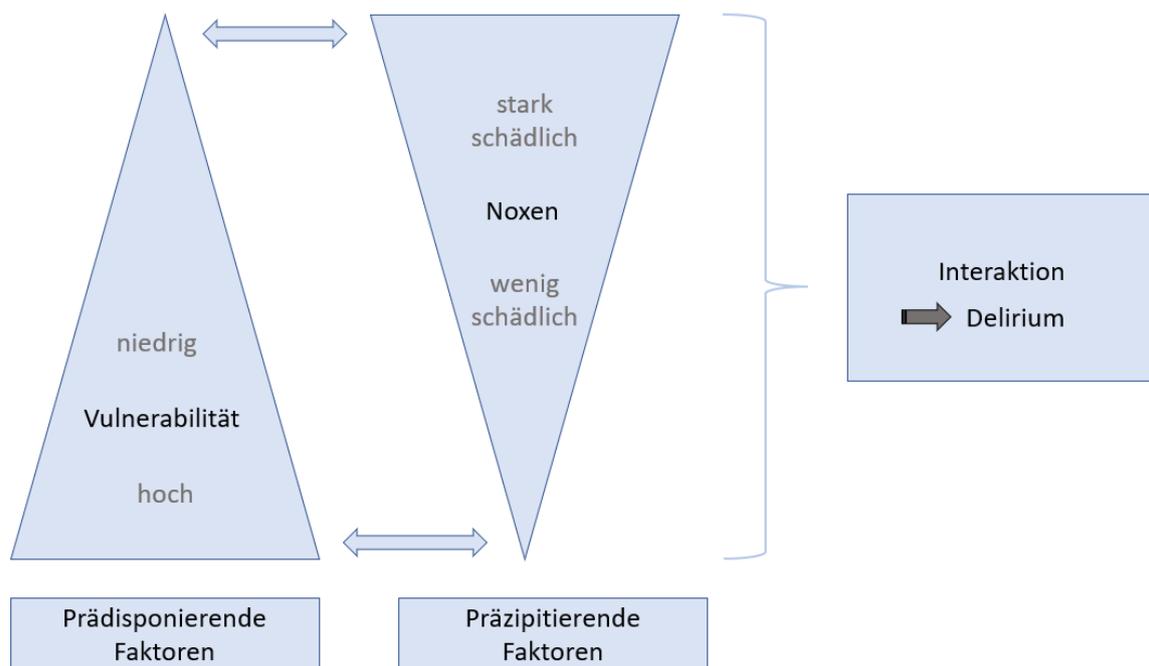


Abbildung 1: Multifaktorielles Model der Entstehung eines Delirs.

Das Delir entwickelt sich aus dem komplexen Zusammenspiel der prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren. Als Beispiel müsste ein Patient mit niedriger Vulnerabilität hohe präzipitierende Noxen ausgesetzt sein, um ein Delir zu entwickeln. Umgekehrt kann bei Patienten mit hoher Vulnerabilität bereits eine geringe Noxe zur Entwicklung eines Delirs führen [40].

### 2.3.1 Prädisponierende Faktoren eines postoperativen Delirs

Prädisponierende Faktoren des Delirs sind unter anderem das männliche Geschlecht [42], vorbestehende Komorbiditäten, eine kognitive Beeinträchtigung oder Demenz [7, 43-45] sowie eine zurückliegende zerebrale Ischämie [46]. Die Demenz ist einer der am konsequentesten beobachteten Anfälligkeitsfaktoren für Delirium [7, 47, 48]. Des Weiteren können Infektionen, Nierenversagen, Dehydrierung, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Depressionen [49], Alkoholkrankheit und Medikamentenabusus [50] und eine Fehlsichtigkeit, eine Rolle bei der Entwicklung eines Delirs spielen [51].

Ein erhöhtes Alter wird in zahlreichen ausländischen Studien als Risikofaktor beschrieben [42, 52-55]. Die deutschen Leitlinien weisen hingegen auf die inkonsistente Literatur hin [56-58]. Durch die Akkumulation unterschiedlicher Risikofaktoren in verschiedenen Altersgruppen variiert die Rate an deliranten Patienten je nach Altersklasse [18]. So erkranken ältere Patienten häufiger; sie leiden statistisch gesehen vermehrt an Komorbiditäten, kognitiven sowie funktionellen Beeinträchtigungen, Unterernährung, Polymedikation, Gebrechlichkeit und sensorischen Defiziten [18]. Das chronologische Alter allein scheint demnach als Risikofaktor unzureichend, um die komplexen zugrunde liegenden Pathomechanismen zu erfassen, die zur vermehrten Anfälligkeit für ein Delirium führen.

### 2.3.2 Präzipitierende Faktoren eines postoperativen Delirs

Unter die präzipitierenden Faktoren fällt die Dauer der Operation, eine verlängerte Beatmung [59, 60], Erythrozytentransfusionen, Intensivstationsaufenthalte [42] und postoperative Komplikationen [50]. Auch der Einfluss von Medikamenten als begünstigender Faktor wird in vielen Studien analysiert [61, 62]. Besonders der Effekt von Benzodiazepinen auf das Delir bleibt kontrovers diskutiert [63-66]. In einer prospektiven Studie von Pandharipande et al. ist Lorazepam als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Delir in der Intensivstation benannt und erhöhte das Risiko um ca. 20% [63]. Card et al. konnten umgekehrt keine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme von Benzodiazepinen und dem Delir feststellen [67]. Bei der aktuellen Studienlage erscheint eine routinemäßige Prämedikation mit Benzodiazepinen bei älteren Patienten nicht gerechtfertigt [18]. Prospektive Studien,

die den Zusammenhang untersuchten, kamen jedoch zu einem anderen Ergebnis [68] oder stehen noch aus [69]. Andere Substanzgruppen, welche mit einem vor allem postoperativen Delir in Verbindung gebracht werden, sind psychoaktive sowie anticholinerge Medikamente [46, 62].

### 2.3.3 Operationsbezogene Risikofaktoren

Eine erweiterte Einteilung der Risikofaktoren kann anhand des Zeitpunktes zum operativen Eingriff definiert werden [59]. In der folgenden Tabelle 3 sind die Faktoren erläutert, die ein Delirium prä-, intra- oder postoperativ beeinflussen können. Hier spielt vor allem die Art und Schwere des operativen Eingriffs eine Rolle [59]. Chirurgische Eingriffe sind durch eine ausgeprägte Entzündungsreaktion gekennzeichnet. Durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wird die Expression von proinflammatorischen Zytokinen im zentralen Nervensystem ausgelöst, welche einerseits mit der Entstehung von Delirien als auch, bei anhaltender Inflammation, mit einem kognitiven Verfall bei Alzheimer- Krankheit in Verbindung gebracht werden [34, 70].

Präoperative Faktoren	Intraoperative Faktoren	Postoperative Faktoren
Höheres Lebensalter	Tiefe Anästhesie	Inadäquate Analgesie
Kognitive Einschränkungen	Elektrolytstörungen	Mechanische Ventilation
Mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz	Anticholinergika	Inadäquat tiefe Sedierung
Komorbiditäten	Erhöhte Schwere und Art des Eingriffs	Benzodiazepine
Gebrechlichkeit	Verlängerte Operationsdauer	Infektion

*Tabelle 3: Auflistung der prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren zur Entwicklung eines postoperativen Delirs [59]*

### 2.3.4 Anästhesie als intraoperativer Risikofaktor des postoperativen Delirs

Das Anästhesieverfahren selbst scheint entgegen früheren Annahmen eine untergeordnete Rolle in der Entstehung des Delirs zu spielen. So konnte bislang kein Anästhesieverfahren die Inzidenz des postoperativen Delirs signifikant reduzieren (generelle vs. regionaler Anästhesie sowie volatiler bzw. so genannter Gasnarkose vs. total intravenöser Anästhesie (TIVA) [71], Art der Allgemeinanästhesie TIVA vs.

balancierte Inhalationsanästhesie [72]). Die kürzlich publizierten Studien von Li et al. sowie Neumann et al. stützen diese Erkenntnis, bei denen sogar Patientenkohorten mit erhöhtem Risiko (Alter > 65 J mit durchgeführter Hüftoperation/Schenkelhalsfraktur) kein Unterschied im Auftreten von Delir beschreiben, unabhängig ob die Patienten in Regionalanästhesie oder in Allgemeinanästhesie operiert worden sind [73, 74].

Eine Arbeit aus unserer Arbeitsgruppe beobachtete, dass volatile Anästhetika bei Menschen über 75 Jahren prodelirogen wirken [75]. Kontrollierte Studien, die diesen Umstand untersuchen, fehlen bislang.

Ebenso führt eine EEG gesteuerte Verabreichung von Narkosemittel und der einhergehenden kontrollierten Narkosetiefe im Vergleich zur üblichen Behandlung während größeren chirurgischen Eingriffen nicht zu einem verringerten Auftreten eines Delirs [76]. Durchaus möglich erscheint, dass ein langer Zeitraum in (zu) tiefer Narkose zu einem erhöhten Risiko für Delirium führt [77].

Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigt, dass eine zweistündige Vollnarkose (Propofol-Induktion und Sevofluran-Aufrechterhaltung) bei körperlich und kognitiv gesunden Freiwilligen (n= 71) ohne gleichzeitig durchgeführten chirurgischen Eingriff keine Auswirkungen auf die Leistung in einer kognitiven Testbatterie hatte. Die Kognition zeigte sich unbeeinträchtigt, unabhängig von der Altersgruppe der Teilnehmenden. Die bloße Anästhesie kann demnach nicht ausschlaggebende Ursache der postoperativen kognitiven Veränderungen sein. Dies bestätigt, dass ein postoperatives Delir mehr durch das operative Trauma sowie die Gesamtumstände eines Krankenhausaufenthaltes hervorgebracht wird als durch die bloße Anästhesie [78].

## 2.4 Diagnose des Delirs

### 2.4.1 Goldstandard

Die Diagnose „Delir“ wird von einem Psychiater durch die Bewertung der Hauptkriterien (Tabelle 1) der American Psychiatric Association gestellt [3]. Es handelt sich hierbei um eine rein klinische Diagnose, die keinerlei zusätzlicher apparativer oder laborchemischer Diagnostik bedarf. Im klinischen Alltag wird die Diagnose erfahrungsgemäß von dem betreuenden Arzt und nicht zwangsläufig von einem Psychiater gestellt.

Zur Erleichterung der Diagnosefindung wurde in den letzten Jahren standardisierte Screeningverfahren entwickelt und etabliert [4, 20, 79]. Insbesondere das hypoaktive Delir als häufiger Subtyp wird aufgrund des äußerlich ruhigen Patienten ohne standardisierte Beurteilung leicht übersehen [80, 81]. Die Erkenntnis, dass das hypoaktive Delir mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, unterstreicht die Relevanz eines systematischen Screenings aller Patienten [25, 82, 83].

## 2.5 Screeningverfahren des Delirs

Im folgenden Abschnitt erläutern wir eine Auswahl an standardisierten Screeningverfahren: Confusion Assessment Method, Confusion Rating Scale, Nursing Delirium Score, Delirium Detection Score.

### 2.5.1 Confusion Assessment Method (CAM)

Inouye et al. entwickelten 1988 ein Verfahren zur Diagnostik des Delirs die Konfusionseinschätzungsmethode „Confusion Assessment Method“ [79]. Es ermöglicht auch Nicht-Psychiatern anhand einer standardisierten Methode, ein Delirium schnell zu erkennen. Die CAM umfasst vier Kardinalmerkmale, welche die Unterscheidungsfähigkeit zwischen einem Delirium und anderweitig kognitiven Beeinträchtigung erlauben [79].

<b>Confusion Assessment Method</b>	
Kriterium 1	Akuter Beginn und schwankender Verlauf
Kriterium 2	Unaufmerksamkeit
Kriterium 3	Unorganisiertes Denken
Kriterium 4	Veränderte Bewusstseinssebene

*Tabelle 4: Die vier Kriterien der CAM*

Die Tabelle 4 zeigt die vier Kriterien der CAM. Zur Diagnosestellung gehören obligatorisch das Kriterium 1 und 2 sowie eines der Kriterien 3 und 4. Der Algorithmus (siehe Abbildung 2) ermöglicht so die Diagnosestellung.

Die Autoren stellen die Ergebnisse dem CAM-Screening der Psychiatrischen Diagnose nach DSM-V gegenüber. Die Studie wurde an zwei verschiedenen Standorten

durchgeführt und zeigte jeweils eine Sensitivität von 94% bzw. 100% sowie eine Spezifität von 90% bzw. 95% (Psychiater gegenüber Allgemeinmedizinern/ Geriatern) [79].

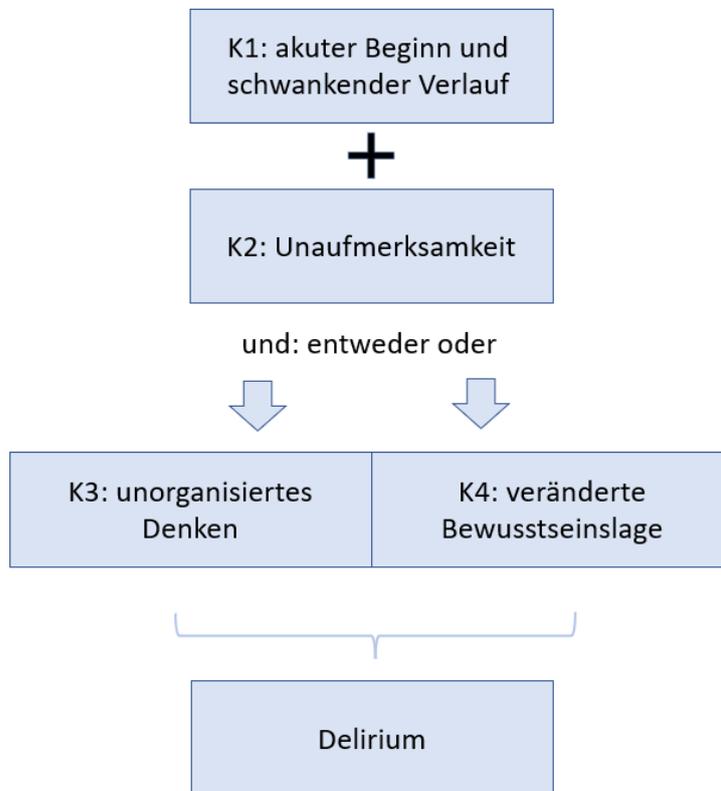


Abbildung 2: Der diagnostische Algorithmus der CAM, angelehnt an [4]

Zur Diagnosestellung eines Delirs müssen Kriterium 1 (K1) und 2 (K2) sowie zusätzlich entweder K3 oder K4 erfüllt sein.

Die CAM ist das weltweit am häufigsten benutzte Screening Verfahren zur Delirdiagnostik. Sowohl in den britischen, amerikanischen Leitlinien und europäischen Leitlinien wird die CAM als Routinediagnostikum empfohlen [17, 84, 85].

### 2.5.2 Confusion Rating Scale (CRS)

Williams et al. entwickelten eines der ersten Screenings akuter Verwirrtheit im Jahr 1991, die Confusion Rating Scale [86]. Es handelt sich hierbei um ein pflegebasiertes Instrument zur Evaluation akuter Verwirrheitszustände. Zur Einstufung der Patienten wird deren Verhalten beobachtet. In der Studie wurde anhand der Verhaltensweisen von Patienten nach Hüftoperationen versucht, verschiedene Verwirrheitszustände genauer einzuteilen [86].

Basierend auf dieser Beobachtungsstudie wurde zur exakteren Beurteilung des Delirs eine Skala mit vier Kategorien entwickelt. Die Patienten der Studie wurden anhand von Desorientiertheit, unangemessenem Verhalten, unangemessener Kommunikation und Illusionen/Halluzinationen eingestuft.

Ein Ergebnis im CRS größer als 1 wird als Delir gewertet. Ziel der Beobachtungsstudie sowie der Skala ist die Risikoeinschätzung der Selbstgefährdung der Patienten sowie ein Herausfinden möglicher auslösender und aggravierender Faktoren der Verwirrtheit.

Nachfolgend die genauere Symptomkategorien und Bewertungen gemäß CRS in Form einer Tabelle (siehe Tabelle 5).

<b>CRS</b>	<b>Symptome/ Kategorien</b>	<b>Bewertung</b>
Kategorie 1	<b>Desorientierung</b> desorientiert zur Zeit oder Ort oder Nicht-Erkennen der Personen der Umgebung	<b>0 nicht vorhanden</b> <b>1 vorhanden</b> <b>2 stark vorhanden</b>
Kategorie 2	<b>Unangemessenes Verhalten</b> zur Zeit/Ort: Versuch aus dem Bett auszusteigen, Ziehen an Verbänden/Katheter	
Kategorie 3	<b>Unangemessene Kommunikation</b> zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation, unsinnige/ unverständliche sprachliche Äußerungen	
Kategorie 4	<b>Illusionen/Halluzinationen</b> Sehen/ Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke (Mäuse-Sehen)	
	<b>Punktesumme CRS: _____</b>	<b>&lt;1: keine Verwirrung</b> <b>≥1: Verwirrung</b>

Tabelle 5: Symptomkategorien der Confusion Rating Scale

### 2.5.3 Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

Die europäischen Leitlinien [17] zitieren neben dem CAM, als ebenbürtiges Screeningverfahren, welches gegenüber der DSM-Kriterien validiert ist, die Nursing Delirium Screening Scale [20]. Diese zählt nach Leitlinie zu den etablierten Screeningverfahren im Aufwachraum.

Die Nursing Delirium Screening Scale wurde von J. D. Gaudreau et al. 2005 als Skala zur Delirdiagnostik entwickelt. Es ist eine Weiterentwicklung des Confusion Rating Scale. Die Adaptation des CRS integriert die wissenschaftliche Erkenntnis, dass sich ein Delir häufig als hypoaktive Form mit reduziertem psychomotorischem Verhalten manifestiert [22, 23]. So entsteht die Nu-DESC durch das Hinzufügen des Kriteriums der „psychomotorische Retardierung“ zu den bereits bestehenden Kriterien der CRS.

Der Patient wird auf die folgenden 5 Symptome untersucht: 1. Desorientierung, 2. unangemessenes Verhalten, 3. unangemessene Kommunikation, 4. Illusionen/Halluzinationen sowie 5. psychomotorische Retardierung. Je nach Intensität wird das Symptom mit einem Wert von 0 bis 2 bewertet. Null bedeutet, dass das Merkmal nicht vorhanden ist, ein Punkt bedeutet das Symptom ist vorhanden. Zwei Punkte entsprechen einer starken Ausprägung des Symptoms. Anhand der Summenbildung der einzelnen Kategorien ergibt sich der Nu-DESC-Score, anhand dessen der Patient beurteilt wird. Der Patient gilt als delirant, sobald die errechnete Gesamtpunktzahl gleich oder größer 2 ist. Die Gesamtsumme erlaubt eine zusätzliche Aussage über die Schwere des Delirs, bei einer möglichen Maximalsumme von 10. Es existiert eine deutschsprachige Übersetzung (siehe Tabelle 6) [20, 87].

<b>Nu-DESC SCORE</b>	<b>Symptome/ Kategorien</b>	<b>Bewertung</b>
1	<b>Desorientierung</b> desorientiert zur Zeit oder zum Ort oder Nichterkennen der Personen der Umgebung	<b>0 nicht vorhanden</b> <b>1 vorhanden</b> <b>2 stark vorhanden</b>
2	<b>Unangemessenes Verhalten</b> zur Zeit/zum Ort: Versuch aus dem Bett auszusteigen, Ziehen an Verbänden/Katheter	
3	<b>Unangemessene Kommunikation</b> zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation, unsinnige/ unverständliche sprachliche Äußerungen	
4	<b>Illusionen/Halluzinationen</b> Sehen/ Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke	
5	<b>Psychomotorische Retardierung</b> verlangsamte Ansprechbarkeit, verzögerte Reaktion, fehlende Erweckbarkeit, keine oder wenig spontane Aktivität/Äußerung	
	<b>Nu-DESC Score= Punktesumme der Kategorie</b>	<b>&lt;2: kein Delir</b> <b>≥2: Delir</b>

Tabelle 6: Die Zusammensetzung des Nu-DESC-Scores

In der Originalarbeit sind 146 Patienten mit der Nu-DESC, mit der CAM sowie anhand der DSM-IV-Kriterien bewertet worden. Eine hohe Validität der Nu-DESC wurde durch den Vergleich der Diagnoseverfahren demonstriert. Die Analyse der prospektiven Kohortenstudie der Studie ergab, dass die Nu-DESC psychometrisch gültig ist und eine Sensitivität und Spezifität von 85,7% bzw. 86,8% aufweist. Die diagnostische Güte von Nu-DESC und DSM-IV sind vergleichbar [20].

In der Literatur wird von einer Sensitivität zwischen 32% [88] und 95% [89] und über eine Spezifität des Nu-DESC von bis zu 87% berichtet [89].

Bei Verringerung des Schwellenwertes der Nu-DESC von 2 auf  $\geq 1$  zeigen Studien eine Erhöhung der Sensitivität mit Einbußen bei der Spezifität. Neufeld et al. beschreiben demnach eine Erhöhung der Sensitivität von 32% auf 80%, mit einer Reduzierung der

Spezifität von 90% auf 80% in der Gesamtbeurteilung [90]. Hagedorn et al. sehen ebenfalls eine Erhöhung der Sensitivität von 42% auf 67%, mit einer Reduktion der Spezifität von 98% auf 93% [91].

Die Nu-DESC basiert auf den zu dem Zeitpunkt aktuellen Delir-Kriterien der DSM-IV „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition“ der American Psychiatric Association (1995) [92]. Das Kriterium wurde nach der Formulierung "verminderte psychomotorische Aktivität" der DSM-IV modelliert. Die American Psychiatric Association beschreibt das Delir inzwischen nach den Kriterien der fünften Auflage (DSM V). Diese unterscheiden sich im Wesentlichen nicht von den zum Zeitpunkt der Entwicklung der Nu-DESC geltenden Kriterien der vierten Auflage (DMV IV) [20].

#### 2.5.4 Delirium Detection Score (DDS)

Der Delirium Detection Score ist ein weiteres Tool zur Evaluation eines Delirs, welches 2005 publiziert wurde [93]. Der Score wurde von Otter et al. im intensivmedizinischen Setting entwickelt und beinhaltet 8 Kriterien. Hierzu zählen Orientierung, Unruhe, Angstzustände, Krampfanfälle, Zittern, paroxysmales Schwitzen und Schlafstörungen, Wachrhythmus. Jedes Symptom erhält je nach Ausprägung einen Punktescore von 0, 1, 4 oder 7.

Ein Vorteil dieses Scores ist, dass die Höhe des Scores mit der Schwere des Delirs korreliert. Der Schweregrad des Deliriums lässt sich demnach genauer abschätzen [93].

Die Details zu den Merkmalen des DDS sind in Tabelle 7 dargestellt.

Symptome	Bewertung			
1. Orientierung	orientiert zur Zeit, zum Ort und Person, Konzentration intakt	0	leicht erhöhte Aktivität	1
	nicht sicher zur Zeit, zum Ort oder beides, Unmöglichkeit der Konzentration	1	mäßige Unruhe	4
	nicht orientiert zur Zeit, zum Ort, oder beides	4	schwere Unruhe	7
	nicht orientiert zur Zeit, zum Ort und Person	7	4. Ängstlichkeit	keine Angst beim Ausruhen
2. Halluzinationen	keine	0	leichter Angstzustand	1
	milde Halluzinationen, zeitweise	1	moderater Angstzustand	4
	permanente bis moderate Halluzinationen	4	akute Panikattacken	7
	permanente schwere Halluzinationen	7	5. Paroxysmales Schwitzen	kein Schwitzen
3. Agitiertheit	normale Aktivität	0	fast nicht detektierbar, nur an den Handflächen	1
			Schweißperlen an der Stirn	4
			schwer verschwitzt	7
			6. Myoklonien/ Krampfanfälle	keine
			Myoklonien	1
			Krampfanfälle	7
			7. Wachrhythmus	keine Veränderung
			milde Probleme, Schlafstörung	1
			Schlafen nur durch hochdosierte Medikation	4
			trotz Medikation, kein Schlafen in der Nacht, Tagesmüdigkeit	7
			8. Tremor	kein
			nicht sichtbar, aber fühlbar	1
			moderater Tremor	4
			schwerer Tremor	7
			Maximale Punktzahl= 56	Summe DDS: ____
			Delirium	≤ 7: Kein Delir
				> 7: Delir

Tabelle 7: Das Bewertungssystem des Delirium Detection Scores mit Symptomkategorien

Die „Evidenzbasierte und konsensbasierte Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie zum postoperativen Delirium“ (2017) nennt zwei Screeningverfahren, welche im Aufwachraum ihre Anwendung finden: die Nu-DESC und die CAM [18].

Im Vergleich der drei vorgenannten Scores (der Confusion Assessment Method, dem Delirium Detection Score, dem Nursing Delirium Screening Scale) erweist sich die Nu-DESC als der sensitivste Test für den Aufwachraum [89]. Die Sensitivität beträgt 95% und die Spezifität 87% [89]. Geschultes Pflegepersonal benötigt eine durchschnittliche Bearbeitungszeit von nur einer Minute zur Aufnahme des Scores. Dadurch lässt sich das Screening leicht in den klinischen Alltag integrieren. Der Grund, dass die Nu-DESC für den Aufwachraum eingeführt wurde, ergibt sich aus seiner hohen Sensitivität, der kurzen Zeit des Assessments und dem geringen Schulungsbedarf der ausführenden Person.

Vor allem im intensivmedizinischen Setting gilt die Bewertung der psychomotorischen Erregung als "Schwesterinstrument" der Delirdiagnostik. Dazu wird in der Weiterentwicklung des CAM für die Intensivstation, der CAM-ICU die Richmond Agitation Scale (RASS) als standardisierte Erregungsskala, ergänzt [94, 95].

## 2.6 Inzidenz und der Verlauf des postoperativen Delirs

### 2.6.1 Inzidenz des postoperativen Delirs

Die Inzidenz des postoperativen Delirs wurde mit 4% bis 11% nach dem Aufenthalt im Aufwachraum beschrieben [67, 89, 96]. Neufeld et al. berichten über die Dauer des Aufenthaltes im postoperativen Aufwachraum von 45% deliranten Patienten [88]. Die Inzidenz des postoperativen Delirs variiert in der Literatur stark je nach Alter, Setting, chirurgischer Fachrichtung und Risikofaktoren (Tabelle 3) [97]. Die große Streuung ist zudem zum Teil auf die Heterogenität der verwendeten Diagnoseverfahren zurückzuführen [96]. Im Durchschnitt betrifft es 36,8% aller postoperativen Patienten [98].

In der Tabelle 8 fassen wir die wichtigsten wissenschaftlichen Arbeiten zusammen, welche über die Inzidenz des postoperativen Deliriums im Aufwachraum berichten.

Studie	Delir- Inzidenz im AWR n (%)	Probe (n)	Alter (Jahre)	Diagnosetool
Card et al.	15 (4%)	400	Med. 55,8 (Delir) 50,1 (ohne Delir)	CAM-ICU + RASS-Score
Saller et al.	22 (4,1%)	543	MW: 52	Nu-DESC, 4 AT
Winter et al.	43 (4,3 %)	1.000	Med. 72,9 (Delir) 57,3 (ohne Delir)	Nu-DESC
Lepousé et al.	64 (4,7%)	1.359	MW 51	Riker Sedation Scale
Radtke et al.	100 (11%)	910	MW: 57	Nu-DESC
Neufeld et al.	41 (45%)	91	MW: 79 >70	DSM-V

Tabelle 8: Die Inzidenz des postoperativen Delirs im Aufwachraum

Die Arbeiten unterscheiden sich in der Probengröße, im Alter des Patientenkollektivs sowie im Diagnosetool. Winter et al. [99], Neufeld et al. [88] und Lepousé et al. [65] untersuchten jeweils die Inzidenzen während dem gesamten Aufwachraumraum. Saller et al. [100], Radtke et al. [101] sowie Card et al. [67] diagnostizierten das Delir am Ende des Aufwachraums.

Das Auftreten eines postoperativen Delirs steigt mit der Schwere und dem Risiko der Operation [102]. So verzeichneten die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und

Allgemeinchirurgie eine geringe Inzidenz mit 12%. Bei größeren Eingriffen wie Operationen an der Aorta bzw. bei Bauch- und Herzoperationen liegt die Inzidenz bei 29% bzw. 51% [103]. Hierbei ist davon auszugehen, dass bereits bei Aufnahme ins Krankenhaus durchschnittlich 10% bis 31% der Patienten delirant sind [104, 105].

Im ambulanten Bereich finden sich demgegenüber bei über 65-jährigen Patienten selten delirante Symptome; hier wird eine Prävalenz von maximal 1% bis 2% angegeben [106, 107].

### 2.6.2 Verlauf des postoperativen Delirs

Das postoperative Delir entsteht meist innerhalb der ersten drei Tage nach einem operativen Eingriff. Das Auftreten eines Delirs im Aufwachraum ist ein starker Prädiktor für ein Delir im späteren Verlauf [28, 90, 108]. Im Aufwachraum selbst ist die Inzidenz deliranter Symptome bei einem Drittel der Patienten bei Aufnahme am höchsten. Beim Verlassen des Aufwachraumes sind nur noch 4% der Patienten delirant [67].

## 2.7 Folgen und die Relevanz des postoperativen Delirs

Patienten erleben das Delirium als traumatische Erfahrung [109]. Das Delirium hat jedoch weitaus schwerwiegendere Folgen. So steigt die Mortalität deliranter Patienten stark an [6, 52, 54, 110] und ist unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Mortalität sechs und zwölf Monate nach der Hospitalisierung [5, 6, 43, 111].

Des Weiteren beobachtet man bei erkrankten Patienten eine erhöhte Klinik-Morbidität sowie funktionelle [9, 112, 113] und kognitive Beeinträchtigungen [7, 114]. 24% der deliranten Patienten leiden noch zwölf Monate später an kognitiven Funktionsstörungen, vergleichbar mit einer milden dementiellen Erkrankung [8]. Das Delir ist außerdem mit längeren Liegezeiten auf der Intensivstation, längerer Verweildauer im Krankenhaus sowie mit wiederholten Krankenhausaufenthalten vergesellschaftet. Durchschnittlich liegen delirante Patienten 6,6 Tage länger im Krankenhaus [115].

Die hierdurch verursachten höheren Behandlungskosten [12] führen zu einer Belastung der Solidargemeinschaft [13]. Die wirtschaftliche Folge des Delirs liegt bei zusätzlichen Kosten von 1200 Euro pro Patienten [116]. Körperliche Abhängigkeit mit poststationärer Pflegebedürftigkeit sowie Institutionalisierung gehören zu den weiteren individuellen Konsequenzen [117, 118].

„Given the enormous burden exerted by postoperative delirium (POD) on patients, their families, healthcare organisations and public resources, anaesthesiologists operating in Europe should engage to make efforts in designing integrated actions aimed to reduce the incidence and duration of POD“ [18].

2018 wurde das Delir vom Gemeinsamen Bundesausschuss als Leistungsbereich für Qualitätsverträge festgelegt [119].

Die Relevanz des korrekten Assessments eines Delirs ergibt sich aus den personenbezogenen sowie sozioökonomischen Auswirkungen dieses Zustands.

Eine Metaanalyse von Hernandez et al. beleuchtet spezifisch die Auswirkungen des postoperativen Delirs im Aufwachraum [96]. Ein verlängerter Aufenthalt im Aufwachraum [108], vermehrte postoperative Übelkeit und Erbrechen, vermehrte Schmerzangabe [120] und eine erhöhte Mortalität [121] sind Folgen des Delirs im Aufwachraum.

## 2.8 Prävention und Therapie des postoperativen Delirs

Wir beginnen mit einer kurzen Übersicht der in den nachfolgenden Abschnitten thematisierten Medikamente.

Anschließend besprechen wir die Maßnahmen nicht-medikamentöser sowie medikamentöser Prävention mit aktueller Studienlage und gehen dann auf nicht-medikamentöse sowie medikamentöse Therapieansätze ein.

### 2.8.1 Übersicht über die Medikamente zur Therapie und Prophylaxe von Delir

#### 2.8.1.1 *Haloperidol*

Haloperidol gehört zur Wirkstoffgruppe der typischen Antipsychotika (Antipsychotika der 1. Generation). Seit 1950 werden die Antipsychotika zur Behandlung akuter Psychosen jeglicher Ursache sowie chronischer psychotischer Störungen (Schizophrenie, Bipolare Manie) eingesetzt. Haloperidol entfaltet seine Wirkung durch die Blockade von D2-Dopaminrezeptoren. Es hat einen sedierenden Effekt und wird eingesetzt bei akuten psychotischen Symptomen (Paranoia, Halluzinationen) sowie psychomotorischen Erregungszuständen (Agitation). Die beruhigende Wirkung setzt im Gegensatz zu den antipsychotischen Effekten rasch ein. Haloperidol birgt ein

niedriges Risiko für anticholinerge Nebenwirkungen und ein hohes Risiko für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen [122].

#### *2.8.1.2 Midazolam*

Midazolam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine. Es ist ein stark wirksames Beruhigungsmittel, mit kurzer Wirkungsdauer, hoher anxiolytischer Potenz und schlafförderndem Effekt. Midazolam wird als sedierende Komponente einer Kombinationsanästhesie, zur perioperativen Analgosedierung sowie zur Behandlung eines Alkoholentzugssyndroms und eines epileptischen Anfalls benutzt [123].

#### *2.8.1.3 Lorazepam*

Lorazepam ist ebenfalls ein Benzodiazepin mit kurzer Halbwertszeit. Es wird zur symptomatischen Behandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen angewendet sowie zur perioperativen Sedierung [124]. Darüber hinaus besitzt Lorazepam eine antikonvulsive und den Muskeltonus dämpfende Wirkung [125].

#### *2.8.1.4 Clonidin*

Clonidin ist ein Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonist mit sedierender und analgetischer Eigenschaft und zählt zu den Antisymphathikotonika. Es wird primär als antihypertensives Medikament verabreicht [126, 127]. Beim Einsatz in der Anästhesie kann Clonidin den Narkosemittelverbrauch senken sowie hämodynamische und endokrine Stressreaktionen dämpfen. Es erfolgt eine Verlangsamung der Herzfrequenz sowie Blutdrucksenkung. Es besitzt zusätzlich eine antiemetische Wirkung. Darüber hinaus wird das Medikament bei Delirium tremens, zur Behandlung vom postoperativen Shivering und Opioidentzugstherapie eingesetzt [128].

#### *2.8.1.5 Dexmedetomidin*

Dexmedetomidin ist ein potenter selektiver Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonist, der zur Sedierung intensivmedizinisch behandelter Patienten eingesetzt wird. Erst 2011 ist der Wirkstoff im europäischen Markt zugelassen worden [129].

#### *2.8.1.6 Droperidol*

Droperidol ist ein Butyrophenon-Neuroleptikum. Durch seine hemmende Wirkung auf dopaminerge Rezeptoren des Hirnstammes wirkt es stark antiemetisch und wird in der Behandlung von postoperativer Übelkeit und von Opioid-induziertem Erbrechen eingesetzt. Außerdem wird Droperidol als off-label-use zur Beruhigung bei akuter Agitation sowie als Prämedikation verabreicht [130-132].

### 2.8.1.7 Dexamethason

Dexamethason ist ein Glukokortikoid mit ausgeprägter antiphlogistischer und antiallergischer Wirkung. Glukokortikoide werden in der Behandlung einer akuten allergischen Reaktion, eines akuten Asthmaanfalls, eines akuten Hirnödems sowie eines akuten Schubes einer Autoimmunerkrankung verwendet. Darüber hinaus wirkt Dexamethason als Prophylaxe von postoperativem Erbrechen und Übelkeit [133]. Steroide in hoher Dosis können psychiatrische Störungen sowie Manien, delirante und psychotische Zustände, Depressionen und kognitive Defizite induzieren [134].

### 2.8.1.8 Propofol

Propofol ist ein intravenöses Anästhetikum mit stark hypnotischer Wirkung. Es wird für Allgemeinanästhesie oder prozedurale Sedierung verwendet oder für die Sedierung von intubierten, mechanisch beatmeten Erwachsenen auf der Intensivstation [135].

Bei fluktuierender Agitation eines Patienten kann Propofol zur kurzwirksamen Symptomlinderung eingesetzt werden [136] [137].

Im folgenden Abschnitt erläutern wir die Prävention des Delirs durch nicht-medikamentöse sowie medikamentöse Strategien.

## 2.8.2 Prävention des postoperativen Delirs

Die Prävention des postoperativen Delirs ist das Mittel der Wahl zur Reduktion seines Auftretens. Bereits 1999 können Inouye et al. eine signifikante Reduktion des postoperativen Delirs nach Implementierung einer nicht medikamentösen, multidimensionalen Delirprävention nachweisen. Zu dem präventiven Interventionsprogramm zählen Frühmobilisation, Reorientierung, optimierte Flüssigkeit- und Nahrungszufuhr, Schlafoptimierung, adäquate postoperative Schmerztherapie sowie Vermeidung einer Polypharmazie [138]. Ein Beispiel ist das Hospital Elder Life Program (HELP) [139].

Eine präoperative Risikostratifizierung konnte eine deutschlandweite Studie von Eschweiler et al. effizient mit der ASA-Klassifizierung, der OP-Dauer sowie kognitivem Screening erzielen und gezielt Präventions- und Managementstrategien einleiten [140].

Die Screeningverfahren selbst und die Interventionsmaßnahmen reduzieren die Dauer und den Schweregrad des Delirs [138, 141-144]. Die Interventionsmaßnahmen

reduzieren das Delirrisiko um 53% [38-58%] im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe [144].

Die Einführung dieser Maßnahmen führt zum Rückgang der Mortalität [141] sowie verringertem Einsatz von Psychopharmaka [11]. Die Aufenthaltsdauer der Patienten verringert sich und eine erhebliche Kostenreduktion wurde erzielt [145].

### 2.8.3 Medikamentöse Prophylaxe des postoperativen Delirs

Zu den Medikamenten, die zur Prophylaxe des postoperativen Delirs verwendet werden, gehörten in den vergangenen Jahrzehnten die atypischen Antipsychotika, Haloperidol, die Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten sowie die Benzodiazepine. In der Literatur werden die Auswirkungen der einzelnen Medikamente kontrovers diskutiert. Inkonsistente und teils widersprüchliche Studienergebnisse gibt es bezüglich der pharmakologischen Prophylaxe mit Antipsychotika und Benzodiazepinen (Tabelle 9).

Die Verabreichung von niedrig dosiertem Haloperidol reduziert in einigen Studien die Häufigkeit, die Dauer und die Schwere des postoperativen Delirs [146-149]. Andere Studien finden keinen signifikanten Unterschied [147, 150-153].

Der Effekt von prophylaktisch verabreichten Benzodiazepinen (Lorazepam, Midazolam) auf die Entstehung des postoperativen Delirs wird in zahlreichen Studien untersucht und wird ebenfalls kontrovers diskutiert [63, 65, 67, 154, 155].

Zwei durchgeführte Metaanalysen (im Jahr 2019 und 2020) weisen auf die Möglichkeit einer prophylaktischen Wirksamkeit von Olanzapin und Risperidon hin [156, 157]. Diese atypischen Neuroleptika erscheinen zur prophylaktischen Therapie des postoperativen Delirs vorteilhaft im Vergleich zu Haloperidol [147].

Die Verabreichung von Clonidin ist ebenfalls mit einer verringerten Inzidenz des postoperativen Deliriums assoziiert [158], erscheint der Medikation mit Dexmedetomidin jedoch unterlegen [159].

Vielversprechend zeigt sich die medikamentöse Prophylaxe mit Dexmedetomidin, einem Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten der im Mittelpunkt aktueller Studien steht. Die perioperative Verabreichung von Dexmedetomidin verringert signifikant die Inzidenz des postoperativen Deliriums [160-163]. Die Gabe von Dexmedetomidin senkt die Inzidenz von postoperativem Delir innerhalb der ersten 5 postoperativen Tage auf 17,9% gegenüber 43,8%. Auf den Schweregrad des Delirs zeigt das Medikament allerdings keinen Einfluss [161].

Die aktuellen Leitlinien „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (2021) empfehlen aktuell keine medikamentöse Prophylaxe durch die Verabreichung von Psychopharmaka [105]. Eine Ausnahme sind ältere Hochrisikopatienten, bei denen es individuell indiziert sein kann, niedrig dosiertes Haloperidol prophylaktisch zu verabreichen [105, 146, 164].

<b>Medikament (Substanzklasse)</b>	<b>Aktuelle Studienlage</b>
Haloperidol (typisches Antipsychotikum)	- Indikation bei älteren Hochrisiko-Patienten [105] - geringer bzw. kein Unterschied zwischen Haloperidol und Placebo [153] - keine Standard-Verabreichung bei inkonsistenter Studienlage [105]
Risperidon, Olanzapin (atypische Antipsychotika)	- Hinweise auf eine prophylaktische Wirksamkeit, jedoch weitere Studien erforderlich [156, 157] - Vorteilhaft im Vergleich zu Haloperidol [147]
Clonidin ( $\alpha$ -2-Agonist)	- Reduktion der Inzidenz des postoperativen Delirs beschrieben [158, 165-167]
Dexmedetomidin ( $\alpha$ -2-Agonist)	- Reduktion der Inzidenz des postoperativen Delirs [161, 162] - im Vergleich zu Clonidin reduzierte Inzidenz und Dauer des Delirs [159] - im Vergleich zu Midazolam, verringerte Inzidenz [168]
Lorazepam, Midazolam (Benzodiazepine)	- kontroverse Studienlage [59, 67] - Keine Assoziation einer Prämedikation von Midazolam und dem postoperativen Delir [155, 169] - erhöhte Inzidenz von POD im Gegensatz zu Dexmedetomidin [64]

*Tabelle 9: Die Zusammenfassung der aktuellen Studienlage der medikamentösen Prophylaxe des postoperativen Delirs*

#### 2.8.4 Nicht-medikamentöse Therapie des postoperativen Delirs

Eine Ätiologie- und symptomorientierte nicht-medikamentöse Therapie sollte bei Patienten im deliranten Zustand unverzüglich begonnen werden [17]. Mit verzögerter Therapie erhöht sich einerseits die Mortalität [15] andererseits verschlechtert sich der kognitive Ausgang des Patienten [7, 8].

Die unter 2.8.2 beschriebenen Präventionsmaßnahmen, die vor allem für die Delirprävention untersucht worden sind, zeigen auch als nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen bessere Outcomes [26].

#### 2.8.5 Medikamentöse Therapie des postoperativen Delirs

Nach Ausschluss organischer Ursachen soll eine symptomatische medikamentöse Therapie eingeleitet werden [18].

Bei fluktuierender Agitation werden kurzwirksame Benzodiazepine oder Propofol empfohlen [17].

Die kürzlich publizierte Übersichtsarbeit von Spies et al. weist jedoch auf die potenzielle Delirogenität von Benzodiazepinen hin [26, 170]. Bei ausgeprägter sympathomimetischer Reaktion lindern Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten (z.B. Clonidin) die vegetativen Symptome eines postoperativen Delirs. Im Alkoholentzugsdelir sowie bei starker Agitiertheit können langwirksame Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam) in Betracht gezogen werden. Bei produktiv-psychotischer Symptomatik werden Haloperidol oder atypische Neuroleptika Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin [171] bevorzugt eingesetzt [17, 18].

Niedrig dosiertes Haloperidol wird bei produktiv-psychotischen Patienten postoperativ empfohlen, nicht aber standardmäßig bei jedem deliranten Patienten. Die Verabreichung von Antipsychotika zur Behandlung vom Delirium wird von der aktuellen Studienlage (Stand Dezember 2022) nicht gestützt. Die Metaanalyse von Neufeld et al. zeigte in der klinischen Behandlung keinen Vorteil für die Gabe von Antipsychotika [172]. Bei 43% der Patienten kommt es zu einem Therapieversagen unter Haloperidol, das dessen begrenzte Wirksamkeit als therapeutische Maßnahme unterstreicht [173].

Dexmedetomidin wird zunehmend auch zur Delir-Behandlung eingesetzt [59]. Ein schnelleres Abklingen der deliranten Symptome wird bei der Gabe von Dexmedetomidin im Vergleich zum Placebo verzeichnet [174]. Bei einem Therapieversagen mit Haloperidol untersuchen Carracosco et al. Dexmedetomidin als medikamentöse Alternative. Bei Patienten, die eine Dexmedetomidin-Infusion erhalten haben, im Gegensatz zu Haloperidol, kommt es zu geringerer Übersedierung und die Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivstation ist kürzer [173].

Des Weiteren kann Melatonin zur Nacht helfen die Inzidenz und Dauer des Delirs zu reduzieren. Der Mechanismus scheint der Erhalt bzw. die Wiederherstellung des Tag-Nacht-Rhythmus zu sein [175].

Zur Behandlung des Delirs werden in deutschen Krankenhäusern bei vegetativen Symptomen am häufigsten Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten (83%) verwendet, Benzodiazepine bei Angstzuständen (71%), typische Neuroleptika bei Patienten mit psychotischen Symptomen (77%) und mit hypoaktivem Delirium (20%) [176].

Die weitere Studienlage bezüglich der medikamentösen Therapie ist inkonsistent. Zahlreiche Faktoren wie zum Beispiel Dexamethason [177, 178], Droperidol [132] und Clonidin [158] können möglicherweise einen Einfluss auf ein postoperatives Delir haben.

Nachfolgend zeigt die Tabelle 10 eine Übersicht der Medikamente, die bei Patienten im deliranten Zustand zur Symptomkontrolle verabreicht werden.

Symptome	Eingesetzte Medikamentenklasse: Pharmaka	Auswirkung des Medikamentes auf das postoperative Delir
Halluzinationen, produktiv- psychotischen Symptomen	<u>Typisches Antipsychotikum:</u> Haloperidol	-in niedriger Dosierung bei produktiv psychotischen Patienten empfohlen [105]  -widersprüchliche Studienlage zu der Auswirkung auf das postoperative Delir [172, 179]
	<u>Atypische Neuroleptika:</u> Risperidon, Quetiapin, Olanzapin	- in niedriger Dosierung bei produktiv psychotischen Patienten empfohlen [105, 171]
Angst, vegetative Symptomatik und Agitation	<u>α2-Adrenozeptor-Agonist:</u> Clonidin	-mögliche Reduktion der Schwere des postoperativen Delirs [158]
	<u>α2-Adrenozeptor-Agonist:</u> Dexmedetomidin	- Abklingen der deliranten Symptome [174]  - nächtliche Verabreichung von niedrig dosiertem Dexmedetomidin verringert das Auftreten von Delirien während des Aufenthalts auf der Intensivstation [180]
Alkoholentzugsdelir	<u>Kurzwirksames Benzodiazepin</u> Lorazepam	-Kurze Wirkungsdauer, antikonvulsive und Muskeltonus dämpfende Wirkung.  - möglicher Risikofaktor für das postoperative Delir [63]
	<u>Kurzwirksames Benzodiazepin</u> Midazolam	-kurze Wirkungsdauer und schlaffördernder Effekt  -uneinheitliche Studienlage auf dessen Auswirkung auf das postoperative Delir [63, 64]  - vermehrtes Auftreten des postoperativen Delirs im Vergleich zu Dexmedetomidin [64, 181]
fluktuierende Agitation	<u>kurzwirksame Benzodiazepine</u> Lorazepam, Midazolam	- Auswirkungen auf das postoperative Delir kontrovers diskutiert
	<u>Intravenöses Anästhetikum</u> Propofol	- stark hypnotische Wirkung
	<u>Hormon:</u> Melatonin	-Herstellung des Tag-Nacht-Rhythmus [175]

Tabelle 10: Eine Medikamentenübersicht über die symptomorientierte Therapie des postoperativen Delirs

### 3 Zielsetzung unserer Studie

Ein nicht erkanntes Delir hat weitreichende Folgen. Die Wichtigkeit einer frühzeitigen Erkennung und anschließender zeitnaher Therapie ist in der Literatur sehr gut belegt. In Europa wird in den meisten Krankenhäusern kein systematisches Screening durchgeführt [182]. In einer bundesweiten Umfrage kommt es in einem Viertel der Fälle zu keinem Screening auf Delir. Nur 10% der teilnehmenden Krankenhäuser führten ein Screening auf ein Delir im Aufwachraum durch [176]. Dadurch werden die meisten Fälle eines postoperativen Deliriums nicht erkannt. Die im Jahre 2015 veröffentlichte Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivstation“ fordert die Implementierung eines konsequenten Screenings zur Detektion des Delirs [17]. Nach Veröffentlichung der Leitlinie im Jahre 2015 führt das LMU Klinikum ein obligatorisches Screening im Aufwachraum ein. Das Screening-Verfahren beruht auf der Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) und wird vom Pflegepersonal erfasst.

Unsere Studie befasst sich nun mit den erfassten Patientendaten vor sowie nach Einführung der Nu-DESC. Eine hohe Fallzahl an Patienten wird im Aufwachraum des LMU Klinikums untersucht.

Für die Arbeit wurden folgende Hypothesen erarbeitet:

#### Risikofaktoren

- Bekannte patienten- sowie operationsbezogenen Risikofaktoren können in unserer Arbeit reproduziert werden. Wir postulieren, dass die Anästhesie mit volatilen Anästhetika ein weiterer Risikofaktor ist. Unterschiedliche chirurgische Fachabteilungen verzeichnen unterschiedliche Inzidenzen.
- Delirante Patienten unterscheiden sich in Basischarakteristika von nicht-deliranten Patienten. Patientenbezogene Risikofaktoren sowie protektive Faktoren sind dadurch abzuleiten und bekannte Risikofaktoren reproduzierbar.

#### Folgen des Delirs

- Wenn ein Patient delirant wird, verlängert sich die Dauer, die dieser Patient im Krankenhaus liegt. Zusätzlich erhöht sich seine Krankenhausmortalität.

#### Folgen des Screenings

- Wenn ein Screening eingeführt wird, hat das Einfluss auf die Aufenthaltsdauer im Aufwachraum, im Krankenhaus sowie auf die Mortalität.

## Medikamente

- Der Vergleich der Patienten Prä- und Post-Screening ermöglicht eine Analyse der Auswirkung der Einführung des Screenings in Bezug auf die medikamentöse Therapie. Durch die Einführung eines Screenings werden delirante Patienten häufiger erkannt und die Gabe anti-deliranter Medikation steigt an.
- Durch die Indikation der Medikamente sowie deren Einsatz bei den Patienten kann man Rückschlüsse ziehen, ob diese Patienten delirant waren. Delirante Patienten werden vermehrt anti-delirante Medikation erhalten und sich dadurch von den nicht-deliranten Patienten unterscheiden.

## 4 Material und Methoden

Eine retrospektive beobachtende epidemiologische Querschnittstudie wurde durchgeführt, um die in der Zielsetzung aufgeworfenen Hypothesen zu überprüfen. In den folgenden Abschnitten wird das Studiendesign und die Studienpopulation beschrieben. Danach folgen Erläuterungen zur Art der Datenerfassung und der erhobenen Daten. Die untersuchten Medikamente bei der Diagnose Delir wurden untersucht und schlussendlich werden die statistischen Analysen vorgelegt und die daraus resultierenden Ergebnisse vorgestellt.

### 4.1 Ethikkommission

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) genehmigte die Studie (279-15), und für die retrospektive Analyse der anonymisierten Daten wurde auf eine informierte Zustimmung verzichtet („Waiver“).

Die Patientendaten wurden nach der Datenextraktion unwiederbringlich anonymisiert durch das Löschen der Patientennamen, des Geburtsdatums sowie der Operationsidentifikationsnummer.

### 4.2 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive beobachtende epidemiologische Querschnittstudie zu chirurgischen Patienten. Der Zeitraum der Datensammlung erstreckt sich von Januar 2010 bis einschließlich Februar 2017. Im Januar 2015 wurde in den Aufwächrräumen des Klinikum Münchens ein obligatorisches Deliriumscreening implementiert.

### 4.3 Datenerhebung

Der Großteil der am Klinikum der LMU München durchgeführten Interventionen und Operationen in Anästhesiebegleitung wurden in einem elektronisch geführten Narkoseprotokoll dokumentiert (NarkoData®, Firma IMESO®-IT GmbH Gießen, Deutschland). Das NarkoData® -Programm wurde in seiner Programmierung und Art seit 1991 regelmäßig aktualisiert und nicht in seiner Handhabung verändert. Diese Narkoseprotokolle dienen als Grundlage der Datenextraktion für die Arbeit. Papiergebundene Dokumentationen blieben bei der Datenanalyse unberücksichtigt.

Die Erfassung des Nu-DESC-Scores erfolgte im Aufwachraum vor Verlegung auf die Station und es erfolgte kein Follow-Up der Patienten auf Station.

In der Abbildung 3 sehen wir beispielhaft das Nu-DESC Screening in der elektronischen Anästhesie-Dokumentation.

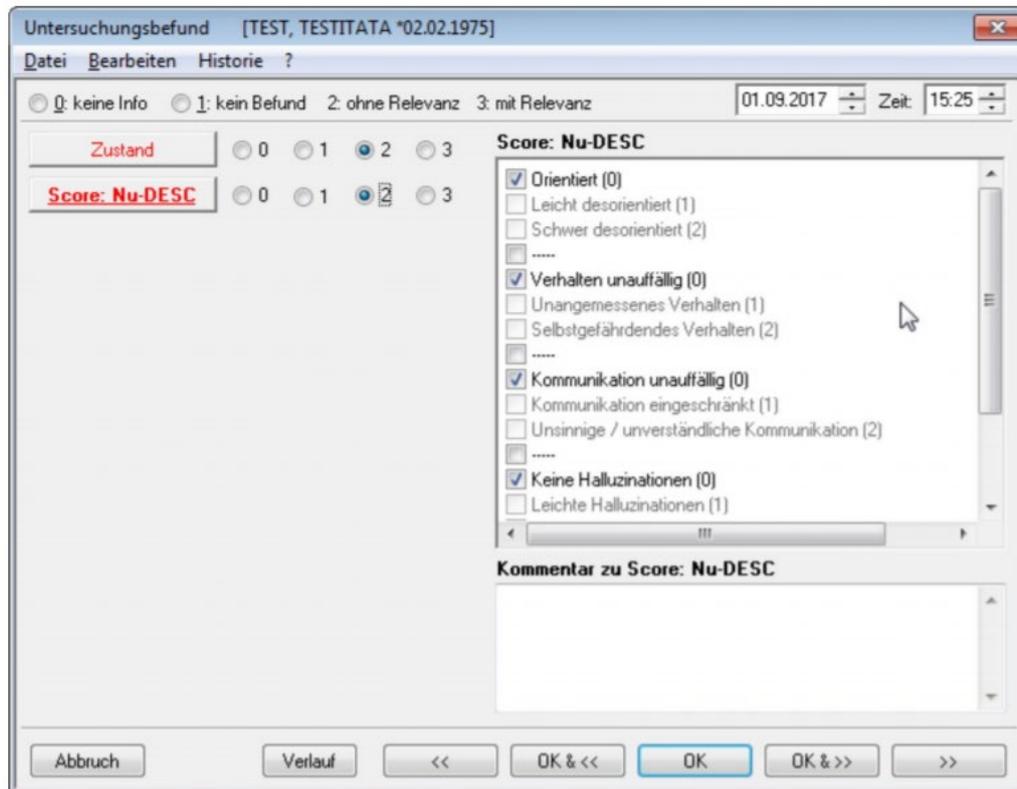


Abbildung 3: Fenster Untersuchungsbefund der NarkoData® Software zeigt ein Beispiel für die Nu-DESC [176]

Im Zeitraum von 2010 bis Ende 2014 wurde kein Delirscreening durchgeführt. Ab Januar 2015 bis zum Ende der Datenerfassung wurde das Delirscreening dokumentiert. Diese Art der Datenerfassung führt zu einem retrospektiven Design unserer Beobachtungsstudie.

Folgende Informationen wurden bei jedem Patienten im Aufwachraum vermerkt:

Information	Einheit (Qualität)
Operationsdatum	TT.MM.JJJJ (numerisch)
Operationsdauer	Minuten, Beginn verzeichnet durch die Schnittzeit bis zur Naht-Zeit (numerisch)
Dauer im Aufwachraum	Minuten (numerisch)
Aufnahme- sowie Entlassungsdatum Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	Tagen (numerisch)
Alter des Patienten am Operationsdatum	Jahren (numerisch)
Geschlecht	Männlich/Weiblich (qualitativ)
Gasnarkose	Ja/Nein (qualitativ)
Prämedikation (inklusive Midazolam und Lorazepam)	Ja/Nein (qualitativ)
Verlegung auf die Intensivstation	Ja/Nein (qualitativ)
In dem damals aktuellen Krankenhausaufenthalt verstorben	Ja/Nein (qualitativ)
Fachabteilung, welche die Operation durchgeführt hat	Viszeral- und Gefäßchirurgie, Frauenklinik, Herzchirurgie, HNO, Kinderchirurgie, MKG, Medizinische Klinik, Neurochirurgie, Orthopädie, Urologie (qualitativ)

*Tabelle 11: Extrahierte Daten über den Patienten im Aufwachraum*

Alle voranstehenden Informationen wurden für alle Patientengruppen extrahiert. Nachfolgend beschreiben wir die zusätzlich extrahierten Informationen abhängig von der Patientengruppe.

Die extrahierten Daten der Patientengruppe Post-Screening umfasst demnach alle vorangegangenen Informationen sowie die nun folgenden Patientengruppe Post-Screening:

- Nu-DESC-Score aufgeteilt auf Kategorien (siehe 4.5.3) (quantitativ, Einheit: fehlend, nicht vorhanden, vorhanden) sowie der Score (quantitativ, Einheit: fehlend, negativ, positiv)
- Nu-DESC-Score beim Verlassen des Aufwachraums

- falls ebenfalls vorhanden/notiert: Nu-DESC-Score während der Aufzeichnung im Aufwachraum, der erzielte schlechteste und somit höchste Score. Fehlen des Scores wurde ebenfalls notiert.
- Kommentare (ärztliche, allgemeiner, Pflegekommentar, sowie Freitext des Aufwachraums und somit jegliche Anmerkung in der elektronischen Akte)

Patientengruppe Prä-Screening und Post-Screening mit Medikamenten:

- Die Medikamentengruppen, die im Aufwachraum verabreicht wurden, sind folgende (siehe 2.8.1):

Clonidin (numerisch, Einheit in  $\mu\text{g}$ ), Ondansetron (numerisch, mg), Droperidol (numerisch, mg), Propofol (numerisch, mg), Dexamethason (numerisch, mg), Midazolam (numerisch, mg), Haloperidol (numerisch, mg) und Lorazepam (numerisch, mg).

In Klammern wird die Einheit angegeben, in der das Medikament verabreicht wurde. Die Medikamentendosis spiegelt die gesamt verabreichte Dosis dieses Medikamentes während des Aufwachraums wider.

#### 4.4 Analysierte Medikamente im Aufwachraum

Die Medikamente werden nach ihrer Indikation und ihrem Zusammenhang mit dem postoperativen Delir ausgewählt und im Zusammenhang untersucht.

Folgende Medikamente wurden im Datenpool für die vorliegende Studie untersucht: Clonidin, Droperidol, Propofol, Dexamethason, Haloperidol, Midazolam und Lorazepam (bezüglich Ihrer Indikationen siehe 2.8.1).

#### 4.5 Studienpopulation

Die Patientendaten wurden an den beiden Standorten des LMU Klinikums in der Innenstadt sowie in Großhadern erhoben. Sowohl Notfalloperationen als auch elektive Operationen wurden für den Datenpool berücksichtigt. Dieser enthält sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten ohne Altersbeschränkung.

Es wurden Patienten aus allen Fachabteilungen einbezogen. Das sind die Patienten der allgemeinen Chirurgie, der Frauenklinik, der Herzchirurgie, der Hals-Nasen-Ohren, der Kinderchirurgie, der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie, der Neurochirurgie, der Urologie, der Radiologie (Angiographie, Schockraum, CT, MRT), der Psychiatrie, der Strahlentherapie, der Kardiologie sowie der im Außenbereich tätigen Anästhesie (Angiographie, Schockraum, Computertomografie).

In der Studie werden insgesamt 16.794 Patienten untersucht, hiervon 7.854 Frauen und 8.940 Männer im Alter von 0 bis 102 Jahren.

Wir können in unserer Studie folgende, unterschiedliche Patientengruppen unterscheiden.

Folgende Patientengruppen werden in unserer Studie unterschieden:

#### 4.5.1 Patientengruppe Prä-Screening

Die Patientengruppe Prä-Screening beinhaltet die Patientendaten, welche zwischen Januar 2010 und einschließlich Dezember 2014 extrahiert wurden. Die gesammelten Daten dieser Gruppe erfolgte vor Einführung der Nu-DESC. Informationen über ein Delir liegen nicht vor, weder durch ein Screening-Verfahren noch durch ärztliche oder pflegerische Kommentare. Die verabreichten Medikamente im Aufwachraum der Patientengruppe Prä-Screening sind bekannt. Die Patientengruppe wird durch 11.704 Patienten gebildet, von 5.445 Frauen und 6.259 Männer im Alter von 0 und 102 Jahren.

#### 4.5.2 Patientengruppe Post-Screening

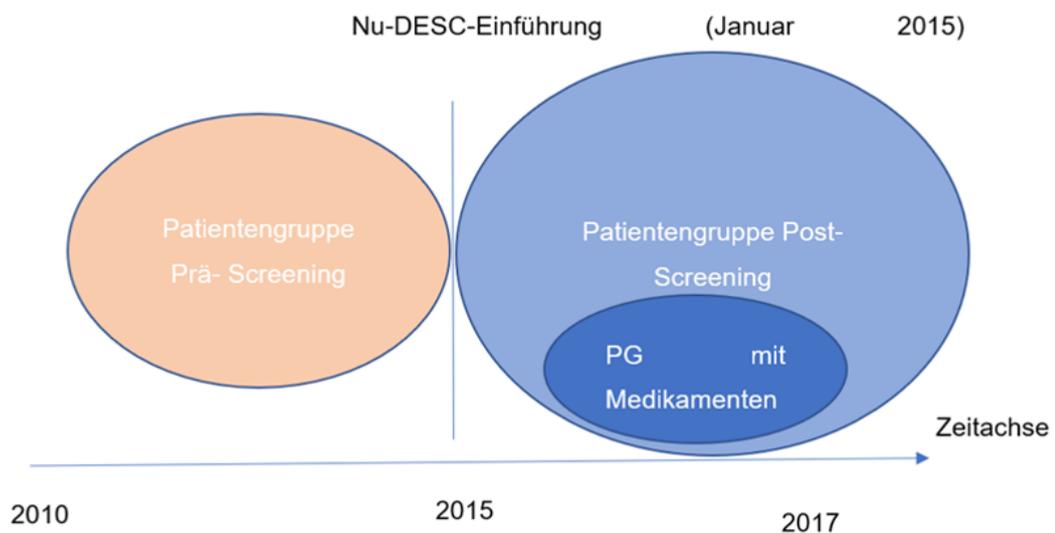
In der Patientengruppe Post-Screening befinden sich extrahierte Daten von 45.266 Patienten, die zwischen Januar 2015 und Februar 2017 postoperativen in einem der Aufwchräume des Klinikums behandelt wurden und durch unsere oben genannten Kriterien zur Studienpopulation gehören. In diesem Zeitraum liegen für die Patienten sowohl der jeweilige Nu-DESC-Score als auch die Kommentare der Pflege und der Ärzte vor. Von den 45.266 Patienten sind 21.896 Frauen und 23.370 Männer im Alter zwischen 0 und 101 Jahren.

29,1% dieser Patienten sind vom Pflegepersonal nicht gescreent worden. Angelehnt an die aktenbasierte Methode „chart-based method“ [183] zur Erkennung von Delirium durchsuchten wir die Patientenakten anhand der unten aufgeführten Kriterien (Tabelle 12). Nicht-gescreente, nicht-delirante Patienten (29%) blieben für die weitere Auswertung unberücksichtigt.

#### 4.5.3 Patientengruppe Post-Screening mit Medikamenten

Die Patientengruppe Post-Screening mit Medikamenten beinhaltet die Patientendaten, welche zwischen Januar 2015 und Februar 2017 extrahiert wurden. Die Angaben des Nu-DESC-Scores sowie die verabreichten für Delir relevante Medikamente sind bekannt. Diese Patienten formen einen Datenpool von 5.090 Patienten, welche teilweise deckungsgleich mit den Patienten aus der Patientengruppe Post-Screening sind. Nur die Patienten, die auch tatsächlich die von uns ausgesuchten Medikamente bekommen haben, fließen in diese Gruppe ein.

Im nachfolgenden Abbildung 4 stellen wir die Patientengruppen schematisch dar. Die hinterlegten Farben kennzeichnen bei den Ergebnissen die jeweiligen Gruppen.



Legende der untersuchten Patientengruppen	
<b>Patientengruppe Post-Screening</b>	mit N = 45.266, Zeitperiode 2015-2017
<b>Patientengruppe Prä-Screening</b>	mit N= 11.704, Zeitperiode 2010-2014 (Information inklusive Medikamente)
<b>Patientengruppe Post-Screening mit Medikamenten</b>	mit N= 5.090, Zeitperiode 2015-2017 (Information inklusive Medikamente)

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Patientengruppen (siehe 4.5)

#### 4.6 Diagnosestellung des postoperativen Delirs im Aufwachraum

Das Screening und Diagnosestellung der Patienten im Aufwachraum wurde mit dem sogenannten Nursing Delirium Screening Scale durchgeführt. Die Details zur Ausführung des Scores sind in der Einleitung unter 2.5.3 erläutert. Delir ist in unserer Arbeit definiert als ein Score größer oder gleich 2.

#### 4.7 Bewertung des Deliriums durch die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

Die Bewertung der Nu-DESC wurde vom Pflegepersonal des Aufwachraums übernommen. Alle Pflegekräfte wurden einer theoretisch-praktischen Schulung unterzogen, um delirante Patienten sicher zu identifizieren. Die Dokumentation der Punktschritte des Nu-DESC-Scores war bei Entlassung aus dem Aufwachraum und vor Verlegung auf die Station vorgeschrieben. Während der gesamten Dauer im Aufwachraum konnte, bei Bedarf, ein zusätzlicher Score notiert werden. In dieser Arbeit wurde das Augenmerk auf das postoperative Delir und die Medikamentengabe im Aufwachraum gelegt. Es erfolgte keine Nachuntersuchung der Patienten nach Verlegung auf Station.

##### 4.7.1 Nu-DESC-Score der Personalkommentare

Vorgefertigte Stichwörter und Kommentare ermöglichen bei der Datenerfassung ergänzende Informationen zu den postoperativen Patienten während des gesamten Aufenthalts im Aufwachraum. Die Bemerkungen des medizinischen Personals (Arzt, Pflege, allgemeiner Kommentar) wurden in der elektronischen Patientenakte hinterlegt. Angelehnt an die aktenbasierte Methode „chart-based method“ [183] zur Erkennung von Delirium durchsuchten wir die Patientenakten anhand der unten aufgeführten Kriterien. (Tabelle 12)

Die Stichwörter stammen aus der Nu-DESC-Kategorisierung und erlauben posthoc einen Hinweis auf ein Delir, wie auch die Nu-DESC nur auf eine Beobachtung des Patienten zurückgeht. Das manuelle Durchforsten der Kommentare ermöglichte das Erstellen und Notieren eines zusätzlichen Nu-DESC-Score (Nu-DESC aus Personalkommentaren).

Anbei die Tabellen mit der Zuordnung der Kommentare in die Kategorien/ Symptome.

Symptome/ Kategorien auf die Nu-DESC basierend	Kommentare aus der elektronischen Akte
Desorientierung	Verwirrt, agitiert, desorientiert, delirant, nicht orientiert, weiß nicht wer sie ist
Unangemessenes Verhalten	Agitiert, unruhig, motorisch unruhig, selbstgefährdend, aggressiv, Schläuche ziehend, bettflüchtig, Bettgitter, Aufsteh-Versuche, Schreien, delirant, Delir, agitiert, ungehalten
Unangemessene Kommunikation	Incompliant, unkooperativ, verbale Unruhe, nesteln, nicht zugänglich, nicht lenkbar, schwer führbar
Illusionen/Halluzinationen	Verfolgungswahn, Angstzustände
Psychomotorische Retardierung	Verlängerte Aufwachzeit, Vigilanzminderung, keine adäquate Reaktion, schläfrig, nicht adäquat ansprechbar, hypoaktives Delir

Tabelle 12: Die Zuordnung der Kommentare der elektronischen Patientenakte zu unterschiedlichen Kategorien/ Symptome des Nu-DESC-Score, angelehnt an [20] und der chart-based method“ [183]

„Delir“, „postoperatives Delir“ und „delirant“ wurden als „2“ bei der Kategorie „Unangemessenes Verhalten“ klassifiziert, falls nähere Informationen hinsichtlich der Ausprägung fehlten. „Schläfrig“ wurde nur in der Zusammenschau mit weiteren Kommentaren als psychomotorische Retardierung gewertet, ansonsten wurde es als Narkoseüberhang gedeutet.

Die Symptomstärke wurde pro Fall in der Zusammenschau der Kommentare beurteilt.

Anbei Tabelle 13 zur Veranschaulichung mit der Einteilung der Kommentare in die Symptomstärken.

Symptomstärke= Score im Nu-DESC	Kommentare
1	„mit „leicht“, „Eindruck von...“ „teilweise“ „etwas“ oder bei fehlender Intensitätseinstufung
2	„sehr, massiv“ oder mehrfach kommentiertem Symptom

Tabelle 13: Nu-DESC-Score: Einteilung der Kommentare in die verschiedenen Symptomstärken angelehnt an die chart-based method“ [183]

Als Beispiel nehmen wir den nicht-Nu-DESC-gescreenten Patient Mustermann. In den ärztlichen Kommentaren ist hinterlegt, dass der Patient „bei Übernahme aggressiv u.

delirant, Fixierung der Hände wegen Eigen- und Fremdgefährdung notwendig“ ist. Die Bemerkungen „aggressiv“ „delirant“ und „Eigengefährdung“ werden als „unangemessenes Verhalten“ gedeutet. Bei mehrfach kommentiertem Symptom bezeichnet man das „unangemessene Verhalten“ als stark ausgeprägt und bewertet es mit einem Score von 2. Der Nu-DESC-Kommentar-Score von Patient Mustermann wäre in der Summe gleich 2; der Patient Mustermann gilt fortan als Nu-DESC-positiv/delirant.

Delirant gelten Patienten mit einem Score gleich oder über 2. Der Nu-DESC-Score aus den Personalkommentaren allein wird zur Definition eines Delirs herangezogen. Fortan gelten die nicht-Nu-DESC-gescreenten, aber durch Nu-DESC-Kommentar-deliranten Patienten zum Nu-DESC-gescreenten-Patientenkollektiv.

#### 4.7.2 Inzidenz des Delirs im Aufwachraum

Die Inzidenz des postoperativen Delirs während des gesamten Aufwachraumdauer setzt sich aus mehreren Untergruppen zusammen. Es handelt sich um die Summe aller Patienten, die durch einer der folgenden Screening-Verfahren als delirant gewertet werden:

- Nu-DESC bei Verlegung
- + Nu-DESC während des Aufwachraums (wenn einer notiert wurde)
- + Nu-DESC durch die Kommentare/ Personalbemerkungen
- = Nu-DESC während der gesamten Dauer des Aufwachraums

Der Nu-DESC-Score während der gesamten Dauer des Aufwachraums wird, aus Übersichtlichkeitsgründen in unserer Arbeit, als Nu-DESC des gesamten Aufwachraums bezeichnet. Wir analysieren die Inzidenz in der Patientengruppe Post-Screening sowie die abgeleiteten statistischen Verfahren.

#### 4.8 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Statistik- und Analysesoftware IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0., 25.0, 28.0 und 29.0 (IBM Corp. Released 2018 and 2019 und 2021. Armonk, NY: IBM Corp) ausgeführt. Die Tabellen und Diagramme wurden mit SPSS Statistic bzw. Microsoft Word bzw. Microsoft Excel (Microsoft Corp. Redmont, USA) erstellt.

Zur deskriptiven Auswertung wurden Häufigkeiten, Mediane und Mittelwerte beschrieben. Ein zweiseitiger p-Wert unter 0,05 galt als statistisch signifikant. Die Variablen wurden grafisch abgebildet und auf Normalverteilung untersucht. Zum sicheren Ausschluss einer Normalverteilung wurde zusätzlich der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Ein p-Wert von unter 0,01 führte dazu, dass die Null-Hypothese der Normalverteilung verworfen wurde.

In unserer Arbeit wurde der Mann-Whitney-U-Test (MMW) beim Vergleich der Patientengruppen Prä- und Postscreening und beim Vergleich der deliranten und nicht-deliranten Patienten herangezogen. Er wurde bei deren Vergleich mit dem Alter, mit der Operationsdauer, mit der Aufenthaltsdauer im Aufwachraum sowie im Krankenhaus und beim Vergleich der Medikamente (z.B. Haloperidol) verwendet. (siehe Tabelle 14 und Tabelle 15) Der MMW testet für unabhängige Stichproben, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden sind.

Um zu testen, ob zwischen zwei kategorialen Variablen ein Zusammenhang besteht wurde der Pearson Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) verwendet. Dieser wurde beim Vergleich der Prä- und Post-Screening-Gruppe und beim Vergleich der deliranten und nicht-deliranten Patienten verwendet. Der  $\chi^2$ -Test wurde bei deren Vergleich mit dem Geschlecht, mit der Verwendung volatiler Anästhetika, mit der medikamentösen Prämedikation, mit der Verlegung auf die Intensivstation und mit der Krankenhausmortalität verwendet. (Tabelle 14 und Tabelle 15 )

Um die Auswirkungen der verschiedenen Faktoren auf die Entwicklung des Deliriums zu analysieren, verwendeten wir die univariate sowie multivariate logistische Regressionsanalyse.

Als bekannte Risikofaktoren wurden Alter [52-54] und männliches Geschlecht [42] vorausgesetzt und als Kovariaten in der Berechnung der logistischen Regression aufgenommen. Diese Adjustierung auf bekannte Risikofaktoren ermöglicht, die Effektgröße der zu untersuchenden Variable herauszukristallisieren und den Einfluss von Störfaktoren zu minimieren. Die Variablen, die in der univariaten Analyse signifikant waren, wurden erneut in ein multivariates logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um die risikoadjustierten Prädiktoren für ein Delirium zu bestimmen.

Zur Bestimmung der Größe des Einflusses der Risikofaktoren wurde die Odds Ratio (OR) berechnet. Sie wurde mit Hilfe binärer bzw. univariater logistischer Regression ausgewertet. Delir fungierte als abhängige Variable, mit der binären Ausprägung

„delirant“ und „nicht-delirant“. Die OR wurde mit den dazugehörigen 95-prozentigen Konfidenzintervallen angegeben.

Zusätzlich wurde der Einfluss des Deliriums ausgewertet. Die Mortalität bzw. die Verlegung auf Intensivstation fungierte hierbei als abhängige Variable und das Vorhandensein von Delir als unabhängige Variable. Wir adjustieren die logistische Regressionsanalyse anhand des Alters, sodass der Einfluss des Alters auf die Mortalität herausgerechnet wird.

Als Beispiel zeigen wir die Odds Ratio des postoperativen Delirs in Bezug auf die Mortalität:

*Formel 1: Odds Ratio des postoperativen Delirs in Bezug auf die Mortalität*

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Chance zu versterben von deliranten Patienten}}{\text{Chance zu versterben von nicht – deliranten Patienten}}$$

Um die Auswirkungen eines Delirs auf die Verweildauer im Aufwachraum sowie im Krankenhaus zu eruieren, wurde eine Cox-Regression vorgenommen. Mit ihrer Hilfe analysierten wir die Hazard-Ratio der deliranten Patienten gegenüber den nicht-deliranten Patienten.

Wir zeigen nachfolgend ein Beispiel der Hazard Ratio der deliranten Patienten im Anbetracht der Verweildauer im Krankenhaus.

*Formel 2: Hazard Ratio der deliranten Patienten gegenüber der nicht-deliranten Patienten im Anbetracht der Verweildauer im Krankenhaus*

$$\text{Hazard Ratio} = \frac{\text{Risiko deliranter Patienten das Krankenhaus zu verlassen}}{\text{Risiko nicht – deliranter Patienten das KH zu verlassen}}$$

Um die Mortalität vor und nach Einführung des Screenings zu vergleichen, kam der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) zum Einsatz. Der Clopper-Pearson-Intervall errechnete den Konfidenzintervall für die Erfolgswahrscheinlichkeit der Binomialverteilung.

Um die Auswirkungen der Nu-DESC auf die Medikamentengabe zu eruieren, wurde diese vor und nach der Einführung des Screenings miteinander verglichen. Anhand des  $\chi^2$ -Tests untersuchten wir, ob die Medikamentengabe (Haloperidol ja/nein) signifikant unterschiedlich war. Nachfolgend untersuchten wir, ob die Dosierungen der Medikamente unterschiedlich waren. Diese Testung der Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen erfolgte bei kontinuierlichen nicht-normalverteilten Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test (MWW).

## 5 Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten erfolgt die deskriptive Analyse der Patientengruppen Prä- und Post-Screening sowie Post-Screening mit Medikamentengabe. Nach einer kurzen Übersicht über die Patientengruppen verweisen wir auf die genauere deskriptive Statistik in Tabelle 14. Anschließend besprechen wir, in welchen Grundcharakteristika sich die Patientengruppen Prä- und Post-Screening unterscheiden.

### 5.1 Deskriptive Analyse der Patientengruppen mit Vergleich der Grundcharakteristika

#### 5.1.1 Patientengruppe Prä-Screening

Die Patientengruppe im Zeitraum 2010 bis 2014 umfasst 11.704 Patienten. Diese setzt sich aus 46,5% (n= 5.445) männlichen und 53,3% (n= 6.259) weiblichen Patienten zusammen.

In der Patientengruppe von 2010 bis 2014 reicht das Alter der Patienten von 0 bis 102 Jahren mit einem Mittelwert von 55 ( $\pm 20$ ). Der Modus liegt bei 72 Jahren, der Median bei 60 Jahren.

#### 5.1.2 Patientengruppe Post-Screening

Die gesamte Datenbank von 2015 bis 2017 enthält 45.266 Patienten. Von diesen Patienten sind 21.896 (48,4%) weiblich und 23.370 (51,6%) männlich. Das mittlere Alter beträgt 46,7 Jahre, mit dem jüngsten Patienten im ersten Lebensjahr bis zum ältesten Patienten mit 102 Jahren. Die Operationsdauer betrug im Durchschnitt 70 Minuten, die Verweildauer im Krankenhaus 10,5 Tage. 2,7% der 45.266 Patienten wurden postoperativ auf die Intensivstation verlegt. 56,1% der Patienten erhielten eine Prämedikation. 34,5% der Patienten wurden in Allgemeinanästhesie unter Verwendung volatiler Anästhetika operiert.

#### 5.1.3 Patientengruppe Post-Screening mit Medikamenten

Die Patientengruppe im Zeitraum 2015 bis 2017 beinhaltet 5.090 Patienten. 47,3% (n= 2.409) dieser Patienten sind weiblich und 52,7% (n= 2.681) männlich. Das Alter der Patienten von 0 bis 97 Jahren mit einem Mittelwert von 55 Jahren ( $\pm 21$ ). Der Modus beträgt 73 Jahre und der Median der Patienten liegt bei 57 Jahren. Bei den

Medikamentenvergleichen ist bei der Auswertung immer diese Patientengruppe gemeint.

Zeitraum	2010-2014	2015-2017	2015-2017	Vergleich
<b>Patientengruppe</b>	<b>Prä-Screening</b> n (±SD) / (%)	<b>Post-Screening</b> n (±SD) / (%)	<b>Post-Screening mit Medi.</b> n (±SD) / (%)	p
<b>Patientenzahl</b>	11.704	45.266	5.090	
<b>Geschlecht (M)</b>	5.445 (47%)	23.370 (52%)	2.681 (53%)	
<b>Alter (Jahre, MW, Med)</b>	55 (±20)	47 (±24)	55 (±21)	p<0,01
	60	50	57	
<b>Operationsdauer (min, MW, Med)</b>	103 (±78)	71 (±67)	107 (±85)	p=0,40
	84	51	84	
<b>Dauer im Aufwachraum (min, MW, Med)</b>	153 (±96)	109 (±90)	180 (±151)	p<0,01
	134	93	148	
<b>Krankenhausverweildauer (Tage, MW, Med)</b>	14 (±21)	11 (±19)	13 (±19)	p<0,01
	9	5	8	
<b>Verlegung auf IST (n, %)</b>	917 (7,8%)	1.217 (2,7%)	283 (6%)	p<0,01
<b>Krankenhaus-Mortalität (n, %)</b>	118 (1,0%)	225 (0,5%)	30 (0,6%)	p<0,01
<b>Prämedikation (n, %)</b>	8.460 (72,3%)	25.405 (56,1%)	3.035 (59,6%)	p<0,01

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Patientengruppen Prä- und Post-Screening.

Der Vergleich bezieht sich auf die Patientengruppen Prä- und Postscreening mit Medikamenten. Die Prozentzahlen sind gerundet.

Wir werfen einen Blick in die Grundcharakteristika der Patientengruppen und analysieren die Unterschiede der Patientengruppen Prä-Screening sowie Post-Screening mit Medikamenten.

#### 5.1.4 Alter

Die Patientengruppen Prä- und Post-Screening unterscheiden sich hinsichtlich des Alters signifikant. Im Median sind die Patienten der Gruppe Prä-Screening 60 Jahre alt, die der Gruppe Post-Screening 57 Jahre.

Hier veranschaulichen wir den Vergleich des Alters der Patienten vor und nach Einführung des Delirscreenings.

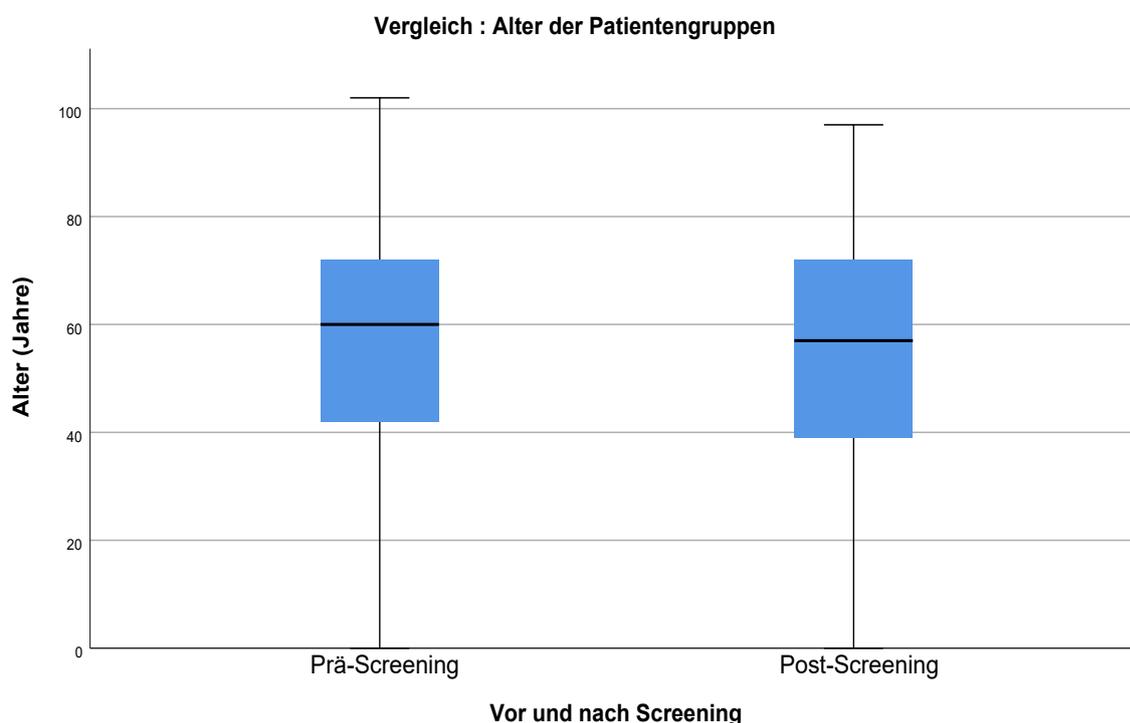


Abbildung 5: Vergleich des Alters der Patientengruppen Prä – und Post-Screening

#### 5.1.5 Operationsdauer

Die Operationsdauer in der Patientengruppe Prä-Screening beträgt im Mittel 103 ( $\pm 78$ ) Minuten. Die Standardabweichung liegt im Minimum bei 0 Minuten und im Maximum bei 931 Minuten. Der Modus ist 56 Minuten, der Median ist 84 Minuten. Die Operationsdauer in der Patientengruppe Postscreening (mit Medikamenten) beträgt im Schnitt 107 Minuten ( $\pm 85$ ) mit Minimum von 0 und Maximum von 890 Minuten. Der Modus beträgt 20 Minuten, der Median 84 Minuten. Zwischen den Operationszeiten lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen (MMW,  $p=0,40$ ).

### 5.1.6 Volatile Anästhetika

Zwischen 2010 und 2014 erhalten 33,7% der Patienten eine Narkose mittels volatiler Anästhetika. Zwischen 2015 und 2017 bekommen 40,7% der Patienten eine Gasnarkose. Der Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikanten Unterschied in der Verabreichung der Gasnarkose zwischen den Patientengruppen und Zeiträumen ( $\chi^2$ -Test= 76.764,  $p<0,01$ ).

Damit ist nach der Einführung der Nu-DESC ein signifikanter Anstieg der Verwendung volatiler Anästhetika von 33,4% auf 40,7% zu verzeichnen.

### 5.1.7 Prämedikation

72,3% der Patienten Prä- Screening erhalten eine Prämedikation. Zwischen 2015 und 2017 reduziert sich der Prozentsatz der Patienten, die eine Prämedikation erhalten, mit 59,6% der Patientengruppe Post-Screening.

Nach Einführung der Nu-DESC wurde signifikant weniger Patienten eine Prämedikation verabreicht ( $\chi^2$ -Test= 263.096,  $p<0,01$ ).

Zusammenfassend unterscheiden sich die Patientengruppen Prä- und Post-Screening signifikant ( $p<0,01$ ) hinsichtlich der Prämedikation, der Gasnarkose, der Dauer im Aufwachraum, der Verlegung auf Intensivstation sowie den Verweildauern im Krankenhaus.

Im folgenden Abschnitt untersuchen wir die Inzidenz des postoperativen Delirs sowie die analytischen Daten der deliranten Patienten mit genaueren Charakteristika sowie Fachabteilungs-Zugehörigkeit. Bei vorhandenem Delir-Screening sowie der größten Patientengruppe basiert die Inzidenz auf der Patientengruppe Post-Screening.

## 5.2 Inzidenz des postoperativen Delirs in der Patientengruppe Post-Screening

Bei Verlegung am Ende des Aufenthalts im Aufwachraum waren 1,3% der 45.266 Patienten delirant. Von insgesamt 32.080 gescreenten Patienten sind 411 in einem deliranten Zustand.

In der gesamten Zeit im Aufwachraum (Verweis 4.7), in welche der Nu-ESC-Score bei Verlegung (n= 411), der Nu-DESC-Score während des Aufwachraums (n= 490) sowie der aus den Bemerkungen hergeleitete Score (n= 231) eingingen, war die Inzidenz des Delirs 3,2% (n= 1.031).

### 5.2.1 Nu-DESC Schwellenwert $\geq 1$ gegenüber Nu-DESC $\geq 2$

In der Literatur (Verweis 4.5.3) wurde die erhöhte Sensitivität bei Erniedrigung des Schwellenwertes des Nu-DESC-Scores von  $\geq 2$  (üblicher Standard) auf  $\geq 1$  beschrieben. Wenn man die Patienten der Patientengruppe Post-Screening bereits ab einem Nu-DESC-Score von 1 als delirant einstuft, werden anstelle von 3,2% (n= 1.031/32.136) 6,4% (n= 2.065/32.136) der Patienten als delirant während der gesamten Aufenthaltsdauer im Aufwachraums beurteilt.

Zum Zeitpunkt der Verlegung auf eine weiterbetreuende Einheit wären anstelle von 1,3% (n= 411/32.080) 3,1% (n= 1.007/32.080) aller Patienten als delirant eingestuft.

### 5.2.2 Inzidenz je nach Fachabteilung

Die Inzidenz des postoperativen Delirs unterscheidet sich je nach untersuchter Fachabteilung. So waren in der Allgemeinchirurgie 503 (4,9%) der Patienten delirant, 59 (4,5%) in der MKG, 74 (4,2%) in der Neurochirurgie, 10 (4,1%) in der Herzchirurgie, 81 (2,7%) in der Orthopädie, 160 (2,7%) in der Urologie, 80 (1,6%) in der HNO und 47 (1,0%) der Patienten in der Frauenklinik.

In der folgenden Abbildung 6 wird die Aufteilung der deliranten Patienten auf die jeweiligen Fachabteilungen in Form eines Kreisdiagrammes veranschaulicht.

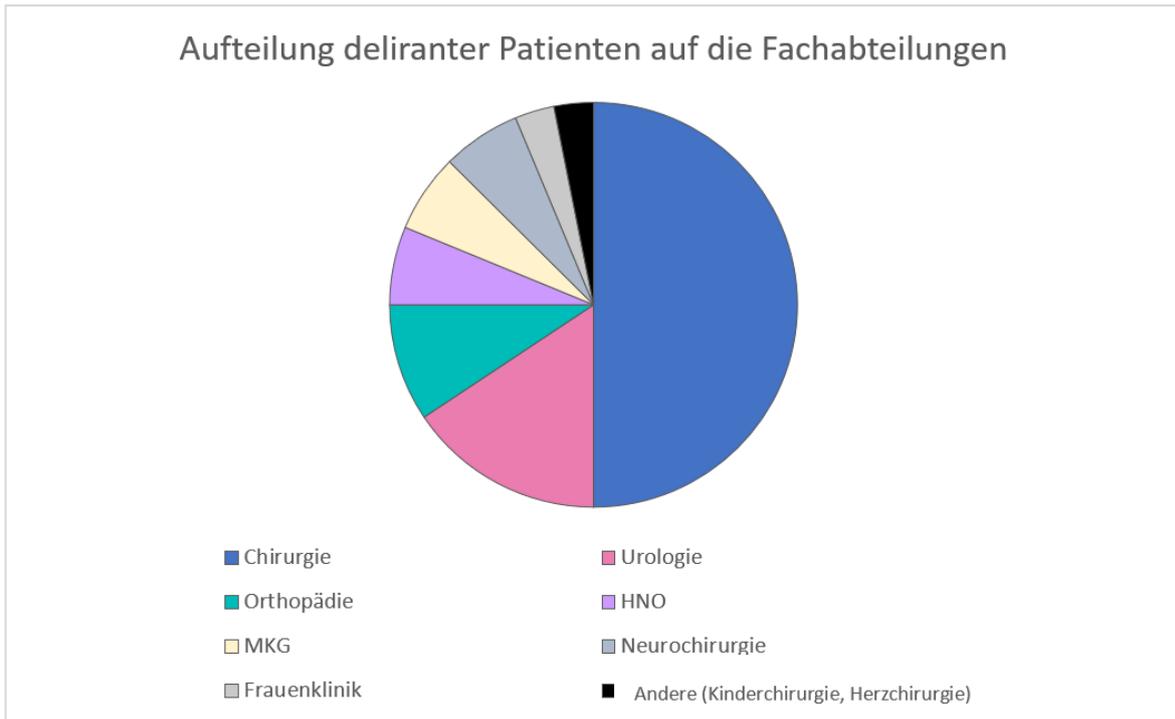


Abbildung 6: Kreisdiagramm zur Aufteilung der 3,2% deliranten Patienten auf die jeweiligen Fachabteilungen.

Mit einem Anteil von 1,6% hatte die allgemeinchirurgische Fachabteilung den höchsten Anteil an den postoperativen Delirien im Aufwachraum. Anteilmäßig folgend sind die Urologie mit 0,5% und die Orthopädie mit 0,3%. Mit 0,2% sind die MKG, die Frauenklinik sowie HNO anteilmäßig vertreten. 0,1% der deliranten Patienten stammen aus der Neurochirurgie sowie aus anderen Abteilungen.

Zur genaueren Charakterisierung der deliranten Patienten analysieren wir die Merkmale der deliranten Patienten und stellen deskriptiv delirante sowie nicht-delirante Patienten gegenüber.

	Kein Delirium	Delirium	
	n = 31.106	n = 1.031	
Parameter	Wert	Wert	p
<b>Geschlecht (M)</b>	16.039 (52%)	612 (60%)	p<0,01
<b>Alter zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes (Jahre)</b> (MW, Med)	50 (±22) 53	60 (±24) 67	p<0,01
<b>Operationsdauer (min)</b> (MW, Med)	73 (±67) 54	100 (±83) 79,5	p<0,01
<b>Dauer im Aufwachraum (min)</b> (MW, Med)	118 (±91) 102	166 (±148) 133	p<0,01
<b>Krankenhausverweildauer (Tage)</b> (MW, Med)	11 (±38) 5	16 (±21) 9	p<0,01
<b>Verlegung auf ITS (n, %)</b>	694 (2%)	123 (12%)	p<0,01
<b>Krankenhausmortalität (n, %)</b>	136 (0,4%)	37 (3,6%)	p<0,01
<b>Medikamentöse Prämedikation (n, %)</b>	16.651 (54%)	489 (47%)	p<0,01
<b>Volatiles Anästhetikum (n, %)</b>	8.990 (30%)	480 (47%)	p<0,01
<b>Haloperidol (mg, n, %)</b>	1,2 (±0,8)	2,3 (±1,7)	p<0,01
<b>Allgemeinchirurgie (n, %)</b>	9.837 (95%)	503 (5%)	
<b>MKG (n, %)</b>	1.239 (96%)	59 (5%)	
<b>Neurochirurgie (n, %)</b>	1.702 (96%)	74 (4%)	
<b>Herzchirurgie (n, %)</b>	232 (96%)	10 (4%)	
<b>Orthopädie (n, %)</b>	2.865 (97%)	81 (3%)	
<b>Urologie (n, %)</b>	5.690 (97%)	160 (3%)	
<b>HNO (n, %)</b>	4.478 (98%)	80 (2%)	
<b>Kinderchirurgie (n, %)</b>	306 (98%)	5 (2%)	
<b>Frauenklinik (n, %)</b>	4.554 (99%)	47 (1%)	

*Tabelle 15: Charakteristika der deliranten gegenüber den nicht- deliranten Patienten aus der Patientengruppe Post- Screening. Als einziges Medikament wurde Haloperidol aufgeführt, da hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde. Die Prozentzahlen sind gerundet.*

### 5.3 Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Delirium

In der Tabelle 15 wird eine nähere Beschreibung der untersuchten Charakteristika der Patientengruppe Post-Screening aufgeführt, aufgeteilt auf die Patienten mit und ohne Delirium.

Delirante Patienten waren häufiger männlich und wiesen ein höheres Alter, eine längere Operationsdauer sowie Krankenhausverweildauer auf. Sie erhielten häufiger eine Allgemeinanästhesie mit einem volatilen Anästhetikum statt TIVA, wurden seltener medikamentös prämediziert und erhielten eine erhöhte Menge an Haloperidol im Aufwachraum. Patienten mit Delir beschrieben außerdem eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit und mussten häufiger auf eine Intensivstation verlegt werden (siehe Tabelle 15).

Der delirante Patient war im Mittel 60 Jahre alt, im Gegensatz zum nicht-deliranten jüngeren Patienten mit 50 Jahren. Dem deliranten Patienten wurden postoperativ im Aufwachraum im Mittel 2,3 mg Haloperidol verabreicht.

Bezüglich der Medikamentengabe (siehe 5.5.5) unterschieden sich die deliranten Patienten nicht signifikant hinsichtlich der Gabe von Clonidin ( $p=0,16$ ), Droperidol ( $p=0,47$ ), Propofol ( $p=0,85$ ), Dexamethason ( $p=0,12$ ), Midazolam ( $p=0,26$ ) oder Lorazepam ( $p=0,96$ ) gegenüber nicht-deliranten Patienten. Dies wurde zur Bewahrung der Übersicht nicht in der Tabelle 15 aufgeführt.

### 5.4 Risikofaktoren und protektive Faktoren

Mit Hilfe einer multivariaten Regressionsanalyse analysieren wir die Daten der Patientengruppe Post-Screening im Aufwachraum. Das Modell als Ganzes ( $\chi^2$ -Test= 573,39,  $p<0,01$ ) als auch die einzelnen Koeffizienten der Variablen Operationsdauer, Alter, Gasnarkose ( $p<0,01$ ) Prämedikation ( $p<0,01$ ) sowie den Fachabteilungen (Allgemeinchirurgie, Frauenklinik, MKG, Neurochirurgie) zeigen sich signifikant. Nicht signifikant unterscheiden sich in der logistischen Analyse die Patienten der Fachrichtungen der Orthopädie ( $p=0,24$ ), der Herzchirurgie ( $p=0,26$ ), der HNO ( $p=0,07$ ) und der Kinderchirurgie ( $p=0,48$ ).

Variabel	Odds-Ratio (95%KI)
MKG	2,298 (1,667-3,167)
Volatile Anästhetika	1,943 (1,698-2,223)
Neurochirurgie	1,899 (1,421-2,538)
Chirurgie	1,834 (1,516-2,219)
Männliches Geschlecht	1,152 (1,004-1,322)
Alter des Patienten	1,018 (1,015-1,022)
Operationsdauer	1,003 (1,002-1,004)
Prämedikation	0,809 (0,704-0,931)
Frauenklinik	0,615 (0,431-0,878)

*Tabelle 16: Risikofaktoren und protektive Faktoren in Bezug auf das Delir aus der Patientengruppe Post-Screening mit der Odds-Ratio und dem Konfidenzintervall ( $p > 0,01$ )*

In Tabelle 16 listen wir die Odds-Ratio der signifikanten Risikofaktoren sowie protektiven Faktoren auf.

Mit dem Alter sowie mit der Operationsdauer steigt die relative Wahrscheinlichkeit an einem Delir zu erkranken. Steigt die Operationsdauer um eine Minute an, so erhöht sich das Risiko auf ein Delir um 0,3% (OR 1,003). Steigt das Alter des Patienten um ein Jahr an, so steigt die relative Wahrscheinlichkeit, dass der Patient postoperativ delirant wird, um 1,8% (OR 1,018).

Des Weiteren sind die Anwendung volatiler Anästhetika, das männliche Geschlecht sowie die Fachabteilungen der Allgemeinchirurgie, der MKG und der Neurochirurgie Risikofaktoren ein Delir zu erleiden.

Der Einsatz volatiler Anästhetika erhöht in unserer Arbeit das Aufkommen eines postoperativen Delirs. Die Odds-Ratio für Delir ist bei Patienten, die volatile Anästhetika erhalten haben, gegenüber denen, die keine Gasnarkose erhielten, um 94% erhöht. Die Odds-Ratio für das männliche Geschlecht ist 1,15. Dies bedeutet, dass die Odds-Ratio für Delir/Nicht-Delir bei Männern gegenüber Frauen um 15% erhöht ist. Die Odds Ratio des Delirs ist bei Patienten, die in der MKG operiert wurden, um 130% erhöht (OR 2,29).

Die Einnahme einer Prämedikation sowie die Fachabteilung der Frauenklinik rangieren hingegen als protektive Faktoren hinsichtlich der Diagnose Delir. Erhielt ein Patient eine Prämedikation, sank die relative Wahrscheinlichkeit delirant zu werden (OR 0,80).

Die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse sind in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

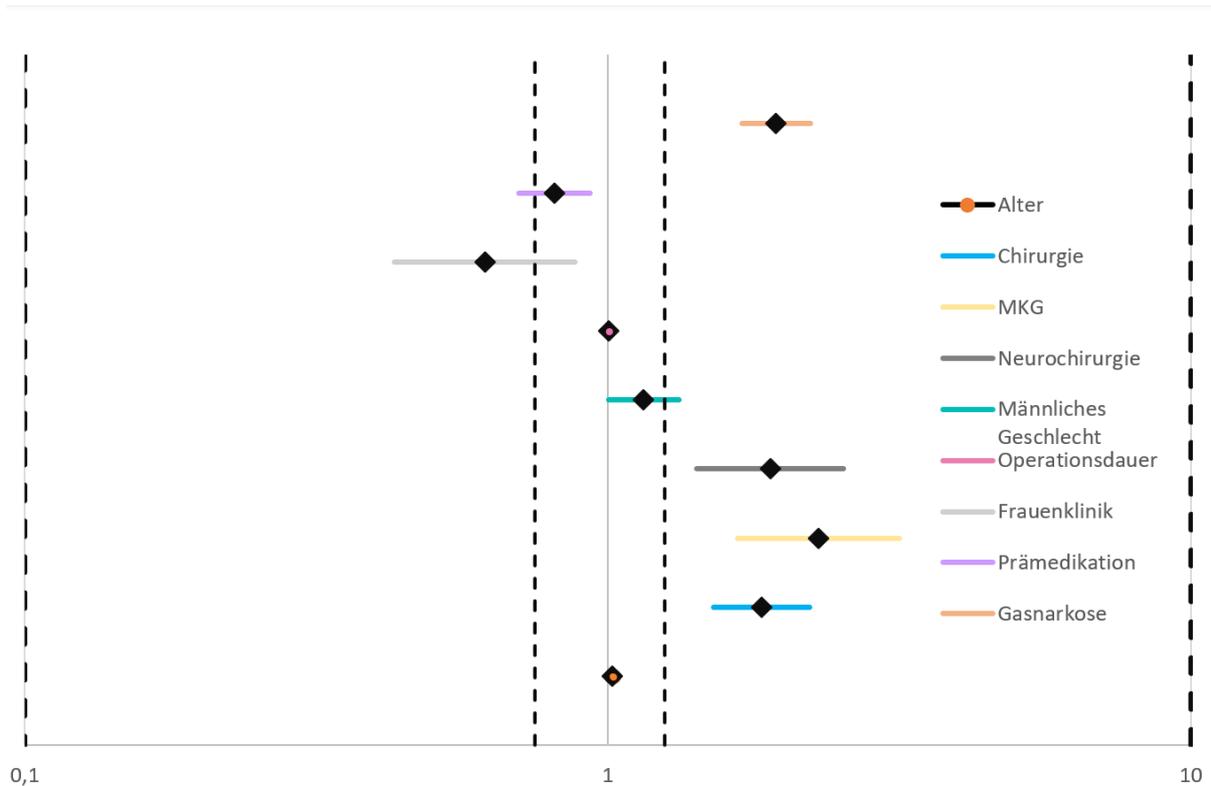


Abbildung 7: Multivariate Regressionsanalyse der Patientengruppe Post-Screening mit Darstellung der Wirkung verschiedener Parameter auf das Delir durch die OR mit 95% Konfidenzintervall (KI)

In der Graphik dargestellt sind die Risikofaktoren ( $OR > 1$ ) sowie protektive Faktoren ( $OR < 1$ ) hinsichtlich eines Delirs. Die OR ist durch die Raute dargestellt, die durchgezogene Linie repräsentiert das 95% KI. Die genauen Werte sind in Tabelle 16 aufgelistet.

#### 5.4.1 Verweildauer im Aufwachraum

Delirante Patienten verbleiben länger im Aufwachraum (Hazard Ratio (HR) 0,647 (0,608–0,689 95% KI;  $p < 0,01$ ).

#### 5.4.2 Verlegung auf Intensivstation

Die Odds-Ratio als deliranter Patient ungeplant auf eine Intensivstation verlegt zu werden, angeglichen an das Alter des Patienten, hat einen Wert von 4,432 (3,596–5,462 95% KI,  $p < 0,01$ ). Delirante Patienten werden demnach häufiger auf die Intensivstation verlegt als nicht-delirante Patienten. Das Chancenverhältnis einer Verlegung auf Intensivstation/ Normalstation ist um das 4,4-fache erhöht.

### 5.4.3 Verweildauer im Krankenhaus

Delirante Patienten verweilen längere Zeit im Krankenhaus als nicht delirante Patienten. Die Hazard Ratio beträgt 0,711 (0,667–0,758 95% KI,  $p < 0,01$ ).

### 5.4.4 Mortalität

Die Odds Ratio für die Mortalität in Bezug auf das postoperative Delir beträgt 5,512 (3,765–8,071 95% KI,  $p < 0,01$ ) mit dem Regressionskoeffizienten von 1,707. Die Chance, während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben, ist für einen deliranten Patienten 4,5-mal höher als für nicht delirante Patienten.

## 5.5 Auswirkungen der Einführung der Nu-DESC

In folgendem Abschnitt stellen wir die Auswirkungen der Einführung der Nu-DESC dar.

### 5.5.1 Liegedauer im Aufwachraum

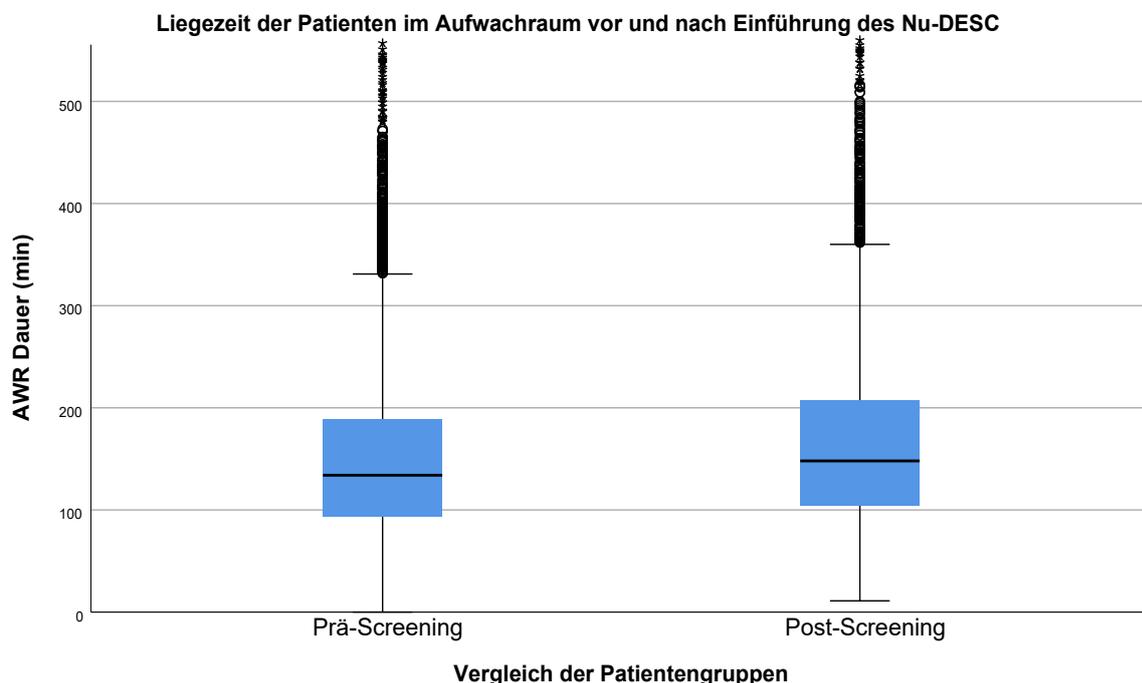


Abbildung 8: Liegedauer im Aufwachraum in Minuten vor und nach Einführung des Screenings im Jahr 2015

Zwischen 2010 und 2014 liegen die Patienten im Schnitt 153 Minuten ( $\pm 96$ ) im Aufwachraum; mit einem minimalen Aufenthalt zwischen 0 und 1451 Minuten. Der Median liegt bei 134 Minuten der Gruppe Prä-Screening.

Die durchschnittliche Dauer im Aufwachraum zwischen 2015 und 2017 ist 180 Minuten, mit einer Standardabweichung von 151. Die minimale Aufenthaltsdauer des Patienten liegt bei 11 Minuten, die maximale Aufenthaltsdauer bei 1747. Der Median beträgt in der Patientengruppe Post-Screening 148 Minuten.

Der Mann-Whitney-U-Test zeigt einen signifikanten Unterschied in der Dauer, die die Patienten vor und nach dem Einführen des Screenings im Aufwachraum verbringen ( $p < 0,01$ ).

Nach der Einführung des Screenings verlängert sich die Dauer, die ein Patient im Aufwachraum verweilt. Im Schnitt verbringen die Patienten zwischen 2015 und 2017 27 Minuten länger im Aufwachraum als noch vor dem Screening (Abbildung 8).

#### 5.5.2 Verlegung auf die Intensivstation

Zwischen 2010 und 2014 werden 7,8% der Patienten der Patientengruppe Prä-Screening postoperativ auf die Intensivstation verlegt. 5,6% der Patienten der Patientengruppe Post-Screening werden nach dem Aufwachraum auf die Intensivstation verlegt. Nach der Einführung der Nu-DESC, sind prozentual weniger Patienten auf die Intensivstation verlegt worden als noch vor dessen Einführung ( $p < 0,01$ ).

#### 5.5.3 Verweildauer im Krankenhaus

Im nachfolgenden Schema sehen wir eine Darstellung der Verweildauer im Krankenhaus (Abbildung 9).

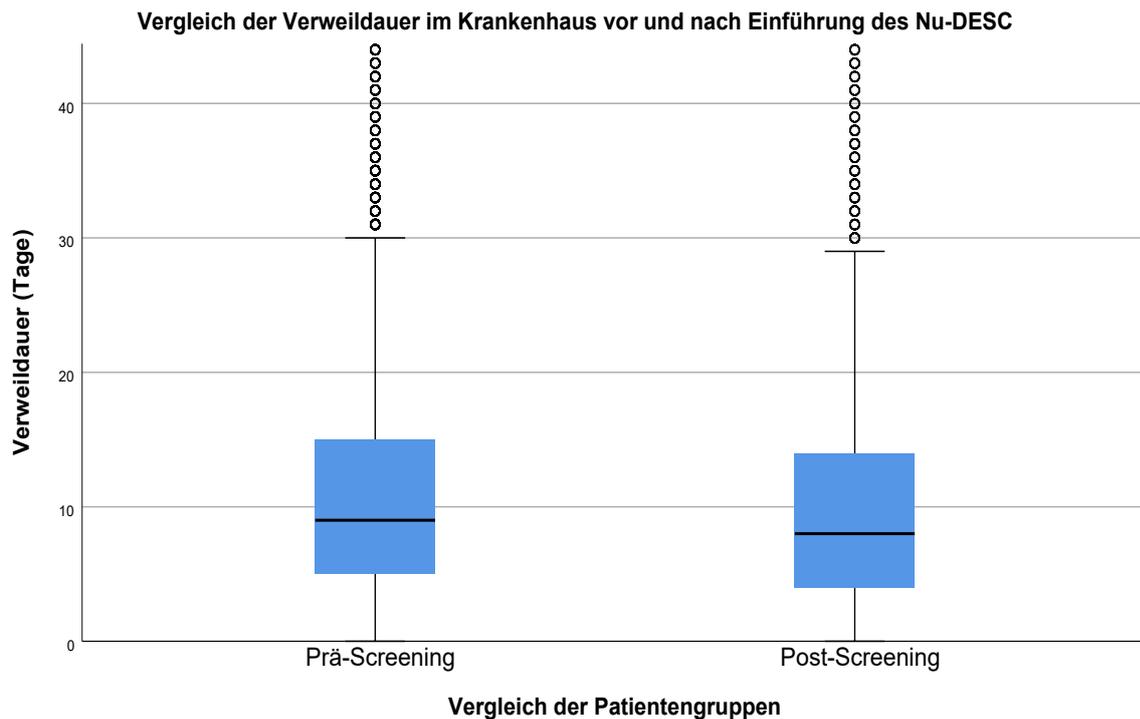


Abbildung 9: Verweildauer der Patienten im Krankenhaus vor und nach Einführung der Nu-DESC in Tagen

Die Patientengruppe Prä-Screening verweilt im Schnitt 14 ( $\pm 21$ ) Tage im Krankenhaus. Die maximale Dauer, die ein postoperativer Patient zwischen 2010 und 2014 im Krankenhaus verweilte, beträgt 360 Tage.

Im Mittel liegt ein Patient der Patientengruppe Post-Screening insgesamt 12,9 ( $\pm 12,9$ ) Tage im Krankenhaus. Die maximale Dauer des Krankenhausaufenthalts war 339 Tage.

Die Verweildauer der Patientengruppen unterscheiden sich signifikant voneinander. ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich verweilte ein Patient vor der Einführung des Screenings zwischen 2010 bis 2014 längere Zeit im Krankenhaus als ein Patient danach von 2015 bis 2017.

#### 5.5.4 Mortalität

Im Zeitraum von 2010 und 2014 verstarben 1,0% ( $n = 118$ ) der Patienten postoperativ im Klinikum (Krankenhausmortalität), mit einem Konfidenzintervall von (0,8-1,2). Im Zeitraum 2015 bis 2017 ergibt sich eine Krankenhausmortalität von 0,6% (0,4-0,8) ( $n = 30$ ).

Die genaue statistische Auswertung der verstorbenen Patienten gibt die Tabelle 17 wieder.

Die postoperative Mortalität der Patienten sinkt damit nach Einführung des Nu-DESC-Screenings um 0,4 Prozentpunkte ( $p < 0,01$ ).

In der nachfolgenden Tabelle 17 stellen wir die verstorbenen Patienten deskriptiv den nicht-verstorbenen Patienten gegenüber. Eine erhöhte Mortalität lässt sich nicht einem Geschlecht zuweisen.

	<b>Prä- Screening</b> n (%)	<b>Post-Screening</b> n (%)
	11.704	5.060
<b>Krankenhausmortalität (n, %)</b>	118 (1,0%)	30 (0,6%)
<b>Geschlecht (M)</b>	70 (59%)	11 (37%)
<b>Fachabteilung ACH</b>	90 (76%)	19 (63%)
<b>Fachabteilung UR</b>	13 (13%)	5 (17%)
<b>Prämedikation (n, %)</b>	50 (42%)	24 (80%)
<b>Volatile Anästhetika (n, %)</b>	64 (55%)	11 (37%)
<b>Alter (Jahre)</b>	58 (vs. 55,5)	69 (vs. 54)
(MW, Med)	64 (vs. 60)	73 (vs. 58)
<b>Operationsdauer (min)</b>	109 (vs. 103)	81 (vs. 104)
(MW, Med)	84 (vs. 86)	70 (vs. 86)
<b>Dauer im AWR (min)</b>	43 (vs. 153)	289 (vs. 179)
(MW, Med)	151 (vs. 134)	175 (vs. 147)
<b>Verweildauer im KH (Tage)</b>	43 (vs. 14)	37 (vs. 12)
(MW, Med)	35 (vs. 9)	25 (vs. 8)

*Tabelle 17: Krankenhausmortalität mit deskriptiver Statistik der verstorbenen Patienten im Vergleich vor und nach Einführung des Screeningverfahren (vs. die deskriptive Statistik der Überlebenden)*

Im darauffolgenden Kapitel erfolgt die deskriptive und analytische Datenuntersuchung gegenüber den verabreichten Medikamenten im Aufwachraum. Hierfür wurden die Patientengruppen Prä- und Postscreening (mit Medikamenten) untersucht und später ein Vergleich gezogen. Die Untersuchung bezog sich auf folgende Medikamente: Haloperidol, Clonidin, Lorazepam, Midazolam, Dexamethason, Propofol und Droperidol. Im ersten Schritt schauen wir, ob die alleinige Gabe des Medikamentes signifikant unterschiedlich ist ( $\chi^2$ -Test) und dann in einem zweiten Schritt ob die Dosierungen der Medikamente sich unterscheiden (MMW).

## 5.5.5 Auswirkungen auf Medikamentengabe

### 5.5.5.1 Haloperidol

In Abbildung 10 befassen wir uns mit der deskriptiven Analyse zur Gabe von Haloperidol vor und nach Einführung des Delirscreening.

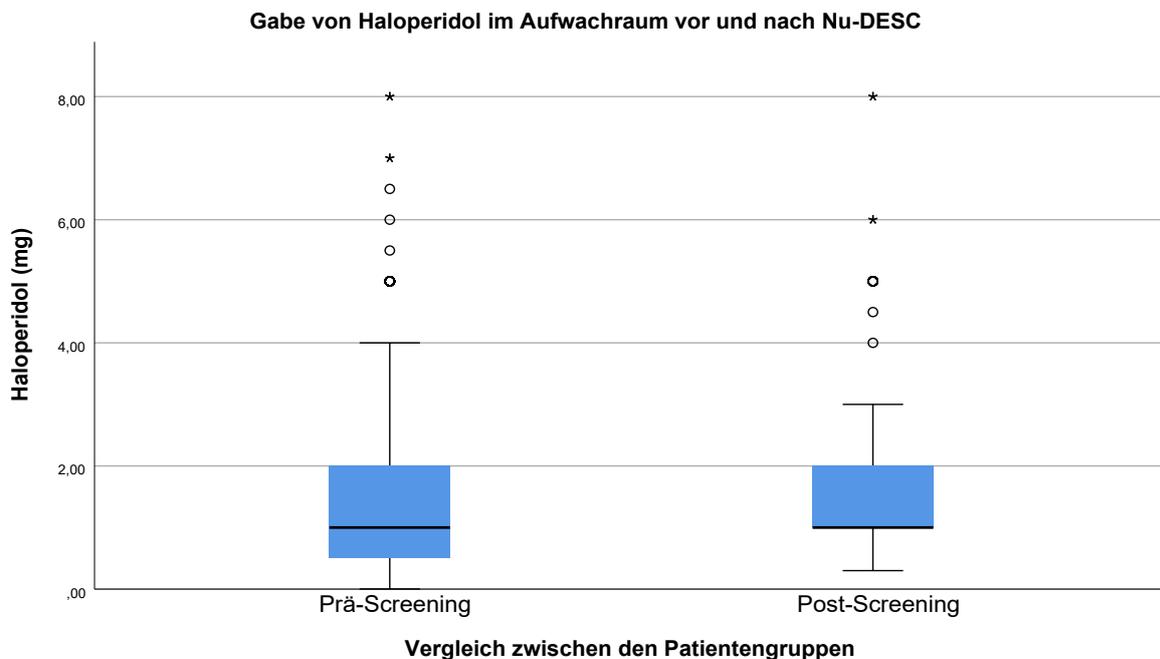


Abbildung 10: Vergleich der Haloperidol-Gabe im Aufwachraum vor und nach Einführung des Nu-DESC-Score

In der Patientengruppe Prä-Screening erhielten 6,1% (n= 712) der Patienten Haloperidol. Der Mittelwert beträgt 1,43 mg des Medikamentes. Der Median beträgt 1,00 mg Haloperidol. Von den Patienten, die Haloperidol im Aufwachraum erhielten ist die häufigste verwendete Dosierung von Haloperidol 0,50 mg bei 41,3% (n= 294) der Patienten. Nachfolgend erhielten 26,4% (n= 188) der Patienten eine Dosierung von 1,00 mg Haloperidol sowie 13,3% (n= 95) der Patienten Prä-Screening eine Dosis Haloperidol von 2,0 mg (siehe Abbildung 11).

### Haloperidol Gabe im Aufwachraum in der Patientengruppe Prä-Screening

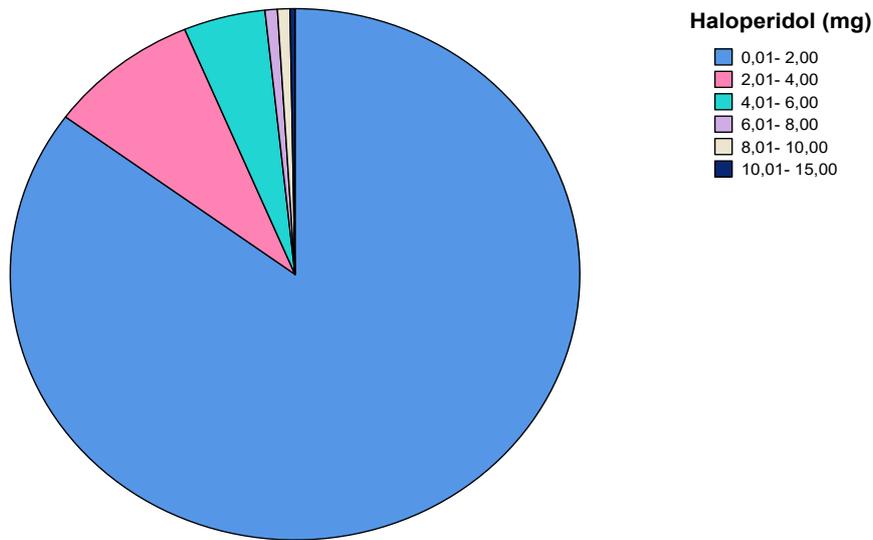


Abbildung 11: Haloperidol Gabe in der Patientengruppe Prä-Screening

Die Haloperidol-Gabe wurde der Übersicht halber in 2 mg- Stufen gebündelt. Es erhielten 605 Patienten Haloperidol zwischen 0,01 und 2 mg, 61 Patienten zwischen 2,01 und 4,00 mg, 33 zwischen 4,01 und 6,00 mg. Zwischen 6,01 und 8,00mg und zwischen 8,01 und 10,00mg erhielten 5 Patienten Haloperidol. 2 Patienten erhielten zwischen 10,01 und 15 mg Haloperidol.

In der Patientengruppe Post-Screening erhielten 403 Patienten der Patienten Haloperidol, dies entspricht 7,9% der Patienten. Der Mittelwert beträgt 1,4 mg, mit einem Median von 1,0 mg. Die häufigsten verabreichten Dosen von Haloperidol waren 1 mg bei 46,7% (n= 188) der Patienten, nachfolgend erhielten 22,1% (n= 89) dieser Patienten 0,5 mg Haloperidol und 14,2% (n= 53) 2,00mg.

### Haloperidol Gabe im Aufwachraum in der Patientengruppe Post-Screening

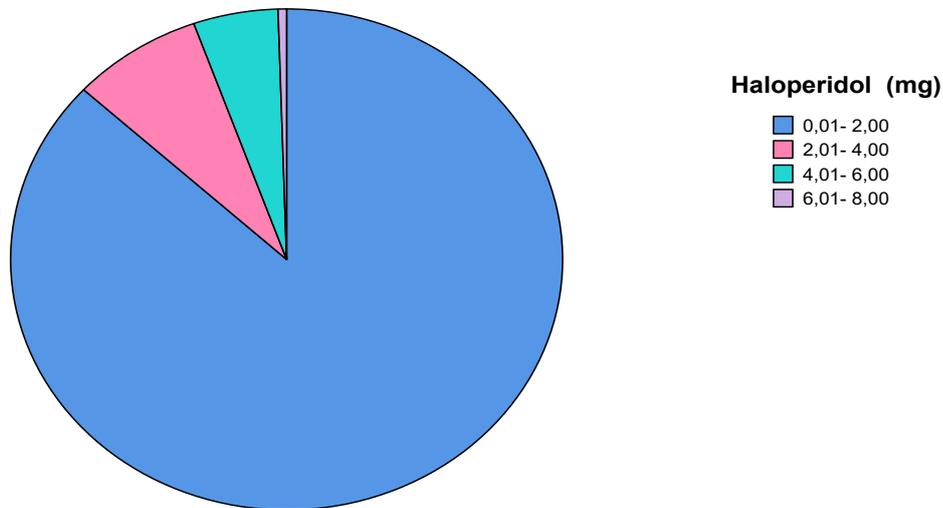


Abbildung 12: Haloperidol Gabe in der Patientengruppe Post-Screening

Die Haloperidol-Gabe wurde der Übersicht halber in 2 mg- Stufen gebündelt. So erhielten 350 Patienten Haloperidol zwischen 0,01 und 2 mg 31 Patienten erhielten zwischen 2,01 und 4,00 mg Haloperidol sowie 20 zwischen 4,01 und 6,00 mg und 2 zwischen 6,01 und 8,00 mg Haloperidol.

Zwischen 2010 und 2014 erhielten 6,1% der 11.704 Patienten Haloperidol. Zwischen 2015 und 2017 erhielten 7,9% von 5.090 Patienten Haloperidol. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt, dass es sich um einen signifikanten ( $\chi^2$ -Test=19,251,  $p<0,01$ ) Unterschied zwischen den Patientengruppen Prä- und Post-Screening bezüglich der Haloperidol-Gabe handelt. Die Häufigkeit mit der Haloperidol verabreicht wird, ist seit der Einführung der Nu-DESC ebenfalls gestiegen; dies von 6,1% auf 7,9% aller Patienten.

Die verabreichten Dosen von Haloperidol unterscheiden sich ebenfalls signifikant ( $p<0,01$ ). Nach der Einführung der Nu-DESC stieg die Häufigkeit und die Dosierung der Gabe von Haloperidol an.

### 5.5.5.2 Clonidin

In der Abbildung 13 wird die Gabe von Clonidin deskriptiv analysiert und die Gabe des Medikamentes im Patientenkollektiv vor und nach Einführung des Screeningverfahrens verglichen.

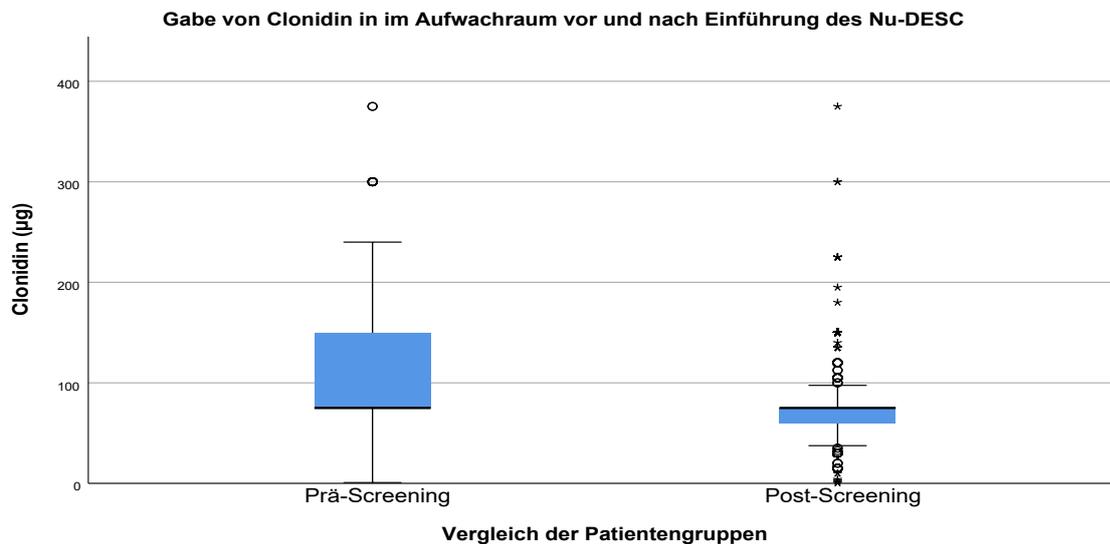


Abbildung 13: Vergleich der Gabe von Clonidin im Aufwachraum Prä- und Post-Screening

Von 2010 bis 2014 erhielten 29,4% (n= 3.436) Patienten Clonidin im Aufwachraum. Der Mittelwert beträgt 137 µg und der Median 75 µg. Die häufigsten Dosierungen, die verabreicht werden, waren 75 µg bei 49,1% Patienten (n= 1688), 150 µg bei 27,5% der Patienten (n= 945) sowie 30 µg bei 5,8% (n= 201). Von 2015 bis 2017 erhielten insgesamt 40,6% (n= 2.067) der Patienten Clonidin. Der Mittelwert beträgt 80,6 µg und der Median 75 µg. 49,8% (n= 1030) erhielten 75 µg als Dosis postoperativ, 17,3% (n= 358) 150 µg und 10,6% (n= 220) Patienten 30 µg.

Der Chi-Quadrat-Test bestätigt, dass ein Zusammenhang zwischen der Einführung der Nu-DESC und der Clonidin-Gabe besteht ( $\chi^2$ -Test=204,538,  $p<0,01$ ).

Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen vor und nach dem Screening lagen hinsichtlich der Clonidin-Gabe vor. Aber nicht nur, der Fakt, dass die Patienten Clonidin erhielten, war signifikant unterschiedlich, sondern auch die verabreichten Dosen von Clonidin ( $p<0,01$  2-seitig, MWW-Test).

Die prozentuale Häufigkeit mit der Patienten Clonidin verabreicht wird, steigt mit der Einführung des Screenings von 29,4% auf 40,6%. Die Patienten Post-Screening erhalten demnach häufiger Clonidin als die Patienten Prä-Screening.

#### 5.5.5.3 Midazolam

Zwischen 2010 und 2014 erhielten 1,5% (n= 171) der Patienten Midazolam. 49,1% (n= 84) von ihnen erhalten 1 mg und 30,4% (n= 52) 2 mg. Im Mittel wurde der Patientengruppe Prä-Screening 2,24 mg Midazolam verabreicht.

Zwischen 2015 und 2017 erhielten 1,8% (n= 92) der Patienten (Patientengruppe Post-Screening) Midazolam. 51,1% (n= 47) der Patienten wurde 1 mg sowie 28,2% (n= 26) 2 mg Midazolam verabreicht. Die mittlere Dosierung war 3,52 mg.

Anhand des Chi-Quadrat-Tests wird deutlich, dass kein signifikanter Unterschied in der Midazolam-Gabe besteht ( $\chi^2$ -Test 2,762, p=0,10). Nicht signifikant unterscheiden sich die Dosen von Midazolam in den Patientengruppen anhand des MWW-Testes (p= 0,10). Die Gabe sowie die Dosierung von Midazolam unterscheiden sich nicht vor und nach Einführung des Screeningverfahren.

#### 5.5.5.4 Lorazepam

Zwischen 2010 und 2014 erhalten 0,3% (n= 36) der Patienten Lorazepam. Im Mittel wird 1,10 mg Lorazepam verabreicht. Die maximale Dosis des Lorazepam, die im Aufwachraum verabreicht wurde, ist 2 mg der Patientengruppe Prä-Screening. Die häufigste verabreichte Dosis Lorazepam beträgt 1 mg und wurde 80,6% (n= 27) Patienten verabreicht. Die zweithäufigste Dosierung des Lorazepam beträgt 2mg bei 19,4% (n= 7) der Patienten.

Im Zeitraum von 2015 und 2017 handelt es sich nur um 0,6% (n= 28) der Patienten, denen Lorazepam verabreicht wurde. Der Mittelwert der Lorazepam-Dosierung ist 1,20 mg und die maximal verabreichte in der Patientengruppe Post-Screening liegt bei 2 mg. 75% (n= 21) der Patienten, die Lorazepam im Aufwachraum erhielten eine Dosis von 1 mg, die restlichen 25% (n= 7) Patienten eine Dosis von 2 mg.

Der Unterschied zwischen der Lorazepam-Gabe vor und nach der Einführung der Nu-DESC ist signifikant ( $\chi^2$ -Test=5,495, p=0,02). Hinsichtlich der Dosierungen

unterscheiden sich die Patientengruppen ebenfalls voneinander ( $p=0,02$ , MMW-Test: 29714394).

Seit der Einführung des Delir-Screenings wird Lorazepam vermehrt verabreicht. Die Häufigkeit der Verabreichung steigt von 0,3% auf 0,6%.

#### 5.5.5.5 Dexamethason

Zwischen 2010 und 2014 erhielten 5,1% ( $n= 595$ ) der Patienten Dexamethason. Von diesen erhalten 78,5% ( $n= 467$ ) 4 mg und 17,3% ( $n= 103$ ) 8 mg Dexamethason. Im Mittel wird in diese Patientengruppe 5,76 mg verabreicht und die maximale Dosis beträgt 250 mg.

5,1% ( $n= 260$ ) der Patienten erhielten zwischen 2015 und 2017 Dexamethason. Von diesen erhielten 83,1% ( $n= 216$ ) die 4 mg-Dosierung und 13,1% ( $n= 34$ ) die 8 mg-Dosierung. Im Mittel wurden 5,27 mg Dexamethason im Aufwachraum gegeben und die maximale Dosierung beträgt 50 mg.

Hinsichtlich der Dexamethason-Gabe ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ( $\chi^2$ -Test=0,004,  $p=0,95$ ). Die verabreichten Dosierungen unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant vor- und nach Nu-DESC-Einführung (MMW-Test: 29784190 und  $p= 0,98$ ).

#### 5.5.5.6 Droperidol

Zwischen 2010 und 2014 erhielten 1,8% ( $n= 210$ ) der Patienten Droperidol. 96,7% ( $n= 200$ ) der Patienten erhielten eine Dosierung von 1 mg. Den Patienten wurde im Mittel eine Dosierung von 1,11 mg Droperidol verabreicht. Die maximale Dosis des verabreichten Droperidol beträgt 3 mg.

Zwischen 2015 und 2017 wurde 2,0% ( $n= 100$ ) der Patienten Droperidol verabreicht. 96% ( $n= 96$ ) dieser Patienten erhalten 1 mg. Der Mittelwert des Droperidol beträgt 1,18 mg, mit einer maximal verabreichten Dosierung von 3 mg.

Anhand des Chi-Quadrat-Tests zeichnet sich ab, dass kein signifikanter Unterschied in der Droperidol-Gabe zwischen den Patientengruppen besteht ( $\chi^2$ -Test=0,568  $p= 0,45$ ). Nicht signifikant unterscheiden sich außerdem die verabreichten Dosierungen von Droperidol in den Patientengruppe anhand des MWW von 29734729 und  $p= 0,44$ .

### 5.5.5.7 Propofol

Zwischen 2010 und 2014 erhielten 1,4% (n= 165) der Patienten Propofol im Aufwachraum. Davon wurde bei 29,1% (n= 48) der Patienten eine Dosierung von 10 mg gegeben. 165 Patienten, die Propofol im Aufwachraum bekommen, erhielten im Mittel 101,9 mg.

Zwischen 2015 und 2017 erhielten 2,9% (n= 148) der Patienten Propofol im Aufwachraum. 29,7% (n= 44) der Patienten wurde eine Dosierung von 10 mg Propofol verabreicht. 18,9% (n= 28) der Patienten erhielten 20 mg und 10,1% (n= 15) der Patienten 5 mg Propofol im Aufwachraum. Der Mittelwert der Propofol-Dosierung beträgt 159,07 mg.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen in der Gabe von Propofol im Aufwachraum, mit einem  $\chi^2$ -Test von 43,515 und  $p < 0.01$ . Hinsichtlich der verabreichten Dosierungen von Propofol unterscheiden sich die Patientengruppen ebenfalls voneinander ( $p < 0.01$ , MMW: 29341597). Propofol wurde nach Einführung der Nu-DESC häufiger (2,9% gegenüber von 1,4% aller Patienten) und in höheren Dosierungen im Aufwachraum verwendet.

	PG Prä-Screening.	PG Post-Screening mit Medi.	p
<b>Clonidin</b> (µg) (MW, Med)	137 75	80,6 75	p<0,01
<b>Haloperidol</b> (mg) (MW, Med)	1,4 1	1,4 1	p<0,01
<b>Lorazepam</b> (mg) (MW)	1,1	1,2	p=0,02
<b>Propofol</b> (mg) (MW)	102	159	p<0,01

Tabelle 18: Signifikant unterschiedliche Medikamente der Patientengruppen Prä- und Post-Screening mittels MMW-Tests

Zusammenfassend unterscheiden sich die Dosierungen von Haloperidol, Clonidin, Lorazepam und Propofol signifikant zwischen der Patientengruppe Prä- und Postscreening (siehe Tabelle 18). Nicht-signifikant unterscheiden sich die Dexamethason-Gabe, die Droperidol- sowie die Midazolam-Gabe.

## 6 Diskussion

Die Inzidenz des Delirs in den Aufwachräumen des LMU Klinikums beträgt postoperativ 3,2%, bei Verlegung aus dem Aufwachraum noch 1,3%.

Unsere Arbeit kann mehrere vorbeschriebene Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs im Aufwachraum in einer multivariaten Regressionsanalyse bestätigen. Das Alter (OR 1,018,  $p < 0,01$ ), das männliche Geschlecht (OR 1,152,  $p = 0,044$ ), die Dauer der Operation (OR 1,003,  $p < 0,01$ ) und volatile Anästhetika (OR 1,943  $p < 0,01$ ) erhöhen die Wahrscheinlichkeit für ein Delir im Aufwachraum. Die Zugehörigkeit zu einer Fachabteilung weist für einen Patienten ein spezifisches Delirrisiko auf: Die Allgemeinchirurgie (OR 1,834,  $p < 0,01$ ), die Neurochirurgie (OR 1,899,  $p < 0,01$ ) und die MKG-Chirurgie (OR 2,298) gehören im Gegensatz zur Frauenklinik (OR 0,615,  $p < 0,01$ ) zu Fachabteilungen mit einem erhöhten Delirrisiko. Als protektiv wirkender Faktor zeigte sich – entgegen der Annahme - die Verabreichung einer Prämedikation mit OR von 0,809 ( $p < 0,01$ ).

Durch eine logistische Regression analysieren wir die Auswirkungen des postoperativen Delirs auf unser Patientenkollektiv. Delirante Patienten weisen eine höhere Mortalität (OR 5,512,  $p < 0,01$ ) sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, nach dem Aufwachraum auf Intensivstation verlegt zu werden (OR 4,432,  $p < 0,01$ ). Delirante Patienten verweilen länger im Krankenhaus (HR zum Verlassen des KH= 0,711) und im Aufwachraum (HR zum Verlassen des AWR= 0,647).

Delirante Patienten unterscheiden sich signifikant von nicht deliranten Patienten in der Dauer der Operation ( $p = 0,034$ ), in der Haloperidol-Gabe ( $p < 0,01$ ) sowie dem Alter ( $p < 0,01$ ). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen deliranten und nicht-deliranten Patienten hinsichtlich der Gabe von Clonidin ( $p = 0,16$ ), Droperidol ( $p = 0,47$ ), Propofol ( $p = 0,85$ ), Dexamethason ( $p = 0,12$ ), Midazolam ( $p = 0,26$ ) und Lorazepam ( $p = 0,96$ ).

Seit der Einführung des Screeningverfahren wird ein signifikanter Rückgang der Mortalität von 1,0% auf 0,6% der Patienten beobachtet. Haloperidol ( $\chi^2$ -Test=19,251,  $p < 0,01$ ), Clonidin ( $\chi^2$ -Test= 204,538,  $p < 0,01$ ), Lorazepam ( $\chi^2$ -Test= 5,495,  $p = 0,02$ ) und Propofol ( $\chi^2$ -Test=43,515,  $p < 0,01$ ) verzeichnen einen signifikanten Anstieg der Verabreichung nach Einführung der Nu-DESC (im Gegensatz zu Midazolam  $p = 0,10$ ). Die Patientengruppen Prä- und Postscreening unterscheiden sich außerdem

signifikant hinsichtlich der Prämedikation ( $p < 0,01$ ), der Gasnarkose ( $p < 0,01$ ), der Verlegung auf Intensivstation ( $p < 0,01$ ) sowie den Verweildauern im Krankenhaus ( $p < 0,01$ ) und im Aufwachraum ( $p < 0,01$ ).

## 6.1 Inzidenz

In unserer Studie finden wir eine insgesamt geringe Inzidenz des postoperativen Delirs in den Aufwächrräumen des LMU Klinikums. 45.266 Patienten werden im Aufwachraum nach unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen zum Delir gescreent, von denen 3,2% als delirant eingeschätzt werden.

Die Häufigkeit des Delirs ist mit 1,3% am Ende des Aufwachraumes und mit 3,2% während der gesamten Aufwachraumperiode niedrig im Vergleich zu anderen Arbeiten (siehe 2.6.1). So beschreiben Card et al. eine Inzidenz von 4% am Ende des Aufwachraumaufenthaltes anhand des CAM-ICU [67]. Die untersuchte Patientenkohorte gleicht unserer bezüglich des Alters (Med. 57 vs. unserem Med. 50). Radtke et al. beschreiben eine höhere Delirinzidenz im Aufwachraum von 11% (mittels Nu-DESC zum Zeitpunkt der Verlegung aus dem Aufwachraum) [108]. Die Patienten von Radtke et al. weisen ebenfalls ein vergleichbares Alter wie unsere Patienten auf (Med. Delir: 55,8/ Med. Nicht-Delir 50 vs. unser Med. Delir 67/ Med. Nicht-Delir 53). Eine weitere Studie stellt anhand des Riker Sedation Score bei 4,7% der Patienten ein Delir im Aufwachraum fest [65]. Die größte Inzidenz während der gesamten Aufwachraumperiode berichten Neufeld et al. mit 45%. In ihrer Studie erfolgte die Definition eines Delirs mittels psychiatrischer Beurteilung des DSM-IV [88]. Zu beachten ist die unterschiedliche Kohorte der jeweiligen Studien; so untersucht Neufeld et al. deutlich ältere Patienten von über 70 Jahren.

In der Zusammenschau schwanken die Inzidenzen je nach Bewertungsmethode, untersuchter Patienten-Kohorte und dem gewählten Evaluationszeitpunkt stark. Die derzeit aktuellste Arbeit mit einem vergleichbaren Kollektiv und einem ähnlichen Setting berichtet von einer ebenfalls mit der Nu-DESC gemessenen Inzidenz von 4,3% [99]. Winter et al. untersuchten die Patienten wie in dieser Arbeit zu Ende des Aufwachraumaufenthaltes anhand des Nu-DESC-Scores, so dass die resultierenden Inzidenzwerte am besten mit dieser Studie vergleichbar sind.

In einer prospektiven Arbeit untersuchten Saller et al. einen Teil der Patienten unserer Studie; von 1.865 der Patienten, die von April bis November 2015 im Aufwachraum waren und volljährig, wurden 543 in der prospektiven Arbeit untersucht. Hier zeigte sich Delirinzidenz am Ende des Aufwachraums von 4,1% bei 543 Patienten mit einem mittleren Alter von 52 Jahren [184].

Hervorzuheben ist, dass die Nu-DESC auf den damals aktuellen DSM-IV Kriterien basiert, die den nachfolgenden DSM-V Kriterien in der Sensitivität überlegen sind [185].

Im Vergleich mit den vorliegenden Daten ist die niedrige Inzidenz von Delir mehreren Faktoren zuzuschreiben:

- Leitliniengerechte Standardvorgehensweise
- Sensitivität
- Spezifität
- Compliance
- Patientenpopulation
- Screening-Verfahren

Die niedrige Inzidenz im Aufwachraum ist unter anderem auf eine gute präoperative Risikoabschätzung sowie leitliniengerechte Standardvorgehensweise zurückzuführen, die zusammen mit dem Screening selbst am Klinikum eingeführt wurde. Die neu veröffentlichten Leitlinien wurden durch die Einführung der Nu-DESC noch im selben Jahr schnell umgesetzt.

Ein weiterer Grund der niedrigen Inzidenz könnte die reduzierte Sensitivität des Nu-DESC-Screening-Instruments sein. Neufeld et al zeigten, dass im Vergleich zur formalen psychiatrischen Bewertung die Sensitivität der Nu-DESC (Schwellenwert  $\geq 2$ ) schlechter ist, während die Spezifität mit 90% dem Standard entspricht. Die reduzierte Empfindlichkeit (32%) kann durch das Erniedrigen des Scores auf einen Schwellenwert  $\geq 1$  erhöht werden (80%). Dies reduziert wiederum die Spezifität von 90% auf 69% im Aufwachraum [90]. Auch Leung et al. raten zur Verbesserung der Nu-DESC durch einen Schwellenwert  $\geq 1$  [186].

Aufgrund dieser Studienergebnisse werten wir in unserer Arbeit die Inzidenz des Deliriums zusätzlich bei einem Delir-positiv geltendem Schwellenwert von  $\geq 1$  aus. Die Inzidenz des Delirs im Aufwachraum mit einem Nu-DESC Score von  $\geq 1$  verdoppelt sich in der Arbeit von 3,2% auf 6,4%. Hiermit läge die Inzidenz höher als in einigen anderen aufgeführten Studien (siehe Tabelle 8). Da wir in dieser Arbeit die

Delirdiagnose nicht in jedem Fall ärztlich bestätigen ließen, kann aus unseren Daten keine allgemeine Empfehlung darüber abgeleitet werden, ob der abgesenkte Schwellenwert auf 1 die Delirerkennung wirklich verbessert. Wir arbeiten daher mit dem allgemein gültigen und validierten Cut-off von  $\geq 2$ . Dies ermöglicht zudem den akkuraten Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten, die als Diagnose-Tool den Nu-DESC Score benutzen. Aufgrund anderer Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe können wir nun aber die Verwendung der Nu-DESC nicht weiterempfehlen, da inzwischen bessere Instrumente wie der 4-AT-Score zur Verfügung stehen [100].

Eine weitere Ursache des niedrigen Inzidenzbereiches des Delirs in der vorliegenden Arbeit stellt die Herausforderung der akkuraten Diagnosestellung, die Spezifität der Nu-DESC dar. In der Literatur (siehe 2.5.3) wird die Spezifität der Nu-DESC mit 87% beschrieben.

Die Komplexität der Diagnosestellung wird durch die intraoperativ verabreichten Medikamente erhöht. Das natürliche oder verzögerte Erwachen aus der Narkose ähnelt zudem häufig einem Delir (Emergence Delirium). Ob die hohe Inzidenz eines postoperativen Delirs bei Ankunft im Aufwachraum sowie dessen Abnahme mit der Zeit ausschließlich auf das normale Erwachen aus der Vollnarkose zurückzuführen ist, wird diskutiert [67]. Haenggi et al. beschreiben ebenso die Schwierigkeit und Fehlinterpretation des Deliriums durch die Verwechslung mit dem Sedierungsüberhang. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, schlagen Haenggi et al. eine zusätzliche Bewertung der Sedierung vor [187]. Die Richmond Agitation-Sedation-Scale (RASS) wird als Beispiel angeführt [188]. Der RASS ist notwendiger Bestandteil bei der validen Messung der CAM-ICU, eines weit verbreiteten Delirscreening auf der Intensivstation. Der Anteil an deliranten Patienten sinkt signifikant von 53% auf 31% nach Ausschluss sedierter Patienten mittels RASS ( $p < 0,01$ ) [95].

Die Sedierungstiefe ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit im Dokumentationssystem des LMU Klinikums ergänzt worden und wird auch bei der Beurteilung eines Delirs herangezogen. Zudem werden Patienten erst dann aus dem Aufwachraum verlegt, wenn die Anästhesiewirkung komplett abgeklungen ist. Um diesen Einflussfaktor auf die Delirinzidenz zu reduzieren, wurde das Screening auf Delir unmittelbar vor der Entlassung durchgeführt.

In unserer Studie wird das Patientenkollektiv durch geschulte Pflegekräfte gescreent. Von allen Patienten wurden 70,9% anhand des Nu-DESC-Scores bewertet, bei 29,1% fehlt das Screening. Dies liegt insbesondere darin begründet, dass z.B. Intensivpatienten, die vor der geplanten Verlegung auf Intensivstation nur kurz im Aufwachraum waren, nicht mittels der Nu-DESC untersucht wurden. Eine weitere Schulung der Pflegekräfte könnte die Compliance verbessern [1]. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass fehlende Compliance für den Großteil falsch negativer Testergebnisse verantwortlich ist. Vielmehr liegt der Wert stabil bei ca. 70% und weist damit auf Umstände hin, die eine Erhebung des Scores nicht fordern, wie zum Beispiel bei Patienten, die präoperativ im Aufwachraum aufgenommen wurden (Holding).

Ein weiterer Grund für die niedrigen Inzidenzen stellt unsere heterogene Patientenpopulation dar. Einzelnen Untergruppen wird ein erhöhtes Risiko für das postoperative Delir zugeschrieben [102]. So sind auf der Intensivstation Inzidenzen des Deliriums bis zu 87% [4], nach orthopädischen Operationen (Hüftgelenkersatz) 45% [28] sowie nach kardiochirurgischen Eingriffen Inzidenzen von 26 bis 52% [189] beschrieben. In unserer Studie zeigen sich ebenfalls verschiedene Fachabteilungen unterschiedlich stark vom postoperativen Delir betroffen. In der allgemeinen Chirurgie waren 4,9% delirant, 4,1% in der Herzchirurgie, 2,7% in der Orthopädie, 2,7% in der Urologie, 1,6% in der HNO und 1,0% in der Frauenklinik. Unsere Studie integriert Fachgebiete unterschiedlicher Betroffenheit und generiert damit eine hohe absolute Fallzahl, doch eine niedrige Inzidenz.

Allein die Einführung eines Screenings auf Delir kann die Mortalität reduzieren [1]. Dies wirft die Frage auf, ob das Screening selbst die Inzidenz des postoperativen Delirs beeinflusst und darüber die Mortalität erniedrigt. Ein erhöhtes Bewusstsein des Pflegepersonals führt zu einer gesteigerten therapeutischen Aufmerksamkeit. Die vermehrte Zuwendung (Nennen des Datums, der Situation sowie Gabe der Orientierungshilfen wie Brille/Hörgerät) erleichtert die Reorientierung des Patienten und erleichtert ein schnelleres medizinisches Handeln (z.B. Anpassung der Analgesie bei Angabe von Schmerzen), d.h. Maßnahmen, die als Prophylaxe und Therapie des Delirs empfohlen werden.

Um abschließend zu klären, ob das Screening-Verfahren einen Einfluss auf die Inzidenz hat, müssten die Inzidenzen vor und nach Einführung eines Screenings verglichen werden. Unsere Studie konnte mit ihrem Design bei fehlendem Scoring vor

2015 naturgemäß nur Hinweise dafür liefern. Weitere Studien im Hinblick auf diese Frage (kontrollierte Studien im prä-post Design) würden das Verständnis der Wirkung von Delirprävention erweitern.

Zusammenfassend können wir uns die niedrige Inzidenz des postoperativen Delirs in unserer Studie von 3,2% durch multiple Faktoren erklären. Hauptgründe sind eine gute präoperative Einschätzung (und konsekutiv Allokation von Risikopatienten auf die Intensivstation) sowie optimierte anästhesiologische Behandlung und die Heterogenität der Patientenpopulation.

## 6.2 Patientenbezogene Risikofaktoren

In früheren Studien beschriebene Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs konnten wir in unserer Arbeit anhand einer multivariaten Regression reproduzieren.

Dazu gehören führend das Alter mit einer OR von 1,018 (1,015-1,022) [42, 52-55] eine Operation in der Viszeral- und Allgemein Chirurgie mit einem 1,834 (1,516-2,219) oder Neurochirurgie mit 1,899 (1,421-2,538), das männliche Geschlecht 1,152 [1,004-1,322] [42] und die Operation-Dauer mit 1,003 (1,002-1,004) [59, 60, 190]. Unsere Studie erbringt außerdem erstmals eine signifikante OR von 1,943 (1,015-1,022) für die Verwendung volatiler Anästhetika. Diese Daten wurden in einer explorativen Studie von Saller et al. im Dezember 2022 veröffentlicht. Der Einsatz von volatilen Anästhetika (insbesondere bei Patienten  $\geq 75$  J) zeigte sich assoziiert mit frühem postoperativem Delirium [75].

### 6.2.1.1 Alter

Die Odds-Ratio für das Alter beträgt 1,018 (1,015-1,022) in der multivariaten Analyse. Steigt das Alter um ein Jahr an, so steigt in unserer Studie die relative Wahrscheinlichkeit, dass eine Person delirant wird um 1,8% an. Plaschke et al unterstreichen, dass jedes zusätzliche Lebensjahr mit einem höheren Delirrisiko verbunden ist ( $p=0,015$ ) [191].

In unserer Patientengruppe Post-Screening weisen delirante Patienten ein signifikant höheres Alter auf. Demnach ist der delirante Patient im Mittel 61 Jahre alt, im Gegensatz zum nicht deliranten Patienten mit 55 Jahren. Dies unterstreicht eine erhöhte Deliranfälligkeit des älteren Menschen.

"Obwohl das chronologische Alter eine Rolle bei der Prädisposition für ein postoperatives Delirium spielt, fungiert es wahrscheinlich als Ersatzvariable für die Akkumulation altersbedingter Risikofaktoren, die bei den einzelnen Personen unterschiedlich ausgeprägt sind; es ist mit ziemlicher Sicherheit die Summe dieser Risikofaktoren, die bei der Bestimmung der Wahrscheinlichkeit eines Delirs am wichtigsten ist" [18].

Im Alter akkumulieren die prädisponierenden Faktoren (siehe 2.3.1) zur Entwicklung eines Delirs. Die verminderte Hirnreservekapazität, die mit den degenerativen Phänomenen des Alterns zusammenfällt, führt unter größerer physiologischer Belastung zu einem Überschreiten einer „funktionellen Klippe“ und der gehäuft Entwicklung eines Delirs bei älteren Patienten [192].

Zudem wirkt eine zeitliche sowie örtliche Reorientierung protektiv (siehe 2.8). Die im Alter gehäuft vorkommende Fehlsichtigkeit [193] sowie Schwerhörigkeit [194] verhindern diese Reorientierung bei fehlenden Hör- und Sehhilfen. Daher fallen protektive Regulationen des Menschen gegenüber der Entwicklung eines Delirs weg. Um die Reorientierung zu verbessern, werden inzwischen üblicherweise Brille und Hörgeräte mit in den Operationssaal gebracht und nach dem Erwachen dem Patienten zur Re-Orientierung angeboten.

Das chronologische Alter ist demnach nicht alleiniger Grund einer erhöhten Deliranfälligkeit sondern vielmehr die Prozesse, die mit dem Altern einhergehen.

#### *6.2.1.2 Pharmakologie im Alter*

Die Dauermedikation und die für die Anästhesie notwendige Medikamente bringen für den älteren Menschen vielseitige problematische Interaktionen mit sich. Aufgrund der altersbedingten Veränderungen in der Pharmakodynamik und -Kinetik reagieren ältere Menschen sehr empfindlich gegenüber peri- oder intraoperativ verabreichten Arzneimitteln. Ein Rückgang der Muskelmasse, eine Zunahme des Fettanteils sowie der verringerte Anteil an Körperwasser im Vergleich zu jüngeren Menschen verringern außerdem die Plasmakonzentration fettlöslichen Arzneimitteln und erhöhen die Konzentration an wasserlöslichen Arzneimitteln. Mit dem Alter vergesellschafteten sich häufig eine verminderte Leberdurchblutung sowie eine verminderte Nierenausscheidung, welche als Folge eine erhöhte Bioverfügbarkeit von hepatisch

(so z.B. Ketamin, Propofol, Midazolam) bzw. renal metabolisierten Arzneimittel mit sich zieht und das Risiko einer Überdosierung erhöht. Des Weiteren führt eine veränderte Herzkreislaufdynamik mit reduziertem Herzindex (KHK, Herzinsuffizienz) zu einer verlängerten Kreislaufzeit/Anschlagszeit für intravenöse Medikamente mit erhöhtem Risiko einer Überdosierung [195]. Dies ist einer der Erklärungen der erhöhten Inzidenz des postoperativen Delirs beim geriatrischen Patienten.

### *6.2.1.3 Männliches Geschlecht*

Die Odds-Ratio für das männliche Geschlecht beträgt in unserer Studie 1,152 (1,004-1,322) in der multivariaten Analyse. Die Odds-Ratio für Delir/Nicht-Delir ist bei Männern gegenüber Frauen um 15% erhöht. Die Männer sind demnach anfälliger für ein Delir als Frauen.

Eine erhöhte Anfälligkeit für Männer an einem postoperativen Delir zu erkranken könnte durch eine niedrigere kognitive Reserve erklärbar sein. Frauen weisen im Vergleich zu Männern höhere Ausgangsleistungen in den Bereichen globale Kognition, exekutive Funktionen und Gedächtnis auf [196].

Das gehäufte Vorkommen des postoperativen Delirs bei Männern, kann außerdem auf die erhöhte Inzidenz von Substanz-Abusus zurückzuführen sein, welches zu einem unabhängigen Risikofaktor zählt [197]. Männer konsumieren in einer Bevölkerungsbefragung im Vergleich zu Frauen vermehrt Alkohol und illegale Drogen [198].

Das männliche Geschlecht ist hingegen nicht anfälliger für Multimorbidität als möglicher Mediator und Erklärung des gehäuften postoperativen Delirs [199, 200].

Über den Einfluss des Geschlechts auf die Häufigkeit des Delirs wird kontrovers diskutiert. Mehrere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse [42, 201], wobei andere keinen signifikanten Unterschied feststellen [118, 184].

## 6.3 Perioperative Risikofaktoren

### 6.3.1 Operationsdauer

Wir beobachten eine Odds- Ratio für die Operationsdauer von 1,003 (1,002-1,004) in der invarianten Regression adjustiert an das Alter und an das männliche Geschlecht. Steigt die Operationsdauer um eine Minute an, so steigt die Chance auf ein Delir um 0,3%.

Delirante Patienten weisen zudem signifikant längere Operationszeiten auf ( $p=0,034$ ). Im Mittel haben sie mit 112 Minuten eine im Schnitt 8 Minuten längere Operation hinter sich. Afonso et al. berichten ebenso über einen signifikanten Anstieg von deliranten Patienten um 30% pro 30 Minuten längerer Operationsdauer (vs. 9% pro 30 Minuten in unserer Arbeit) [202]. Mu et al. beschreiben eine Steigerung der Delir-Wahrscheinlichkeit von 36% pro Operationsstunde. Es handelt sich hierbei um einen mehrfach signifikant untersuchten Risikofaktor [60, 190, 203]. Eine längere Dauer der Operation kann ein Indiz für eine komplexere Intervention mit erhöhter Exposition gegenüber einer systemischen Entzündungsreaktion sein [204]. Damit steigt das Risiko für eine inflammatorische Beteiligung des Gehirns mit Aktivierung von Mikroglia und konsekutivem Nervenzellschäden [205]. Unsere Studie fügt sich mit dem Ergebnis des erhöhten Delirrisikos bei längerer Operationsdauer in die vorliegende Literatur ein.

### 6.3.2 Volatile Anästhetika

Die Gabe volatiler Anästhetika (OR 1,943 [1,698-2,223]) ist in unserer Studie ein Risikofaktor der Entwicklung eines postoperativen Delirs.

Diese Daten wurden in einer explorativen Studie von Saller et al. im Dezember 2022 veröffentlicht. Der Einsatz von volatilen Anästhetika (insbesondere bei Patienten  $\geq 75$  Jahre) zeigte sich assoziiert mit frühem postoperativem Delirium [75].

Ursächlich könnte die Neurotoxizität der volatilen Allgemeinanästhetika sein, die über eine Akkumulation von Amyloid-beta zu kognitiven Beeinträchtigungen führt. Diese Wirkung wurde beim Propofol nicht beobachtet [206]. Die Plasmakonzentration des S100 $\beta$ -Proteins, ein Indikator für eine zentral neurologische Schädigung, zeigte sich ebenfalls signifikant erhöht bei volatilen Anästhetika, nicht aber bei reiner TIVA. Durch volatile Anästhetika erhöhten sich des Weiteren signifikant die Plasmakonzentrationen von humoralen Inflammationsparameter (Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$ )

[207]. Diese humoral nachweisbaren pro-inflammatorischen Trigger der volatilen Anästhesie könnten das erhöhte Delirrisiko erklären (siehe 2.2).

Unsere Studie unterstützt die Erkenntnis, dass die inhalative Anästhesie ein Risikofaktor für neurokognitive Veränderungen und ein postoperatives Delirium ist. So beschreiben Zhang et al. ebenfalls eine höhere Inzidenz postoperativer kognitiver Einschränkungen bei Patienten mit Inhalationsnarkose (Sevofluran-Anästhesie) gegenüber Patienten mit einer TIVA (Propofol-Anästhesie). Eine Woche nach einem chirurgischen Eingriff konnte ein signifikanter Unterschied in der neurokognitiven Erholung bei der Propofol-Gruppe im Gegensatz zu der Sevofluran-Gruppe festgestellt werden [208]. Munk et al. beschreiben volatile Anästhetika auch als präzipitierenden Faktor zur Entwicklung eines postoperativen Delirs [209]. Die volatilen Anästhetika kristallisieren sich vor allem bei älterem Patientenkollektiv als Risikofaktor aus [75, 207].

Trotz der Hinweise, dass volatile Anästhetika prodelirogen wirken, wird in der aktuellen Literatur keine klare Empfehlung bei der Anästhesie zu der Vorbeugung eines Delirs ausgesprochen. Unsere Ergebnisse geben weitere Hinweise darauf, dass volatile Anästhetika durchaus prodelirogen wirken können.

Ein chirurgischer Eingriff per se führt jedoch bereits zu einer traumatischen Inflammation mit konsekutiv postoperativ kognitivem Abbau, sodass der alleinige Stellenwert der Anästhesie (als Mittel zum Zweck) schwer greifbar ist. Baxter et al. konnten in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie belegen, dass postoperatives Delir mehr durch das operative Trauma sowie die Gesamtumstände eines Krankenhausaufenthaltes hervorgebracht wird als durch die Anästhesie. Patienten, die eine zweistündige Vollnarkose ohne gleichzeitig durchgeführten chirurgischen Eingriff (nach Propofol-Induktion und Sevofluran-Aufrechterhaltung) erhielten, hatten postoperativ keine stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen im Vergleich zu Kontrollpatienten [78]. Unsere Ergebnisse lassen sich so interpretieren, dass eine volatile Anästhesie möglicherweise die chirurgisch bedingte Inflammationsreaktion verstärken können, die dann zu einer erhöhten Delirinzidenz unter Verwendung von Sevofluran in unserer Arbeit führte.

Weitere, vor allem prospektive und kontrollierte Studien sind notwendig, um das komplexe Zusammenspiel von chirurgischem Eingriff und Anästhesie auf die postoperative kognitive Beeinträchtigung besser zu verstehen.

### 6.3.3 Fachabteilungen

Patienten der Fachrichtungen der allgemeinen Chirurgie, der Neurochirurgie sowie der Orthopädie verzeichnen ein erhöhtes Risiko für Delir. Mehrere Studien untermauern die unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten als Patient verschiedener Fachabteilungen an einem Delirium zu erkranken [28, 189, 210].

Die allgemeine Chirurgie umfasst ein breites Spektrum von Operationen, mit einer Vielzahl von Verfahren. So beinhaltet diese Fachabteilung risikoarme Eingriffe so wie z.B. eine Herniorrhaphie oder Appendektomie aber auch risikoreiche Eingriffe wie z.B. Pankreatikoduodenektomie oder Transplantationen. Größere abdominelle Eingriffen sind häufig bei Krebserkrankungen indiziert und betreffen multimorbide Patienten.

Nach Darmkrebsoperationen leiden circa 14% der Patienten postoperativ an einem Delir. Als signifikante Risikofaktoren wurden perioperative Bluttransfusionen, postoperatives Schmerzmanagement sowie psychiatrische Vorerkrankungen beschrieben [211].

In der Neurochirurgie wurde die höchste Inzidenz von Delirium bei Patienten festgestellt, die sich einer neurovaskulärer Operation unterzogen (42%) vs. intrakranieller Operation (19%) [212]. Temporäres Clipping und Bypass-Techniken können ursächlich für eine zerebrale Ischämie, Hypoxie sowie oxidativen Stress sein. Diese Mechanismen werden in der Pathophysiologie des postoperativen Delirs beschrieben [31]. Lange Anästhesiedauer sowie häufig postoperative Sedierung und mechanische Beatmung können weitere präzipitierende Faktoren für postoperatives Delir in der Neurochirurgie sein [213].

Das erhöhte Aufkommen des Delirs in der Orthopädie lässt sich durch die Schwere der Operation an sich (Gelenkersatz, Hüftprothese), durch das meist geriatrische Patientenkollektiv (Schenkelhalsfraktur durch Stürze) sowie die ausgeprägte Schmerzen postoperativ erklären [214].

Die Fachabteilungen kombinieren operative Eingriffe unterschiedlicher Komplexität und Invasivität und Patientenkollektive mit unterschiedlichem Risikoprofil. Dieses komplexe Zusammenspiel erklärt die unterschiedlichen Inzidenzen.

## 6.3.4 Protektive Faktoren: Eingriffe am weiblichem Geschlecht und Prämedikation

### 6.3.4.1 Eingriffe am weiblichen Geschlecht

In unserer Studie zeigen sich die Patienten, die in der Frauenklinik behandelt wurden, weniger wahrscheinlich vom Delir betroffen als andere chirurgische Untergruppen mit einem Odds-Ratio von 0,62 (0,43-0,88). Eine weitere Studie beschreibt ebenfalls in der Gynäkologie eine Inzidenz von 4,7%, die Fachrichtung mit der niedrigsten Anzahl an Delir im Vergleich zu Allgemeinchirurgie, Orthopädie, Neurochirurgie, HNO, Urologie [102]. Die niedrige Inzidenz in der Frauenklinik ist durch die große Anzahl junger, ansonsten gesunder Patientinnen mit in der Regel kurzen Eingriffen zu erklären. Hier kombiniert die Gynäkologie als Fachrichtung wenig präzipitierende sowie prädisponierende Faktoren (kurze Operationsdauer, junges Alter, weibliches Geschlecht) für das Aufkommen eines Delirs.

### 6.3.4.2 Prämedikation

In der multivariaten Regression fungiert die verabreichte Prämedikation als protektiver Faktor mit einer OR von 0,81 (0,70-0,93).

Unsere Studie beschreibt die Prämedikation mit Benzodiazepinen (Lorazepam, Midazolam) als protektiver Faktor für die Entwicklung eines Delirs. Mögliche Gründe werden zusammen mit den Medikamenten diskutiert (siehe 6.6).

## 6.4 Auswirkungen vom Delir: Verweildauer im Aufwachraum, Anzahl an Intensivaufenthalten, Verweildauer im Krankenhaus und die Mortalität

Delirante Patienten verweilen in unsere Studie längere Zeit im Aufwachraum als nicht delirante Patienten. Einen Unterschied in der Verweildauer deliranter Patienten im Aufwachraum (hypoaktives Delir gegenüber nicht-deliranter Patienten) wird ebenso von Xará et al. festgestellt [120].

Delirante Patienten müssen häufig (ungeplant) auf Intensivstation verlegt werden (alters-adjustierte OR 4,4). Ein deliranter Patient bedarf ein Monitoring. „Delir“ ist auch ein Surrogat für postoperative Komplikationen und ein Warnsignal für eine potenziell schwere Krankheit. So ist die Wahrscheinlichkeit für einen deliranten Patienten, mindestens eine Komplikation zu erleiden sechsmal höher als für einen nicht deliranten Patienten [114]. Unter den untersuchten Komplikationen rangieren intensivmedizinisch betreute Krankheitsbilder sowie das akute Atemnotsyndrom, die

nosokomiale Lungenentzündung, das kardiopulmonales Ödem oder die Reintubation [215]. Das Screening ermöglicht demnach das wertvolle Erkennen des Delirs als „red flag“ für den schweren Verlauf eines Patienten.

Diese Zahlen werden durch die Leitlinie 2021 „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ bekräftigt, welche die Bestätigung einer vermehrten Häufigkeit des Delirs bei Patienten auf der Intensivstation zeigen. Bei Intensivpatienten tritt demnach in 30-80% der Fälle ein Delir auf (AWMF, 2021).

In unserer Studie verweilen nicht-delirante Patienten im Schnitt 10,5 Tage im Krankenhaus, gegenüber 15,5 Tage bei deliranten Patienten. Delirante Patienten verbringen damit eine signifikant längere Zeit im Krankenhaus als nicht delirante Patienten. Delirante Patienten brauchen längere Zeit zur Genesung und werden dadurch erst später nach Hause entlassen. In einer von Ely et al. durchgeführten Studie auf einer Intensivstation wurde beobachtet, dass delirante im Vergleich zu nicht deliranten Patienten im Median 10 Tage länger im Krankenhaus verweilen [5]. Zu ähnlichem Ergebnis kam die Studie von Naughton et al. mit einem durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von deliranten Patienten von 11,5 Tagen, gegenüber 8,2 Tagen bei nicht-deliranten Patienten [11]. Eine Metaanalyse von 16 Studien belegt, dass delirante Patienten längere Zeit im Krankenhaus verweilen [215]. Diese Studien werden durch unsere Arbeit weiter bekräftigt. Bei insgesamt rückläufiger Verweildauer im Krankenhaus (siehe 5.4.3) ist es bemerkenswert, dass delirante Patienten 50% länger bleiben. Der wirtschaftliche Druck, der die Krankenhäuser sowie die ärztliche Praxis durch die Ökonomisierung der Medizin zunehmend prägt, hat keinen Einfluss auf die Verweildauer der deliranten Patienten. Dies unterstreicht die Implikationen des Delirs auf klinischer als auch auf wirtschaftlicher Seite.

Die Auswirkung des postoperativen Delirs auf eine erhöhte Mortalität wird in zahlreichen Studien beobachtet. Das Delir fungiert hier als unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität, selbst unter Berücksichtigung der bestehenden Komorbiditäten sowie Schweregrad der Erkrankung (siehe 2.7).

In unserer Studie ist das Risiko im Krankenhaus zu versterben für einen deliranten Patienten 4,5-mal so hoch wie für nicht delirante Patienten. Die Odds-Ratio für Mortalität, auf das Alter adjustiert, beträgt 5,5 (3,8–8,0). Ein ähnliches Resultat zeigt die 2020 veröffentlichte Studie von Pak et al.; das Delirium ist mit einer höheren

Sterblichkeit assoziiert, mit einer adjustierten Hazard Ratio von 6,8 (1,1–42,6, p=0,04) [216].

Die Mortalität der Patienten in unserer Arbeit bezieht sich nur auf den aktuellen Krankenhausaufenthalt, da wir kein postoperatives Follow-Up durchführen konnten. Eine Studie von Moskowitz et al. beschreibt aber, dass das postoperative Delir mit einem siebenfachen Anstieg der 5-Jahres-Mortalität verbunden ist [217].

Zusammenfassend bestätigt unsere Arbeit die bestehenden Studien und belegt, dass das Delir eine Auswirkung auf Verweildauer im Aufwachraum sowie im Krankenhaus und auf die Mortalität hat.

## 6.5 Auswirkungen der Einführung des Nu-DESC-Screenings

### Dauer im Aufwachraum

Nach der Einführung des Nu-DESC-Screenings verlängert sich die Dauer, die ein Patient im Aufwachraum verweilt. Im Schnitt verbringen die Patienten 27 Minuten länger im Aufwachraum als noch vor dem Screening, die Dauer steigt von 153 auf 180 Minuten. Das Screening erhöht die Chance delirante Patienten zu erkennen. Das rechtzeitige Erkennen von Krankheitssymptomen ermöglicht einen zeitnahen Therapiebeginn und führt somit zu einem verlängerten Verweilen im Aufwachraum durch die Behandlung. Dies fügt sich gut, zu der im Verlauf diskutierten vermehrten anti-deliranten Medikamentengabe im Aufwachraum (Verweis 6.6).

Um dieses frühzeitige Erkennen auch für den Patienten gewinnbringend zu nutzen, könnte ein positives Screening an ein mehrteiliges Präventionsprogramm angeknüpft werden, beispielweise das Hospital Elder Life Program [139]. Diese multidisziplinären Programme senken nachweislich die Inzidenz von Delirien um 30% [218]. In Deutschland hat deren erfolgreiche Umsetzung ermutigende Ergebnisse gezeigt [219].

### Intensivstation

Die Abnahme der Aufenthalte auf der Intensivstation von 7,8% auf nur noch 5,6% kann auf die schnelle und adäquate Delir-Behandlung im Aufwachraum sowie ein besseres perioperatives Management zurückzuführen sein. Gleichwohl sind die Kapazitäten der Intensivmedizin seit Jahren rückläufig, so dass auch eine kritischere Indikationsstellung für eine Intensivtherapie ursächlich sein kann. Einer der Hauptgründe der Abnahme der intensivmedizinischen Versorgung und Schließung

intensivmedizinischer Betten ist auf einen Pflegepersonalmangel zurückzuführen [220].

#### Verweildauer im Krankenhaus

Die Verweildauer Prä- und Post-Screening unterscheidet sich signifikant ( $p < 0,01$ ). Im Schnitt verkürzt sich die Verweildauer im Krankenhaus von 14,2 Tagen auf 12,9 Tage. Dies erklärt sich durch eine verbesserte perioperative Betreuung nach Einführung der Nu-DESC. Eine andere mögliche Ursache ist die Ökonomisierung im Gesundheitswesen, die Kliniken zu früheren Entlassungen zwingt [221, 222].

#### Mortalität

Die Mortalität nach Implementierung der Nu-DESC zeigt einen signifikanten Rückgang von 1,0% (0,8-1,2) auf 0,6% (0,4-0,8) ( $p = 0,008$ ). Damit konnten wir Ergebnisse von Radtke et al. bestätigen, die allein dem Screening bereits eine protektive Komponente zur Senkung der Mortalität zuweisen. Die Einführung der Scores zur Delirium- und Schmerzüberwachung (Beurteilung mit Delirium Detection Score) brachte eine signifikante Abnahme der Mortalität (OR 0,45 [0,22-0,92] bzw. OR 0,35 [0,14-0,86]) [1]. Wir konnten diesen Wert in unserer Arbeit reproduzieren.

Diese Studien untermauern die Relevanz eingeführter Screeningverfahren im klinischen Alltag. Mit der Einführung der Nu-DESC beobachteten wir einen signifikanten Rückgang der Mortalität. Das Screening führt zu besserer Therapie und geringerer Patientensterblichkeit.

Es wäre eine zu simple Darstellung komplexer Vorgänge, anzunehmen, dass der Rückgang der Mortalität auf die alleinige Einführung des Screenings zurückzuführen wäre. Bessere Operationstechniken, weniger invasive Verfahren oder bessere Patientenauswahl und -vorbereitung beeinflussen die postoperative Mortalität ebenfalls.

### 6.6 Auswirkungen auf Medikamentenverbrauch

Im folgenden Abschnitt vergleichen wir nun die Auswirkungen der Einführung der Nu-DESC auf die verabreichten Medikamente im Aufwachraum.

Seit der Einführung des Screeningverfahren verzeichnen Haloperidol ( $\chi^2$ -Test=19,251,  $p < 0,01$ ), Clonidin ( $\chi^2$ -Test=204,538,  $p < 0,01$ ), Lorazepam ( $\chi^2$ -Test=5,495,

p=0,019) und Propofol ( $\chi^2$ -Test=43,515, p<0,01) einen signifikanten Anstieg (im Gegensatz zu Midazolam p=0,098).

#### Haloperidol

Haloperidol ( $\chi^2$ -Test=19,251, p<0,01) verzeichnet einen signifikanten Anstieg der Verabreichung nach Einführung der Nu-DESC. Dies lehnt sich in die empfohlene Therapie bei produktiv- psychotischen Symptomen an (siehe Tabelle 10). Vor allem geriatrische Patienten profitieren von Haloperidol, mit Reduktion der Delir-Inzidenz [223].

#### Prämedikation

In der multivariaten Regression fungiert die verabreichte Prämedikation als protektiver Faktor mit einer OR von 0,81 (0,70-0,93).

Die Auswirkungen einer Prämedikation werden nicht einheitlich in der Literatur beschrieben (siehe 2.8.5). Wang et al. beschreiben keinen Effekt einer präoperativen Gabe von Benzodiazepinen auf das postoperative Delir [155]. Umgekehrt taucht die Medikation mit Benzodiazepinen in mehreren Studien als Risikofaktor auf [63-66].

In unserer Studie wirkt eine Prämedikation mit Benzodiazepinen (Lorazepam, Midazolam) protektiv gegenüber der Entwicklung eines Delirs. Eine mögliche Erklärung ist, dass Angst und Stress delirogen wirken [224]. Ängstliche Patienten weisen erhöhte Cortisol-Spiegel als humorale Reaktion auf Stress auf. Folglich kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen, welche in der Pathophysiologie des Delirs eine zentrale Rolle spielen [34, 225, 226].

Eine Erklärung des protektiven Faktors der Prämedikation könnte daher in der guten symptomorientierten Behandlung von Angstzuständen sein. Benzodiazepine verringern die präoperative Angst durch ihre sedierenden Effekte und senken zudem nachweislich den Cortisol-Spiegel und damit den Zytokin-Spiegel [227, 228].

Wir registrieren im Vergleich der Untersuchungszeiträume eine Abnahme (von 72,3% auf 59,6%, p<0,01) der Verschreibung von Benzodiazepinen zur präoperativen Anxiolyse („Prämedikation“). Das ist der konsequenten Umsetzung der aktuellen Leitlinie geschuldet, die von einer routinemäßigen Prämedikation abrät [105].

Ein zusätzlicher Grund für die verringerte Benzodiazepingabe unserer Kohorte kann die zugewandte, therapeutische Kommunikation mit dem Patienten sein. Durch die Sensibilisierung, die Pflegekräfte in Vorbereitung auf das Screenings erhielten,

behielten die Patienten länger ihre Hör- und Sehhilfen vor der Narkose und erhielten diese nach der Operation zeitnah wieder.

Hinzukommend zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter Anstieg der Verwendung von Medikamenten, die die Kognition und Orientierung nicht beeinträchtigen, so zum Beispiel Clonidin (siehe 2.8.1.4).

#### Midazolam

Die Einführung des Screeningverfahrens hat keinen signifikanten Effekt auf die Midazolam-Gabe im Aufwachraum ( $p=0,097$ ). Insgesamt wurde in seltenen Fällen Midazolam verabreicht. 1,5% der Patienten zwischen 2010 und 2014 und 1,8% der Patienten zwischen 2015 und 2017 erhielten während der postoperativen Behandlung Midazolam. In unserer Studie erhielten delirante Patienten auch nicht signifikant mehr Midazolam als nicht-delirante Patienten (siehe 5.3).

Eine mögliche Erklärung für die inkonsistente Studienlage hinsichtlich Midazolam (siehe 2.8.5) wäre die bereits in Card et al. postulierte Annahme, dass die Dosis eine grundlegende Rolle spielt. In ihrer Studie erhielten 96% der Patienten 0 bis 2 mg Midazolam. Diese Dosierungen zeigen vergleichbar mit unserer Arbeit; zirka 80% erhielten dieselben geringe Dosen mit 0 bis 2 mg Midazolam [67]. Die Studie postuliert, dass eine niedrige Dosis von Midazolam keinen Effekt auf das Delir habe. Dies wird durch unsere Daten untermauert.

Ergebnisse einer randomisierten und placebokontrollierten Interventionsstudie, welche die Patientenzufriedenheit mit Delir als sekundärem Endpunkt nach einer Prämedikation mit Midazolam bei älteren Patienten analysiert, stehen noch aus [69].

#### Lorazepam

Die Gabe von Lorazepam verzeichnet einen signifikanten Zuwachs seit der Einführung des Screenings. Die Häufigkeit der Verabreichung verdoppelte sich von 0,3% auf 0,6% in den untersuchten Patienten ( $p=0,019$ ).

Im Klinikalltag eignet sich die Lorazepam Gabe als sublinguale Medikation zur Anxiolyse eines Patienten. Durch die unkomplizierte Einnahme und dem raschen Wirkungseintritt nach 1 Stunde und einer Halbwertszeit von 11 Stunden erlebt Lorazepam große Beliebtheit in der alltäglichen Praxis.

Midazolam wird hingegen im Rahmen einer Analgosedierung verwendet und eignet sich weniger als akut anxiolytisches Medikament. Die Diskrepanz der verwendeten Benzodiazepine sehen wir im Rahmen der unterschiedlichen Indikation.

Die Sensibilisierung des Pflegepersonals durch die Einführung der Nu-DESC könnte das Erkennen eines Delirs bei den behandelten Patienten erleichtert haben und die Gabe von Lorazepam damit erhöhen. Bei einem Delir mit Angst Symptomatik ist die Gabe von kurzwirksamen Benzodiazepinen weiterhin indiziert und wird ausdrücklich in der Leitlinie genannt [105]. Da die Vorstellung und Beschäftigung mit der Leitlinie wesentlicher Teil des Schulungskonzepts für die Einführung des Delirscreenings war, ist davon auszugehen, dass dieses die höhere Verwendung auch im Aufwachraum getriggert hat. Insbesondere durch eine gute Angst- und Stressabschirmung ist auch von einer protektiven Funktion und nachfolgend niedrigere Delirinzidenz auszugehen, wie sie in dieser Arbeit beobachtet wird.

#### Clonidin

Die prozentuale Häufigkeit der Gabe von Clonidin stieg mit der Einführung des Delir-Screenings von 29,4% auf 40,6% ( $p < 0,01$ ). Durch Clonidin kann eine deutliche Reduktion der Schwere des postoperativen Delirs nachgewiesen werden [158]. Clonidin wirkt über eine verminderte Sympathikusaktivität und hat einen hemmenden Einfluss auf das zentrale Nervensystem. Dabei beeinflusst eine Therapie mit Clonidin, im Gegensatz zu der mit Benzodiazepinen, die Orientierung des Patienten nicht und wirkt damit protektiv der Ausbildung eines Delirs entgegen. Durch die Gabe von Clonidin reduzierte sich der Cortisol-Spiegel signifikant bei Angstpatienten [229]. Neue Studien weisen auf eine ähnlich positive Wirkung von Dexmedetomidin hin [159, 180, 230].

Entgegen unserer Hypothese konnten wir allein wegen der Medikamenteneinnahme keine Rückschlüsse ziehen, welche Patienten delirant waren. Die deliranten und nicht-deliranten Patienten unterschieden sich lediglich in der Haloperidol-Gabe (siehe Tabelle 15) und nicht bezüglich der anderen anti-deliranten Medikation. Leitliniengerecht ist die Gabe von Haloperidol zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nur bei hyperaktivem Delir mit produktiven Symptomen. Über die hypoaktive Delirform erlaubt die Medikamentengabe keine Aussagen.

## 6.7 Studienkritik: Stärken und Schwächen der eigenen Studie und im Vergleich

Das große Patientenkollektiv im Aufwachraum zählt zu den größten Stärken der Studie. Wir untersuchen in einem Zeitraum von 2015 bis 2017 nach Einführung des Scores insgesamt 45.266 Patienten im Aufwachraum. Bei 5.090 dieser Patienten analysieren wir zusätzlich die Medikamentengabe und vergleichen diese mit den Medikamenten vor der Einführung des Screenings, im Zeitraum 2010 bis 2014, von insgesamt 11.704 Patienten. Insgesamt haben wir 16.794 postoperative Patienten im Aufwachraum untersucht und verglichen. Davon waren 1031 Patienten im Aufwachraum delirant. Die relevanten Arbeiten zum postoperativen Delir umfassen deutlich kleinere und heterogenere Kohorten (siehe Tabelle 8).

Das Patientenkollektiv unserer Arbeit wird bei Verlegung aus dem Aufwachraum sowie einige bereits während der Dauer des Aufwachraumes ( $n=958$ ) hinsichtlich eines Delirs gescreent. Das Screenen im Aufwachraum ermöglicht die schnellstmögliche Diagnosestellung. Der zeitliche Faktor der Diagnosestellung erweist sich in der Literatur als relevant [16, 231]. Jeder zusätzliche Tag mit Delirium erhöht das Risiko zeitnah postoperativ zu versterben um 10% [232] und das Risiko nach 6 Monaten zu versterben um 17% [16].

Eine verzögerte Behandlung des Delirs steigert signifikant die Sterblichkeit auf der Intensivstation ( $p=0,003$ ) [15]. In der prospektiven Beobachtungsstudie von Heymann waren 48,8% der 418 Patienten delirant; hiervon erhielten 90,2% ( $n=204$ ) innerhalb von 24 Stunden eine Therapie; bei 9,8% ( $n=20$ ) kam es zu einer Verzögerung. Eine verspätete Therapie erhöhte die Sterbewahrscheinlichkeit um den Faktor 3 (Hazard Ratio=3,023 (1.06–8.66),  $p=0,039$ ). Die Leitlinien empfehlen daher eine zeitnahe symptomorientierte Therapie des Delirs [105]. Unsere Arbeit kann durch die verbesserte Diagnose des Delirs durch die Einführung der Nu-DESC und eine raschere und zielgerichtete Therapie anhand einer spezifischen medikamentösen Therapie die Prognose verbessern. Ob die Therapie tatsächlich auf der Station weitergeführt wurde, haben wir in unserer Arbeit nicht untersucht. Das Stationspersonal der weiterbetreuenden Einheit wurde jedoch im Zuge der parallel eingeführten strukturierten Übergabe-Gesprächs gezielt auf das bestehende Delir hingewiesen, so dass auch dort das Screening zu einer verbesserten Behandlung und in der Folge einer Prognoseverbesserung beigetragen hat [233]. Eine weitere Stärke

der vorliegenden Arbeit ist, dass die einzelnen Patientengruppen in Ihren Charakteristika dank der elektronischen Dokumentation in Narkodata (siehe Abbildung 3) in hervorragender Qualität dokumentiert sind. Dadurch kann ein valider Vergleich zwischen den Gruppen gezogen werden und Rückschlüsse auf die Auswirkungen der Nu-DESC-Implementierung gezogen werden. In unserer Studie können wir mit 18 Charakteristika (siehe Tabelle 11) ein detailliertes Kollektiv beschreiben, das sich in der Literatur abhebt.

Lepousé et al. untersuchen pro Patient 17 Variablen; somit gleicht die Vielfalt deren Merkmale unserer Arbeit. Die notierten Merkmale der 1359 Patienten sind teilweise dieselben wie in unserer Studie; Geschlecht, präoperative Medikation, Art der Operation und deren Dauer, Narkoseprotokoll, Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum und Mortalität (nach 3 Monaten) [65]. Die Anzahl der untersuchten Patienten ist in unserer Studie jedoch deutlich höher. Das im Aufwachraum bisher zahlenmäßig stärkste Patientenkollektiv beschreiben Munk et al. [209]. Die Mehrzahl vergleichbare Studien im Aufwachraum fokussiert jedoch auf deutlich weniger Merkmale pro Patienten. So untersuchen Winter et al. bei ihren 1.000 Nu-DESC gescreenten Patienten lediglich 5 Merkmale (die Dauer des Aufenthalts in der PACU, Alter, Geschlecht, chirurgisches Fachgebiet/Eingriff und die Art und Dauer der Anästhesie) [99].

Ein wichtiger Aspekt ist, dass die zur Delirtherapie verabreichte Medikation in einem Teil unseres Patientenkollektives dokumentiert wurde.

Zu den Limitationen unserer Arbeit zählt das retrospektive Studiendesign. Eine prospektive Studie hätte uns ein klinisches Follow-Up der Patienten ermöglicht. Um dem fluktuierenden Charakter des Deliriums gerecht zu werden, wäre ein Follow-Up der Patienten auf der Normal- bzw. Intensivstation von Interesse gewesen [3]. Die Beobachtung des postoperativen stationären Aufenthalts bringt zusätzliche Informationen über Komorbiditäten (durch Anamnese, Fremdanamnese und vorbekannte Diagnosen) der Patienten und deren Auswirkungen auf das postoperative Delir. Inzwischen wurde ein solches elektronisches Screening am LMU Klinikum implementiert.

Die längerfristigen Folgen des postoperativen Delirs sind zukünftig zu untersuchen. Die Mortalität in Verlauf des postoperativen Jahres eines deliranten Patienten und der kognitive Verlauf desselben würden eine bessere Einordnung unserer Daten

ermöglichen. Delirante Patienten weisen eine höhere Mortalität sowohl nach 6 Monaten [5] als auch nach 12 Monaten nach der Erkrankung auf [6]. In unserer Studie legen wir das Augenmerk lediglich auf die Mortalität desselbigen Krankenhausaufenthaltes. Ein Follow-Up der Patienten könnte neben der Sterblichkeit ebenfalls den Verlauf der kognitiven Fähigkeiten eruieren. Pandharipande et al. wiesen fortbestehende kognitiven Einbußen bei 24% der deliranten Patienten noch 12 Monate später nach [8].

Eine weitere Einschränkung unserer Studie liegt in der Inklusion dementer Patienten. Im immer älter werdenden Patientenkollektiv zeigt sich häufig eine Überschneidung gleichzeitiger Symptome einer vorbekannten Demenz und eines neu aufgetretenen Delirs. Nicht nur gilt die Demenz als Risikofaktor für die Entstehung eines postoperativen Delirs [234], sondern das postoperative Delir ist ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Demenz [117, 235, 236]. Kontrovers diskutiert bleibt, ob das Delirium ein Marker für die Anfälligkeit für Demenz ist oder ob das Delirium selbst dauerhaft neuronale Schäden verursacht und so zur Demenz führt [237]. Der Modalwert des Alters in unserer Studiengruppe beträgt 73 Jahre. Die Demenz ist stark assoziiert mit steigendem Alter; alle 5 Jahre verdoppelt sich die Prävalenz von Demenz im Alter zwischen 65 und 85 [238, 239]. So verzeichnen europäische Personen eine Demenzprävalenz von 4,3% im Alter von 70 und 74, 7,4% im Alter von 75 und 79, 12, 9% zwischen 80 und 84 sowie von 21,7% von 85 bis 89 [239]. Projiziert man diese Daten auf unsere Arbeit, erweist sich in der am häufigsten vorkommende Altersgruppe mit dem Modalwert von 73 Jahren inbegriffen, eine Demenzprävalenz von 4,3%. Die Information über eine bestehende Demenz als Risikofaktor hätte eine postoperativ neu aufgetretene Desorientierung von einer bereits vorbekannten Desorientierung, als Merkmal der Demenz unterscheiden können [43, 44, 240].

Wiederholte Nu-DESC-Scores zu festgelegten Zeitpunkten im Aufwachraum hätten die Daten objektiver und reproduzierbarer gemacht. Die bekannten Fluktuationen des Delirs hätten somit Beachtung gefunden. Angelehnt an die Vorgehensweise der Studie von Card et al. hätten fixierte Zeitpunkte des Screenings bei Aufnahme in den Aufwachraum, 30 Minuten nach Aufnahme, 1 Stunde nach Aufnahme und bei Verlegung besser reproduzierbare Ergebnisse gebracht [67]. Früher durchgeführte Studien notierten den Score an festgelegten Zeitpunkten; so zum Beispiel 10 Minuten

nach Aufnahme in den Aufwachraum [120] oder 60 Minuten nach Beenden der Anästhesie [28] oder wiederholt Screenings einmal pro Schicht (3x/24 Stunden) [241]. Die Auswertung nach dem Screening auf Delir zum Ende des Aufwachraums kann aber gut zwischen Emergence Delirium, das unmittelbar bei Aufnahme auftritt und einem „echten“ postoperativem Delir unterscheiden. Gleichwohl konnten wir mit unserer Arbeit nur früh auftretende delirante Symptome detektieren, während später auftretende Delire nicht erkannt wurden. Das vermag ebenfalls die niedrigere Inzidenz im Gegensatz zu vergleichbaren Arbeiten erklären.

Die Hauptkritik an dieser Arbeit liegt in der Heterogenität des Patientenkollektives. Im Zeitraum von 2010 bis 2014 liegen uns keine Information über das Auftreten eines postoperativen Delirs vor, sodass die Inzidenz von Delir vor und nach der Einführung des Screenings nicht vergleichbar sind. Dies führt zu einem Informationsverlust beim Vergleichen der Patientengruppen und somit die der Relevanz der Einführung der Nu-DESC als Screening Tool im postoperativen Delir. Die hier entwickelte Methodik erlaubt aber in Zukunft eine bessere Übersicht und Kontrolle bei der Implementierung von Screeningverfahren im Aufwachraum.

## 7 Zusammenfassung und Ausblick

### 7.1 Zusammenfassung

**Einleitung:** Das postoperative Delirium ist eine der häufigsten Komplikationen bei operativen Eingriffen und zieht weitreichende negative Folgen mit sich. 2015 führte das LMU Klinikum den Nursing Delirium Screening Score (Nu-DESC) in den Aufwächerräumen (AWR) ein. Das rechtzeitige Erkennen und Behandeln eines Delirs sind für den operierten Patienten essenziell.

**Zielsetzung:** Ziel der vorliegenden Studie ist die Reproduktion von operations- sowie patientenbezogenen Risikofaktoren sowie die Folgen eines postoperativen Delirs. Die Auswirkungen der Einführung des Screeningverfahrens (Nu-DESC) im Aufwachraum werden analysiert, bezogen auf die individuellen Faktoren des Patienten sowie auf die Medikamente, die im Aufwachraum verabreicht werden.

**Methodik:** Es erfolgt eine retrospektive Beobachtungsstudie mit Datenextraktion aus den elektronisch geführten Narkoseprotokollen des LMU Klinikum Münchens im Zeitraum von 2010 bis 2017. Insgesamt 16.794 postoperative Patienten im Alter vom ersten Lebensjahr bis 102 werden untersucht und verglichen.

**Ergebnisse:** Insgesamt zeigt sich eine geringe Inzidenz von Delir am Ende der Behandlung im Aufwachraum. 1,3% der Patienten werden am Ende des Aufenthalts im Aufwachraum als delirant eingestuft (bzw. 3,2% während der gesamten Aufwachraumphase/ Nu-DESC mit Schwellenwert von  $\geq 1$ : 3,2% bzw. 6,4%). Bekannte Risikofaktoren des Delirs wie Alter ( $p \leq 0,01$ ), Operationsdauer ( $p \leq 0,01$ ) und männliches Geschlecht ( $p = 0,04$ ) können in unserer Studie reproduziert werden. Als neuer Risikofaktor gehört nun die intraoperative Verwendung volatiler Anästhetika ( $p < 0,01$ ). Die Folgen eines Delirs sind weitreichend und erhöhen die Notwendigkeit von Intensivstationsaufenthalten ( $p \leq 0,01$ ). Die Verweildauer im Krankenhaus und die Mortalität ( $p \leq 0,01$ ) zeigen sich in unserer Studie postoperativ signifikant erhöht. Delirante Patienten in der mittels Nu-DESC gescreenten Patientengruppe unterscheiden sich signifikant von nicht-deliranten Patienten im Alter ( $p \leq 0,01$ ), in der Operationsdauer ( $p = 0,03$ ) sowie in der Haloperidol-Gabe ( $p \leq 0,01$ ).

Seit der Einführung des Screeningverfahrens wird ein bedeutender Rückgang der Mortalität von 1,0% auf 0,6% der Patienten verzeichnet. Die Aufenthaltsdauer im AWR

verlängerte sich um 27 Minuten ( $p \leq 0,01$ ). Seit der Einführung der Nu-DESC verzeichnet die Verabreichung von Haloperidol ( $p \leq 0,01$ ), Clonidin ( $p \leq 0,01$ ), Lorazepam ( $p = 0,019$ ) und Propofol ( $p \leq 0,01$ ) einen signifikanten Anstieg im Gegensatz zur Gabe von Midazolam ( $p = 0,10$ ) und Dexamethason ( $p = 0,98$ ), die vom Screeningverfahren unbeeinflusst bleiben.

**Studienlage:** Radtke et al. zeigten, dass ein Delir-Screening zur Senkung der Mortalität führt [1]. Mit einem signifikanten Rückgang der Mortalität von 1,0% auf 0,6% der Patienten nach Einführung der Nu-DESC fügt sich unsere Arbeit in die derzeitige Studienlage ein. Die signifikant höhere Verabreichung von Clonidin, Haloperidol und Lorazepam sowie die verlängerte Zeit im Aufwachraum des Patienten weisen auf an die Leitlinien angepasste Delirbehandlung durch das Screeningverfahren hin. Daten die eine Assoziation von volatilen Anästhetika und dem frühen postoperativen Delir bei älteren Patienten aufzeigen, wurden im Dezember 2022 veröffentlicht [75].

**Ausblick:** Die Nu-DESC ist ein etabliertes, effizientes Screeningverfahren und präsentiert eine ökonomisch vorteilhafte Möglichkeit der Detektion eines Delirs. Wie unsere Arbeit zeigt, führt die Einführung eines Delirscreenings zur Anpassung der Patientenbehandlung. Weitere Studien zur Optimierung der Therapie deliranter Patienten im Aufwachraum sind erforderlich. Weiterführende Studien sollten zudem die Wirkung von volatilen und intravenösen Anästhetika untersuchen. Eine zielgruppenspezifische Untersuchung würde eine fundierte Entscheidung in der Klinik über das zu wählende Anästhetikum ermöglichen.

## 7.2 Ausblick

Wir postulieren, dass die erhöhte Medikamentengabe im Aufwachraum auf ein sensibleres Erkennen des postoperativen Delirs hinweist. Inzwischen werden nicht-pharmakologische Maßnahmen jedoch evidenzbasiert bevorzugt. Der Vergleich von Patientengruppen vor und nach Einführung der Nu-DESC bekräftigt jedoch uneingeschränkt die Relevanz eines Screenings auf Delir im Aufwachraum. Die Studie unterstreicht mit einem signifikanten Rückgang der Mortalität die damit einhergehenden verbesserten Behandlungsergebnisse.

Aus unseren Ergebnissen leiten wir für die klinische Arbeit folgende Empfehlung ab:

Besonders ältere Menschen, die in der Allgemein- oder Neurochirurgie operiert werden, sollten perioperativ ein gutes Delirmanagement erhalten. Diese besteht unter

anderem aus frühzeitiger Reorientierung, Erhalt des Tag/Nacht Rhythmus, adäquater postoperativer Schmerztherapie. All diese Maßnahmen minimieren den Stresspegel beim Patienten. Unsere Studie reiht sich in die Forschung ein, die in Benzodiazepinen ein potenziell geeignetes Mittel zur Stressreduktion sieht. Deshalb würden wir Benzodiazepine nicht für eine Prämedikation zur Anxiolyse ausschließen. Die Verabreichung der Benzodiazepine soll dabei individuell besprochen werden und vor allem bei älteren Patienten kritisch geprüft werden. Insbesondere eine gute Angst- und Stressabschirmung ist protektiv und könnte die Delirinzidenz senken.

Der frühzeitige Einsatz von Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten scheint ebenfalls eine gute therapeutische Option bei deliranten Patienten zu sein. Weiterführende Studien sollten den Einfluss der Prämedikation mit Benzodiazepinen und Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten (Clonidin) auf das postoperative Delir untersuchen. Insbesondere ist die zielgruppenspezifische Wirksamkeit von Benzodiazepinen selektiver Alpha-2-Adrenorezeptor-Agonisten wie Dexmedetomidin gegenüberzustellen.

In unserer Studie konnten wir Ergebnisse bezüglich volatiler Anästhetika reproduzieren, die unsere Arbeitsgruppe jüngst im Journal of Clinical Anesthesia (Dezember 2022) veröffentlicht hat [242]. Volatile Anästhetika wirken in unserer Studie prodelirogen. Aus diesem Grund ist ein weiteres Forschungsdesiderat, den Vergleich zwischen volatiler und intravenöser Narkose hinsichtlich des Delirs herauszuarbeiten. Das Ziel einer klaren Empfehlung bezüglich der Anästhesieform zur Vorbeugung eines Delirs sollte dringend weiter verfolgt werden.

Abschließend lässt sich feststellen, dass das postoperative Delirium auch in Zukunft ein wichtiges Thema in der klinischen Versorgung und innerhalb des Wissenschaftsdiskurses bleiben wird. Besonders alte Patienten profitieren von der zusätzlichen Hinwendung nach der Operation, die sich in Delirforschung immer weiter herauskristallisiert. Neben der medikamentösen Einstellung ist besonders die Hinwendung zum Patienten maßgeblich für die Vermeidung des Delirs. Diese Hinwendung sollte möglichst beginnen, bevor ein Delir festgestellt wird. Beispielhaft ist hierfür das Programm „Getrud. Altersgerecht proaktiv“ [242, 243] [242, 243] [242, 243] [242, 243] [242, 243] [242, 243] [242, 243] [242, 243] [242, 243] [242, 243]. Analog dazu sollte sich an einen positiven Delirbefund eine nichtmedikamentöse, multidimensionale Delirtherapie anschließen.

## 8 Literaturverzeichnis

[1] Radtke FM, et al. How to implement monitoring tools for sedation, pain and delirium in the intensive care unit: an experimental cohort study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1974.

[2] Hippocrates. *Corpus Hippocraticum.*

[3] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,*

Fifth Edition. 5 th ed. Washington, DC 2013.: American Psychiatric Press; 2013.

[4] Ely EW, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical care medicine.* 2001;29:1370.

[5] Ely EW, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama.* 2004;291:1753.

[6] McCusker J, et al. Delirium predicts 12-month mortality. *Archives of Internal Medicine.* 2002;162:457.

[7] Saczynski JS, et al. Cognitive Trajectories after Postoperative Delirium. *New England Journal of Medicine.* 2012;367:30.

[8] Pandharipande PP, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *The New England journal of medicine.* 2013;369:1306.

[9] Quinlan N, et al. Postoperative Delirium and Functional Decline After Noncardiac Surgery. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2011;59:S301.

[10] Evered L, et al. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth.* 2018;121:1005.

[11] Naughton BJ, et al. A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:18.

[12] Franco K, et al. The Cost of Delirium in the Surgical Patient. *Psychosomatics.* 2001;42:68.

[13] Leslie DL, et al. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med.* 2008;168:27.

[14] Luetz A, et al. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PloS one.* 2014;9:e110935.

- [15] Heymann A, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *The Journal of international medical research*. 2010;38:1584.
- [16] Bellelli G, et al. Duration of postoperative delirium is an independent predictor of 6-month mortality in older adults after hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1335.
- [17] AWMF AdWMF. S3-Leitlinie. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie2015). AWMF online2015.
- [18] Aldecoa C, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2017;34:192.
- [19] Saller T, et al. Kenntnis und Umsetzung der S3-Leitlinie zum Delirmanagement in Deutschland. *Der Anaesthesist*. 2016;65:755.
- [20] Gaudreau JD, et al. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *Journal of pain and symptom management*. 2005;29:368.
- [21] Celsus AC. *De Medicina* 2.7.1.1.
- [22] O'Keeffe ST. Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 1999;10:380.
- [23] Ross CA, et al. Delirium: phenomenologic and etiologic subtypes. *Int Psychogeriatr*. 1991;3:135.
- [24] Götz Gerresheim, et al. Prophylaxe des postoperativen Delirs. *MMW - Fortschritte der Medizin | Ausgabe 8/2020*.
- [25] Robinson T, et al. Motor Subtypes of Postoperative Delirium in Older Adults. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2011;146:295.
- [26] Spies M, et al. Delir – ein evidenzbasierter Überblick. *Wiener klinische Wochenschrift Education*. 2019;14:1.
- [27] Pandharipande P, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1726.
- [28] Sharma PT, et al. Recovery Room Delirium Predicts Postoperative Delirium After Hip-Fracture Repair. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101:1215.
- [29] World Health O. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision. 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2004.

- [30] Siegemund M, et al. Postoperatives Delirium: Pathophysiologie und Diagnose. Teil 1. Swiss Medical Forum: EMH Media; 2011. p. 354.
- [31] Maldonado JR. Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;21:1190.
- [32] Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33:1428.
- [33] Alagiakrishnan K, et al. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgraduate medical journal*. 2004;80:388.
- [34] Cerejeira J, et al. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta neuropathologica*. 2010;119:737.
- [35] Troncale JA. The aging process. Physiologic changes and pharmacologic implications. *Postgraduate medicine*. 1996;99:111.
- [36] De Rooij SE, et al. Cytokines and acute phase response in delirium. *Journal of psychosomatic research*. 2007;62:521.
- [37] Kudoh A, et al. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:60.
- [38] Sanders RD. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Medical hypotheses*. 2011;77:140.
- [39] Shigeta H, et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *American journal of surgery*. 2001;182:449.
- [40] Inouye SK, et al. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons: Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996;275:852.
- [41] Van Munster BC, et al. Delirium: a synthesis of current knowledge. *Clinical Medicine*. 2014;14:192.
- [42] Galyfos GC, et al. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing vascular surgery. *Journal of Vascular Surgery*. 2017;66:937.
- [43] Robinson TN, et al. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Annals of surgery*. 2009;249:173.
- [44] Lee KH, et al. Frequency, risk factors, and prognosis of prolonged delirium in elderly patients after hip fracture surgery. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469:2612.

- [45] Ortner F, et al. Patient-related and anesthesia-dependent determinants for postoperative delirium after oral and maxillofacial surgery. Results from a register-based case-control study. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. 2021;122:62.
- [46] Gustafson Y, et al. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36:525.
- [47] Elie M, et al. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *Journal of general internal medicine*. 1998;13:204.
- [48] Pompei P, et al. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:809.
- [49] Ansaloni L, et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *BJS*. 2010;97:273.
- [50] Lin Y, et al. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *Journal of cardiac surgery*. 2012;27:481.
- [51] Young J, et al. Delirium in older people. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;334:842.
- [52] Norkiene I, et al. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2007;41:180.
- [53] Van der Sluis FJ, et al. Risk factors for postoperative delirium after colorectal operation. *Surgery*. 2017;161:704.
- [54] Raats JW, et al. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PLOS ONE*. 2015;10:e0136071.
- [55] Zaal IJ, et al. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Critical care medicine*. 2015;43:40.
- [56] Van Rompaey B, et al. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2009;13:R77.
- [57] Ely EW, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2007;35:112.
- [58] Ouimet S, et al. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33:66.
- [59] Rengel KF, et al. Postoperative delirium. *La Presse Médicale*. 2018;47:e53.

- [60] Wang L, et al. The Risk Factors of Postoperative Delirium after Total Knee Arthroplasty. *The journal of knee surgery*. 2017;30:600.
- [61] Marcantonio ER, et al. The Relationship of Postoperative Delirium With Psychoactive Medications. *JAMA*. 1994;272:1518.
- [62] Tune L, et al. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *The Lancet*. 1981;318:651.
- [63] Pandharipande P, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 2006;104:21.
- [64] Riker RR, et al. Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients: A Randomized Trial. *JAMA*. 2009;301:489.
- [65] Lepou   C, et al. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia*. 2006;96:747.
- [66] Pisani MA, et al. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Critical care medicine*. 2009;37:177.
- [67] Card E, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;115:411.
- [68] Kowark A, et al. Association between benzodiazepine premedication and 30-day mortality rate: A propensity-score weighted analysis of the Peri-interventional Outcome Study in the Elderly (POSE). *European Journal of Anaesthesiology | EJA*. 2022;39:210.
- [69] Kowark A, et al. Impact of PReOperative Midazolam on OuTcome of Elderly patients (I-PROMOTE): study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *Trials*. 2019;20:430.
- [70] Holmes C, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:768.
- [71] Berger M, et al. Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesthesia and analgesia*. 2018;127:1406.
- [72] Miller D, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;8:Cd012317.
- [73] Li T, et al. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *Jama*. 2022;327:50.

- [74] Neuman MD, et al. Spinal Anesthesia or General Anesthesia for Hip Surgery in Older Adults. *The New England journal of medicine*. 2021;385:2025.
- [75] Saller T. Association between Postoperative Delirium and Use of Volatile Anaesthetics in the Elderly: A Real World Big Data Approach. *British Journal of Anaesthesia*. 2022.
- [76] Wildes TS, et al. Effect of Electroencephalography-Guided Anesthetic Administration on Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Surgery: The ENGAGES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:473.
- [77] Whitlock EL, et al. Anaesthetic depth and delirium: a challenging balancing act. *Br J Anaesth*. 2021;127:667.
- [78] Baxter MG, et al. Cognitive Recovery by Decade in Healthy 40- to 80-Year-Old Volunteers After Anesthesia Without Surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2022;134:389.
- [79] Inouye SK, et al. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine*. 1990;113:941.
- [80] Collins N, et al. Detection of delirium in the acute hospital. *Age and Ageing*. 2010;39:131.
- [81] Peterson JF, et al. Delirium and Its Motoric Subtypes: A Study of 614 Critically Ill Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54:479.
- [82] O'Keeffe ST, et al. Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing*. 1999;28:115.
- [83] Avelino-Silva TJ, et al. Prognostic effects of delirium motor subtypes in hospitalized older adults: A prospective cohort study. *PLoS one*. 2018;13:e0191092.
- [84] Potter J, et al. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clinical medicine (London, England)*. 2006;6:303.
- [85] Association AP. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *American Psychiatric Association*. *The American journal of psychiatry*. 1999;156:1.
- [86] Williams MA. Delirium/acute confusional states: evaluation devices in nursing. *Int Psychogeriatr*. 1991;3:301.
- [87] Lutz A, et al. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2008;43:98.
- [88] Neufeld KJ, et al. Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesthesia and analgesia*. 2013;117:471.

- [89] Radtke FM, et al. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *Br J Anaesth.* 2008;101:338.
- [90] Neufeld KJ, et al. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *Br J Anaesth.* 2013;111:612.
- [91] Hargrave A, et al. Validation of a Nurse-Based Delirium-Screening Tool for Hospitalized Patients. *Psychosomatics.* 2017;58:594.
- [92] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). *American Journal of Psychiatry.* 1995;152:1228.
- [93] Otter H, et al. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocritical Care.* 2005;2:150.
- [94] Khan BA, et al. Comparison and agreement between the Richmond Agitation-Sedation Scale and the Riker Sedation-Agitation Scale in evaluating patients' eligibility for delirium assessment in the ICU. *Chest.* 2012;142:48.
- [95] Ely EW, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama.* 2001;286:2703.
- [96] Hernandez BA, et al. Post-anaesthesia care unit delirium: incidence, risk factors and associated adverse outcomes. *Br J Anaesth.* 2017;119:288.
- [97] Dyer CB, et al. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med.* 1995;155:461.
- [98] McDaniel M, et al. Postoperative delirium: etiology and management. *Current opinion in critical care.* 2012;18:372.
- [99] Winter A, et al. Postoperative delirium assessed by post anesthesia care unit staff utilizing the Nursing Delirium Screening Scale: a prospective observational study of 1000 patients in a single Swiss institution. *BMC anesthesiology.* 2015;15:184.
- [100] Saller T, et al. Screening for delirium after surgery: validation of the 4 A's test (4AT) in the post-anaesthesia care unit. *Anaesthesia.* 2019;74:1260.
- [101] Radtke FM, et al. Diagnosing delirium. *Jama.* 2010;304:2125; author reply 2126.
- [102] Berian JR, et al. Postoperative Delirium as a Target for Surgical Quality Improvement. *Annals of surgery.* 2018;268:93.
- [103] Vasilevskis EE, et al. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* 2012;26:277.

- [104] Siddiqi N, et al. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*. 2006;35:350.
- [105] AWMF AdWMF. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie). 2021.
- [106] De Lange E, et al. Prevalence, presentation and prognosis of delirium in older people in the population, at home and in long term care: a review. *International journal of geriatric psychiatry*. 2013;28:127.
- [107] Andrew MK, et al. Prevalence and outcomes of delirium in community and non-acute care settings in people without dementia: a report from the Canadian Study of Health and Aging. *BMC Med*. 2006;4:15.
- [108] Radtke FM, et al. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2010;27:411.
- [109] Schofield I. A small exploratory study of the reaction of older people to an episode of delirium. *Journal of advanced nursing*. 1997;25:942.
- [110] Theuerkauf N, et al. Postoperative delirium in the PACU and intensive care unit. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2012;2:148.
- [111] Leslie DL, et al. Premature death associated with delirium at 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2005;165:1657.
- [112] Rudolph JL, et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:643.
- [113] Hshieh TT, et al. Trajectory of Functional Recovery After Postoperative Delirium in Elective Surgery. *Annals of surgery*. 2017;265:647.
- [114] Van den Boogaard M, et al. Delirium in critically ill patients: impact on long-term health-related quality of life and cognitive functioning. *Critical care medicine*. 2012;40:112.
- [115] Dziegielewski C, et al. Delirium and Associated Length of Stay and Costs in Critically Ill Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:6612187.
- [116] Weinrebe W, et al. What does delirium cost? *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2016;49:52.
- [117] Witlox J, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*. 2010;304:443.
- [118] Francis J, et al. A Prospective Study of Delirium in Hospitalized Elderly. *JAMA*. 1990;263:1097.

- [119] Heidecke C-D. Qualitätsverträge. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 2018.
- [120] Xará D, et al. Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the Postanesthesia Care Unit. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2013;25:439.
- [121] Veiga D, et al. Postoperative delirium in intensive care patients: risk factors and outcome. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2012;62:469.
- [122] Michael D Jibson M, PhD. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects. UpToDate2020.
- [123] Lingamchetty TN HS, Saadabadi A. . Midazolam. StatPearls Publishing: 2021; 2021.
- [124] Carroll JK, et al. The role of anxiolytic premedication in reducing preoperative anxiety. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*. 2012;21:479.
- [125] Lexicomp. Lorazepam: Drug information Lexicomp, Inc. Uptodate. 2020.
- [126] Kosman ME. Evaluation of clonidine hydrochloride (Catapres). A new antihypertensive agent. *Jama*. 1975;233:174.
- [127] Lowenstein J. Drugs five years later: clonidine. *Annals of internal medicine*. 1980;92:74.
- [128] Yasaei R SA. Clonidine. StatPearls Publishing 2020.
- [129] Ihmsen H, et al. Dexmedetomidin. *Der Anaesthesist*. 2012;61:1059.
- [130] Wilson. Droperidol. In: Wilson J.F. (eds) *Drugs Eicosanoids Immunoassay Kit Directory* Springer, Dordrecht. ; 1995.
- [131] Lexicomp. Droperidol: Drug information, Lexicomp Inc. Uptodate. 2020.
- [132] Resnick M, et al. Droperidol vs. haloperidol in the initial management of acutely agitated patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 1984;45:298.
- [133] Allan SG, et al. Dexamethasone antiemesis and side-effects. *Lancet (London, England)*. 1986;1:1035.
- [134] Warrington M, and J.Michael Bostwick, MD. *Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids*. 2006.
- [135] Lexicomp. Propofol: Drug information Lexicomp Inc. Uptodate. 2020.
- [136] Karen J Tietze PF, MD. Sedative-analgesic medications in critically ill adults: Properties, dosage regimens, and adverse effects. Uptodate2020.

- [137] Zoremba N, et al. Delir im Krankenhaus. Dtsch Arztebl International. 2019;116:101.
- [138] Inouye SK, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. The New England journal of medicine. 1999;340:669.
- [139] Inouye SK, et al. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital Elder Life Program. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2000;48:1697.
- [140] Eschweiler GW, et al. Presurgical Screening Improves Risk Prediction for Delirium in Elective Surgery of Older Patients: The PAWEL RISK Study. Front Aging Neurosci. 2021;13:679933.
- [141] Lundstrom M, et al. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. J Am Geriatr Soc. 2005;53:622.
- [142] Marcantonio ER, et al. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2001;49:516.
- [143] Kratz T, et al. Prävention des postoperativen Delirs. Dtsch Arztebl International. 2015;112:289.
- [144] Hshieh TT, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. JAMA internal medicine. 2015;175:512.
- [145] Zaubler TS, et al. Quality improvement and cost savings with multicomponent delirium interventions: replication of the Hospital Elder Life Program in a community hospital. Psychosomatics. 2013;54:219.
- [146] Wang W, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial\*. Critical care medicine. 2012;40:731.
- [147] Hirota T, et al. Prophylactic antipsychotic use for postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis. The Journal of clinical psychiatry. 2013;74:e1136.
- [148] Van den Boogaard M, et al. Haloperidol prophylaxis in critically ill patients with a high risk for delirium. Critical Care. 2013;17:R9.
- [149] Shen YZ, et al. Effects of Haloperidol on Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre. 2018;27:250.
- [150] Vochteloo AJH, et al. Delirium risk screening and haloperidol prophylaxis program in hip fracture patients is a helpful tool in identifying high-risk patients, but does not reduce the incidence of delirium. BMC geriatrics. 2011;11:39.

- [151] Page VJ, et al. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013;1:515.
- [152] Girard TD, et al. Feasibility, efficacy, and safety of antipsychotics for intensive care unit delirium: the MIND randomized, placebo-controlled trial. *Critical care medicine*. 2010;38:428.
- [153] Herling SF, et al. Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;11:Cd009783.
- [154] Kassie GM, et al. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2017;17:298.
- [155] Wang ML, et al. Midazolam Premedication Immediately Before Surgery Is Not Associated With Early Postoperative Delirium. *Anesthesia and analgesia*. 2021;133:765.
- [156] Liu Y, et al. Pharmacological Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2019;2019:9607129.
- [157] León-Salas B, et al. Pharmacologic interventions for prevention of delirium in hospitalized older people: A meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2020;90:104171.
- [158] Rubino AS, et al. Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2010;10:58.
- [159] Shokri H, et al. A randomized control trial comparing prophylactic dexmedetomidine versus clonidine on rates and duration of delirium in older adult patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth*. 2020;61:109622.
- [160] Cheng H, et al. The Effect of Dexmedetomidine on Outcomes of Cardiac Surgery in Elderly Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:1502.
- [161] Van Norden J, et al. The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2021;76:1342.
- [162] Qin C, et al. Perioperative dexmedetomidine administration to prevent delirium in adults after non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2021;73:110308.
- [163] Li Z, et al. Effects of dexmedetomidine doses on postoperative cognitive dysfunction and serum  $\beta$ - amyloid and cytokine levels in elderly patients after spine surgery: a randomized controlled trial. *Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University*. 2021;41:600.

- [164] Kalisvaart KJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1658.
- [165] Pickard A, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of intraoperative  $\alpha_2$ -adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Br J Anaesth.* 2014;112:982.
- [166] Ng KT, et al. The effect of dexmedetomidine on delirium and agitation in patients in intensive care: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2019;74:380.
- [167] Sousa-Júnior FA, et al. Intraoperative clonidine to prevent postoperative emergence delirium following sevoflurane anesthesia in pediatric patients: a randomized clinical trial. *Braz J Anesthesiol.* 2021;71:5.
- [168] Peng W, et al. Delirium Risk of Dexmedetomidine and Midazolam in Patients Treated with Postoperative Mechanical Ventilation: a Meta-analysis. *Open medicine (Warsaw, Poland).* 2017;12:252.
- [169] Stuff K, et al. Effect of sedative premedication with oral midazolam on postanesthesia care unit delirium in older adults: a secondary analysis following an uncontrolled before-after design. *Perioperative Medicine.* 2022;11:18.
- [170] Lonergan E, et al. Benzodiazepines for delirium. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009;2009:CD006379.
- [171] Wang HR, et al. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry and Clinical Neurosciences.* 2013;67:323.
- [172] Neufeld KJ, et al. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:705.
- [173] Carrasco G, et al. Dexmedetomidine for the Treatment of Hyperactive Delirium Refractory to Haloperidol in Nonintubated ICU Patients: A Nonrandomized Controlled Trial. *Critical care medicine.* 2016;44:1295.
- [174] Reade MC, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;315:1460.
- [175] Hatta K, et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA psychiatry.* 2014;71:397.
- [176] Saller T, et al. Implementation of strategies to prevent and treat postoperative delirium in the post-anesthesia caring unit : A German survey of current practice. *Journal of clinical monitoring and computing.* 2020.

- [177] Li L-Q, et al. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC anesthesiology*. 2019;19:113.
- [178] Ottens TH, et al. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2014;121:492.
- [179] Hughes CG, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Postoperative Delirium Prevention. *Anesthesia and analgesia*. 2020;130:1572.
- [180] Skrobik Y, et al. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197:1147.
- [181] Jakob SM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama*. 2012;307:1151.
- [182] Trupkovic T, et al. Analgesia and sedation in the intensive care of burn patients: results of a European survey. *Journal of intensive care medicine*. 2011;26:397.
- [183] Inouye SK, et al. A chart-based method for identification of delirium: validation compared with interviewer ratings using the confusion assessment method. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:312.
- [184] Saller T, et al. Screening for delirium after surgery: validation of the 4 A's test (4AT) in the post-anaesthesia care unit. *Der Anaesthesia*. 2019;74:1260.
- [185] Meagher DJ, et al. Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98. *BMC Med*. 2014;12:164.
- [186] Leung JI-m, et al. Clinical utility and validation of two instruments (the Confusion Assessment Method Algorithm and the Chinese version of Nursing Delirium Screening Scale) to detect delirium in geriatric inpatients. *General hospital psychiatry*. 2008;30:171.
- [187] Haenggi M, et al. Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC. *Intensive Care Medicine*. 2013;39:2171.
- [188] Sessler CN, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166:1338.
- [189] Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Current opinion in anaesthesiology*. 2014;27:117.
- [190] Ravi B, et al. Association of Duration of Surgery With Postoperative Delirium Among Patients Receiving Hip Fracture Repair. *JAMA network open*. 2019;2:e190111.

- [191] Plaschke K, et al. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. *Intensive Care Med.* 2010;36:2081.
- [192] Robinson TN, et al. Accumulated frailty characteristics predict postoperative discharge institutionalization in the geriatric patient. *Journal of the American College of Surgeons.* 2011;213:37.
- [193] Edlund A, et al. Delirium in older patients admitted to general internal medicine. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.* 2006;19:83.
- [194] Böhner H, et al. Delirium after vascular surgery interventions. Intermediate-term results of a prospective study. *Chirurg.* 2000;71:215.
- [195] Bettelli G. Preoperative evaluation in geriatric surgery: comorbidity, functional status and pharmacological history. *Minerva anesthesiologica.* 2011;77:637.
- [196] Levine DA, et al. Sex Differences in Cognitive Decline Among US Adults. *JAMA network open.* 2021;4:e210169.
- [197] Sousa G, et al. Postoperative delirium in patients with history of alcohol abuse. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition).* 2017;64:214.
- [198] Pabst A, et al. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. IFT Institut für Therapieforschung, München  
Centre for Social Research on Alcohol and Drugs (SoRAD), Stockholm University, Stockholm 2012.
- [199] Britt HC, et al. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia. *Medical Journal of Australia.* 2008;189:72.
- [200] Taylor AW, et al. Multimorbidity - not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study. *BMC Public Health.* 2010;10:718.
- [201] Yang Y, et al. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging clinical and experimental research.* 2017;29:115.
- [202] Afonso A, et al. Predictive model for postoperative delirium in cardiac surgical patients. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia.* 2010;14:212.
- [203] Nazemi AK, et al. Prevention and Management of Postoperative Delirium in Elderly Patients Following Elective Spinal Surgery. *Clinical spine surgery.* 2017;30:112.
- [204] Caza N, et al. The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition. *Progress in brain research.* 2008;169:409.

- [205] van Gool WA, et al. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *The Lancet*. 2010;375:773.
- [206] Eckenhoff RG, et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology*. 2004;101:703.
- [207] Qiao Y, et al. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC anesthesiology*. 2015;15:154.
- [208] Zhang Y, et al. Propofol compared with sevoflurane general anaesthesia is associated with decreased delayed neurocognitive recovery in older adults. *Br J Anaesth*. 2018;121:595.
- [209] Munk L, et al. Post-anaesthetic emergence delirium in adults: incidence, predictors and consequences. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2016;60:1059.
- [210] Marcantonio ER, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *Jama*. 1994;271:134.
- [211] Yang Z, et al. Prevalence and risk factors for postoperative delirium in patients with colorectal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2020;35:547.
- [212] Kappen PR, et al. Delirium in neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 2022;45:329.
- [213] Zipser CM, et al. The predisposing and precipitating risk factors for delirium in neurosurgery: a prospective cohort study of 949 patients. *Acta Neurochirurgica*. 2019;161:1307.
- [214] Urban MK, et al. Postoperative delirium after major orthopedic surgery. *World J Orthop*. 2020;11:90.
- [215] Zhang Z, et al. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *General hospital psychiatry*. 2013;35:105.
- [216] Pak M, et al. Delirium is associated with high mortality in older adult patients with acute decompensated heart failure. *BMC Geriatr*. 2020;20:524.
- [217] Moskowitz EE, et al. Post-operative delirium is associated with increased 5-year mortality. *American journal of surgery*. 2017;214:1036.
- [218] Hshieh TT, et al. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2018;26:1015.

- [219] Singler K, et al. HELP - Hospital Elder Life Program - multimodal delirium prevention in elderly patients. *Internist (Berl)*. 2017;58:125.
- [220] Karagiannidis C, et al. Auswirkungen des Pflegepersonalmangels auf die intensivmedizinische Versorgungskapazität in Deutschland. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2019;114:327.
- [221] Marckmann G. Ökonomisierung im Gesundheitswesen als organisationsethische Herausforderung. *Ethik in der Medizin*. 2021;33:189.
- [222] Flintrop J. Auswirkungen der DRG-Einführung: Die ökonomische Logik wird zum Maß der Dinge. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006.
- [223] Fukata S, et al. Haloperidol prophylaxis for preventing aggravation of postoperative delirium in elderly patients: a randomized, open-label prospective trial. *Surgery today*. 2017;47:815.
- [224] Arbabi M, et al. Depression and anxiety increase the odds of developing delirium in ICU patients; a prospective observational study. *Cogn Neuropsychiatry*. 2022;27:1.
- [225] Mu DL, et al. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Critical care (London, England)*. 2010;14:R238.
- [226] Ren A, et al. Effects of Preoperative Anxiety on Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Elective Orthopedic Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Interv Aging*. 2021;16:549.
- [227] Mihalj M, et al. Effects of midazolam co-induction to general anesthesia: A randomized clinical trial. *Medicine*. 2022;101.
- [228] Manthey L, et al. Long-term benzodiazepine use and salivary cortisol: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:160.
- [229] Siever LJ, et al. Plasma cortisol responses to clonidine in depressed patients and controls. Evidence for a possible alteration in noradrenergic-neuroendocrine relationships. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:63.
- [230] Duan X, et al. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2018;121:384.
- [231] Pisani MA, et al. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180:1092.

- [232] Pandharipande P, et al. Chapter 73 - Sedation and Delirium A2 - Parsons, Polly E. In: Wiener-Kronish JP, editor. *Critical Care Secrets (Fifth Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2013. p. 512.
- [233] Merkel MJ, et al. Structured patient handovers in perioperative medicine : Rationale and implementation in clinical practice. *Der Anaesthesist*. 2017;66:396.
- [234] Davis DHJ, et al. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. 2012;135:2809.
- [235] Bickel H, et al. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008;26:26.
- [236] Wacker P, et al. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2006;21:221.
- [237] Fong TG, et al. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *The Lancet Neurology*. 2015;14:823.
- [238] Hebert LE, et al. Age-Specific Incidence of Alzheimer's Disease in a Community Population. *JAMA*. 1995;273:1354.
- [239] Prince M, et al. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9:63.
- [240] Chrispal A, et al. The clinical profile and association of delirium in geriatric patients with hip fractures in a tertiary care hospital in India. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2010;58:15.
- [241] Gaudreau J-D, et al. Association Between Psychoactive Medications and Delirium in Hospitalized Patients: A Critical Review. *Psychosomatics*. 2005;46:302.
- [242] Saller T, et al. Association between post-operative delirium and use of volatile anesthetics in the elderly: A real-world big data approach. *J Clin Anesth*. 2022;83:110957.
- [243] LMU. Gertrud – altersgerechte proaktive Gesundheitsversorgung. LMU Klinikum, Stabsstelle Personalentwicklung/gertrud.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
ACH	Allgemeinchirurgie
ASA-	Score American Society of Anaesthesiologists-Score
AWR	Aufwachraum
bzw.	beziehungsweise
CAM	Confusion Assessment Method
CRS	Confusion Rate Scale
CT	Computertomografie
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition
Einh.	Einheit
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive care Unit
ITS	Intensivstation
J	Jahre
J/N	Ja/Nein
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
K1	Kriterium 1
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M	Männlich
Med	Median
Medi.	Medikamente

mg	Milligramm
min	Minuten
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
MR	Mittlerer Rang
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MWW	Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (Mann-Whitney-U-Test)
N	Gesamtzahl
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
OR	Odds Ratio
PACU	Post-anesthesia care unit
PDK	Periduralkatheter
PG	Patientengruppe
POD	Postoperative delirium
SD	Standardabweichung
Sig	Signifikanz
SPSS	Statistical Package of the Social Science Software
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
UR	Urologie
vs.	versus
W	weiblich
$\chi^2$ -Test	Chi-Quadrat-Test
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## 10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multifaktorielles Model der Entstehung eines Delirs. ....	4
Abbildung 2: Der diagnostische Algorithmus der CAM, angelehnt an [4] .....	9
Abbildung 3: Fenster Untersuchungsbefund der NarkoData® Software zeigt ein Beispiel für die Nu-DESC [176] .....	29
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Patientengruppen (siehe 4.5).....	33
Abbildung 5: Vergleich des Alters der Patientengruppen Prä – und Post-Screening	41
Abbildung 6: Kreisdiagramm zur Aufteilung der 3,2% deliranten Patienten auf die jeweiligen Fachabteilungen. ....	44
Abbildung 7: Multivariate Regressionsanalyse der Patientengruppe Post-Screening mit Darstellung der Wirkung verschiedener Parameter auf das Delir durch die OR mit 95% Konfidenzintervall (KI) .....	48
Abbildung 8: Liegedauer im Aufwachraum in Minuten vor und nach Einführung des Screenings im Jahr 2015 .....	49
Abbildung 9: Verweildauer der Patienten im Krankenhaus vor und nach Einführung der Nu-DESC in Tagen .....	51
Abbildung 10: Vergleich der Haloperidol-Gabe im Aufwachraum vor und nach Einführung des Nu-DESC-Score .....	54
Abbildung 11: Haloperidol Gabe in der Patientengruppe Prä-Screening .....	55
Abbildung 12: Haloperidol Gabe in der Patientengruppe Post-Screening .....	56
Abbildung 13: Vergleich der Gabe von Clonidin im Aufwachraum Prä- und Post-Screening .....	57

## 11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnose des Delirs durch die American Psychiatric Association [3].....	1
Tabelle 2: DSM-V Diagnosekriterien für Delirium .....	2
Tabelle 3: Auflistung der prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren zur Entwicklung eines postoperativen Delirs [59] .....	6
Tabelle 4: Die vier Kriterien der CAM .....	8
Tabelle 5: Symptomkategorien der Confusion Rating Scale.....	10
Tabelle 6: Die Zusammensetzung des Nu-DESC-Scores .....	12
Tabelle 7: Das Bewertungssystem des Delirium Detection Scores mit Symptomkategorien.....	14
Tabelle 8: Die Inzidenz des postoperativen Delirs im Aufwachraum .....	15
Tabelle 9: Die Zusammenfassung der aktuellen Studienlage der medikamentösen Prophylaxe des postoperativen Delirs .....	22
Tabelle 10: Eine Medikamentenübersicht über die symptomorientierte Therapie des postoperativen Delirs.....	25
Tabelle 11: Extrahierte Daten über den Patienten im Aufwachraum .....	30
Tabelle 12: Die Zuordnung der Kommentare der elektronischen Patientenakte zu unterschiedlichen Kategorien/ Symptome des Nu-DESC-Score, angelehnt an [20] und der chart-based method“ [183] .....	35
Tabelle 13: Nu-DESC-Score: Einteilung der Kommentare in die verschiedenen Symptomstärken angelehnt an die chart-based method“ [183] .....	35
Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Patientengruppen Prä- und Post-Screening. ...	40
Tabelle 15: Charakteristika der deliranten gegenüber den nicht- deliranten Patienten aus der Patientengruppe Post- Screening.....	45
Tabelle 16: Risikofaktoren und protektive Faktoren in Bezug auf das Delir aus der Patientengruppe Post-Screening mit der Odds-Ratio und dem Konfidenzintervall ( $p>0,01$ ).....	47

Tabelle 17: Krankenhausmortalität mit deskriptiver Statistik der verstorbenen Patienten im Vergleich vor und nach Einführung des Screeningverfahren (vs. die deskriptive Statistik der Überlebenden) .....	53
Tabelle 18: Signifikant unterschiedliche Medikamente der Patientengruppen Prä- und Post-Screening mittels MMW-Tests .....	60

## 12 Danksagung

An dieser Stelle will ich den Menschen einen großen Dank aussprechen, die mich tatkräftig bei der Dissertation unterstützt haben.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. Saller für die Überlassung des Themas, für die Hilfsbereitschaft, das Durchhaltevermögen und die ausführlichen Anregungen. Ebenso danke ich Prof. Dr. Von Dossow für die Implementierung des Nu-DESC-Scores sowie die Initiation dieser Studie.

Meinen liebevollen Eltern, meinen Schwestern und meinem Bruder, meinen Großeltern und meinem Freund, die mich jahrelang liebevoll motiviert und vielseitig unterstützt haben, gebührt ein großes Dankeschön.

Ohne euren Rückhalt wäre diese Dissertation nie zustande gekommen.

## 13 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Zoé Schroeder, geboren am 29.10.1991 in Luxemburg, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

***Auswirkungen der Einführung des Screeningverfahren durch den Nursing-Delirium-Score (Nu-DESC) im Aufwachraum des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 4. Januar 2023

Zoé Schroeder