

**Zeitliches Auftreten des Delirs unter besonderer
Berücksichtigung der Operationsdauer, der
Beatmungszeit und des Intensiv Aufenthaltes**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Diane Martina Jossen, geb. Ihrig

aus Bad Honnef

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: PD. Dr. Maria Wittmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Rainer Surges

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.06.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

meinem Mann

Jonas

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	8
1.	Einleitung	10
1.1	Delir	10
1.1.1	Pathophysiologie und Symptome des Delirs	10
1.1.2	Allgemeine mögliche Risikofaktoren des Delirs	11
1.2	Postoperatives Delir	13
1.2.1	Zeitliches Auftreten und Dauer des POD	15
1.2.2	Risikofaktor: Operationsdauer	16
1.2.3	Risikofaktor: Beatmungsdauer	17
1.2.4	Risikofaktor: Dauer des ICU Aufenthalts	18
1.2.5	Risikofaktor: Männliches Geschlecht	19
1.2.6	Risikofaktoren: Alter, ASA- Klassifikation und Body-Mass-Index	19
1.2.7	Risikofaktor: Herzchirurgische Operation	19
1.2.8	Screening	20
1.2.9	Ermittlung des Delirrisikos	24
1.2.10	Mögliche Präventionsmaßnahmen	25
1.2.11	Therapie des Delirs	27
1.2.12	Individueller und gesellschaftlicher Schaden durch das POD	28
1.2.13	Fazit POD	28
1.3	Ziel der Arbeit	29
2.	Material und Methoden	31
2.1	Patienten und Probanden	31
2.2	Datenerfassung	31

2.2.1	Präoperative Datenerhebung	31
2.2.2	Postoperative Datenerhebung	32
2.3	Zeitlicher Ablauf und primäre Endpunktvariable	32
2.3.1	Zeitlicher Ablauf der Studie	32
2.3.2	Die Delir-Testung: zeitlicher Ablauf und Datenerhebung	33
2.4	Datenanalyse	33
2.5	Ethik	35
3.	Ergebnisse	36
3.1	POD in Bezug auf Geschlecht, Alter und Verfassung der Probanden	37
3.2	Zeitpunkt des POD	40
3.2.1	Beginn des POD	41
3.2.2	Dauer des POD	45
3.3	POD nach Operationsdauer	46
3.4	POD nach Beatmungsdauer	47
3.5	POD nach ICU Dauer	49
3.6	POD bei Herzchirurgischen Probanden	50
3.7	Ergebnisse binäre logistische Regression	56
4.	Diskussion	58
4.1	Studienauswertung	58
4.1.1	Alter in Bezug auf das POD	58
4.1.2	ASA-Klassifikation in Bezug auf das POD	58
4.1.3	BMI in Bezug auf das POD	59
4.1.4	Männliches Geschlecht in Bezug auf das POD	59
4.1.5	POD-Inzidenz	60
4.1.6	Erstes Auftreten des POD	61
4.1.7	Dauer des POD	62

4.1.8	POD nach Operationsdauer	62
4.1.9	POD nach Beatmungsdauer	65
4.1.10	POD nach ICU Dauer	66
4.2	Limitationen	68
4.3	Mögliche Konsequenzen für den klinischen Alltag	70
5.	Zusammenfassung	72
6.	Abbildungsverzeichnis	74
7.	Tabellenverzeichnis	75
8.	Literaturverzeichnis	76
9.	Danksagung	90

Abkürzungsverzeichnis

3D-CAM	3-Minute Diagnostic Interview for CAM-defined delirium
4AT	Alertness, Attention, Acute Change and Abbreviated Mental Test
ASA	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System
ASE	Attention Screening Examination
AWMF	Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMI	Body-Mass-Index
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-Reaktives Protein
Delphi score	DELirium Prediction based on Hospital Information Score
DOS	Delirium Observation Screening Scale
HELP	Hospital Elder Life Program
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care Unit
MCI	Mild Cognitive Impairment
mean	Arithmetischer Mittelwert

MoCA	Montreal-Cognitive-Assessment
n	Anzahl
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (GB)
NU-DESC	NUrsing DELirium SCreening Scale
NYHA	New York Heart Association
POCD	PostOperative Cognitive Dysfunction
POD	Postoperatives Delir
PRE-DELIRIC	PREdiction of DELIRium in ICu patients
PROPDESC	PRä-Operative Prädiktion eines postoperativen DELirs durch geeignetes SCreening
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
sd	Standardabweichung

1. Einleitung

Der Begriff des Delirs kommt vom lateinischen „delirium“ und kann mit „Irresein“ oder „aus der Spur sein“ übersetzt werden. Obwohl mit dieser Bezeichnung wohlmöglich die sehr lebhaftere Vorstellung eines Krankheitsbildes einhergeht, wird diese dem vielfältigen Krankheitsbild nicht gerecht. Im Folgenden wird daher zuerst das Delir, seine Pathophysiologie (1.1.1) und seine allgemeinen Risikofaktoren (1.1.2) dargestellt. Nach diesem ersten Überblick über das Delir im Allgemeinen erfolgt dann ein näherer Blick auf das postoperative Delir (1.2) als Unterform des Delirs und dem eigentlichen Thema dieser Arbeit. Dabei werden die für diese Arbeit wichtigsten Risikofaktoren (1.2.1 bis 1.2.5), Screenings (1.2.8), Präventionsmaßnahmen (1.2.10), Therapien (1.2.11) und die individuellen und gesellschaftlichen Schäden durch das postoperative Delir (1.2.12) kurz vorgestellt.

1.1 Delir

1.1.1 Pathophysiologie und Symptome des Delirs

Ein Delir ist ein verhaltensneurologisches Syndrom. Es gibt Hinweise darauf, dass das Delir pathophysiologisch auf desregulierte Neurotransmittersynthese, -funktion und/oder -verfügbarkeit zurück zu führen ist (Hshieh et al., 2008; Maldonado, 2017; Siddiqi et al., 2016), die beispielsweise durch einen Mangel oder Überschuss von Acetylcholin, Melatonin, Dopamin, Noradrenalin, Glutamat, Serotonin, Histamin und/oder Gamma-Aminobuttersäure verursacht wird (Hshieh et al., 2008; Maldonado, 2017).

Des Weiteren geht man davon aus, dass auch Entzündungsprozesse eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines Delirs spielen (Dillon et al., 2017; Vasunilashorn et al., 2015).

In bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass bei betroffenen Patienten im Bereich des Thalamus, des Corpus callosum und des rechten Temporallappens eine abnorme Perfusion vorliegt (Fong et al., 2006).

Allgemein gelten die pathophysiologischen Ursachen jedoch als noch ungeklärt und bedürfen weiterer Forschungen (Hshieh et al., 2020).

Unabhängig von den genauen Ursachen geht der auf den organischen Ursachen beruhende akute Verwirrheitszustand mit Aufmerksamkeits-, Bewusstseins-, Wahrnehmungs- und/oder Denkprozessstörungen einher (American Psychiatric Association, 2013; Radtke et al., 2017; WHO, 1993). Zu den Symptomen zählen fluktuierender Verlauf, Aufmerksamkeitsstörung, Orientierungsstörung, Langzeitgedächtnisstörung, Kurzzeitgedächtnisstörung, formale Denkstörung, Wahnsymptome, Wahrnehmungsstörungen, motorische Verlangsamung, Agitation, Affektlabilität und die Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus (American Psychiatric Association, 2013; Radtke et al., 2017; WHO, 1993). Wegen seiner zahlreichen Symptome wird das Delir aufgrund seines klinischen Bildes in eine hyperaktive, hypoaktive und eine gemischte Form unterteilt (Spitzer und Kornhuber, 2015; hierzu sogleich unter 1.2).

1.1.2 Allgemeine mögliche Risikofaktoren des Delirs

In seinen Ursachen ist das Delir sehr vielseitig. So können perioperative Neuroinflammationen durch chirurgische Traumata, Infektionen, Hypoxie- oder Hyperkapniephasen, Dehydrierung und Elektrolytstörung, Hypoglykämie, Schlafentzug, Alkohol- und Drogenabusus und andere Formen von Gehirnschädigung das Delir verursachen (Radtke et al., 2017).

Bezüglich der Risikofaktoren für ein Delir im Allgemeinen kann dabei zwischen prädisponierenden (der individuellen Anamnese und Konstitution des Patienten zugrundeliegenden) und präzipitierenden (behandlungsassoziierten) Faktoren unterschieden werden (Inouye et al., 2014; Scholz et al., 2016), die im Folgenden beispielhaft aufgelistet sind:

Als mögliche prädisponierende Risikofaktoren kommen insbesondere

- Demenz,
- kognitive Beeinträchtigungen,
- ein Delir in der Vorgeschichte,

- eine funktionelle Beeinträchtigung,
- Seh- und Hörprobleme,
- Komorbidität,
- Depression,
- Apoplex in der Vorgeschichte,
- Alkoholabusus,
- Body-Mass-Index (BMI),
- das Alter des Patienten und
- das männliche Geschlecht

in Betracht.

Auf Seiten der präzipitierenden Risikofaktoren stehen insbesondere

- Medikamente:
 - Multiple Medikamenteneinnahme,
 - Psychopharmaka,
 - Sedativa,
- Fixierung,
- Verwendung eines Blasenkatheters,
- veränderte Laborparameter:
 - erhöhter Serumharnstoff,
 - erhöhtes Blut-Harnstoff-Stickstoff/Kreatinin-Verhältnis,
 - abnormales Serumalbumin, Natrium, Glukose oder Kalium,
 - metabolische Azidose,
- Infektionen während der Behandlung,
- iatrogene Ereignisse,
- die Art des chirurgischen Eingriffs:
 - kardiale Chirurgie,
 - Aorten Aneurysmen,
 - nicht-kardiale Thoraxchirurgie,
 - Neurochirurgie,
- traumabedingte Aufnahme auf eine Intensivstation,

- dringende Aufnahme auf eine Intensivstation und
- das Auftreten eines komatösen Zustandes.

1.2 Postoperatives Delir

Die zugrundeliegende Studie beleuchtet das durch ein chirurgisches Trauma ausgelöste Delir (postoperatives Delir; POD). Das POD ist eine der häufigsten postoperativen Komplikationen bei älteren Menschen (Marcantonio, 2017). Es entsteht innerhalb der ersten Tage nach der Operation und geht mit einem erhöhten Pflegeaufwand, sowie einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher (Pisani et al., 2009). Zudem ist ein auf diesem Wege ausgelöstes Delir aufgrund der vorangegangenen Behandlung und daraus resultierenden Nachversorgung mit zusätzlichen Risiken für den Patienten verbunden. Das POD hat bei großen Operationen eine Inzidenz von 17 % bis 63 %. Bei herzchirurgischen Eingriffen liegt die Inzidenz sogar zwischen 3 % und 70 % (hierzu sogleich unter 1.2.5), wobei es hier zu großen Schwankungen aufgrund unterschiedlicher Methoden in den zugrundeliegenden Studien kommt. Schließt man bei der Betrachtung methodisch schwächere Arbeiten aus, liegt die Inzidenz des POD zwischen 26 % und 52 % (Brown, 2014; Janssen et al., 2019; Simeone et al., 2018).

Der pathophysiologische Mechanismus hinter dem POD ist weitgehend unerforscht. In einer Studie aus dem Jahr 2021 konnten jedoch Erkenntnisse zum Aufwachprozess des Gehirns nach einer Narkose gewonnen werden, die möglicherweise auch Hinweise für den Entstehungsprozess eines POD bieten. Die Studie wurde an 60 gesunden Erwachsenen durchgeführt, von denen die Hälfte einer dreistündigen Vollnarkose ohne Operation unterzogen wurden, während die andere Hälfte als wache Kontrollgruppe fungierte. Im Verlauf wurden verschiedene neurokognitive Tests durchgeführt und kontinuierlich ein Elektroenzephalogramm aufgezeichnet. Dabei konnte festgestellt werden, dass nach der Narkose die kognitive Rekonstruktion stufenweise erfolgt. Zuerst erlangten die 30 narkotisierten Probanden die exekutive Funktion (Präfrontale Kortex) wieder, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Reaktionszeit benötigen eine längere Erholungszeit. Dieses stufenweise Aufwachen des Gehirns (Mashour et al., 2021) könnte bei einem POD gestört sein.

Ein POD wird - wie bereits das Delir im Allgemeinen - basierend auf dem Erscheinungsbild in verschiedene Subtypen unterteilt: hypoaktives, hyperaktives und eine Mischform. Bezüglich des Verhältnisses zwischen den verschiedenen Formen kommt es in der Regel zu einer Verteilung von 20-40 % hypoaktiver, 10-30 % hyperaktiver und 50% gemischter Symptomatik (Steiner, 2011). Allerdings ist dieses Verhältnis nicht unumstritten und Robinson et al. (2009) kommen in ihrer Arbeit, die sich mit den Subtypen des POD befasste und welche als Grundlage für die Leitlinie dient (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), 2020), nur auf 1,4 % hyperaktive, 67,6 % hypoaktive und 31,1 % gemischte Symptomatik.

Besonders bei einer hypoaktiven Ausprägung kann es zu einer Gefährdung des Patienten kommen (Hewer et al., 2016). So wird aufgrund von kognitiver Dysfunktion die Einnahme von Medikamenten oder andere notwendige Mitwirkungen des Patienten bei der Genesung vereitelt (Hewer et al., 2016). Verstärkt werden die Auswirkungen bei einer hypoaktiven Ausprägung dadurch, dass diese durch das behandelnde Personal schwerer zu erkennen ist und somit das POD oft unentdeckt bleibt (Robinson et al., 2011).

Die hyperaktive Ausprägung hingegen ist leichter zu erkennen, birgt aber ein zusätzliches Risiko einer Selbstverletzung durch frühzeitige Bettflucht. Insbesondere bei Patienten mit Zugängen, Drainagen, Kathetern oder einer generellen Gangunsicherheit sind eigenmächtige Mobilisationsversuche mit einem hohen Verletzungsrisiko verbunden (Robinson et al., 2011). Häufig sind solche Patienten auf somatischen Stationen nicht adäquat zu führen, was gelegentlich dazu führt, dass sie auf eine psychiatrische Station verlegt werden, auf der dann die somatische notwendige Versorgung gegebenenfalls nicht mehr im entsprechenden Maß möglich ist (Hewer et al., 2016).

In der Folge kommt es unabhängig vom Subtyp zu einem längeren Krankenhausaufenthalt (Ely, 2004; Ouimet et al., 2007; Pun und Ely, 2007; Shehabi et al., 2010; Thomason et al., 2005), erhöhter Sterblichkeit und zu steigenden Kosten im Gesundheitswesen (Weinrebe et al., 2016). Ein nicht behandeltes POD kann zudem zu Defiziten im täglichen Leben und somit zu langfristigen negativen Folgen für den Patienten und seine Angehörigen führen (Grover, 2012). Daher geht das POD unabhängig von seiner Ausprägung mit hohen individuellen und gesellschaftlichen Nachteilen einher (dazu sogleich unter 1.2.10).

Das POD ist von der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) zu unterscheiden (Radtke et al., 2017). Zwar handelt es sich auch beim POCD um eine kognitive Einschränkung der Gedächtnisleistung und Konzentrationsfähigkeit, anders als das POD führt die POCD allerdings auch zu einer raschen geistigen Ermüdung, die in ihrer Ausprägung einer Demenz entsprechen kann. Zudem handelt es sich nicht um einen vorübergehenden, sondern anhaltenden Zustand, der zudem keinen fluktuierenden Verlauf aufweist und zwischen einer Woche und einem Jahr nach der Operation auftritt (Deiner et al., 2017; Radtke et al., 2017). Auch bei der POCD ist die genaue pathophysiologische unklar (Lin et al., 2020).

1.2.1 Zeitliches Auftreten und Dauer des POD

Da das POD durch eine Operation ausgelöst wird, ist für eine frühzeitige Diagnose und eine effektive Behandlung unter anderem der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens nach der Operation von entscheidender Bedeutung.

Das Wissen über den Zeitpunkt des Auftretens kann beispielsweise genutzt werden, um ein entsprechendes Screening in diesem Zeitraum zu intensivieren und insbesondere Personalressourcen gezielter einzusetzen. Wie die nachfolgend aufgeführten Studien zeigen, ist hierbei nach dem aktuellen Stand mit einem erstmaligen Auftreten des POD innerhalb der ersten 3 Tage nach der Operation zu rechnen.

So ergab eine Fall-Kontrollstudie aus 2010 an 351 Patienten, die sich einem allgemein chirurgischen Eingriff unterzogen (sowohl elektive als auch Notfalleingriffe) und ein Alter von über 65 hatten, eine Häufung des Auftretens von POD-Fällen am zweiten (40 % der POD-Fälle) und dritten (26 % der POD-Fälle) Tag (Ansaloni et al., 2010).

In der von Pisani et al. (2007) durchgeführten Studie lag die Wahrscheinlichkeit, dass ein deliranter Patient innerhalb von 48 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation ein Delir entwickelt sogar bei 70,4 % (Pisani et al., 2007). Allerdings handelte es sich bei den hier beobachteten Patienten nicht um eine reine POD-Studie. Die Aufnahme geschah in den meisten Fällen aufgrund von respiratorischer Insuffizienz, gastrointestinalen Blutungen, Sepsis oder aus neurologischen Gründen. Bestätigt wird dieses Ergebnis jedoch auch durch spezifische POD-Studien (Larsen et al., 2010).

Während einer kleinen Studie aus dem Jahr 2005 mit lediglich 51 Probanden, die sich jedoch alle einer großen abdominalen Operation unterzogen haben, erfolgten die meisten Diagnosen am zweiten oder dritten Tag nach der Operation (Olin et al., 2005).

Im Gegensatz zum sehr einheitlichen Bild, was ein erstmaliges Auftreten des POD nach einer Operation betrifft, trifft man bezogen auf die Dauer des POD auf ein eher heterogeneres Bild in wissenschaftlichen Studien.

Während einige Studien eine durchschnittliche Dauer des POD von 2,4 (Ely et al., 2001a) bzw. 2,7 (Liang et al., 2015) Tagen ergaben und damit den aktuellen wissenschaftlichen Stand mit einer Dauer zwischen 1,6 und 2,9 Tagen bestätigen (Larsen et al., 2010; Lee et al., 2018; Weinrebe et al., 2016), werden in anderen Studien zum Teil weitaus höhere Werte erreicht. So beschrieben Ely et al. (2001b) in ihrer Arbeit, dass das Delir in der untersuchten Kohorte durchschnittlich 3,4 Tage dauerte. In einer weiteren Studie, die sie 2001 ausschließlich an beatmeten Patienten durchführten, lag die durchschnittliche Dauer des Delirs wiederum bei nur 2,4 Tagen (Ely et al., 2001a). Kalisvaart et al. (2005) kommen sogar auf eine durchschnittliche Dauer von 11,8 Tagen, wobei in dieser Studie nur Patienten aufgenommen wurden, deren Delirrisiko mit mittel und hoch angegeben wurde.

Die genannten Studien zum erstmaligen Auftreten und der Dauer des POD lassen daher die Vermutung zu, dass die Dauer anders als der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens stärker von verschiedenen Faktoren abhängen könnte.

1.2.2 Risikofaktor: Operationsdauer

Ein Risikofaktor, der sowohl einen Einfluss auf das Auftreten als auch auf die Dauer des POD zu haben scheint, ist die Operationsdauer.

So zeigt eine mit 68131 verwendeten Datensätze sehr große retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2019 an Patienten, die nach einer Hüftfraktur operiert wurden, dass die Operationsdauer neben der Art der Anästhesie einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines POD hat. Konkret wird beschrieben, dass bei einer verlängerten Operationsdauer um 30 Minuten das POD-Risiko um 6 % steigt (Ravi et al., 2019).

Auch Habeeb-Allah und Alshraideh (2019) konnten in einer an ausschließlich herzchirurgischen Patienten in Jordandien durchgeführten Studie nachweisen, dass ein Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit eines POD und der Operationsdauer besteht. Hierin unterschied sich die durchschnittliche Operationsdauer bei Patienten mit POD (286,3 Minuten) signifikant von denjenigen ohne POD (254,5 Minuten).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam zuvor bereits eine Studie zur frühen POD-Entwicklung aus dem Jahr 2010, die mit 862 Probanden durchgeführt wurde und ebenfalls einen signifikanten Einfluss der Operationsdauer auf das Auftreten eines POD ergab. So betrug die durchschnittliche Operationsdauer bei deliranten Probanden 98,0 min und bei solchen ohne POD 78,1 min (Radtke et al., 2010).

In einer mit 51 Probanden recht kleinen Studie konnte darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen Operations- und POD-Dauer nachgewiesen werden, wobei die hierin aufgezeigten Ergebnisse auch den Einfluss weiterer Faktoren vermuten lassen. Probanden ohne POD wiesen hier mit 263 min eine längere Operationsdauer auf als solche, die ein bis zwei Tage unter einem POD litten (195 min). Auf der anderen Seite zeigte sich bei Patienten mit einem mindestens drei Tage anhaltenden POD eine mit 375 min im Durchschnitt weitaus längere Operationsdauer (Olin et al., 2005)

1.2.3 Risikofaktor: Beatmungsdauer

Mehrere Studien an herzchirurgischen Probanden deuten zudem darauf hin, dass es auch einen klaren Zusammenhang zwischen Beatmungsdauer und dem Auftreten eines POD gibt.

So beschreiben Muller Moran et al. (2020) in ihrer Studie, die an Probanden durchgeführt wurde, die einen koronaren Bypass erhalten hatten, dass solche, die 0-12 Stunden nach der Aufnahme auf der ICU extubiert wurden, zu 12,2 % ein POD entwickelten, wohingegen solche, die erst 12 bis 24 Stunden nach der Aufnahme extubiert wurden, zu 25,7 % ein POD entwickelten.

Gleiches gilt für eine Studie aus 2018, die eine durchschnittliche Beatmungszeit von Probanden ohne POD von 4,9 Stunden gegen sechs Stunden bei solchen, die im Verlauf ein POD entwickelten, angibt (Simeone et al., 2018).

Arenson et al. (2013) beschreiben in ihrer Arbeit, die an 1010 Probanden durchgeführt wurde, die sich einer Herzoperation unterzogen, dass eine Beatmungszeit von über 24 Stunden ein deutlicher Risikofaktor für ein POD ist. Bei einer POD-Inzidenz von insgesamt 14,7 % entwickelten 4,9 % der Probanden ein POD, die unter 24 Stunden beatmet wurden und 29,1 % der Probanden, die länger als 24 Stunden beatmet werden mussten.

Bereits Kazmierski et al. (2010) beschreiben in ihrer Arbeit, die ausschließlich an 563 herzchirurgischen Patienten durchgeführt wurde, dass eine Beatmung, die über 24 Stunden andauert, das Risiko für die Entstehung eines POD mit einer Odds Ratio von 5,3 in der multivariaten logistischen Regression signifikant (p-Wert <0,05) erhöht.

1.2.4 Risikofaktor: Dauer des ICU Aufenthalts

Auch die Dauer eines Aufenthalts auf einer ICU kann nach aktueller Studienlage einen Einfluss auf das Entstehen eines POD haben.

In einer 2018 veröffentlichten Studie an ausschließlich herzchirurgischen Patienten ist die durchschnittliche Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation bei Patienten, die ein POD entwickelten, mit 6,1 Tagen signifikant länger als bei solchen, die kein POD entwickelten (4,9 Tage) (Simeone et al., 2018).

Auch eine Studie aus 2013 an 562 Patienten, die nach einer großen Operation auf der Intensivstation aufgenommen wurden, zeigt diesen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines POD und der Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation. Im Ergebnis zeigten Patienten mit einem POD eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der chirurgischen Intensivstation von 23 Stunden gegen 19 Stunden bei solchen Patienten, die kein POD entwickelten (Abelha et al., 2013).

In einer weiteren Studie von Schoen et al. (2011) an 331 ausschließlich herzchirurgischen Patienten wurde festgestellt, dass Patienten, die ein POD entwickelten, im Schnitt 1,7 Tage auf der ICU verbracht haben. Patienten, die kein POD entwickelten, lagen im Schnitt nur 0,5 Tage auf der Intensivstation.

1.2.5 Risikofaktor: Männliches Geschlecht

Ebenso gilt auch das männliche Geschlecht in der Literatur als ein bestätigter Risikofaktor des POD. Oh et al. (2016) konnten in ihrer Studie, die an 431 Probanden durchgeführt wurde, die sich einer Hüftoperation nach einem Bruch unterziehen mussten, feststellen, dass 44,8 % der Männer und nur 30,2 % der Frauen ein POD entwickelten.

1.2.6 Risikofaktoren: Alter, ASA- Klassifikation und Body-Mass-Index

In der Meta-Analyse von Scholz et al. (2016) wurden elf Studien untersucht, die insgesamt 1427 Probanden enthielten. Alle Probanden hatten sich einer gastrointestinalen Operation unterzogen. Insgesamt wurden 95 Risikofaktoren untersucht, von denen sieben in der gepoolten Analyse einen statistisch signifikanten Risikofaktor darstellen. Unter anderen fallen hierunter ein hohes Alter, die ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System) von mindestens III und ein niedriger Body-Mass-Index.

1.2.7 Risikofaktor: Herzchirurgische Operation

Zuletzt fallen besonders Patienten auf, die sich herzchirurgischen Operationen unterziehen müssen. Bei Ihnen ist die POD-Rate mit bis zu 70 % im Vergleich zu anderen Fachrichtungen besonders hoch, wobei die Zahlen je nach Studien sehr stark variieren. (Berger, 2014; Brown, 2014; Habeeb-Allah und Alshraideh, 2019; Kazmierski et al., 2010; Rudolph et al., 2010; Simeone et al., 2018). Die herzchirurgischen Operationen stellen daher nach der aktuellen Literatur ebenfalls einen Risikofaktor dar.

Die Ursache für die hohe POD Inzidenz bei herzchirurgischen Patienten scheint multifaktoriell zu sein (Bucerius et al., 2004). So konnten Bucerius et al. (2004) in ihrer Arbeit zeigen, dass Operationen, die am schlagenden Herzen durchgeführt wurden, eine wesentlich geringere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines POD haben als andere Herzchirurgische Operationen. Die Ursache dafür ist unbekannt. Eine Erklärung könnte der Einschluss von Luft sein, der zur Embolisation führt. Zu diesem Lufteinschluss kommt es insbesondere bei der Eröffnung der Herzkammer oder dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Rahmen solcher Operationen (Borger et al., 2001). Anzeichen für einen

solchen Zusammenhang zeigten Biopsien, die an Patienten durchgeführt wurden, die nach einer herzchirurgischen Operation ein POD entwickelten und postoperativ verstarben. Hier konnten ischämische Läsionen oder Mikroembolien festgestellt werden (Dubin et al., 1979), die als mögliche Ursache für das POD gelten (Fatehi Hassanabad et al., 2021).

Ein weiterer entscheidender Risikofaktor ist das Vorliegen einer zerebrovaskulären Erkrankung, da Patienten mit atherosklerotischen Veränderungen generell und insbesondere bei Manipulationen der Aorta ein erhöhtes Risiko für embolische Ereignisse haben (Bucerius et al., 2004).

1.2.8 Screening

1.2.8.1 Screening kognitiver Einschränkungen

Da es sich beim Delir um eine kognitive Reduktion der bisherigen Leistungsfähigkeit handelt, setzt die Diagnose die Kenntnis über den vorherigen geistigen Zustand voraus (Radtke et al., 2017). Insbesondere gilt es, eine bereits bestehende leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment: MCI) oder Demenz zu erkennen und von einem neu entstandenen Delir zu unterscheiden. Zu diesem Zweck werden verschiedene Tests verwendet, die im Ergebnis jeweils eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität aufweisen und darüber hinaus teilweise für unterschiedliche Anwendungsszenarien geeignet sind.

Zu diesen gehören der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und der Mini Mental State Examination (MMSE). Insbesondere bei einer MCI ist der MoCA jedoch deutlich sensitiver als der MMSE. In einer Studie aus dem Jahr 2005 mit 94 diagnostizierten MCI-Patienten, 93 Patienten mit leichter Alzheimerdemenz und einer Kontrollgruppe von 90 weiteren Probanden zeigte der MMSE bei den MCI-Patienten lediglich eine Spezifität von 18 %, wogegen der MoCA eine Spezifität von 90 % vorweisen konnte (Nasreddine et al., 2005). Ebenso schnitt der MMSE bei den Alzheimerdemenz-Patienten mit einer Spezifität von nur 78 % deutlich schlechter ab als der MoCA mit 100 % (Nasreddine et al., 2005). Die S3-Leitlinie „Demenzen“ aus dem Jahr 2016 beschreibt beide Tests als geeignet, um das

Vorhandensein und den ungefähren Schweregrad einer Demenz zu bestimmen. Zugleich werden aber die Sensitivität in der Leitlinie als nur beschränkt geeignet bei leichter und fraglicher Demenz angegeben und diese Tests überdies nicht zur Differenzialdiagnostik verschiedener Demenzen empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und Gerontopsychotherapie (DGGPP), 2016).

1.2.8.2 Delir-Tests

Je nach klinischer Situation (Intensivstation (ICU), Intermediate care unit (IMC) oder Normalstation) können nach der Operation verschiedene Delir-Tests durchgeführt werden.

1.2.8.2.1 Delir-Testung auf der ICU

Auf der Intensivstation kommen sowohl die confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU), als auch die intensive care delirium screening checklist (ICDSC) in Frage. Beide Tests beginnen mit der Beurteilung der Bewusstseinslage via Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), wobei der CAM-ICU insoweit eingeschränkt ist, als eine Testung nur bei einer RASS von -3 bis +4 möglich ist (Günther et al., 2009; Sessler et al., 2002).

Beim CAM-ICU wird nach vier Merkmalen untersucht. Im ersten Schritt wird der RASS ermittelt, um beurteilen zu können, ob eine Testung überhaupt möglich ist. Darauf folgt die Bestimmung des ersten Merkmals. Dieses umfasst eine Veränderung des geistigen Zustandes in den letzten 24 Stunden. Ziel ist es festzustellen, ob es einen akuten Beginn oder einen fluktuierenden Verlauf im Verhalten des Patienten gibt. Als zweites Merkmal wird nach einer möglichen Aufmerksamkeitsstörung gesucht, indem der Patient einen einfachen Test absolviert. Hierbei wird ein bestimmtes Wort für den Patienten laut buchstabiert, wobei er auf jedes ‚a‘ reagieren muss. Sind beide Merkmal negativ, gilt der Patient als nicht delirant. Nur wenn beide Merkmale positiv vorliegen, geht der Test zum dritten Merkmal über. Dieses Merkmal wird erneut durch eine Bestimmung des RASS ermittelt. Ist dieser nicht gleich null, wird der Patient oder die Patientin als delirant eingestuft. Bei einem RASS gleich null wird in einem abschließenden Test das vierte

Merkmal bestimmt. Die Frage ist hierbei, ob der Patient zum unorganisierten Denken fähig ist. Zur Ermittlung dieses Merkmals werden ihm unter anderem Entscheidungsfragen gestellt, wie zum Beispiel die Frage, ob ein Stein auf dem Wasser schwimmt oder nicht. Werden bei diesem Test mehr als zwei Fehler gemacht, wird der Patient oder die Patientin als delirant beschrieben. Dabei gelten die ersten beiden Merkmale als zwingende Bedingung für eine positive Diagnose, während die Merkmale drei und vier alternativ vorliegen können (Ely et al., 2001a; Guenther et al., 2010).

Im Gegensatz dazu werden beim ICDSC acht Items genutzt, die zum Großteil auf Beobachtungen beruhen. Jedes Item wird mit null Punkten oder einem Punkt bewertet. Ab einer Punktzahl von vier Punkten ist der Test positiv und es ist entsprechend von einem Delir auszugehen (Bergeron et al., 2001).

Beide Testverfahren wurden in einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 verglichen (Gusmao-Flores et al., 2012). Danach ist der CAM-ICU mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 95,9 % dem ICDSC, der lediglich eine Sensitivität von 74 % und eine Spezifität von 81,9 % aufweist, überlegen.

Die S3-Leitlinien von 2020 für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin empfehlen darüber hinaus den Nursing Delirium Screening Scale (NUNDESC), auch wenn die dazugehörige Validierungsstudie nicht auf einer Intensivstation durchgeführt wurde (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), 2020). Dieser fragt fünf Items ab und hat den Vorteil, dass er schnell vom Pflegepersonal durchzuführen sein soll. Nach einer prospektiven Validierungsstudie von 2005 hat er eine Sensitivität von 85,7 % und eine Spezifität von 86,8 % (Gaudreau et al., 2005).

Der letzte Test, der in den Leitlinien für die Intensivstation empfohlen wird, ist der Delirium Detektion Score (DDS) (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), 2020). Dieser fragt ebenfalls fünf Items ab, in denen die Patienten jeweils mit einer Ausprägung von null bis sieben Punkte bewertet werden können. Ab einer Summe von sieben Gesamtpunkten wird dieser Test als Delir-positiv gewertet. Hier besteht eine Sensitivität von 69 % und eine Spezifität von 75 % (Otter et al., 2005).

1.2.8.2.2 Delir-Testung auf der Normalstation

Für die Detektion des Delirs auf Normalstation stehen zahlreiche Tests zur Verfügung. Unter anderem der 4 A's Test (4 AT: Alertness, Attention, Acute Change and Abbreviated Mental Test), der die Wachheit, die Orientierung, die Aufmerksamkeit und eine fluktuierende Symptomatik durch Beobachtung und spezifische Fragen mit jeweils null bis zu vier Punkten bewertet. Ab einer erreichten Gesamtpunktzahl von mindestens vier ist ein Delir wahrscheinlich. Dieser hat bei einer Meta-Analyse, in die 17 Studien einbezogen wurden, eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 88 % erreicht (Tieges et al., 2020).

Ein weit verbreiteter Test auf der Normalstation ist darüber hinaus die confusion assessment method (CAM) (Inouye et al., 1990). Bei diesem Test werden vier Items durch einen Algorithmus bewertet, die je nach Kombination der Ergebnisse auf ein Delir hinweisen. Diese Items bestehen aus einem akuten Beginn, einem fluktuierenden Verlauf, einer Unaufmerksamkeit, einer formalen Denkstörung und einer veränderten Bewusstseinslage (Inouye et al., 1990). Die Validierungsstudie von Inouye et al. (1990) ergab eine Sensitivität zwischen 94 % und 100 % und eine Spezifität von 90 % bis 95 %. Dieses Ergebnis weicht allerdings deutlich von anderen Studien zum CAM ab, die lediglich von einer Sensitivität von weniger als 45 % und einer Spezifität von 85 % bis 96 % ausgehen, wonach sich der Test somit lediglich dazu eignet, ein Delir auszuschließen und nicht dazu, es zu diagnostizieren (Lemiengre et al., 2006).

Eine Weiterentwicklung des CAM ist der 3-Minute Diagnostic Interview for CAM-defined delirium (3D-CAM) (Marcantonio et al., 2014). Er soll im Vergleich zum CAM durch Standardisierung weniger abhängig vom Untersucher und schneller durchzuführen sein.

Der Test besteht aus 22 Fragen und Aufgaben, die mit „Ja“ oder „Nein“ bzw. „Richtig“ oder „Falsch“ beantwortet werden können. Diese Fragen werden den Items des CAM zugeordnet und entsprechend dem Algorithmus bewertet. In der Validierungsstudie zeigte dieser Test eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 94% (Olbert et al., 2018).

1.2.8.2.3 Universelle Delir-Testungen

Sowohl auf der Intensivstation als auch auf der Normalstation und damit universell kann der Delirium Observations Scale (DOS) genutzt werden. Bei diesem werden 13 Items abgefragt, die alle auf Beobachtungen des Pflegepersonals beruhen. Die Antworten

ergeben je null oder einen Punkt und werden im Anschluss addiert. Ab einer Punktzahl von drei gilt ein Delir als wahrscheinlich. Wird dieses Tool im Drei-Schichtsystem in jeder Schicht einmal angewandt, wird ihm eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 78 % zugeschrieben (Schuurmans et al., 2003).

1.2.9 Ermittlung des Delirrisikos

Das POD ist zum einen selbst eine Komplikation, es beeinflusst jedoch zusätzlich auch das Outcome der Patienten oft negativ (dazu sogleich unter 1.2.10). Somit ist es sinnvoll, das POD-Risiko zu screenen, um präventive Maßnahmen ableiten zu können.

Da das POD jedoch eine multifaktorielle Erkrankung ist, gibt es verschiedene Modelle, um das Risiko des individuellen Patienten zu erfassen. Dabei berücksichtigen einige Modelle präoperative Risikofaktoren, wodurch man versucht, schon vor einer Operation eine Risikoeinschätzung zu erhalten. Andere Modelle nutzen perioperative Risikofaktoren, mit denen das Risiko allerdings erst nach einer durchgeführten Operation eingeschätzt werden kann. Modelle wie der Delphi Score sollen Hochrisikopatienten identifizieren (Kim et al., 2016). Bei diesem Testverfahren werden neun Items abgefragt, die mit einem Risiko für ein POD einhergehen. Die unterschiedlichen Items werden je nach Auswirkung auf das Risiko verschieden gewichtet und erhalten null bis maximal drei Punkte (Kim et al., 2016). Insgesamt können 15 Punkte erreicht werden. Ab einer Punktzahl von sieben wird der Patient als Delir-gefährdet eingeschätzt (Kim et al., 2016). Zu den Items gehören das Alter, eine Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität, eine Alkoholabhängigkeit, ein Delir in der Vorgeschichte und eine Aufnahme auf der ICU (Kim et al., 2016). Die Validierungsstudie zum Delphi Score ergab eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 92,5 %. Die Daten basieren auf einem retrospektiven Datensatz (Kim et al., 2016).

Darüber hinaus kann der PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) bei der Aufnahme in der ICU nach einer Operation durchgeführt werden, um das Risiko des Patienten für ein in Zukunft auftretendes Delir speziell auf der Intensivstation ermitteln zu können. Er beinhaltet, da er erst nach der Operation durchgeführt wird, präoperative, intraoperative und postoperative Parameter, wie etwa die Konzentration von Harnstickstoff im Serum, den mittleren arteriellen Blutdruck, einen möglichen Einsatz von Kortikosteroiden oder eine respiratorische Insuffizienz (Wassenaar et al., 2015).

1.2.10 Mögliche Präventionsmaßnahmen

Dem Delirrisiko wird jedoch nicht nur reaktiv begegnet. Bereits heute werden zahlreiche Maßnahmen zur Vermeidung eines Delirs empfohlen (NICE, 2019). So kann vor und während einer Operation versucht werden, auf besonders signifikante Risikofaktoren Einfluss zu nehmen. Da es sich beim POD um eine Unterform des Delirs handelt, entsprechen sich dabei die Präventionsmaßnahmen weitestgehend.

Beispielsweise wird empfohlen, Übersedierungen auf der ICU zu vermeiden, falls keine Indikation zur tiefen Sedierung vorliegt, oder nach Möglichkeit ganz auf eine Sedierung zu verzichten (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), 2020). Von einer Übersedierung (RASS ≤ 2) spricht man dabei, wenn der Patient nicht mehr in der Lage ist, länger als zehn Sekunden Augenkontakt herzustellen (so noch Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), 2015). Es konnte zudem gezeigt werden, dass der Einsatz von Dexmedetomidin während und nach der Operation die POD-Inzidenz bei herzchirurgischen und nicht-herzchirurgischen Patienten senkt (Duan et al., 2018).

Nach der Operation können darüber hinaus stimulierende Maßnahmen wie etwa eine frühe Mobilisation und Reorientierung zur Reduktion des Delirrisikos ergriffen werden. Zu den Maßnahmen einer Reorientierung gehören hierbei zum einen ein vom Patienten leicht einsehbarer Kalender und eine Uhr mit 24 Stunden-Anzeige. Zudem eine frühzeitige Kommunikation mit der gefährdeten Person und das Zulassen des Besuches von Freunden und Familie (Colombo et al., 2012; NICE, 2019; Schweickert et al., 2009). Allerdings sollte der Transport Delir-gefährdeter Patienten innerhalb und zwischen verschiedenen Stationen und Zimmern vermieden werden, um eine Desorientierung als Risikofaktor zu vermeiden (NICE, 2019). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, denen schon vor der Operation ein fester Ansprechpartner im Krankenhaus zur Verfügung gestellt wurde, welcher über geriatrisches Fachwissen verfügte und sich unter anderem um die zuvor aufgezählten Maßnahmen kümmern konnte, ein geringeres Delirrisiko aufweisen (Inouye et al., 1999). In dieser von Inouye et al. (1999) veröffentlichten Studie wurden entsprechend unter dem Präventionsprogramm „HELP“ (Hospital Elder Life Program) verschiedene Maßnahmen zusammengefasst, die sowohl eine Prävention als auch eine Identifikation des POD erleichtern sollen. Zu diesen Maßnahmen gehören neben der Identifizierung des Delirrisikos und einem regelmäßigen Delir-Screening auch

die Einrichtung eines stationsunabhängigen Delirpräventionsteams, das unter anderem eine Beratung und Schulung des Stationsteams durchführt. Auf der Station selbst sollen unter anderem die bereits angeklungenen Präventionsmaßnahmen durchgeführt werden und zudem mehrfach am Tag durch freiwillige Helfer eine Aktivierung der Patienten erfolgen. Das Programm setzt damit neben dem professionellen Team auch auf freiwillige und geschulte Helfer sowie auf die Beratung, Aufklärung und Einbeziehung der Angehörigen (vgl. auch Singler und Thomas, 2017).

Hinreichendem Schlaf wird in der Literatur ebenfalls eine präventive Wirkung zugesprochen. Um dementsprechend einen normalen Schlafrhythmus zu fördern, sollen pflegerische und medizinische Eingriffe in den Schlafperioden auf ein Minimum reduziert und schlaffördernde Maßnahmen ergriffen werden. Beispielsweise kann die Reduktion von Lärm und Licht (Foreman et al., 2015; Nannapaneni et al., 2015; Pisani et al., 2015) und das Angebot von Hilfsmitteln wie Schlafbrillen und Ohrstöpseln die Schlafqualität für den Patienten erhöhen (Alway et al., 2013; Van Rompaey et al., 2012). Dabei können auch Melatonin-Präparate zur Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus verwendet werden, denen zumindest bei älteren Patienten eine zusätzliche präventive Wirkung zugesprochen wird (Hatta et al., 2014).

Physiologisch soll auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme des Patienten durch Trinken und falls notwendig durch intravenöse oder subkutane Flüssigkeiten geachtet werden. Auch ist eine Hypoxie zu vermeiden und gegebenenfalls durch Sauerstoffgabe oder Beatmung zu behandeln. Da Infektionen und Schmerzen ein Delir zusätzlich fördern, ist darüber hinaus auf jede unnötige Katheterisierung zu verzichten und eine angemessene Schmerztherapie durchzuführen (NICE, 2019).

Medikamentös kann ergänzend low-dose Haloperidol-Prophylaxe zum Einsatz kommen, wobei jedoch eine generelle pharmakologische Prävention derzeit nicht empfohlen wird, wenn kein hohes Risiko für ein Delir vorliegt (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), 2020).

Im Ergebnis können diese Maßnahmen durch die Einführung eines multidisziplinären Analgesie- und Sedierungsmanagements und der Entwöhnung der Beatmung entsprechend den Weaningprotokollen umgesetzt werden. In Verbindung mit einer konsequenten Delir-Behandlung führt ein solches Vorgehen zu einer

ressourcenschonenderen Behandlung durch eine signifikante Senkung sowohl der Beatmungs- und Behandlungsdauer sowie der Mortalität (Arabi et al., 2007; Girard et al., 2008; Gupta, 1999; Jakob et al., 2007).

1.2.11 Therapie des Delirs

Bezüglich der Therapie des Delirs gilt es, in erster Linie bereits das Auftreten eines Delirs zu vermeiden (Friedman et al., 2014) und – sollte ein solches dennoch auftreten – unverzüglich eine Behandlung einzuleiten (Girard und Ely, 2008; Heymann et al., 2010). In der Behandlung ist der vielversprechendste Ansatz dabei die Detektion und Beseitigung der Delir-Ursachen (NICE, 2019). Ist die Ursache des Delirs aber eine Operation, welche unumgänglich ist, ist die reine Detektion und Beseitigung der Delir-Ursachen nicht mehr ausreichend und es müssen andere Ansätze und insbesondere die Therapie des Delirs in Betracht gezogen werden, da auch nicht alle Risikofaktoren ausgeschlossen werden können (Oh und Park, 2019). Prinzipiell unterscheidet sich die Therapie des Delirs und des POD dabei nicht.

Medikamentös ist bei akuten Formen des Delirs von einer Behandlung mit mittellangwirksamen Benzodiazepinen abzusehen, da diese Behandlung die Möglichkeit eines nach der Medikation erneut auftretenden Delirs steigern (Pandharipande et al., 2006). Teilweise empfohlen wird die Gabe von Haloperidol (Kalisvaart et al., 2005). Die Studienlage bezüglich einer solchen Therapie ist jedoch nicht eindeutig. Es gibt Hinweise darauf, dass es bei geriatrischen Patienten schnell zu einer Überdosierung kommen kann, die wiederum mit dem Risiko einer Delir-Symptomatik am nächsten Tag einhergehen (Pisani et al., 2015). Allerdings kann die Gabe von Haloperidol bei produktiv-psychotischen Symptomen, symptomorientiert titriert, in Erwägung gezogen werden (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), 2020).

Daneben kommen auch atypische Neuroleptika, wie Quetiapin, Olanzapin und Risperidon zur Behandlung in Frage (Wang et al., 2013). Insbesondere bei Quetiapin konnte eine verkürzte Delir-Dauer beschrieben werden (Wan et al., 2011).

1.2.12 Individueller und gesellschaftlicher Schaden durch das POD

Die zuvor beschriebenen Präventions- und Behandlungsmaßnahmen binden zwar Ressourcen, zugleich verursacht das POD selbst jedoch sowohl einen individuellen Schaden bei den Patienten als auch gesamtgesellschaftliche Kosten.

So konnten verschiedene Studien zeigen, dass die generelle kognitive Leistung von Patienten, die nach einer Operation an einem POD gelitten haben, geringer sind als bei solchen Patienten, die kein POD entwickelten, und zudem das Risiko steigt, im Folgenden eine Demenz zu entwickeln (Davis et al., 2012; Goldberg et al., 2020; Inouye et al., 2014). Aber nicht nur die kognitive, sondern auch die nicht-kognitive Morbidität wird durch ein POD erhöht und die Lebensqualität im Allgemeinen verringert (Aldecoa et al., 2017).

Die gesellschaftlichen Kosten durch das POD sind dabei schwer zu beziffern, da diese von zahlreichen Faktoren abhängen. Nicht zuletzt sind der Pflegeaufwand und ein mögliches Risiko von Komplikationen nach der Operation ebenso wie die eingeschränkte Eigenständigkeit der Patienten erhöht. Weinrebe et al. (2016) kommt in seiner Arbeit auf Mehrkosten in Höhe von 1200 € pro Patient, der ein hypoaktives Delir entwickelt.

1.2.13 Fazit POD

Trotz zahlreicher Präventions-, Diagnose- und Behandlungsverfahren bleibt das Delir und insbesondere das POD ein im hohen Maß relevantes Forschungsgebiet. Die große Bedeutung liegt dabei auch in der großen Zahl von Betroffenen, den starken negativen Auswirkungen der Erkrankung für den Heilungserfolg und der damit einhergehenden hohen praktischen Relevanz für den Klinikalltag. Die Inzidenz des POD wird in diversen Studien und je nach Fachrichtung mit zwischen 9 % und 71 % im operativen Setting angegeben (Berger, 2014; Brown, 2014; Inouye et al., 2014; Jin et al., 2020). In weiteren Studien wird die Inzidenz abhängig von der Fachrichtung auf der Normalstation mit zwischen 5 % und 38 % und auf der Intensivstation sogar zwischen 15 % und 70 % im operativen Setting angegeben (Aitken et al., 2017; Inouye et al., 2014; Zaal und Slooter, 2012). Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es jedoch noch kein standardisiertes präoperatives Risiko-Screening in deutschen Kliniken.

1.3 Ziel der Arbeit

Wie zuvor beschrieben stellt das POD ein nicht zu unterschätzendes Risiko für den Patienten und zugleich eine große Herausforderung für den Klinikalltag und die Gesundheitsversorgung dar.

Die vorliegende Arbeit beruht auf der PROPDESC-Studie (hierzu sogleich unter 0. „Material und Methoden“, Seite 30) und beleuchtet die zeitliche Perspektive des POD. Dabei nähert sich die Arbeit dem POD aus mehreren Blickwinkeln und verschiedenen Dimensionen. So wird neben der Inzidenz im Allgemeinen auch betrachtet, zu welchem Zeitpunkt und wie lange das POD im Rahmen der Studie beobachtet wurde. Bereits hier werden verschiedene Parameter (Fachrichtung, Geschlecht, Allgemeinzustand etc.) berücksichtigt.

Darüber hinaus wird die Zeit selbst auch als Risikofaktor betrachtet. Im Fokus stehen dabei verschiedene Faktoren, die teilweise bereits heute in der Literatur als Risikofaktoren beschrieben sind. Den Schwerpunkt bilden hierbei die Faktoren Beatmungszeit, Operationsdauer und Dauer des ICU-Aufenthalts.

Insgesamt soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag dazu leisten, die individuellen und gesellschaftlichen Schäden durch das POD (siehe hierzu 1.2.12. „Individueller und gesellschaftlicher Schaden durch das POD“, Seite 28) zu verringern.

Erreicht werden soll dieses Ziel durch ein besseres Verständnis sowohl der allgemeinen Risikofaktoren als auch der risikoreichen Zeiträume innerhalb der Behandlung. Hintergrund ist, dass die medizinische Versorgung von Patienten und das Gesundheitssystem im Ganzen nicht nur effektiv, sondern darüber hinaus auch effizient sein muss. Ein Ziel muss es daher immer sein, die beschränkten Ressourcen so einzusetzen, dass sie einen möglichst großen Nutzen haben. Diese Ressourcenallokation betrifft dabei neben den klassischen finanziellen Mitteln auch die Behandlungszeit und allgemein die Aufmerksamkeit des medizinischen Personals. Insbesondere das Pflegepersonal ist im derzeitigen System auf einen effizienten und daher auch sinnvollen Einsatz seiner Arbeitszeit angewiesen.

Konkret soll durch die vorliegende Arbeit ein weiterer Schritt hin zu einer verlässlichen individuellen Risikoabschätzung für den Patienten gegangen werden. Hierdurch können

mögliche Präventionsmaßnahmen (siehe hierzu 1.2.10 „Mögliche Präventionsmaßnahmen“, Seite 25) ebenso gezielt eingesetzt werden wie verschiedene Screening-Tests (siehe hierzu 1.2.10 „Mögliche Präventionsmaßnahmen“, Seite 25). Dabei geht es weniger darum, nur Patienten mit einem hohen oder mittleren Risiko Präventionsmaßnahmen zu unterziehen oder nur solche Patienten zu testen. Eine bessere Allokation der Mittel kann vielmehr bereits dadurch erreicht werden, dass der Aufwand und damit die eingesetzten Mittel bei erhöhtem Risiko verstärkt werden. Neben den statischen Faktoren wie beispielsweise der Operationsdauer ist anzunehmen, dass sich das Risiko auch dynamisch im Verlauf der Behandlung verändert. Auch diese Veränderung kann berücksichtigt werden und zu einem effizienten Mitteleinsatz beitragen.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

In die PROPDESC-Studie (PRä-Operative Prädiktion eines postoperativen DELirs durch geeignetes SCreening) wurden Patienten aufgenommen, die zwischen August 2018 und Oktober 2019 im Universitätsklinikum Bonn operiert wurden. Sie mussten zum Studienzeitpunkt mindestens 60 Jahre alt gewesen sein, ihre geplante Operationsdauer mindestens eine Stunde betragen und eine unterschriebene Einverständniserklärung vorgelegen haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, die sich notfallmäßig einer Operation unterziehen mussten, bei denen eine Sprachbarriere vorlag, wenn der Patient sich anderweitig nach Maßgabe des Untersuchers nicht für die Studie eignete oder es durch die Teilnahme zu einem negativen Einfluss auf die Sicherheit des Patienten oder die Compliance mit dem Studienprotokoll kommen konnte.

2.2 Datenerfassung

Im Rahmen dieser prospektiv observatorischen und monozentrischen Studie wurden folgende Daten erfasst:

2.2.1 Präoperative Datenerhebung

Vor der Operation wurden beim Probanden bereits verschiedene Daten erhoben, von denen im Rahmen dieser Arbeit die folgenden Daten relevant sind:

Zum einen wurden Basisdaten wie Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index erhoben.

Darüber hinaus wurden die ASA- und NYHA- (New York Heart Association) Klassifikation mit aufgenommen. Diese sollten als Surrogat-Parameter für die Komorbiditäten, bzw. den allgemeinen Gesundheitszustand dienen.

Die in die Studie aufgenommenen Probanden wurden nach Ihrer ASA-Klassifikation eingeteilt. Hierbei handelt es sich um eine Einteilung zur Abschätzung des perioperativen Risikos. Zur Auswertung wird eine Skala von I bis VI verwendet, wobei es sich bei ASA I um einen gesunden Patienten handelt und bei ASA VI um einen verstorbenen Patienten

mit festgestelltem Hirntod, der zur Organspende vorgesehen ist. In der PROPDESC-Kohorte befanden sich Probanden der ASA-Klassifikation I bis IV. Bei ASA IV handelt es sich dabei um Patienten mit einer systemischen Erkrankung, die eine ständige Bedrohung für das Leben darstellt. Bei ASA III handelt es sich hingegen um Patienten mit schwerer systemischer Erkrankung und bei ASA II um eine milde und gut eingestellte systemische Erkrankung (American Society of Anesthesiologists, 2022).

Die NYHA- Klassifikation dient der Einteilung der Herzinsuffizienz und ist für diese Kohorte interessant, weil sich viele Probanden einer Herzoperation unterziehen mussten. Innerhalb der Klassifikation wird das Beschwerdeempfinden (zum Beispiel: Rhythmusstörung, Luftnot und Angina pectoris) der Patienten in vier Klassen unterteilt. Bei NYHA I liegen keine körperlichen Limitationen vor. NYHA II und III unterscheidet zwischen dem Auftreten von Beschwerden bei mittlerer (zwei Stockwerke Treppensteigen) oder leichter körperlicher Belastung (ein Stockwerk Treppensteigen). Liegt ein NYHA IV vor, treten Beschwerden schon in Ruhe auf (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2019).

2.2.2 Postoperative Datenerhebung

Nach der Operation wurden neben den Daten aus den eigentlichen Testungen (dazu sogleich 2.3.2 „Die Delir-Testung: zeitlicher Ablauf und Datenerhebung“, Seite 33) auch Daten zur tatsächlich erfolgten Behandlung wie die tatsächliche Operationsdauer (Schnitt - Naht), die Beatmungsdauer und die Dauer eines möglichen Aufenthalts auf der Intensivstation erhoben.

2.3 Zeitlicher Ablauf und primäre Endpunktvariable

2.3.1 Zeitlicher Ablauf der Studie

Die Rekrutierung der Probanden und Datenerfassung begann im Juli 2018 und wurde im Oktober 2019 abgeschlossen.

2.3.2 Die Delir-Testung: zeitlicher Ablauf und Datenerhebung

Die eigentliche Delir-Testung fand am ersten bis fünften Tag nach Beendigung der Sedierung statt. Die Beendigung der Sedierung bedeutet, dass Probanden auf Normalstation an den postoperativen Tagen eins bis fünf getestet wurden. Probanden auf der Intensivstation wurden, wie vom CAM-ICU vorgegeben, nur getestet, sobald eine RASS von mindestens -3 erreicht war. Lag eine RASS von ≤ -4 vor wurde der Proband als sediert bewertet (Ely et al., 2001a).

Als primärer Endpunkt gilt das Auftreten des POD innerhalb der ersten fünf Tage nach der Operation oder nach Beendigung der Sedierung. Auf der Intensivstation wurde hierbei mittels CAM-ICU und DOS und auf der Normalstation mittels DOS, CAM und 4AT getestet. Ein Proband wurde in der Analyse als POD-positiv gewertet, sobald einer der Delir-Tests an einem der Testtage positiv war. Probanden, bei denen am Studienende weniger als drei vollständige Visiten stattgefunden hatten, wurden aus Qualitätsgründen aus der Analyse ausgeschlossen. Davon ausgenommen waren solche Probanden, die mit weniger als drei Visiten entlassen wurden. Diese wurden in der Annahme eingeschlossen, dass sie in ihrer häuslichen Umgebung kein POD mehr entwickeln würden. Damit wurden diese Probanden als nicht delirant gewertet, außer sie hatten vor der Entlassung bereits den primären Endpunkt des POD-Auftretens erreicht. Probanden, die innerhalb des fünftägigen Visiten-Zeitraums verstarben, wurden unterschiedlich behandelt. Hatten sie zuvor ein POD entwickelt, wurden sie in die Studie mit aufgenommen und als delirant bewertet. Hatten sie hingegen kein POD, wurden sie ausgeschlossen, da in diesen Fällen die vollständige Erfassung des primären Endpunkts POD nicht möglich war (Menzenbach et al., 2022).

2.4 Datenanalyse

Die statistischen Analysen wurden mit der Analyse-Software SPSS (IBM, Armonk, USA Version 26.0), R-Statistik (R Core Team, Vienna, Austria, Version 3.6.2) und Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, USA, Version 16.0) durchgeführt. Kategoriale Variablen werden als Zahlen (n) und in Prozent dargestellt. Bei metrischen Daten werden die Mittelwerte (mean) und die Standardabweichung (sd) angegeben.

Um die Unabhängigkeit zu prüfen, wurde bei kategorialen Variablen der exakte Fisher-Test angewandt. Die kategorial skalierten Variablen wurden mit dem exakten Fisher-Test auf Unabhängigkeit bezüglich des binären primären Endpunktes POD und non-POD getestet. Dieser bietet im Gegenzug zum Chi-Quadrat-Test nicht die Voraussetzung, dass die Anzahl pro Zelle in der Kontingenztabelle >25 sein muss.

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den kategorialen Variablen auch metrische Variablen verwendet. Zunächst wurden diese mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf eine vorliegende Normalverteilung geprüft. Bei vorliegender Normalverteilung wurde ebenfalls mittels des Levene-Tests auf Varianzhomogenität geprüft, da Normalverteilung und Varianzhomogenität Voraussetzungen für den parametrischen t-Test sind. Basierend auf einer nicht vorliegenden Normalverteilung wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test anstatt des t-Tests verwendet. Die metrischen Variablen wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf Unterschiedlichkeit zwischen der POD- und der non-POD-Gruppe getestet. Dabei waren die entsprechenden Voraussetzungen für die hier bestehende Analyse gegeben (abhängige Variable mindestens ordinalskaliert).

Für die Darstellung, ob ein Zusammenhang zwischen der Operationsdauer (in Stunden), der Beatmungszeit (in Tagen), der Verweildauer auf der ICU (in Tagen) und der Entstehung eines POD bestand, diente eine binär logistische Regressionsanalyse. Zudem wurde, um das Patientenkollektiv weiter zu beschreiben, das Alter (in zehn Jahres-Abschnitten), die ASA-Klassifikation und das Geschlecht mit analysiert.

Für die Zwecke der Arbeit waren die Voraussetzungen für eine binäre logistische Regression erfüllt, da das POD als abhängige Variable binär ist und die unabhängigen Variablen metrisch oder kategorial sind. Zwar wurde nicht jede Gruppe durch kategoriale Prädiktoren gebildet, die eine Probandenzahl von $n \geq 25$ aufwies, allerdings ist nach Rücksprache mit Prof. Dr. Andreas Mayr vom Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universitätsklinik Bonn dies im vorliegenden Fall zu vernachlässigen. Die unabhängigen Variablen wurden auf Multikollinearität geprüft, welche nicht bestätigt werden konnte.

Die Odds Ratio einer unabhängigen Variablen gibt die Veränderung der relativen Wahrscheinlichkeit von $y = 1$ an. Um die Ergebnisse im Fließtext verständlicher zu

beschreiben, wird die Odds Ratio im Folgenden auch mit dem Wort Wahrscheinlichkeit beschrieben.

2.5 Ethik

Die durchgeführte Studie entspricht allen notwendigen ethischen Standards.

Neben der Zustimmung durch die Ethik-Kommission der Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Antragsnummer 255/17) wurden alle im Zuge dieser prospektiven Studie durchgeführten Untersuchungen auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (2008) und den dementsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

Eine informierte Einwilligung liegt für jeden eingeschlossenen Patienten schriftlich vor.

Studienregistrierung: DRKS, DRKS00015715. Registriert am 13. Dezember 2018 –
Retrospektiv registriert, https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId¼trial.HTML&TRIAL_ID¼DRKS00015715.

3. Ergebnisse

Es erklärten sich 1097 Patienten bereit, an der Beobachtungsstudie teilzunehmen. In Abb. 1 wird schematisch dargestellt, wie sich die zu analysierende Fallzahl durch festgelegte Ausschlusskriterien veränderte. So wurden 72 Probanden innerhalb des Studienzeitraumes aus unterschiedlichen Gründen nicht operiert und wurden somit ausgeschlossen. Vier weitere Probanden haben ihre Einverständniserklärung zurückgezogen und wurden somit als Studienabbrecher gewertet. Während des fünftägigen Beobachtungszeitraums sind zudem von den 1021 aufgenommenen Probanden 15 verstorben. Da in diesen Fällen die vollständige Erfassung des primären Endpunkts POD nicht möglich war, wurden diese Probanden nicht in die Analyse eingeschlossen. 30 weitere Probanden zeigten am Studienende weniger als drei vollständige Visiten, weshalb auch diese aus der Studie ausgeschlossen wurden.

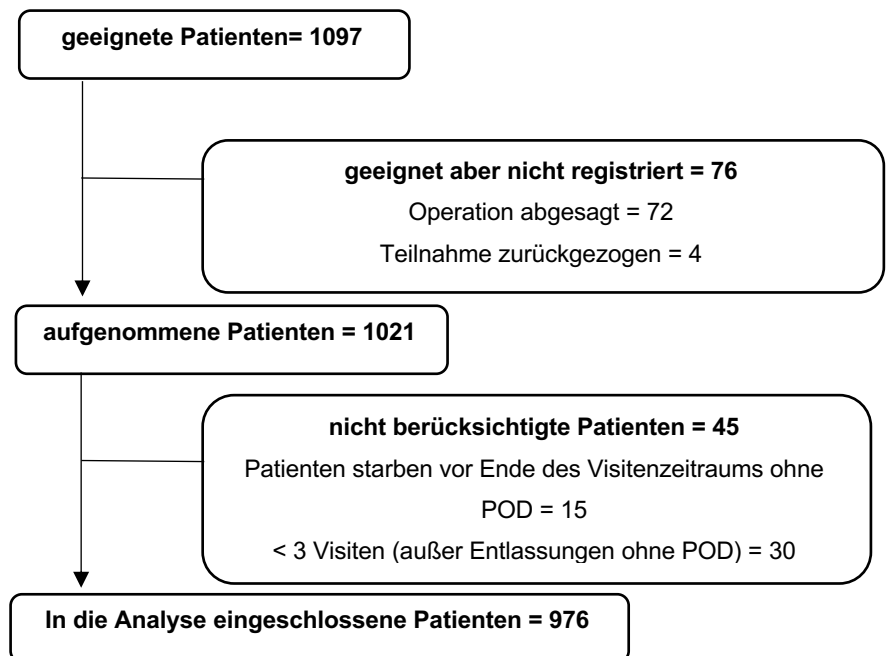


Abb. 1 Flussdiagramm der Probanden der PROPDESC-Kohorte

3.1 POD in Bezug auf Geschlecht, Alter und Verfassung der Probanden

Die Studie ergab bis zum Ende 976 verwertbare Datensätze, darunter die Datensätze von 601 (61,6 %) männlichen, 375 (38,4 %) weiblichen und keinen sonstigen Probanden. Männer sind somit in dieser Kohorte überrepräsentiert. 229 (23,5 %) Probanden entwickelten im Verlauf der Studie ein POD. Darunter befanden sich 165 männliche (27,5 % der männlichen Probanden) und 64 weibliche Probanden (17,1 % der weiblichen Probanden). Das Geschlecht der Probanden macht somit im Ergebnis der Studie bereits einen signifikanten Unterschied (p-Wert: $<0,001$) und das männliche Geschlecht konnte in der binären logistischen Regressionsanalyse daraufhin getestet werden, ob es sich um einen unabhängigen Risikofaktor für ein POD handelt (siehe 3.7. Ergebnisse binäre logistische Regression Seite 56)

Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 72,3 (sd: 7,3) Jahren. Dabei verteilte sich das Alter von 60 bis 94 Jahren. Diejenigen Probanden mit einem positiven POD-Test hatten mit 73,3 (sd: 7,2) Jahren ein leicht höheres Durchschnittsalter als diejenigen, die kein Delir entwickelten (Durchschnitt 72,0; sd: 7,3 Jahre) Tab. 1. Auch das Alter der Probanden war signifikant (p-Wert $<0,001$) und konnte mit in die binäre logistische Regression aufgenommen werden (siehe 3.7 Ergebnisse binäre logistische Regression, Seite 56).

Probanden, die ein POD entwickelten, hatten im Durchschnitt einen BMI von 27,5 gegen 27,8, die kein POD entwickelten. Im Ergebnis sind die Probanden mit POD somit etwas schlanker, hier zeigte sich aber keine Signifikanz (p-Wert: 0,8).

Betrachtet man die Probanden nach ihrem ASA-Score, so wird die mit 2,6 % (25 Probanden) kleinste Gruppe der PROPDESC-Kohorte mit ASA I, also gesund beschrieben, von denen wiederum 16,0 % (vier Probanden) ein POD entwickelten. Eine weitere Gruppe von 34,7 % (339 Probanden) hatte eine leichte systemische Erkrankung (ASA II). Von ihnen entwickelten 9,1 % (31 Probanden) ein POD. Obwohl diese Gruppe ein gutes Drittel der Gesamtkohorte ausmachte, repräsentiert sie nur 13,1 % der gesamten POD-positiven Fälle. Die meisten Probanden wurden in die Kategorie ASA III eingeteilt, litten also unter einer schweren systemischen Erkrankung. Insgesamt befinden

sich in dieser Gruppe 55,7 % der Probanden (544 Probanden), von denen 30,2 % (164 Probanden) ein POD entwickelten, was 71,6 % aller positiven POD-Fälle der Kohorte entspricht. In die Kategorie ASA IV wurden nur 7 % der Probanden (68 Probanden) eingestuft. Von Ihnen erlitten 30 Probanden ein POD. Dies macht zwar nur 13,1 % in Bezug auf alle positiven POD-Fälle aus, entspricht aber innerhalb dieser Gruppe einem Anteil von 44,1 %. Die Eingruppierung in die passende ASA-Klassifikation als Surrogat-Parameter für den Allgemeinzustand der Probanden hat daher einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines POD (p-Wert: $<0,001$) und fließt in die binäre logistische Regression ein (siehe 3.7 Ergebnisse binäre logistische Regression, Seite 56).

Bezogen auf den NYHA-Score wurden 413 Probanden der betrachteten Kohorte in die Klasse NYHA I eingeteilt. Sie litten entweder an keiner Herzinsuffizienz oder wiesen einen objektiven Nachweis der kardialen Dysfunktion auf, der aber keine körperliche Limitation zur Folge hat. Von ihnen entwickelten 13,0 % ein POD. In die Klasse NYHA II wurden 336 Probanden vor ihrer Operation eingestuft, dies entspricht der größten Gruppe der Kohorte und 84 von ihnen erlitten ein POD, dies entspricht 25,0 %. Die meisten POD-Fälle gab es in der NYHA-Klasse III. Insgesamt wurden 210 Probanden dieser Gruppe in die Studie aufgenommen, von denen 85 ein POD entwickelten, dies entspricht 40,5 %. In die letzte Gruppe (NYHA IV) wurden nur noch 17 Probanden eingruppiert, von denen acht ein POD entwickelten, was 47,1 % entspricht. Dieser Surrogat-Parameter war somit, wie es bereits die ASA-Klassifikation war, für die betrachtete Kohorte signifikant (p-Wert $<0,001$). Zugleich ist der NYHA, der sich lediglich auf Symptome der Herzinsuffizienz bezieht, jedoch für die Beschreibung des Allgemeinzustandes weniger aussagekräftig als die ASA-Klassifikation und floss deshalb nicht in die binäre logistische Regression ein.

Tab. 1 Charakteristika der Kohorte

	Ges.		non- POD		POD		p-Wert	fehlende Daten
	mean/ n	sd/%	mean/ n	sd/%	mean/ n	sd/%		
Alter (mean/sd)	72,28	7,3	72,0	7,3	73,3	7,2	0,01	0
Geschlecht (n/%)							<0,001	1
weiblich	375	38,4	311	41,6	64	28,0		
männlich	601	61,6	436	58,4	165	72,1		
BMI (mean/sd)	27,7	5,4	27,8	5,6	27,5	5,0	0,8	3
ASA-Klasse (n/%)							<0,001	0
I	25	2,6	21	2,8	4	1,7		
II	339	34,7	308	41,2	31	13,5		
III	544	55,7	380	50,9	164	71,6		
IV	68	7,0	38	5,1	30	13,1		
NYHA-Klasse (n/%)							<0,001	0
I	413	43,1	361	48,3	52	22,7		
II	336	35,0	252	33,7	84	36,7		
III	210	21,9	125	16,7	85	37,1		
IV	17	1,8	9	1,2	8	3,5		
Ges. – Gesamtkohorte; mean - arithmetischer Mittelwert; n – Anzahl; sd – Standardabweichung								

3.2 Zeitpunkt des POD

Das POD tritt an unterschiedlichen postoperativen Tagen auf. Im Folgenden wird dargestellt, an welchen Tagen das POD in der PROPDESC-Studie detektiert wurde.

Tab. 2 Aufschlüsselung von Visitentagen im Vergleich zu postoperativen Tagen und der jeweiligen POD-Häufigkeit

Visite 1				Visite 2				Visite 3				Visite 4				Visite 5			
p.OP Tag	non- POD	POD	Sum	p.OP Tag	non- POD	POD	Sum	p.OP Tag	non- POD	POD	Sum	p.OP Tag	non- POD	POD	Sum	p.OP Tag	non- POD	POD	Sum
1	797	78	875	2	780	85	865	3	772	60	832	4	738	51	789	5	697	51	748
2	26	17	43	3	27	15	42	4	34	12	46	5	39	5	44	6	39	3	43
3	8	7	15	4	11	3	14	5	14	3	17	6	13	3	16	7	14	2	16
4	2	3	5	5	2	3	5	6	4	2	6	7	4	1	5	8	3	2	5
5	2	4	6	6	4	2	6	7	1	3	4	8	1	1	2	9	0	1	1
6	1	0	1	7	1	0	1	8	1	0	1	9	2	0	2	10	1	1	2
7	0	1	1	8	0	2	2	9	0	2	2	10	1	2	3	11	1	2	3
9	0	1	1	9	0	1	1	10	0	1	1	13	0	1	1	12	1	0	1
17	0	1	1	10	0	1	1	13	0	1	1	14	0	1	1	13	0	1	1
18	0	1	1	18	0	1	1	19	1	0	1	15	0	1	1	14	1	0	1
Sum	836	113	949	19	0	1	1	Sum	827	84	911	20	1	0	1	15	0	1	1
				Sum	825	114	939					48	1	0	1	16	0	1	1
												Sum	800	66	866	21	1	0	1
																49	1	0	1
																Sum	759	65	824

Die Darstellung zeigt, dass in 91 % bis 92 % die Visitentage zugleich den postoperativen Tagen entsprechen. So fielen 875 von insgesamt 949 ersten Tagen mit Visite auf den ersten postoperativen Tag. Dieses Verhältnis setzt sich, wie Tab. 2 zeigt, an allen Visitentagen fort. Tage mit Visiten, die nicht mit dem postoperativen Tagen übereinstimmen, entstanden durch eine Nicht-Testbarkeit der Probanden. Wie oben beschrieben, konnte eine Visite beispielsweise bei sedierten Probanden RASS <-3 nicht durchgeführt werden. Zudem zeigt sich, dass bei einem Abweichen von Visiten- und postoperativen Tagen der Anteil der POD-Probanden steigt. Bezogen auf die erste Visite liegt die POD-Inzidenz bei einer Überschneidung mit dem ersten postoperativen Tag bei lediglich 8,9 %, wohingegen bei einer Verschiebung der ersten Testung auf den zweiten postoperativen Tag bereits eine Inzidenz von 39,5 % vorliegt.

3.2.1 Beginn des POD

Tab. 3 und Abb. 2 zeigen eine zeitliche Betrachtung des POD nach postoperativen Tagen (in Abb. 2 bis zum zehnten postoperativen Tag dargestellt) unabhängig von dem Zeitpunkt der durchgeführten Visite. Auffällig ist hierbei, dass die meisten positiven Tests am zweiten postoperativen Tag nachgewiesen wurden. In Zahlen handelt es sich hierbei um 102 POD positive Testergebnisse (orange) bei 806 negativen Tests (blau), was 11,2 % der positiven Tests am zweiten postoperativen Tag entspricht (grau). Des Weiteren zeigt sich, dass das Verhältnis der positiven Testergebnisse nach dem fünften postoperativen Tag stark ansteigt. So weist der siebte postoperative Tag einen Anteil von 25,9 % positiven POD-Fällen auf. Dieser Trend setzt sich weiter fort, wobei die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahlen (<11 ab dem achten postoperativen Tag) nur noch schwach ist. Dazu im Gegensatz steht der gelbe Graph in Abb. 2, der den Anteil der positiven Fälle an dem jeweiligen Tag im Verhältnis zu allen positiven Fällen zeigt. Im Vergleich zum jeweiligen Anteil an POD-Fällen in grau zeigt sich, dass der Anteil zwar relativ ansteigt, die Bedeutung in Bezug zur Gesamtzahl positiver Tests jedoch ab dem sechsten postoperativen Tag stark abnimmt.

Tab. 3 Aufschlüsselung von postoperativen Tagen in Bezug auf die POD-Entwicklung

Post-OP-Tage	non-POD	POD	POD in %	Ges. POD in %
1	797	78	8,9%	17,8%
2	806	102	11,2%	23,2%
3	807	82	9,2%	18,7%
4	785	69	8,1%	15,7%
5	754	66	8,1%	15,0%
6	61	10	14,1%	2,3%
7	20	7	25,9%	1,6%
8	5	5	50,0%	1,1%
9	2	5	71,4%	1,1%
10	2	5	71,4%	1,1%
11	1	2	66,7%	0,5%
12	1	0	0%	0,0%
13	0	3	100,0%	0,7%
15	0	2	100,0%	0,5%
16	0	1	100,0%	0,2%
17	0	1	100,0%	0,2%
19	1	1	50,0%	0,2%
20	1	0	0%	0%
>=21	4	0	0%	0%

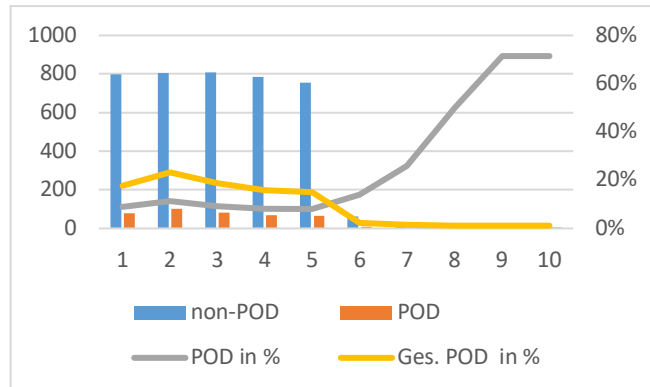


Abb. 2 Aufschlüsselung von postoperativen Tagen in Bezug auf die POD-Entwicklung (bis zum 10. postoperativen Tag)

Non-POD (blau) – Anzahl negativer Tests; POD (orange) – Anzahl positiver Tests; POD in % (grau) – prozentualer Anteil der POD positiven Testungen in Bezug auf den postoperativen Tag; Ges. POD in % (gelb) – prozentualer Anteil der POD-positiven Fälle in Bezug zu allen POD-positiven Fällen.

Betrachtet man hingegen, an welchem postoperativen Tag im Verlauf der Studie bei einem Probanden erstmals ein POD diagnostiziert wurde, zeigt sich ein etwas anderes Bild (Tab. 4 und Abb. 3). Der Anteil der POD-positiven Testungen am ersten postoperativen Tag ist nun mit 34,1 % der positiven Probanden am höchsten und fällt dann kontinuierlich ab. Noch deutlicher wird das Ergebnis, wenn man sich allein auf die durchgeführten Visiten bezieht. Am ersten Tag, an dem eine Visite möglich war, wurden

49,3 % der gesamten POD positiven Probanden erstmals auch positiv getestet (Tab. 4 und Abb. 4).

Tab. 4 Erste positive POD-Testung in Bezug zum Visitentag und postoperativen Tag

Post OP-Tag	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Summe POD	Ges. POD in%
1	78					78	34,1%
2	17	42				59	25,8%
3	7	5	24			36	15,7%
4	3		3	21		27	11,8%
5	4			1	14	19	8,3%
6		1			1	2	0,9%
7	1		1			2	0,9%
8					1	1	0,4%
9	1	1				2	0,9%
13				1		1	0,4%
17	1					1	0,4%
18	1					1	0,4%
Summe	113	49	28	23	16	229	100%
Ges. POD in %	49,3%	21,4%	12,2%	10,0%	7,0%	100%	

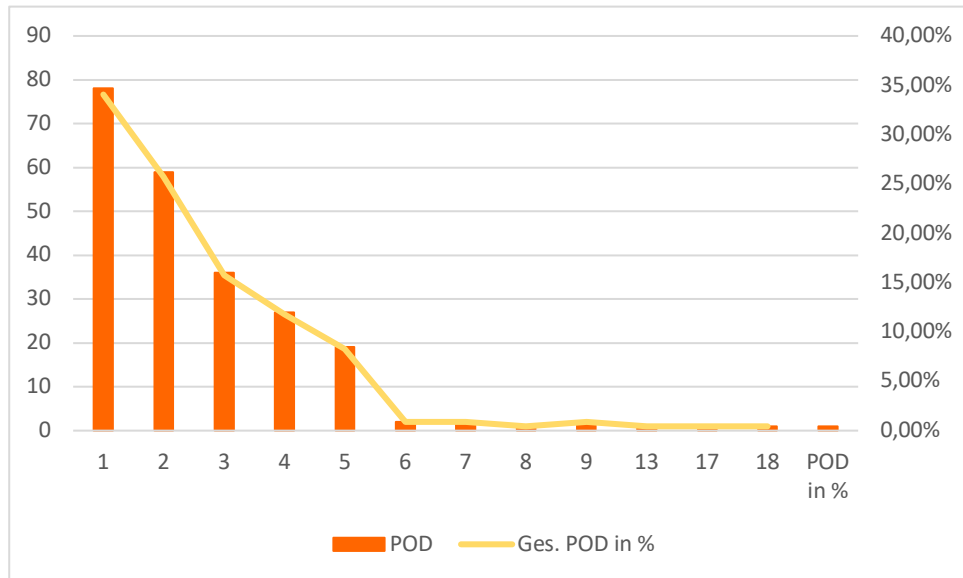


Abb. 3 Postoperative Tage (X-Achse) mit Anzahl der erstmals positiv getesteten Probanden (orange) und deren Anteil an allen POD-positiven Probanden (gelb)

In Abb. 3 zeigt sich, dass in der PROPDESC-Kohorte das POD vornehmlich am ersten Tag beginnt und es immer seltener zur Entwicklung eines POD kommt, je weiter die Operation zurück liegt. So sind es 59,8 % der POD-Probanden, bei denen sich das POD zum ersten Mal an den ersten beiden postoperativen Tagen zeigt.

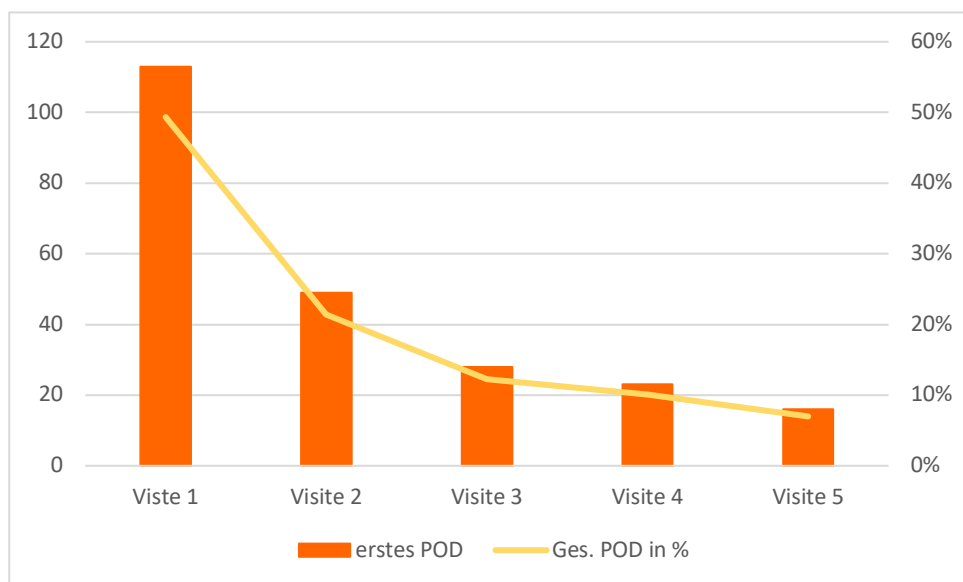


Abb. 4 Durchgeführte Visite (X-Achse) mit Anzahl der erstmals positiv getesteten Probanden (orange) und deren Anteil an allen POD-positiven Probanden (gelb)

In Abb. 4 werden die durchgeführten Visiten und die Zahl der dabei erfassten erstmals positiven POD-Testungen dargestellt. Hierbei ist das Bild noch deutlicher. Es zeigt sich, dass in der betrachteten Kohorte 49,3 % ihr POD am ersten möglichen Visitentag und 70,7 % an den ersten beiden möglichen Visitentagen entwickeln.

3.2.2 Dauer des POD

Tab. 5 und Abb. 5 verdeutlichen die Dauer des POD. Diese ergibt sich vorliegend aus der Summe der positiven POD-Testungen. Da nur einmal am Tag ein solches Screening durchgeführt wurde, repräsentiert jedes Screening einen Tag mit POD. Im Ergebnis dauert das POD in den meisten Fällen (47,6 %) einen Tag an, wobei der Mittelwert insgesamt 1,9 Tage mit einer Standardabweichung von 1,2 beträgt.

Tab. 5 Aufschlüsselung der POD-Dauer

POD-Dauer in Tagen	POD	Ges. POD in %
1	109	47,6%
2	65	28,4%
3	28	12,2%
4	15	6,6%
5	12	5,2%

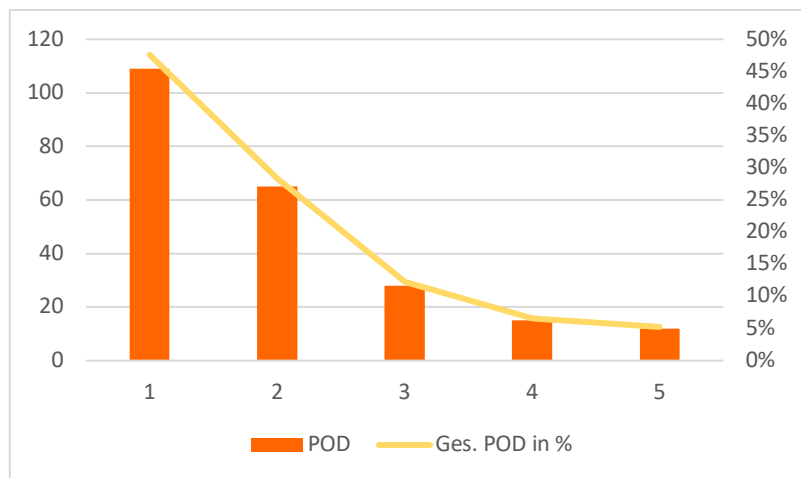


Abb. 5 Aufschlüsselung der POD-Dauer

POD (orange) – Anzahl der Probanden mit einer entsprechenden POD-Dauer;
 Ges. POD in % (gelb) –prozentualer Anteil der POD-positiven Fälle in Bezug zu allen POD-positiven Fällen

3.3 POD nach Operationsdauer

Die Operationen im Rahmen der Studie hatten eine Dauer von elf Minuten bis 12,7 Stunden und einen arithmetischen Mittelwert von 218,6 Minuten. Betrachtet man hierbei nur die Probanden, die im Verlauf der Studie ein POD entwickelt haben, so liegt deren Mittelwert bei einer Operationsdauer von 274,4 Minuten signifikant (p -Wert $<0,001$) über denjenigen, die kein POD entwickelten (Mittelwert 200,0 Minuten).

Wie Tab. 6 und Abb. 6 verdeutlichen, zeigen die Daten einen Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der prozentualen Häufigkeit, ein POD zu entwickeln. In den erhobenen Daten stieg die prozentuale Häufigkeit für die Entwicklung eines Delirs mit der Operationsdauer kontinuierlich an. So waren bei Operationen, die unter einer Stunde verliefen, nur 7,0 % der Probanden mit einem positiven POD-Test aufgefallen. Bei Operationen, die zwischen sechs bis sieben Stunden gedauert haben, waren es hingegen 44,0 %. Darüber hinaus zeigt sich ein deutliches absolutes Maximum der POD-Fälle bei einer Operationsdauer von vier bis fünf Stunden.

Tab. 6 Darstellung der Operationsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung

OP-Dauer in Stunden	non-POD	POD	POD in %	Ges. Delir in %
0-1h	52	4	7,1%	1,7%
1-2h	174	22	11,2%	9,6%
2-3h	162	24	12,9%	10,5%
3-4h	128	35	21,5%	15,3%
4-5h	84	53	38,6%	23,1%
5-6h	69	33	32,4%	14,4%
6-7h	39	31	44,3%	13,5%
>7h	39	27	40,9%	11,8%

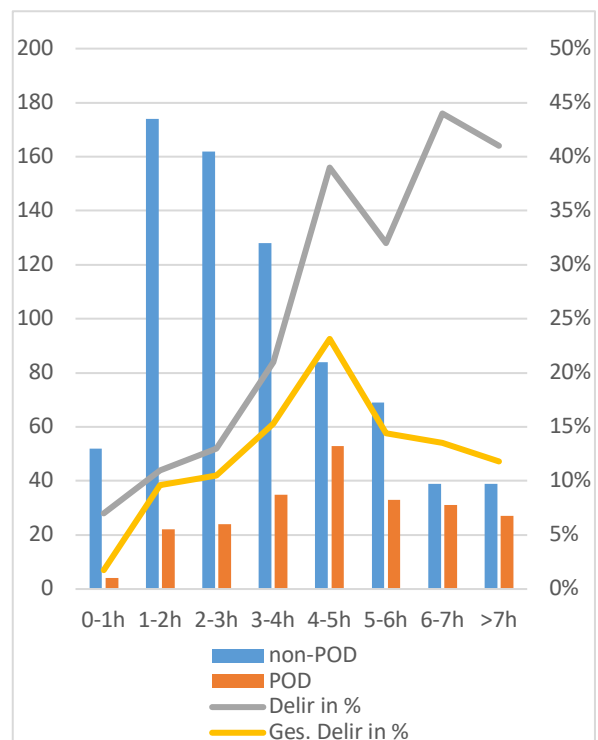


Abb. 6 Darstellung der Operationsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung

Non-POD (blau) – Anzahl negativen Tests; POD (orange) – Anzahl positiver Tests; POD in % (grau) – prozentualer Anteil der POD-positiven Testungen in Bezug auf die Operationsdauer; Ges. POD in % (gelb) – prozentualer Anteil der POD-positiven Fälle in Bezug zu allen POD-positiven Fällen

3.4 POD nach Beatmungsdauer

Die Probanden wurden weit überwiegend (bis auf neun Probanden) zumindest während der Operation intubiert. Die Intubationszeit reichte dabei von 0,5 bis 1445,3 Stunden, wobei der Mittelwert der Intubationszeit bei 13,3 (sd: 56,2) Stunden lag. Trotz der damit recht hohen Streuung zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen Probanden, die im weiteren Verlauf der Studie ein POD entwickelten, von solchen, die über den gesamten Studienverlauf POD-negativ blieben. Betrachtet man nur den Mittelwert der Intubationszeit von Probanden, die im Verlauf der Studie ein POD entwickelten, so lag

dieser mit 31,4 (sd: 111,7) Stunden signifikant (p -Wert $<0,001$) höher als derjenige von Probanden ohne ein POD (Mittelwert 7,8 Stunden, sd: 12,6).

Tab. 7 Aufschlüsselung der Beatmungsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung

Beatmungsdauer in Stunden	non-POD	POD	POD in %	Ges. POD in %
0-6h	496	61	11,0%	27,1%
6-12h	124	40	24,4%	17,8%
12-18h	54	43	44,3%	19,1%
18-24h	28	34	54,8%	15,1%
24-30h	17	14	45,2%	6,2%
30-36h	8	7	46,7%	3,1%
36-42h	1	4	80,0%	1,8%
42-48h	1	4	80,0%	1,8%
52-1500h	7	18	72,0%	8,0%

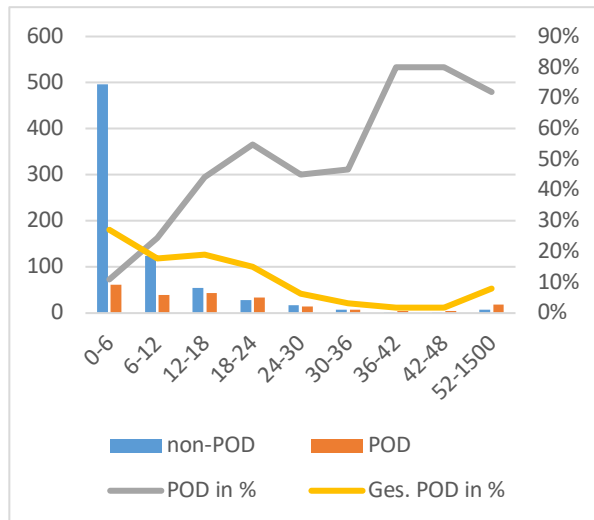


Abb. 7 Aufschlüsselung der Beatmungsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung

Non-POD (blau) – Anzahl negativer Tests; POD (orange) – Anzahl positiver Tests; POD in % (grau) – prozentualer Anteil der POD-positiven Testungen in Bezug auf die Beatmungsdauer; Ges. POD in % (gelb) – prozentualer Anteil der POD-positiven Fälle in Bezug zu allen POD-positiven Fällen

Diesen Zusammenhang zwischen Beatmungsdauer und POD verdeutlicht Abb. 7. Die Graphik zeigt die Beatmungsdauer der Probanden und den Anteil derer, die im Verlauf ein POD aufwiesen. Dabei dürften sich die Beatmungszeiten auch mit der Operationsdauer überschneiden (wie zuvor erwähnt), da die Probanden der Regel zumindest während der OP beatmet wurden (elf Datensätze fehlen).

Graphisch wird hier deutlich, dass mit steigender Beatmungsdauer auch die prozentuale Häufigkeit für die Entwicklung eines POD anstieg. Lag diese bei einer Beatmung von unter sechs Stunden noch bei 11,0 %, so stieg sie bei 18-24 Stunden auf 54,8 % an.

3.5 POD nach ICU Dauer

Von den 976 Probanden mussten insgesamt 467 nach der Operation auf der Intensivstation aufgenommen werden. Unter diesen Probanden lag der Aufenthalt bei durchschnittlich 4,4 (sd: 13,2) Tagen. Die Unterschiede zwischen den Probanden waren hierbei jedoch enorm. So betrug der kürzeste Aufenthalt auf der Intensivstation gerade einmal 37 Minuten und der längste lag mit 203 Tagen deutlich darüber.

Auch diesbezüglich trat ein klarer Unterschied zwischen den Probanden, die ein POD entwickelten, und denen, die keines entwickelten, hervor. Probanden ohne POD verbrachten im Mittel nur 2,4 (sd: 3,7) Tage auf der ICU. Demgegenüber waren es bei Probanden mit POD 7,7 (sd: 20,4) Tage. Hier zeigt sich damit ein signifikanter Unterschied (p-Wert: <0,001). Einen besonders langen Aufenthalt auf der ICU hatten mit 11,7 (sd: 25,3) Tagen dabei solche Probanden, die länger als 24 Stunden beatmet wurden. Von ihnen entwickelten zudem 58,8 % ein POD.

Die Tab. 8 und Abb. 8 stellen die Aufenthaltsdauer auf ICU und die prozentuale Häufigkeit, ein POD zu entwickeln, in einem Zusammenhang dar. Hierbei zeigte sich, dass mit einem längeren Aufenthalt auf der ICU der Anteil der POD-positiven Probanden stieg. So lag der Anteil von POD bei Probanden, die nur einen Tag auf der Intensivstation verbrachten, bei 26,7 % und bei denjenigen, die acht Tage oder länger auf der Intensivstation verbracht haben, bei 74,4 %. Der Anteil der positiven POD-Fälle pro Tag war an den ersten drei Tagen am höchsten, fiel jedoch ab dem dritten Tag ab und verweilte dann auf gleichbleibendem Niveau. Dies ist damit zu begründen, dass die sinkende Zahl der Probanden mit einem entsprechend langen Aufenthalt auf der ICU von dem steigenden Anteil an positiven POD-Fällen weitgehend ausgeglichen wurde.

Tab. 8 Aufschlüsselung der ICU Aufenthaltsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung

ICU-Dauer in Tagen	non-POD	POD	POD in %	Ges. POD in %
1	137	50	26,7 %	17,9 %
2	62	28	31,1 %	10,0 %
3	37	16	30,2 %	5,7 %
4	15	18	54,6 %	6,5 %
5	10	14	58,3 %	5,0 %
6	11	13	54,2 %	4,7 %
7	6	11	64,7 %	3,9 %
≥8	10	29	74,4 %	10,4 %

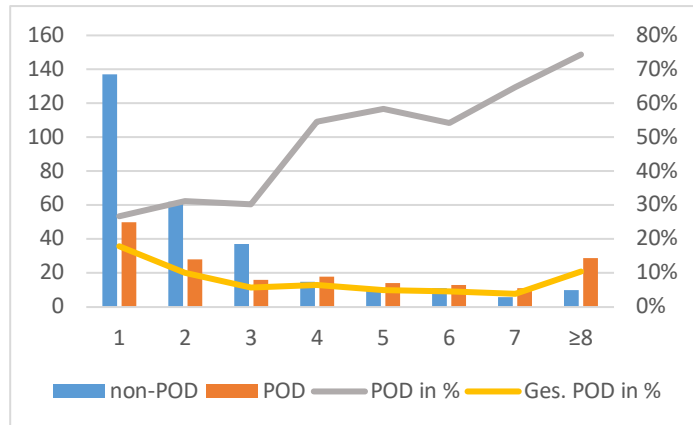


Abb. 8 Aufschlüsselung der ICU Aufenthaltsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung

Non-POD (blau) – Anzahl negativer Tests; POD (orange) – Anzahl positiver Tests; POD in % (grau) – prozentualer Anteil der POD-positiven Testungen in Bezug auf die ICU Aufenthaltsdauer; Ges. POD in % (gelb) – prozentualer Anteil der POD-positiven Fälle in Bezug zu allen POD-positiven Fällen

3.6 POD bei Herzchirurgischen Probanden

Die größte betrachtete Subgruppe der Kohorte waren mit 34,5 % (337 Probanden) die Probanden der Orthopädie. Es fällt allerdings auf, dass diese Gruppe mit einer Inzidenz von 12,8 % seltener von einem POD betroffen war als die Gesamtkohorte mit 23,5 % (siehe Tab. 10). Nimmt man die herzchirurgischen Probanden aus der Betrachtung heraus, lag die Inzidenz in der übrigen Kohorte mit 13,0 % auch unter dem Wert der orthopädischen Probanden (siehe Tab. 11).

Die Gruppe der herzchirurgischen Probanden machte mit 274 Probanden nicht nur ebenfalls einen großen Teil der betrachteten Kohorte aus (28,1 %), sondern hatte zudem im Vergleich zu den anderen operativen Fächern eine viel höhere POD-Inzidenz (50,4 %). Eine weitere Besonderheit dieser Subgruppe war die Geschlechterverteilung, die mit 71,8 % männlichen und 28,2 % weiblichen Probanden sehr männlich dominiert war. Dabei

waren die männlichen Probanden mit einer Inzidenz von 53,6 % auch bezogen auf diese Subgruppe deutlich anfälliger für ein POD als die weiblichen Probanden mit einer Inzidenz von 42,3 %.

Tab. 9 Darstellung der Geschlechter-Verteilung nach Operationsfach

	Gesamt (n)	%	POD (n)	POD-Inzidenz
weiblich (Gesamt)	375	38,4 %	64	17,6 %
männlich (Gesamt)	601	61,6 %	165	27,5 %
weiblich (Herzchirurgie)	77	28,2 %	33	42,3 %
männlich (Herzchirurgie)	196	71,8 %	105	53,6 %
weiblich (andere OP-Fächer)	297	42,3 %	31	10,4 %
männlich (andere OP- Fächer)	405	57,7 %	60	14,8 %

Tab. 10 Darstellung des Anteils der POD positiven Probanden in Bezug auf das OP-Fach

	Ges.	%	non- POD	%	POD	%	p-Wert	Fehlende Daten
OP-Fach							<0,001	0
Orthopädie	337	34,5	294	39,4	43	18,8		
Herzchirurgie	274	28,1	136	18,2	138	60,3		
Sonstiges	193	19,8	174	23,3	19	8,3		
Viszeralchirurgie	123	12,6	107	14,3	16	7,0		
Gefäßchirurgie	28	2,9	19	2,5	9	3,9		
Thoraxchirurgie	21	2,2	17	2,3	4	1,7		

Die herzchirurgischen Probanden wurden darüber hinaus im Durchschnitt 289,2 (sd: 90,7) Minuten operiert. Dabei lag der Durchschnitt der POD-Gruppe bei 304,5 (sd: 87,5) Minuten und 273,5 (sd: 91,4) Minuten bei der non-POD-Gruppe.

Darüber hinaus wurde die herzchirurgische Gruppe im Durchschnitt mit 27,0 (sd: 50,5) Stunden länger beatmet und für durchschnittlich 5,1 (sd: 11,5) Tage auf der ICU behandelt. Demgegenüber betrug die durchschnittliche Beatmungszeit bei den anderen Fachabteilungen nur 8,0 (sd: 57,4) Stunden und die Probanden hielten sich im Schnitt nur 3,6 (sd: 15,1) Tage auf einer ICU auf.

Das POD dauerte bei dieser Gruppe mindestens einen und maximal fünf Tage an, was aber auch aufgrund des Studienprotokolls nicht anders zu erwarten war. Durchschnittlich lag die Dauer des POD hier bei 1,8 (sd: 1,0) Tagen.

Tab. 11 Aufschlüsselung der herzchirurgischen Probanden gegenüber den anderen operativen Fächern in Bezug auf die POD-Entwicklung

	non-POD	POD	POD in %
Herzchirurgie	136	138	50,4 %
Andere	611	91	13,0 %
Summe	747	229	23,5 %

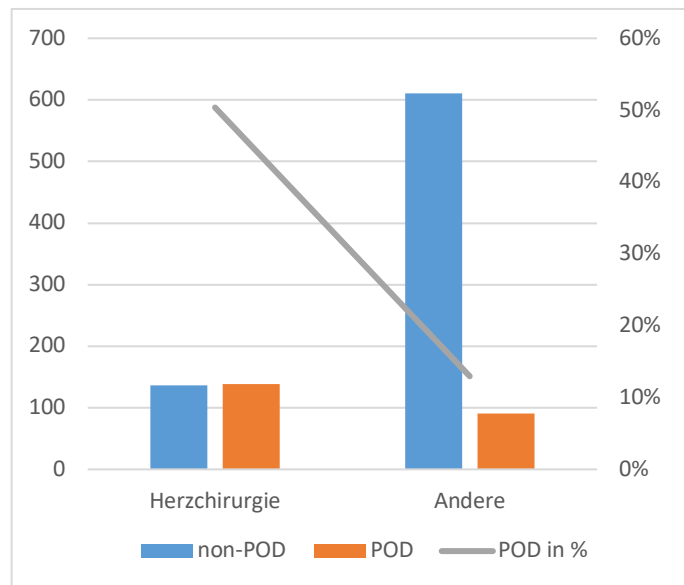


Abb. 9 Vergleich des Anteils der POD-positiven (orange) und POD-negativen (blau) herzchirurgischen Probanden gegenüber der anderen Operativen Fächer (X-Achse)

Beim postoperativen zeitlichen Verlauf der herzchirurgischen Probanden (Tab. 12 und Abb. 10) zeigte sich ein Anstieg der Probanden mit einem POD am zweiten postoperativen Tag. Dieses bereits bei der Betrachtung aller Probanden aufgetretene Ergebnis war bei den herzchirurgisch behandelten Probanden deutlich stärker ausgeprägt. Während bei allen Probanden am zweiten Tag ein Anteil von 11,2 % der getesteten Probanden ein POD aufwies (Tab. 3 und Abb. 2), waren dies bei den herzchirurgischen Probanden mit 24,2 % mehr als doppelt so viele. Auch hier waren darüber hinaus die Zahlen ab dem siebten postoperativen Tag aufgrund der geringen Zahl nicht mehr aussagekräftig (<22).

Tab. 12 Aufschlüsselung der postoperativen Tage in Bezug auf die POD-Entwicklung der herzchirurgischen Probanden

post OP Tag	non-POD	POD	POD in %	Ges. POD in %
1	170	40	19,1 %	14,4 %
2	188	60	24,2 %	21,7 %
3	205	45	18,0 %	16,3 %
4	211	47	18,2 %	17,0 %
5	205	51	19,9 %	18,4 %
6	52	9	14,8 %	3,3 %
7	17	5	22,7 %	1,8 %
8	5	4	44,4 %	1,4 %
9	3	4	57,1 %	1,4 %
10	2	4	66,7 %	1,4 %
11	2	1	33,3 %	0,4 %
12	1	0	0 %	0 %
13	0	1	100 %	0,4 %
14	2	0	0 %	0 %
15	0	1	100 %	0,4 %
16	0	1	100 %	0,4 %
18	0	1	100 %	0,4 %
19	0	1	100 %	0,4 %
20	0	1	100 %	0,4 %
22	1	0	0 %	0 %
27	1	0	0 %	0 %
48	1	0	0 %	0 %
49	1	0	0 %	0 %
NA	24	1	4,0 %	0,4 %
Sum	1091	277		100 %

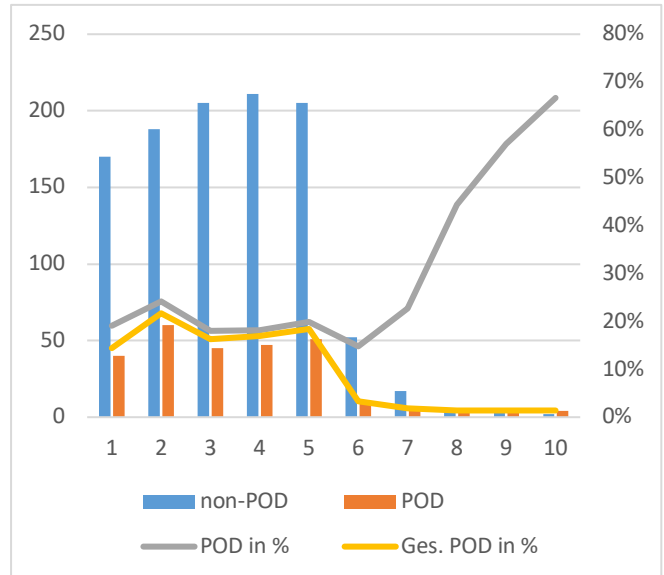


Abb. 10 Aufschlüsselung der postoperativen Tage in Bezug auf die POD-Entwicklung der herzchirurgischen Probanden (bis zum 10. postoperativen Tag)

Non-POD (blau) – Anzahl negativer Tests; POD (orange) – Anzahl positiver Tests; POD in % (grau) – prozentualer Anteil der POD-positiven Testungen in Bezug auf die postoperativen Tage; Ges. POD in % (gelb) – prozentualer Anteil der POD-positiven Fälle in Bezug zu allen POD-positiven Fällen

Zudem zeigte sich auch bei den herzchirurgischen Probanden, dass trotz eines Höchststandes am zweiten postoperativen Tag (Tab. 12 und Abb. 10) der größte Teil der

Probanden das POD am ersten postoperativen Tag entwickelte (29,0 %) und bereits bei der ersten Testung POD-positiv getestet wurde (Tab. 13 und Abb. 11). Auch hier lässt sich dies dadurch erklären, dass über die Hälfte der herzchirurgischen Probanden (57,7 %) mehr als einen POD-positiven Test aufwiesen (Tab. 13 und Abb. 11). Insgesamt entwickelte sich das POD in 82,6 % der Fälle innerhalb der ersten vier Tage nach der Operation.

Tab. 13 Aufschlüsselung der postoperativen Tage in Bezug auf den Beginn des POD ausschließlich bei den herzchirurgischen Probanden

post OP Tag	1. POD	1. POD in %
1	40	29,0 %
2	34	24,6 %
3	21	15,2 %
4	19	13,8 %
5	16	11,6 %
6	2	1,5 %
7	1	0,7 %
8	1	0,7 %
9	2	1,5 %
13	1	0,7 %
18	1	0,7 %
NA	0	0 %
SUMME	138	100 %

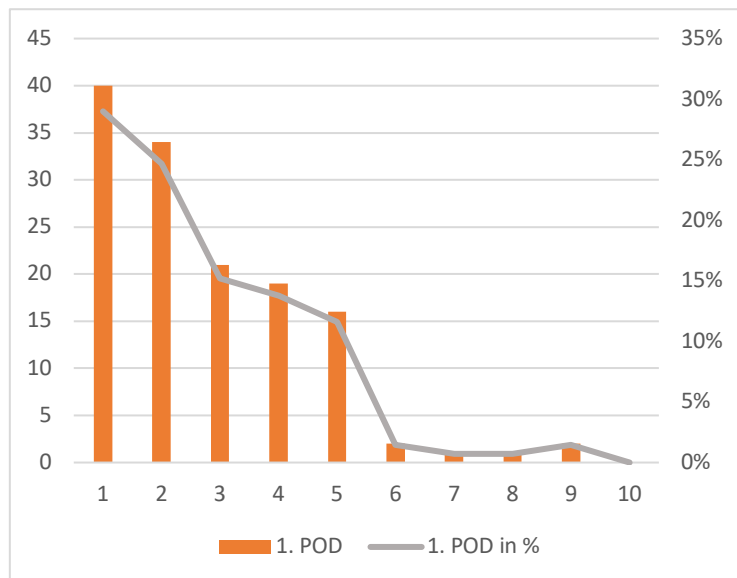


Abb. 11 Post OP Tage (X-Achse) mit Anzahl (orange) und dem Anteil (grau) herzchirurgischer Probanden, die erstmals ein POD aufweisen (bis 10. postoperativer Tag)

Abb. 12 zeigt äquivalent zur Gesamtkohorte, dass die meisten POD an den ersten beiden Visitentagen gemessen wurden, und diese Zahlen auch jeweils höher waren als an den ersten beiden postoperativen Tagen, woraus man schließen könnte, dass eine solche Betrachtung mehr Aussagekraft hat.

Tab. 14 Aufschlüsselung der Visitentage in Bezug auf die POD-Entwicklung

	non-POD	POD	POD in %
Visite 1	202	72	35,6 %
Visite 2	205	70	34,2 %
Visite 3	225	46	20,4 %
Visite 4	232	42	18,1 %
Visite 5	227	47	20,7 %

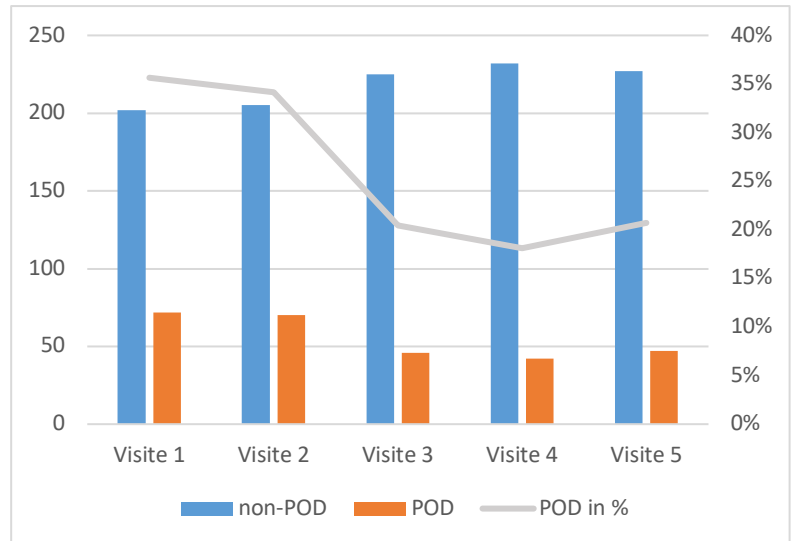


Abb. 12 durchgeführte Visiten (X-Achse) mit der Anzahl der POD-negativen (blau) und der Anzahl (orange) und dem Anteil (grau) der POD-positiven Probanden

3.7 Ergebnisse binäre logistische Regression

Um den Einfluss definierter Risikofaktoren (Operationsdauer, Beatmungsdauer und ICU-Dauer) auf die POD-Entwicklung detaillierter zu untersuchen, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt, wobei die Variablen des Alters, der ASA-Klassifikation und des Geschlechts als kohortenbeschreibende Variablen eingesetzt wurden (siehe Tab. 15).

Die Ergebnisse der binär logistischen Regression zeigen, dass alle Variablen, die in die Analyse mit aufgenommen wurden, die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöhen, ein POD zu entwickeln.

Wie der Tab. 15 zu entnehmen, ist bei einer Verlängerung der Operationsdauer um eine Stunde die Wahrscheinlichkeit um eine OR von 1,2 erhöht, ein POD zu entwickeln (95: CI: 1,1 – 1,3; p-Wert: <0.001).

Daneben zeigte sich ein Einfluss bei jedem weiteren Tag mit Beatmung. Hierdurch erhöht sich die POD-Wahrscheinlichkeit um eine OR von 1,6 (95: CI 1,1-2,2; p-Wert: 0,008). Einen überraschend kleinen Einfluss hatte ein um einen Tag längerer Aufenthalt auf der Intensivstation. Dies erhöhte die POD-Wahrscheinlichkeit nur um eine OR von 1,1 (95: CI 1,1 – 1,2; p-Wert <0,001). Die Ergebnisse der logistischen Regression zeigten am Beispiel der PROPDESC-Kohorte, dass eine Zunahme des ASA-Levels die höchste Wahrscheinlichkeit zur POD-Entwicklung mit einer OR von 1,9 (95: CI. 1,4 – 2,5; p-Wert <0,001) darstellte. Mit einem gesteigerten Alter um zehn Jahre stieg die Wahrscheinlichkeit der POD-Entwicklung um eine OR von 1,7 (95: CI: 1,3 – 2,1; p-Wert: <0,001). Zuletzt zeigte sich noch das Geschlecht als Risikofaktor, die Wahrscheinlichkeit, dass man als Mann ein POD entwickelt, war mit einer OR von 1,7 gegenüber einer Frau signifikant erhöht (95: CI: 1,2 – 2,4; p-Wert 0,006).

Tab. 15 Multiple logistische Regression Analyse (POD vs. non-POD Gruppemultiple)

	OR	95 %CI		p-Wert
Operationsdauer (in Stunden)	1,2	1,1	1,3	<0,001
Beatmungsdauer (in Tagen)	1,6	1,1	2,2	0,008
ICU Dauer (in Tagen)	1,1	1,1	1,2	<0,001
Alter (10 Jahre)	1,7	1,3	2,1	<0,001
ASA-Klassifikation	1,9	1,4	2,5	<0,001
Geschlecht (männlich)	1,7	1,2	2,4	0,006
OR – Odds Ratio; CI – Konfidenz Intervall; 22 Angaben fehlen				

4. Diskussion

4.1 Studienauswertung

Die vorliegende Studie konnte anhand einer großen Probandengruppe die prädisponierenden Risikofaktoren Alter, Geschlecht und ASA-Klassifikation identifizieren. Hinzu kommen die ebenfalls in der vorliegenden Studie identifizierten präzipitierenden Risikofaktoren Operationsdauer, Beatmungsdauer und Länge des Aufenthaltes auf der ICU.

4.1.1 Alter in Bezug auf das POD

Ein hohes Alter ist bereits als Risikofaktor für das POD bekannt (Inouye et al., 2014; Ravi et al., 2019; Scholz et al., 2016). So konnten Ravi et al. (2019) mit dem Wilcoxon Vorzeichenrangtest für kontinuierliche Variablen das Alter als Risikofaktor identifizieren. Auch in der PROPDESC-Kohorte wurde dies bestätigt. Bei einem um zehn Jahre gestiegenen Alter zeigte sich in der logistischen Regression eine OR von 1,7 (95: CI: 1,3 – 2,1; p-Wert: <0.001). Dabei umfasste die Kohorte mit einem Durchschnittsalter von 72,3 Jahren und einer Spannweite von 60 bis 94 Jahren die bereits identifizierte Risikogruppe für das Alter. Betrachtet man die Meta-Analyse von Janssen et al. (2019), zeigt sich, dass die meisten POD-Studien ein Mindestalter zwischen 60 und 70 Jahren haben. Damit ist die PROPDESC-Studie in dieser Hinsicht gut mit den meisten Studien vergleichbar, was die Vergleichbarkeit im Ganzen verbessert.

4.1.2 ASA-Klassifikation in Bezug auf das POD

Zuletzt floss in die binäre logistische Regression die ASA-Klassifikation ein. Scholz et al. (2016) konnten bereits in ihrer Meta-Analyse zeigen, dass eine ASA-Klassifikation ≥ 3 mit einer OR von 2,7 (95: CI 1,6 – 4,5): p-Wert <0,05) einen signifikanten Risikofaktor darstellt. Bei der PROPDESC-Kohorte stellte sich – die gesamte ASA-Klassifikation eingeschlossen – die Wahrscheinlichkeit mit einer OR von 1,9 (95: CI. 1,4 – 2,5; p-Wert <0,001) dar und hat damit unter den betrachteten Faktoren den größten Einfluss auf die Entwicklung eines POD. Auch wenn die Herangehensweise nicht einheitlich ist, zeigt sich

somit in beiden Studien, dass die ASA-Klassifikation als relevanter Risikofaktor für die Entwicklung eines POD zu bewerten ist. In der Konsequenz sollte im klinischen Alltag gerade bei stark vorerkrankten Patienten eine besondere Rücksicht auf das Risiko einer möglichen Entwicklung eines POD genommen werden.

4.1.3 BMI in Bezug auf das POD

Ein weiterer Parameter, der sich in der Meta-Analyse von Scholz et al. (2016) als signifikanter Risikofaktor zeigt, ist der BMI mit einer Mittelwertdifferenz von -1,4 (-2,4;-0,5). Dieses Ergebnis konnte durch die PROPDESC Kohorte nicht bestätigt werden. Der BMI hatte sich vorliegend nicht als signifikant dargestellt (p-Wert: 0,8). Ein möglicher Grund könnte sein, dass in der Meta-Analyse von Scholz et al. nur solche Probanden betrachtet wurden, die sich einer gastrointestinalen Operation unterzogen hatten. In diesem Bereich ist der BMI möglicherweise relevanter als in anderen Fächern. Mit 123 (12,6 %) Probanden waren Probanden der Viszeralchirurgie in der PROPDESC-Kohorte selten vertreten. Darüber hinaus wurden in dieser Meta-Analyse insgesamt elf Studien untersucht, wovon aber nur vier Studien den BMI einbezogen. Vergleicht man etwa die in die Meta-Analyse aufgenommene Studie von Olin et al. (2005) mit den Probanden aus der PROPDESC-Kohorte, fällt auf, dass der BMI in der PROPDESC-Kohorte generell höher war, wodurch sich ein niedriger BMI eventuell nicht als Risikofaktor herauskristallisieren konnte. Möglicherweise erschien der BMI in den anderen Studien (beispielweise Aitken et al., 2017; Ansaloni et al., 2010; Inouye et al., 2014; Kalabalik et al., 2014) auch als unauffällig und wurde deshalb nicht mit aufgeführt.

4.1.4 Männliches Geschlecht in Bezug auf das POD

Die Inzidenz bei männlichen Probanden war mit 27,5 % signifikant höher als es bei weiblichen Probanden mit 17,1 % der Fall war. Dies wird auch durch die Meta-Analyse von Bilotta et al. (2013) und in dem Review von Inouye et al. (2014) bestätigt. Dieses Ergebnis wurde aber dadurch beeinflusst, dass 71,9 % der herzchirurgischen Probanden männlich waren und damit dieses Geschlecht in diesem stark von POD betroffenen Fachgebiet überrepräsentiert war. Insbesondere in der Gruppe der über 60-jährigen ist bezogen auf die Gesamtbevölkerung eigentlich mit einem höheren Frauenanteil zu

rechnen. So steigt in der deutschen Bevölkerung der Anteil der Frauen mit dem Alter deutlich an und liegt bei der Gruppe der 60 bis 69 Jährigen bei 51,6 % und bei der Gruppe der 70 bis 79 Jährigen bereits bei 54,4 % („Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online“, 2022). Das gleiche Phänomen sieht man auch in der Arbeit von Simeone et al. (2018), in der der Anteil der männlichen Probanden, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen haben, bei 83,4 % lag. Der erhöhte Anteil männlicher Probanden liegt darin begründet, dass Männer ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen haben (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2022). Ohne die herzchirurgischen Probanden lag die Inzidenz des POD bei Männern bei lediglich 14,8 %. Bei Frauen lag die Inzidenz ohne die herzchirurgischen Probanden bei 10,4 %. Die Zahlen weisen zwar noch immer einen Unterschied auf, doch ist dieser nicht mehr so eklatant. Der generell höhere Anteil von Probanden männlichen Geschlechts bei herzchirurgischen Behandlungen, die für sich ebenfalls einen Risikofaktor darstellen, kann den hohen Anteil männlicher Probanden mit POD daher alleine nicht erklären. Entsprechend konnte im Rahmen der Regressionsanalyse in der vorliegenden Studie das männliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden.

4.1.5 POD-Inzidenz

Die POD-Inzidenz der gesamten Studienkohorte lag bei 23,5 % und damit im durchaus sehr weit gefächerten Bereich der in der Literatur dargestellten Werte von drei bis 71 % (Brown, 2014; Inouye et al., 2014; Janssen et al., 2019; Simeone et al., 2018). Dabei trieben in der betrachteten Kohorte vor allem die herzchirurgischen Probanden mit ihrem hohen Anteil an der Gesamtkohorte (28,1 %) die POD-Inzidenz in die Höhe, in der Arbeit von Simeone et al. (2019) kommt die herzchirurgische Kohorte mit einer Inzidenz von 40,4 % auf einen ähnlich hohen Wert wie die die PROPDESC-Kohorte mit 50,1 %. Hinzu kommen 49 Probanden, die lange intubiert wurden und bei einer Beatmungsdauer von über 36 Stunden eine POD-Inzidenz von 74,3 % aufwiesen, sowie 136 Probanden, die einen ICU-Aufenthalt von über drei Tagen hatten und damit ebenfalls eine Inzidenz von 62,0 % hatten. Trotz der mit 138 begrenzten Zahl an Probanden in dieser Gruppe der PROPDESC-Studie ist ihr Einfluss auf das Gesamtergebnis aufgrund der hohen Inzidenz deutlich zu erkennen. Ohne sie lag die Inzidenz lediglich bei 16,5 %.

Dabei könnte die Wahl des Studienaufbaus die Inzidenz wohlmöglich verringert haben. Es wurden nämlich bewusst nur elektive Probanden in die Studie aufgenommen. Notfallaufnahmen gelten jedoch bereits als eigener Risikofaktor (Visser et al., 2021) und sind ohne ein entsprechendes Aufnahmekriterium zumindest zu einem gewissen Anteil zu erwarten.

4.1.6 Erstes Auftreten des POD

In der betrachteten Kohorte begann das POD mit 34,1 % in den meisten Fällen am ersten postoperativen Tag. Am zweiten postoperativen Tag waren es im Vergleich nur noch 25,8 %. Wenn man diese Werte mit den Ergebnissen von Ansaloni et al. (2010) vergleicht, fällt auf, dass dort hingegen das POD in den meisten Fällen (40 %) am zweiten Tag begann. Am ersten postoperativen Tag waren es in dieser Studie lediglich 5 % der Probanden, die zu diesem Zeitpunkt ein POD entwickelten (Ansaloni et al., 2010). Für diese unterschiedlichen Ergebnisse kommen mehrere Erklärungen in Betracht. So wurde in der Studie aus 2010 nicht auf das Problem eingegangen, wie mit Probanden umgegangen wurde, die aufgrund von Sedierung beziehungsweise einer RASS <-3 nicht mit dem CAM-ICU getestet werden konnten. Daher ist es nicht ausgeschlossen, dass nicht ansprechbare Probanden, anders als in der vorliegenden Studie, mit in die Inzidenz eingerechnet wurden. Hinzu kommt, dass am vierten und fünften postoperativen Tag nur dann Untersuchungen stattgefunden haben, wenn es Auffälligkeiten gab. Wie bereits beschrieben kommt es in den meisten Fällen allerdings zu einem hypoaktiven Delir (Robinson et al., 2011), was mit der Gefahr einer Unterdiagnostizierung einhergeht. Die Zahl der Testungen an Tag vier und fünf sind damit möglicherweise unterrepräsentiert und es liegt im Ergebnis eine zu starke Gewichtung auf die Tage eins bis drei vor. Die PROPDESC-Studie konnte zeigen, dass 70,7 % des POD an den ersten drei Tagen beginnt und zu 76,0 % nicht länger als zwei Tage andauert. In der Konsequenz ist vor allem dieser Zeitraum von drei bis vier Tagen für die Testung von besonderer Bedeutung und es sollte in diesem Zeitraum eine (intensivierte) Testung und Beobachtung des Patienten erfolgen.

4.1.7 Dauer des POD

Im Durchschnitt dauerte das POD in der betrachteten Kohorte 1,9 Tage (sd: 1,2). Dieser Wert liegt zwar noch im Bereich der in der Literatur angegebenen Zahlen, befindet sich aber im unteren Rahmen. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass beispielsweise bei der Studie von Ely et al. (2001b) (3,4 Tage) täglich bis zur Entlassung getestet wurde und es dadurch keine Beschränkung auf fünf Visitentage gab. Ein Extremfall in diesem Sinne ist auch die Studie von Kalisvaart et al. (2005). Hier wurde mit einer prophylaktischen Gabe von Haloperidol versucht, einen Einfluss auf die Inzidenz und den Verlauf des POD zu nehmen. In der Kontrollgruppe, die ein Placebo erhielt, wurde eine POD-Dauer von 11,8 Tagen (bei 5,4 Tagen in der Haloperidol-Gruppe) beschrieben. Die Studie sah eine Testung an den ersten sechs postoperativen Tagen vor und im Fall eines positiven Ergebnisses wurde darüber hinaus sogar bis zur Entlassung getestet (Kalisvaart et al., 2005). Dennoch fällt dieses Ergebnis auch im Vergleich zu anderen Studien auf. Diese Auffälligkeit kann darauf beruhen, dass in dieser Studie nur Probanden untersucht wurden, die mindestens ein mittleres POD-Risiko hatten. Vollständig kann dieser hohe Wert mit der Auswahl der Probanden jedoch nicht begründet werden.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie vorgenommene Begrenzung auf lediglich fünf Testtage könnte somit einen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der POD-Dauer mit anderen Studien zur Folge haben, da somit keine sichere Aussage über eine mögliche Delir-Dauer über diesen Zeitraum hinaus möglich ist. Das Ausmaß lässt sich dabei anhand der Probanden abschätzen, die noch am fünften Visitentag positiv getestet wurden. Betroffen sind demnach 8,6 % der Probanden (65 Probanden), die am fünften Visitentag positiv getestet wurden. Von diesen am letzten Visitentag positiven Probanden hatten 16 an diesem Tag ihre erste positive Diagnose, was 7,0 % aller ersten positiven Testergebnisse entspricht.

4.1.8 POD nach Operationsdauer

In Kapitel 3.3 wurden die Operationsdauer und die Auswirkungen auf das POD beleuchtet. Diese lag insgesamt bei 218,4 Minuten, wobei Probanden, die später ein POD entwickelten, durchschnittlich 274,4 Minuten und damit signifikant länger operiert wurden als solche Probanden, die kein POD entwickelten (200,0 Minuten). Die Daten zeigen, dass

die POD-Inzidenz zwar mit einer längeren Operationsdauer anstieg, doch zugleich die meisten POD bei Operationszeiten zwischen vier und fünf Stunden auftraten. Dies dürfte an der hohen Zahl herzchirurgischer Probanden und ihrer hohen POD-Inzidenz gelegen haben. Denn die durchschnittliche Dauer einer herzchirurgischen Operation lag mit 4,8 (288 Minuten) Stunden genau in dieser besonders auffälligen Zeitspanne.

Auch in der Studie von Radtke et al. (2010) kam es zu einem signifikanten Unterschied in der Operationsdauer zwischen Probanden, die ein POD erlitten, und denen, die davon verschont blieben. Allerdings war in dieser Studie die Operationsdauer generell niedriger (Inzidenz: 4,4 %, durchschnittliche Operationsdauer POD 98 Minuten, Durchschnittliche Operationsdauer non-POD 78,1 Minuten), was unter anderem an dem Umstand liegen dürfte, dass in dieser Studie Probanden ab 18 Jahren teilnahmen. Es kann angenommen werden, dass in einem jüngeren Alter tendenziell weniger komplizierte und langwierige Operationen durchgeführt werden. Daher verwundert auch nicht das mit einer Inzidenz von nur 4,4 % niedrige POD-Aufkommen.

Betrachtet man die Studie von Ravi et al. (2019), in der ausschließlich Probanden aufgenommen wurden, an denen Hüftoperationen durchgeführt wurden, so wird hier ein Anstieg der POD-Inzidenz von 6 % pro 30 Minuten längerer Operationsdauer beschrieben. Dies entstand aus einer OR von 1,1 (95: CI 1,0-1,1). In der PROPDESC-Kohorte liegen die OR pro zunehmender Operationsstunde bei 1,2 (95: CI: 1,1 – 1,3; p-Wert: <0.001). Im Ergebnis zeigen somit beide Studien, dass sich mit einer längeren Operationsdauer die POD-Inzidenz erhöht.

Ein derart hoher Wert wie in der Studie von Ravi et al. (2019) wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht erreicht. In der vorliegenden Studie lag der Anstieg pro 30 Minuten mit ungefähr 3 % deutlich niedriger als die oben beschriebenen 6 %. Der Wert bezüglich der PROPDESC-Studie entstand dabei aus der Errechnung der Steigung der deskriptiven univariaten Analyse. Auch hier könnte der Grund in dem in die Studie aufgenommenen Patientenklientel zu finden sein. Die PROPDESC-Kohorte rekrutierte sich aus Patienten, die sich unterschiedlichen Operationen aus verschiedenen Fachrichtungen unterzogen haben. Die Operationsdauer innerhalb der von Ravi et al. untersuchten Hüftoperationen lässt demgegenüber zugleich Rückschlüsse auf die Komplexität einer Operation oder mögliche Komplikationen zu, da Hüftoperationen grundsätzlich eine geringe Varianz in

der Dauer aufweisen. Eine Hüftoperation, die in ihrer Dauer nach oben vom Durchschnitt abweicht, dürfte daher auf mögliche Komplikationen oder eine generell komplexere Operation hindeuten. Ein solcher Rückschluss bei Operationen verschiedener Fachrichtungen ist hingegen weniger stark ausgeprägt.

Eine weitere Studie, die lediglich Operationen aus einer Fachrichtung beobachtet hat, ist von Habeeb-Allah und Alshraideh (2019). Hier wurden nur herzchirurgische Patienten untersucht und auch hier wurde ein signifikanter Unterschied bei einer durchschnittlichen Operationsdauer der POD-Gruppe von 286,3 Minuten gegenüber 254,5 Minuten in der non-POD-Gruppe nachgewiesen.

Vergleicht man diese Zahlen mit der gesamten PROPDESC-Kohorte, fällt auf, dass zwar die POD-Gruppe nah beieinander liegt, die non-POD-Gruppe bei Habeeb-Allah und Alshraideh jedoch wesentlich länger operiert wurde. Aus der Arbeit geht jedoch nicht hervor, wie die Operationsdauer definiert wurde. So besteht die Möglichkeit, dass die Operationsdauer nicht wie bei der PROPDESC-Studie durch Schnitt und Naht, sondern durch andere Merkmale definiert wurde. Auf diese Weise könnte es zu einer längeren Operationsdauer gekommen sein.

Zudem ist zu vermuten, dass ein Einfluss durch die verschiedenen Operationsfächer der PROPDESC-Kohorte besteht. Die abseits der herzchirurgischen Operationen einbezogenen Fächer weisen eine niedrigere Inzidenz für ein POD auf und haben im Durchschnitt eine kürzere Operationsdauer. Betrachtet man aus der PROPDESC-Kohorte ausschließlich der Ergebnisse der herzchirurgischen Probanden, liegen diese mit einer Operationsdauer von 273,5 Minuten bei der non-POD-Gruppe und 304,5 Minuten bei der POD-Gruppe näher an denen der Studie von Habeeb-Allah und Alshraideh (2019).

Nichtsdestotrotz bestätigt die logistische Regression die Operationsdauer als unabhängigen Risikofaktor für ein POD mit einer OR von 1,2 (95: CI: 1,1 – 1,3; p-Wert: <0.001). Auch der punktuelle biserielle Korrelationstest, der von Habeeb-Allah und Alshraideh (2019) durchgeführt wurde, bestätigt dieses Ergebnis. Die Studien kommen somit zu vergleichbareren Ergebnissen.

Eine weitere Studie, die sich mit diesem Thema befasst hat, ist Olin et al. (2005). In dieser Studie hatten Probanden, die kein POD entwickelten, im Schnitt eine längere

Operationsdauer als jene, die ein bis zwei Tage an einem POD litten. Erst wenn das POD mindestens drei Tage andauerte, wurde die Operationsdauer länger als bei der non-POD-Gruppe. Diese Ergebnisse stimmen wiederum nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie und auch nicht mit denen in der Literatur überein. Mit einer Probandenzahl von lediglich 51 ist die Studie jedoch eher zu vernachlässigen.

4.1.9 POD nach Beatmungsdauer

Bei der Beatmungsdauer stellten sich in der vorliegenden Studie auch signifikante Unterschiede in der POD- und der non-POD-Gruppe dar. So wurden die Probanden ohne POD durchschnittlich nur 7,8 Stunden und die Probanden mit POD hingegen mit durchschnittlich 31,4 Stunden fast viermal so lange beatmet. In der Subgruppe der herzchirurgischen Probanden lag der Durchschnitt für die Beatmungszeit bei 27,0 Stunden, wobei solche Probanden, die ein POD entwickelten, im Durchschnitt 34,1 Stunden und solche, die kein POD entwickelten, nur 19,8 Stunden beatmet wurden.

Damit bestätigt die vorliegende Studie das Ergebnis von Arenson et al. (2013), worin bereits ein erhöhtes Risiko bei einer längeren Beatmungsdauer festgestellt wurde. Der dort angegebene Grenzwert von 24 Stunden, ab dem ein erhöhtes Risiko besteht, erscheint jedoch mit Blick auf die vorliegende Studie zu hoch angesetzt. Zwar kann man auch an der PROPDESC-Kohorte sehen, dass ab 24 Stunden Beatmungszeit die Delir-Inzidenz über 45 % liegt, jedoch wird auch schon bei einer Beatmungsdauer zwischen sechs und zwölf Stunden eine Inzidenz von 24,9 % erreicht (Durchschnitt der Gesamtkohorte: 23,5 %).

Betrachtet man gegen diese Werte die Zahlen von Simeone et al. (2018), fällt auf, dass sie auf ein ähnliches und ebenso signifikantes Ergebnis kommen. Diese Studie hat jedoch keine Probanden aufgenommen, die zum erstmaligen Testzeitpunkt eine RASS von ≤ 4 hatten. Daher war es in dieser Studie nicht möglich, Probanden einzuschließen, die länger sediert waren. Nichtsdestotrotz oder gerade deswegen ist es verwunderlich, dass auch bei kurzen Beatmungszeiten signifikante Unterschiede gezeigt werden konnten.

Die Studie von Muller Moran et al. (2020) beschreibt einen Anstieg der POD-Fälle nach einer Beatmungszeit von zwölf Stunden. Hier liegt die POD-Inzidenz bei einer

Beatmungszeit von 0-12 Stunden mit 12,2 % niedriger als es bei einer Beatmungszeit von 12-24 Stunden mit einer Inzidenz von 25,7 % der Fall ist.

In der vorliegenden PROPDESC-Kohorte lag bei Probanden, die eine Beatmungszeit von 0-6 Stunden hatten, die Inzidenz bei 11,0 %, in der Gruppe von Probanden, die 6-12 Stunden beatmet wurden, lag die Inzidenz schon bei 24,4 %. Generell liegt die POD-Inzidenz bei Muller Morgen et al. (2020) mit 13,9 % deutlich niedriger, als es bei der PROPDESC-Kohorte mit 23,5 % der Fall war. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die Studie von Muller Morgen et al. (2020) nur Probanden untersuchte, die innerhalb von 24 Stunden extubiert werden konnten. Zudem zeigt die Studie einen sprunghaften Anstieg der Inzidenz bei einer Beatmungsdauer von 12-14 Stunden. Welche Ursache diesem Umstand zugrunde liegt, konnte dem Studiendesign jedoch nicht entnommen werden. Mit 2561 Teilnehmern handelt es sich jedoch um eine vergleichsweise große Studie. Auch die Testintervalle sind mit vier Stunden auf der ICU (CAM-ICU) und alle acht Stunden auf der Normalstation (CAM) sehr umfangreich.

Letztendlich konnte in der PROPDESC-Kohorte die Beatmungsdauer durch die binäre logistische Regression mit einer OR von 1,6 (95: CI 1.1 - 2,2; p-Wert: 0,008) bestätigt werden. Diese Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen aus dem Regressionsmodell von Simeone et al. (2018), der multivariaten logistischen Regression von Kazmierski et al. (2010) und der punktuellen biserialen Korrelation von Habeeb-Allah und Alshraideh (2019) überein.

4.1.10 POD nach ICU Dauer

In der betrachteten Kohorte lagen die Probanden, die postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen wurden, im Schnitt 2,1 Tage dort. Bei Probanden, die ein POD entwickelten, waren es dabei im Schnitt 6,2 Tage und bei denen, die kein POD entwickelten, nur 0,9 Tage. Dieser signifikante Unterschied wird auch durch die bestehende Literatur bestätigt (Abelha et al., 2013; Muller Moran et al., 2020; Simeone et al., 2018). Im Vergleich fällt jedoch auf, dass die Zeiten, die Probanden auf der Intensivstation verbrachten, je nach Studie in ihrer Dauer unterschiedlich ausfielen. Die in der PROPDESC-Studie untersuchten herzchirurgischen Probanden befanden sich im Durchschnitt, falls sie postoperativ auf die Intensivstation verlegt wurden, 5,1 Tage auf

der ICU. Bei Probanden, die ein POD entwickelten, waren es dabei 7,4 Tage und bei Probanden, die kein POD entwickelten, 2,7 Tage. Diese Werte der herzchirurgischen Probanden liegen zwar näher an den Ergebnissen von Simeone et al., in deren Studie die Probanden, die ein POD entwickelten, 6,1 Tage auf der Intensivstation lagen und die Probanden, die kein POD entwickelten, 4,9 Tage. Damit hielt sich die non-POD-Gruppe bei Simeone et al. (2018) allerdings noch immer länger auf der ICU auf, als es in der vorliegenden Studie der Fall war. Ein möglicher Grund für die kurze ICU-Dauer der non-POD-Gruppe in der PROPDESC-Studie könnte sein, dass stabile Probanden auf eine spezielle Kardio-IMC verlegt werden konnten. Bei anderen Krankenhäusern, die keinen Zugriff auf eine spezielle IMC haben, verlängert sich somit möglicherweise generell die Dauer des ICU-Aufenthalts.

Auf der anderen Seite ist die POD-Gruppe von Simeone et al. (2018) im Durchschnitt kürzer auf der ICU als die POD-Gruppe der PROPDESC-Kohorte. Dem könnte der Umstand zugrunde liegen, dass Probanden mit einer RASS von ≤ -4 aus der Studie von Simeone et al. (2018) ausgeschlossen wurden und gerade diese Gruppe, die besonders tief sediert wurde, länger auf der ICU lag. In der PROPDESC-Kohorte waren 8,7 % der Probanden länger als 24 Stunden beatmet und wären somit nach dem Studiendesign von Simeone et al. nicht aufgenommen worden. Diese Gruppe lag dabei im Durchschnitt 11,7 Tage auf der Intensivstation und bei ihnen lag eine POD-Inzidenz von 58,8 % vor.

Ein weiterer Grund könnte sein, dass Probanden ab 18 Jahren in diese Studie aufgenommen wurden und sich jüngere Patienten in der Regel schneller von einer Operation erholen als ältere Patienten.

Generell ist ein häufiges Problem in der Literatur der Umgang mit längerer Sedierung nach einer Operation. Es fällt auf, dass teilweise nicht offengelegt wird, wie die Testungen konkret stattfanden, ob die postoperativen Tage tatsächlich den Visitentagen entsprachen und wie mit Probanden umgegangen wurde, die einen RASS ≤ -4 hatten (Kalisvaart et al., 2005; Rudolph et al., 2010). Die Daten der PRPOPDESC-Kohorte zeigen aber gerade die Bedeutung dieser Informationen. Betrachtet man die Ergebnisse nach postoperativen Tagen und vergleicht diese mit den Ergebnissen nach Visitentagen, dann ist bei letzteren eine deutlichere Verteilung der Inzidenz zu erkennen. Dies dürfte insbesondere in der klinischen Umsetzung von Vorteil sein. Für die Prävention, die Testung oder die

Behandlung eines POD sind nämlich solche postoperativen Tage grundsätzlich von geringerer Bedeutung, an denen die Patienten aufgrund von Sedierung oder einem generell niedrigen RASS ohnehin nicht empfänglich für Testungen sind. Ein Delir wird nur dann akut, wenn der Proband nicht sediert beziehungsweise ansprechbar ist. Eben diesem Umstand wird die vorliegende Studie gerecht (siehe 2.3.2 „Die Delir-Testung: zeitlicher Ablauf und Datenerhebung“, Seite 33). Hierdurch kann die vorliegende Studie die Beatmungs- und Sedierungsdauer nicht nur als Risikofaktor identifizieren, sondern darüber hinaus eine für den Klinikalltag taugliche zeitliche Risikoanalyse bieten und zeigen, nach welcher Zeit (Tag) bei einem nicht mehr sedierten Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit mit einem POD zu rechnen ist.

Mit einer OR von 1,1 (95: CI 1,1 – 1,2; p-Wert <0,001) ist dabei die ICU Dauer innerhalb der binär logistischen Regression der PROPDESC-Kohorte der Parameter, der am wenigsten Einfluss auf die Entwicklung eines POD hat. In die Regression wurden allerdings nur Probanden aufgenommen, die eine ICU Aufenthaltsdauer von über null Minuten hatten. Im Ergebnis bezieht sich die binäre logistische Regression damit nur darauf, welchen Einfluss es hat, einen Tag länger auf der Intensivstation zu verweilen. Nicht behandelt wird die Frage, wie sich generell das Risiko durch die Aufnahme auf die Intensivstation veränderte. Diese Beschränkung auf Probanden mit einem ICU Aufenthalt kann ein Grund dafür sein, warum die Wahrscheinlichkeit für eine POD-Entwicklung mit einem längeren ICU Aufenthalt aufgrund einer OR von 1,1 verhältnismäßig schwach ausfällt.

4.2 Limitationen

Wie bei jeder Studie wurden auch in der vorliegenden Arbeit Limitationen identifiziert, die im Folgenden offengelegt und diskutiert werden.

Einige Punkte können hierbei bereits in der Wahl des Studiendesigns begründet sein. So wurde vor der Operation keine zusätzliche Delir-Testung durchgeführt. Es ist somit nicht ausgeschlossen, dass einige Probanden bereits vor der Operation an einem Delir litten und dieses nicht erst durch die Operation ausgelöst wurde oder eine bereits vorliegende, aber nicht diagnostizierte Demenz oder eine andere kognitive Einschränkung vorlag,

sodass die Delir-Tests nach der Operation falschpositive Ergebnisse anzeigten. Andere Studien haben entsprechend vor der Operation Delir-Tests durchgeführt (Habeeb-Allah und Alshraideh, 2019; Olin et al., 2005; Rudolph et al., 2010) oder haben potenzielle Probanden mit kognitiver Einschränkung nicht in ihre Studie aufgenommen, um dieses Problem zu umgehen (Lee et al., 2018). Zwar wurde in der vorliegenden Studie vor der Operation ein MoCA-Test durchgeführt, um die kognitive Leistungsfähigkeit zu bewerten. Ein schlechtes Ergebnis hatte jedoch keinen Einfluss auf eine mögliche Studienteilnahme. Vielmehr war es den Studienärzten überlassen, ob der Patient aufgrund seiner kognitiven Konstitution nicht in die Studie aufgenommen wurde.

Auch fanden die Visiten zwischen acht und zwölf Uhr statt. Wie vorherige Untersuchungen bereits festgestellt haben, können so fluktuierenden Verläufe in der Delirerkrankung teilweise nicht detektiert werden (Inouye et al., 1990). Bezüglich des Delirs ist jedoch bekannt, dass es zu anderen Tageszeiten (besonders in der Dämmerung und nachts) vermehrt zu Symptomen kommt, weshalb auch in den aktuellen Leitlinien eine Überwachung alle acht Stunden empfohlen wird (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), 2020). Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass ein POD, das zu anderen Tageszeiten akut wurde, auf diesem Wege nicht detektiert werden konnten. Zur Berücksichtigung dieser Problematik wurde neben den bei der Visite durchgeführten Testungen auch das Pflegepersonal nach auffälligem und auf ein Delir hinweisendem Verhalten befragt. Hierbei bestand wiederum ein mögliches Bias, dass die Auskunft des Pflegepersonals auf deren subjektiven Eindrücken beruhte und von einer entsprechenden Wahrnehmung abhängig war. Gerade beim CAM und beim DOS auf den Normalstationen fiel immer wieder auf, dass das Pflegepersonal die Patienten nicht ausreichend kannte oder aufgrund der hohen Arbeitsbelastung die Befragung als störend empfand. In der Folge wurden die Befragungen von Seiten des Pflegepersonals möglichst schnell und teilweise ohne die hinreichende Sorgfalt durchgeführt.

Hierbei zeigt sich eine generelle Schwäche der Delir-Testungen, die sowohl bei der Testung und Beobachtung durch das Pflegepersonal als auch durch das Studienteam auftreten kann. Die verwendeten Tests unterliegen teilweise einer großen Variabilität des Untersuchers.

Zwar bietet der 4-AT keinen Interpretationsspielraum und ist daher vom Untersuchenden unabhängig, dennoch liegt bei den anderen angewandten Tests ein Interpretationsspielraum vor. So können die verschiedenen Schweregrade im klinischen Bild unterschiedlich interpretiert und wahrgenommen werden. Dieses Problem betrifft jedoch nicht nur die Durchführung der vorliegenden Studie. Vielmehr wurde das Problem bereits im Zuge der Validierung der einzelnen Tests beschrieben und das, obwohl diese als Reverenz überwiegend die als „Goldstandard“ geltenden DMS-V Kriterien zugrunde gelegt haben und die Beurteilung, anders als in der vorliegenden Studie, sogar von einem Facharzt der Psychiatrie oder Geriatrie durchgeführt wurde.

Auch zeigte der CAM-ICU in seiner Anwendung Schwächen. So ist dieser auch bei einer RASS von minus drei durchzuführen. In der Studienpraxis fiel dabei jedoch auf, dass Probanden mit einer derartig niedrigen RASS aufgrund der noch vorhandenen Sedierung Wahrnehmungs- und Verständnisprobleme hatten. Die auf diese Weise erhobenen Testergebnisse könnten hierdurch teilweise verfälscht worden sein. Die nach der Durchführung der Studie aktualisierte Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020) geht zwischenzeitlich, anders als noch die DAS-Leitlinie 2015, auf diesen Punkt ein. Sie empfiehlt nun einen Beobachtungsscore wie etwa Nu-DESC/ICDSC bei Patienten mit einer RASS von minus drei zu verwenden (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA), 2020).

4.3 Mögliche Konsequenzen für den klinischen Alltag

Als mögliche Konsequenz dieser Studie sollte der klinische Alltag so angepasst werden, dass mit den begrenzten zur Verfügung stehenden Personal- und Sachmitteln, die bestmögliche Wirkung für die Vermeidung von POD bedingten gesellschaftlichen und individuellen Schäden entstehen. Entscheidend ist dabei das individuelle POD Risiko des Patienten, die Effektivität der ergriffenen Maßnahmen für die Reduzierung der durch das POD verursachten Schäden und die Kosten der Maßnahme.

Bezüglich des individuellen POD Risikos konnte die Auswertung der vorliegenden Studie zeigen, dass vor allem die prädisponierenden Risikofaktoren einen Einfluss auf die

Entwicklung eines POD haben. Darunter fallen insbesondere die ASA-Klassifikation, das Alter und das Geschlecht.

Zudem konnte die Auswertung zeigen, in welchem Zeitraum es am ehesten zu einem POD kommt, was es ermöglicht, Testungen zur Detektion eines POD effektiver und effizienter auszugestalten. Daher sollten Testungen verstärkt in diesem Zeitraum durchgeführt werden.

Welche (auch präventive) Maßnahmen darüber hinaus ergriffen werden, dürfte im klinischen Alltag nicht zuletzt von den zur Verfügung stehenden Mitteln abhängen. Kostengünstige und zudem nachgewiesene effektive Maßnahmen können sich dabei bereits ohne Rücksicht auf ein erhöhtes individuelles Risiko lohnen. Hier scheint es in einigen Krankenhäusern zumindest am notwendigen Bewusstsein zu fehlen. Zu diesen kostengünstigen Maßnahmen dürfte z.B. das Aufhängen von gut einsehbaren Kalendern und Uhren mit 24 h Anzeige in allen Zimmern zählen, da hierbei keine fortlaufenden Personalkosten anfallen. Auch eine bessere Raumplanung zur Vermeidung von Raumwechseln kann sich abseits der POD-Prävention lohnen.

Steigt das individuelle Risiko des Patienten, so sollten zudem auch kostspieligere Maßnahmen erwogen werden. So könnten bei Risikopatienten individuell auch mehr POD-Testungen in den ersten drei bis vier Tagen in die Stationsarbeit eingeplant werden. Zudem könnte diesen Patienten zusätzliche Besuchszeiten gewährt werden, damit sie sich durch den Kontakt mit Angehörigen und Freunden besser orientieren können.

Krankenhäuser sollten in sich in jedem Fall mit dem POD auseinandersetzen und im Rahmen der eigenen Möglichkeiten Maßnahmen hiergegen ergreifen.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, prädisponierende und präzipitierende Faktoren sowie die zeitliche Dynamik des POD an einem großen Probandenkollektiv prospektiv zu untersuchen. Die Studienergebnisse sollen künftig den gezielten Einsatz von Präventionsmaßnahmen und Screening-Tests ermöglichen und so letztlich zu einer Reduktion individueller und gesellschaftlicher Schäden durch das POD beitragen.

Nach der Einleitung in das Syndrom Delir im Allgemeinen und das POD im Speziellen, seiner Pathophysiologie und Symptome, die in der Literatur identifizierten Risikofaktoren, die verschiedenen Screening-Tests und die Präventions- und Behandlungsoptionen wurde die PROPDESC-Studie und ihre im Rahmen dieser Arbeit relevanten Ergebnisse erörtert. Dabei lag das Augenmerk insbesondere auf den verschiedenen zeitlichen Aspekten des POD. Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse wurden dann im Rahmen der Diskussion näher erörtert und mit der bestehenden Literatur verglichen.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Operationsdauer, die Beatmungsdauer und die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation relevante Risikofaktoren für das Auftreten eines POD sind. Patienten, die diese präzipitierenden Risikofaktoren aufweisen, bedürfen somit größerer Aufmerksamkeit bezüglich Prävention und Testungen.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein POD in den meisten Fällen in den ersten beiden postoperativen Tagen (59,9 %) erstmals auftritt. Betrachtet man die Tage, an denen die Patienten nach beendeter Sedierung erstmals ansprechbar waren, so zeigt sich dieses Bild umso klarer. Dieser Zeitraum wird in der vorliegenden Arbeit durch die Visitentage beschrieben. In der PROPDESC-Studie wurden 70,7 % der Probanden, die im Verlauf der Studie POD entwickelten, in den ersten beiden Visitentagen erstmals positiv getestet. Daher ist besonders in diesem Zeitraum auf Anzeichen für ein POD zu achten und gegebenenfalls sind die Visitenintervalle zu erhöhen.

Diese Ergebnisse wurden zum einen anhand der gesamten PROPDESC-Kohorte analysiert und getroffen, aber auch bezogen auf die herzchirurgischen Probanden, die sich wie bereits in vorherigen Studien als besonders anfällig für eine POD erwiesen

haben. Besonders in dieser Fachrichtung dürfte das POD, dessen Folgen und damit auch die Prävention und die Testung von hoher Bedeutung sein.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm der Probanden der PROPDESC-Kohorte	36
Abb. 2: Aufschlüsselung von postoperativen Tagen in Bezug auf die POD-Entwicklung (bis zum 10. postoperativen Tag)	42
Abb. 3: Postoperative Tage (X-Achse) mit Anzahl der erstmals positiv getesteten Probanden (orange) und deren Anteil an allen POD-positiven Probanden (gelb)	44
Abb. 4: Durchgeführte Visite (X-Achse) mit Anzahl der erstmals positiv getesteten Probanden (orange) und deren Anteil an allen POD positiven Probanden (gelb)	44
Abb. 5: Aufschlüsselung der POD-Dauer	45
Abb. 6: Darstellung der Operationsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung	47
Abb. 7: Aufschlüsselung der Beatmungsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung	48
Abb. 8: Aufschlüsselung der ICU Aufenthaltsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung	50
Abb. 9: Vergleich des Anteils der POD-positiven (orange) und POD-negativen (blau) herzchirurgischen Probanden gegenüber der anderen Operativen Fächer (X-Achse)	53
Abb. 10: Aufschlüsselung der postoperativen Tage in Bezug auf die POD-Entwicklung der herzchirurgischen Probanden (bis zum 10. postoperativen Tag)	54
Abb. 11: Post OP Tage (X-Achse) mit Anzahl (orange) und dem Anteil (grau) herzchirurgischer Probanden, die erstmals ein POD aufweisen (bis 10. postoperativer Tag)	55
Abb. 12: durchgeführte Visiten (X-Achse) mit der Anzahl der POD-negativen (blau) und der Anzahl (orange) und dem Anteil (grau) der POD-positiven Probanden	56

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakteristika der Kohorte	39
Tab. 2: Aufschlüsselung von Visitentagen im Vergleich zu postoperativen Tagen und der jeweiligen POD-Häufigkeit	40
Tab. 3: Aufschlüsselung von postoperativen Tagen in Bezug auf die POD-Entwicklung	42
Tab. 4: Erste positive POD-Testung in Bezug zum Visitentag und postoperativen Tag	43
Tab. 5: Aufschlüsselung der POD-Dauer	45
Tab. 6: Darstellung der Operationsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung	47
Tab. 7: Aufschlüsselung der Beatmungsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung	48
Tab. 8: Aufschlüsselung der ICU Aufenthaltsdauer in Bezug auf die POD-Entwicklung	50
Tab. 9: Darstellung der Geschlechter-Verteilung nach Operationsfach	51
Tab. 10: Darstellung des Anteils der POD positiven Probanden in Bezug auf das OP-Fach	52
Tab. 11: Aufschlüsselung der herzchirurgischen Probanden gegenüber den anderen operativen Fächern in Bezug auf die POD-Entwicklung	53
Tab. 12: Aufschlüsselung der postoperativen Tage in Bezug auf die POD-Entwicklung der herzchirurgischen Probanden	54
Tab. 13: Aufschlüsselung der postoperativen Tage in Bezug auf den Beginn des POD ausschließlich bei den herzchirurgischen Probanden	55
Tab. 14: Aufschlüsselung der Visitentage in Bezug auf die POD-Entwicklung	56
Tab. 15: Multiple logistische Regression Analyse (POD vs. non-POD Gruppemultiple)	57

8. Literaturverzeichnis

Adhesion Scoring Group. Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring systems. *Fertil Steril* 1994; 62: 984-988

Andersson-Sjoland A, Erjefalt JS, Bjermer L, Eriksson L und Westergren-Thorsson G. Fibrocytes are associated with vascular and parenchymal remodelling in patients with obliterative bronchiolitis. *Respir Res* 2009; 10: 103

Balingit PP, Armstrong DG, Reyzelman AM, Bolton L, Verco SJ, Rodgers KE, Nigh KA, diZerega GS. NorLeu3-A(1-7) stimulation of diabetic foot ulcer healing: results of a randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Wound Repair Regen* 2012; 20: 482-490

Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (Zugriffsdatum: 23.03.2022) 2022:

Abelha FJ, Luís C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, Botelho M, Santos A, Santos C. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care* 2013; 17: R257

Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vasc Med* 2017; 22: 387–397

Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJC, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology* 2017; 34: 192–214

Alway A, Halm MA, Shilhanek M, St. Pierre J. Do Earplugs and Eye Masks Affect Sleep and Delirium Outcomes in the Critically Ill? *American Journal of Critical Care* 2013; 22: 357–360

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013:

American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system> (Zugriffsdatum: 09.03.2022). 2022:

Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, Melotti RM. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 273–280

Arabi Y, Haddad S, Hawes R, Moore T, Pillay M, Naidu B, Issa A, Yeni B, Grant C, Alshimemeri A. Changing sedation practices in the intensive care unit--protocol implementation, multifaceted multidisciplinary approach and teamwork. *Middle East J Anaesthesiol* 2007; 19: 429–447

Arenson BG, MacDonald LA, Grocott HP, Hiebert BM, Arora RC. Effect of intensive care unit environment on in-hospital delirium after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013; 146: 172–178

Berger M. *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*, 5. Auflage. ed. Urban & Fischer, 2014:

Bergeron N, Dubois M-J, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27: 859–864

Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *MINERVA ANESTESIOLOGICA* 2013; 79: 12

Borger MA, Peniston CM, Weisel RD, Vasiliou M, Green REA, Feindel CM. Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: Effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 121: 743–749

Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2014; 27: 117–122

Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV, Mohr FW. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: Effect of beating-heart (off-pump) surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2004; 127: 57–64

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), , Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftli-. NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019:

Colombo R, Corona A, Praga F, Minari C, Giannotti C, Castelli A, Raimondi F. A reorientation strategy for reducing delirium in the critically ill. Results of an interventional study. *MINERVA ANESTESIOLOGICA* 2012; 78: 8

Davis DHJ, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, Cunningham C, Polvikoski T, Sulkava R, MacLulich AMJ, Brayne C. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain* 2012; 135: 2809–2816

Deiner S, Luo X, Lin H-M, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, Lee HB, Sano M, and the Dexlirium Writing Group, Jankowski C, Bergese SD, Candiotti K, Flaherty JH, Arora H, Shander A, Rock P. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2017; 152: e171505

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020): 001-012I_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012I_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf (Zugriffsdatum: 13.03.2022). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020) 2020:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin.

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012I_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf (Zugriffsdatum: 31.10.2020). 2015:

Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und Gerontopsychotherapie (DGGPP). S3-Leitlinie „Demenzen“. 2016:

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Herzbericht-Geschlechter.pdf. <https://dgk.org/daten/Herzbericht-Geschlechter.pdf> (Zugriffsdatum: 17.03.2022). 2022:

Dillon ST, Vasunilashorn SM, Ngo L, Otu HH, Inouye SK, Jones RN, Alsop DC, Kuchel GA, Metzger ED, Arnold SE, Marcantonio ER, Libermann TA. Higher C-Reactive Protein Levels Predict Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery: A Longitudinal Nested Case-Control Study. *Biological Psychiatry* 2017; 81: 145–153

Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe JV, Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 121: 384–397

Dubin WR, Field HL, Gastfriend DR. Postcardiotomy delirium: A critical review. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1979; 77: 586–594

Ely E, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard G, Inouye S. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 12-2001b; 27: 1892–1900

Ely E, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *JAMA* 2001a-12-05; 286: 2703

Ely EW. Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA* 2004; 291: 1753

Fatehi Hassanabad A, Bahrami N, Novick RJ, Ali IS. Delirium and depression in cardiac surgery: A comprehensive review of risk factors, pathophysiology, and management. *Journal of Cardiac Surgery* 2021; 36: 2876–2889

Fong TG, Bogardus ST, Daftary A, Auerbach E, Blumenfeld H, Modur S, Leo-Summers L, Seibyl J, Inouye SK. Cerebral Perfusion Changes in Older Delirious Patients Using 99mTc HMPAO SPECT. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2006; 61: 1294–1299

Foreman B, Westwood AJ, Claassen J, Bazil CW. Sleep in the Neurological Intensive Care Unit: Feasibility of Quantifying Sleep After Melatonin Supplementation With Environmental Light and Noise Reduction. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2015; 32: 66–74

Friedman JI, Soleimani L, McGonigle DP, Egol C, Silverstein JH. Pharmacological Treatments of Non-Substance-Withdrawal Delirium: A Systematic Review of Prospective Trials. *AJP* 2014; 171: 151–159

Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *Journal of Pain and Symptom Management* 2005; 29: 368–375

Girard TD, Ely EW. Delirium in The Critically Ill Patient. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, 2008: 39–56

Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, Taichman DB, Dunn JG, Pohlman AS, Kinniry PA, Jackson JC, Canonico AE, Light RW, Shintani AK, Thompson JL, Gordon SM, Hall JB, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 371: 126–134

Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, Garcia PS, Whittington RA, Moitra V. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1373

Grover S. Assessment scales for delirium: A review. *WJP* 2012; 2: 58

Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, Putensen C. Validity and Reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *Journal of Critical Care* 2010; 25: 144–151

Günther U, Wrigge H, Popp J, Andorfer U, Muders T, Putensen C. Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit zur routinemäßigen Kontrolle des Delirs auf Intensivstation. *Anästh Intensivmed* 2009; 50: 592–600

Gupta V. Development and implementation of guidelines for management of sedation and agitation in critically ill patients. *Pharm Pract Manag Q* 1999; 19: 19–27

Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhub RÁ, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical Care* 2012; 16: R115

Habeeb-Allah A, Alshraideh JA. Delirium post-cardiac surgery: Incidence and associated factors. *Nurs Crit Care* 2019: nicc.12492

Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H. Preventive Effects of Ramelteon on Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 397

Hewer, Thomas, Christine, Drach, Lutz M. *Delir beim alten Menschen - Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Prävention*. W. Kohlhammer, 2016:

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

Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2008; 63: 764–772

Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine* 2020; 36: 183–199

Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM. A Multicomponent Intervention to Prevent Delirium in Hospitalized Older Patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669–676

Inouye SK, van Dyck CH, Alessi, Cathy A. CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method: A New Method for Detection of Delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941

Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet* 2014; 383: 911–922

Jakob SM, Lubzsky S, Friolet R, Rothen HU, Kolarova A, Takala J. Sedation and weaning from mechanical ventilation: effects of process optimization outside a clinical trial. *Journal of Critical Care* 2007; 22: 219–228

Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, Mattace-Raso FUS, Mosk CA, van der Laan L. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *CIA* 2019; Volume 14: 1095–1117

Jin Z, Hu J, Ma D. Postoperative delirium: perioperative assessment, risk reduction, and management. *British Journal of Anaesthesia* 2020; 125: 492–504

Kalabalik J, Brunetti L, El-Srougy R. Intensive Care Unit Delirium: A Review of the Literature. *Journal of Pharmacy Practice* 2014; 27: 195–207

Kalisvaart KJ, De Jonghe JFM, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TCG, Burger BJ, Eikelenboom P, Van Gool WA. Haloperidol Prophylaxis for Elderly Hip-Surgery Patients at Risk for Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Study: HALOPERIDOL PROPHYLAXIS FOR DELIRIUM. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53: 1658–1666

Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I. Incidence and predictors of delirium after

cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *Journal of Psychosomatic Research* 2010; 69: 179–185

Kim MY, Park UJ, Kim HT, Cho WH. DELirium Prediction Based on Hospital Information (Delphi) in General Surgery Patients: *Medicine* 2016; 95: e3072

Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, Bode RH, Price LL, Hunter DJ, Gulczynski D, Bierbaum BE, Sweeney GA, Hoikala KA, Cotter JJ, Potter AW. Administration of Olanzapine to Prevent Postoperative Delirium in Elderly Joint-Replacement Patients: A Randomized, Controlled Trial. 2010:

Lee C, Lee CH, Lee G, Lee M, Hwang J. The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: A double blind randomized controlled study. *Journal of Clinical Anesthesia* 2018; 47: 27–32

Lemiengre J, Nelis T, Joosten E, Braes T, Foreman M, Gastmans C, Milisen K. Detection of Delirium by Bedside Nurses Using the Confusion Assessment Method: DETECTION OF DELIRIUM BY BEDSIDE NURSES. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54: 685–689

Liang C-K, Chu C-L, Chou M-Y, Lin Y-T, Lu T, Hsu C-J, Lam H-C, Chen L-K. Developing a Prediction Model for Post-Operative Delirium and Long-Term Outcomes Among Older Patients Receiving Elective Orthopedic Surgery: A Prospective Cohort Study in Taiwan. *Rejuvenation Research* 2015; 18: 347–355

Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol* 2020; 130: 110791

Maldonado JR. Acute Brain Failure. *Critical Care Clinics* 2017; 33: 461–519

Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 1456–1466

Marcantonio ER, Ngo LH, O'Connor M, Jones RN, Crane PK, Metzger ED, Inouye SK. 3D-CAM: Derivation and Validation of a 3-Minute Diagnostic Interview for CAM-Defined Delirium: A Cross-sectional Diagnostic Test Study. *Ann Intern Med* 2014; 161: 554

Mashour GA, Palanca BJ, Basner M, Li D, Wang W, Blain-Moraes S, Lin N, Maier K, Muench M, Tarnal V, Vanini G, Ochroch EA, Hogg R, Schwartz M, Maybrier H, Hardie R, Janke E, Golmirzaie G, Picton P, McKinstry-Wu AR, Avidan MS, Kelz MB. Recovery of consciousness and cognition after general anesthesia in humans. *eLife* 2021; 10: e59525

Menzenbach J, Kirfel A, Guttenthaler V, Feggeler J, Hilbert T, Ricchiuto A, Staerk C, Mayr A, Coburn M, Wittmann M, PROPDESC Collaboration Group. Pre-Operative Prediction of postoperative DELirium by appropriate SCreening (PROPDESC) development and validation of a pragmatic POD risk screening score based on routine preoperative data. *J Clin Anesth* 2022; 78: 110684

Muller Moran HR, Maguire Duncan, Maguire Doug, Kowalski S, Jacobsohn E, Mackenzie S, Grocott H, Arora RC. Association of earlier extubation and postoperative delirium after coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2020; 159: 182-190.e7

Nannapaneni S, Lee SJ, Kashiouris M, Elmer JL, Thakur LK, Nelson SB, Bowron CT, Danielson RD, Surani S, Ramar K. Preliminary noise reduction efforts in a medical intensive care unit. *Hospital Practice* 2015; 43: 94–100

Nasreddine ZS, Phillips NA, BÃ©dirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53: 695–699

NICE. Delirium: prevention, diagnosis and management., National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019:

Oh ES, Sieber FE, Leoutsakos J-M, Inouye SK, Lee HB. Sex Differences in Hip Fracture Surgery: Preoperative Risk Factors for Delirium and Postoperative Outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1616–1621

Oh S-T, Park JY. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol* 2019; 72: 4–12

Olbert M, Eckert S, Mörgeli R, Marcantonio E, Spies C. 3D-CAM: Delir-Testinstrument für deutschsprachigen Raum übersetzt. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018; 53: 793–796

Olin K, Eriksdotter-Jönhagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *British Journal of Surgery* 2005; 92: 1559–1564

Otter H, Martin J, Bäsell K, von Heymann C, Hein OV, Böllert P, Jänsch P, Behnisch I, Wernecke K-D, Konertz W, Loening S, Blohmer J-U, Spies C. Validity and Reliability of the DDS for Severity of Delirium in the ICU. *NCC* 2005; 2: 150–158

Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33: 66–73

Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology* 2006; 104: 21–26

Pisani MA, Friese RS, Gehlbach BK, Schwab RJ, Weinhouse GL, Jones SF. Sleep in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 731–738

Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH. Days of Delirium Are Associated with 1-Year Mortality in an Older Intensive Care Unit Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1092–1097

Pisani MA, Murphy TE, Van Ness PH, Araujo KLB, Inouye SK. Characteristics Associated With Delirium in Older Patients in a Medical Intensive Care Unit. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1629

Pun BT, Ely EW. The Importance of Diagnosing and Managing ICU Delirium. *Chest* 2007; 132: 624–636

Radtke F, Franck M, Wilhelm W. Delir und postoperative kognitive Dysfunktion (POCD). In: Wilhelm W., Hrsg. Praxis der Anästhesiologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017: 569–576

Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium: *European Journal of Anaesthesiology* 2010; 27: 411–416

Ravi B, Pincus D, Choi S, Jenkinson R, Wasserstein DN, Redelmeier DA. Association of Duration of Surgery With Postoperative Delirium Among Patients Receiving Hip Fracture Repair. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e190111

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative Delirium in the Elderly: Risk Factors and Outcomes. *Annals of Surgery* 2009; 249: 173–178

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor Subtypes of Postoperative Delirium in Older Adults. *Archives of Surgery* 2011; 146: 295–300

Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, Marcantonio ER. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 643–649

Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger K-U. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care* 2011; 15: R218

Scholz AFM, Oldroyd C, McCarthy K, Quinn TJ, Hewitt J. Systematic review and meta-analysis of risk factors for postoperative delirium among older patients undergoing gastrointestinal surgery. *British Journal of Surgery* 2016; 103: e21–e28

Schuermans MJ, Shortridge-Baggett LM, Duursma SA. The Delirium Observation Screening Scale: a screening instrument for delirium. *Res Theory Nurs Pract* 2003; 17: 31–50

Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2009; 373: 1874–1882

Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation–Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1338–1344

Shehabi Y, Riker RR, Bokesch PM, Wisemandle W, Shintani A, Ely EW. Delirium duration and mortality in lightly sedated, mechanically ventilated intensive care patients*: *Critical Care Medicine* 2010; 38: 2311–2318

Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016:

Simeone S, Pucciarelli G, Perrone M, Teresa R, Gargiulo G, Guillari A, Castellano G, Tommaso LD, Niola M, Iannelli G. Delirium in ICU patients following cardiac surgery: An observational study. *Journal of Clinical Nursing* 2018; 27: 1994–2002

Singler K, Thomas C. HELP – Hospital Elder Life Program – ein multimodales Interventionsprogramm zur Delirprävention bei älteren Patienten. *Internist* 2017; 58: 125–131

Spitzer P, Kornhuber J. Delir. In: Möller H.-J., Laux G., Kapfhammer H.-P., Hrsg. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015: 1–12

Steiner LA. Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *European Journal of Anaesthesiology* 2011; 28: 628–636

Thomason JW, Shintani A, Peterson JF, Pun BT, Jackson JC, Ely EW. Intensive care unit delirium is an independent predictor of longer hospital stay: a prospective analysis of 261 non-ventilated patients. *Crit Care* 2005; 9: R375–R381

Tieges Z, MacLulich AMJ, Anand A, Brookes C, Cassarino M, O'Connor M, Ryan D, Saller T, Arora RC, Chang Y, Agarwal K, Taffet G, Quinn T, Shenkin SD, Galvin R. Diagnostic Accuracy of the 4AT for delirium detection: systematic review and meta-analysis. medRxiv 2020: 2020.06.11.20128280

Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. Crit Care 2012: 16: R73

Vasunilashorn SM, Ngo L, Inouye SK, Libermann TA, Jones RN, Alsop DC, Guess J, Jastrzebski S, McElhaney JE, Kuchel GA, Marcantonio ER. Cytokines and Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery. GERONA 2015: 70: 1289–1295

Visser L, Prent A, Banning LBD, van Leeuwen BL, Zeebregts CJ, Pol RA. Risk Factors for Delirium after Vascular Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Vasc Surg 2021: 76: 500–513

Wan RY, Kasliwal M, McKenzie CA, Barrett NA. Quetiapine in refractory hyperactive and mixed intensive care delirium: a case series. Crit Care 2011: 15: R159

Wang HR, Woo YS, Bahk W-M. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium: Atypical antipsychotics in delirium. Psychiatry Clin Neurosci 2013: 67: 323–331

Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, Slooter AJC, Kuiper MA, Hoogendoorn ME, Simons KS, Maseda E, Pinto N, Jones C, Luetz A, Schandl A, Verbrugghe W, Aitken LM, van Haren FMP, Donders ART, Schoonhoven L, Pickkers P. Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. Intensive Care Med 2015: 41: 1048–1056

Weinreb W, Johannsdottir E, Karaman M, Füsgen I. What does delirium cost? Z Gerontol Geriat 2016: 49: 52–58

WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. World Health Organization, 1993:

Zaal IJ, Slooter AJC. Delirium in Critically Ill Patients: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Drugs* 2012; 72: 1457–1471

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Allen voran danke ich meiner Doktormutter Frau PD. Dr. Maria Wittmann für die Hilfe bei der Wahl des Themas und die hervorragende Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Rainer Surges danke ich für die Übernahme und die zügige Erstellung des Zweitgutachtens. Herrn Prof. Matthaei danke ich, dass er sich als Zweitprüfer zur Verfügung gestellt hat.

Darüber hinaus geht mein Dank an das gesamte Team der PROPDESC-Studie für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und die stete Hilfsbereitschaft. Hervorheben möchte ich dabei Herrn Dr. Jan Menzenbach, der als Studienleiter diese Arbeit erst möglich gemacht hat, und Frau Dr. Andrea Kunsorg für die zahlreichen Hinweise und Ratschläge bei der Bearbeitung des Themas.

Julia Kühn-Tietz und Marcel Kühn danke ich für die mit Sicherheit nicht einfache sprachliche Korrektur dieser Arbeit.

Für die notwendige Unterstützung und Flexibilität in der Prüfungsphase danke ich dem Verbundkrankenhaus Linz-Remagen und insbesondere dem Standortleiter Herrn Dr. Christian Spell.

Meinem Freund, Kollegen und Mitstreiter Thomas Jung danke ich für viele anregende Gespräche und seine vielen Ermutigungen.

Meinen Eltern Martina und Peter Ihrig danke ich für die Geduld und Unterstützung während meines Studiums und der Promotion. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein letzter Dank gilt meinem Ehemann Jonas Jossen für die vielen Jahre, in denen er mir schon bedingungslos zur Seite steht. Ihm widme ich diese Arbeit.

Bonn, den 02.07.2023