

Diplomarbeit

**Der Einfluss der Katecholamintherapie auf die
Inzidenz und den Verlauf von postoperativem Delir
bei herzchirurgischen Intensivpatient:Innen**

eingereicht von

Fabian Schörgenhumer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Univ. FA Dr.med.univ. Christoph Klivinyi

Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. Helmar Bornemann-Cimenti,

MBA MSc

Graz, Datum 11.9.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 11.9.2024

Fabian Schörghumer eh.

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Delirium ist eine akute Störung der Hirnfunktion und mit einer erheblichen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Aufgrund der relevanten Mehrkosten bei der Gesundheitsversorgung rückt das Delirium auch immer mehr ins Interesse von Krankenhausbetreibern, staatliche Gesundheitssystemen und der Forschung. Auf Intensivstationen stellt das Delirium eine besondere Herausforderung für die Betroffenen und das medizinische Personal dar. Das Ziel dieser Arbeit war es, retrospektiv Zusammenhänge zwischen dem postoperativen Katecholaminbedarf und dem Auftreten eines Deliriums zu untersuchen.

Material und Methoden

Zur Untersuchung wurde eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie mit 189 Patient:Innen an der Abteilung der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgischen Anästhesiologie und Intensivmedizin des LKH-Universitätsklinikums Graz durchgeführt. Untersucht wurden die vorhandenen Daten zu den ersten sieben, 14 bzw. 30 postoperativen Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation. Dabei wurden Zusammenhängen des Medikamentenbedarfs von Noradrenalin, Dobutamin, Adrenalin, Milrinon, Vasopressin und Levosimendan und dem Auftreten eines Deliriums analysiert. Die Delirevaluation wurde dazu mittels Intensive Care Delirium Screening Checklist durchgeführt.

Ergebnisse

Für den Betrachtungszeitraum der ersten sieben und der ersten 30 postoperativen Tage konnte ein signifikanter ($p < 0.001$) Zusammenhang zwischen der Menge an verabreichtem Noradrenalin und dem Auftreten eines Deliriums gezeigt werden. Für den Zeitraum von Tag 8 bis Tag 14 konnte keine Signifikanz gefunden werden. Eine kleinere Anzahl an Patient:Innen wurden mit Dobutamin therapiert, es konnte dabei kein signifikanter Effekt auf die Delirinzidenz festgestellt werden. Für die Medikamente Adrenalin, Milrinon, Vasopressin und Levosimendan waren die Stichproben zu klein, um eine Aussage treffen zu können.

Schlussfolgerungen

Die Höhe der postoperativ verabreichten Noradrenalinmenge könnte ein Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs sein. Jedoch könnte die Krankheitsschwere sowohl höhere Dosen an Inotropika und Vasopressoren notwendig machen, aber auch die Inzidenz eines Deliriums erhöhen. In prospektiven randomisierten Studien sollten daher Inotropika und Vasopressoren als unabhängige Risikofaktoren für ein Delirium untersucht werden.

Abstract

Background

Delirium is an acute malfunction of the brain and associated with a significant morbidity and mortality. Due to significant additional costs for health care, delirium is getting more and more attention of healthcare providers, governmental healthcare-systems and research. Especially in intensive care units, delirium is a daily challenge for affected patients and healthcare personnel. The aim of this study was to retrospectively assess connections between the postoperative administered amount of catecholamines and the occurrence of delirium.

Material and methods

For this retrospective monocentric observational study a total of 189 patients at the Division of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine 2 of the Medical University of Graz / LKH University Hospital Graz were included. Available data for the first seven, fourteen or first 30 days of treatment after admission to the intensive care unit were analysed. The statistical correlation between the amount of norepinephrine, dobutamine, epinephrine, milrinone, vasopressin and levosimendan and the incidence of delirium was considered for analysis. To determine the incidence of delirium, the documented Intensive Care Delirium Screening Checklist was used.

Results

Statistical analysis showed a significant effect on dose of norepinephrine and occurrence of delirium for the first seven days as well as 30 days ($p < 0.001$). For the period from 8 to 14 days, no statistical significance was reached. Fewer patients were treated with dobutamine and no statistically significant effect on incidence of delirium could be established. Sample size for epinephrine, milrinone, vasopressin and levosimendan was too small to draw any conclusions.

Conclusion

The amount of administered norepinephrine after surgery could be a risk factor for the development of post-operative delirium (POD). However, disease severity may require higher doses of inotropes and vasopressors and may also increase incidence of delirium. Randomized, prospective studies should investigate inotropes and vasopressors as an independent risk factor for delirium.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
2	Abbildungsverzeichnis.....	3
3	Tabellenverzeichnis.....	4
4	Einleitung	5
4.1	Hinführung zum Thema.....	5
4.2	Delirium Definition	5
4.3	Arten von Delirium.....	6
4.4	Prävalenz und Inzidenz des Deliriums auf Intensivstationen	6
4.5	Delir Diagnostik.....	8
4.6	Screening Tools, ein Überblick.....	8
4.6.1	CAM.....	8
4.6.2	CAM-ICU.....	9
4.6.3	ICDSC Intensive Care Delirium Screening Checkliste	13
4.6.4	Die Tools im Vergleich	16
4.6.5	Bewerten der Ausprägung eines Delirs.....	17
4.7	Medikamente.....	20
4.7.1	Dobutamin.....	20
4.7.2	Vasopressin	20
4.7.3	Milrinon	21
4.7.4	Levosimendan.....	22
4.7.5	Adrenalin und Noradrenalin	23
4.7.6	Alpha 1-Rezeptoren	25
4.7.7	Alpha 2-Rezeptoren	26
4.7.8	Beta-Rezeptoren.....	27
4.7.9	Periphere Effekte von Katecholaminen	28
4.7.10	Zentrale Effekte von peripher zirkulierenden Katecholaminen	30
4.8	Delir-Prävention	32
4.8.1	Das Hospital Elder Life Program (HELP)	33
4.8.2	Die Patientenbetreuung im HELP-Programm	34
4.8.3	Medikamentöse Prävention eines Deliriums	37
4.9	Behandlung eines Delirs	38

4.9.1	Nichtpharmakologische Therapien des Deliriums	38
4.9.2	Pharmakologische Therapien des Deliriums	38
4.9.3	Folgen von Delir	41
4.9.4	Gesundheitliche Folgen	41
4.9.5	Sozialwirtschaftliche Folgen eines Deliriums	42
4.9.6	Mortalität des Delirs	45
5	Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke	47
6	Material und Methoden	48
6.1	Forschungsfrage	48
6.2	Studiendesign und Durchführung	48
6.3	Studienpopulation	48
6.4	Methodik	49
6.4.1	Datenerhebung	49
6.4.2	Statistische Auswertung	49
7	Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen	50
7.1	Deskriptive Statistik	50
7.1.1	Geschlecht	50
7.1.2	Alter	50
7.1.3	HLM Zeit	53
7.1.4	Aufenthaltstage	54
7.1.5	Delirtage	55
7.1.6	Pearson Korrelation	58
7.2	Analyse der Medikamente	58
7.2.1	Noradrenalin	58
7.2.2	Dobutamin	62
7.2.3	65
7.2.4	Vasopressin	66
7.2.5	Levosimendan (Simdax)	68
7.2.6	Adrenalin	70
7.2.7	Milrinon (Corotrop)	71
8	Diskussion	72
8.1	Antworten auf die Forschungsfragen	72

8.2	Kritische Reflexion / Limitationen zu Inhalt und Methode	72
8.3	Implikationen für Theorie und Praxis	75
8.4	Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten	75

1 Abkürzungen und deren Erklärung

ACTH.....	<i>Adrenocorticotropes Hormon</i>
ADH.....	<i>Antidiuretische Hormon</i>
ASE	<i>Attention Screening Examinations</i>
ATP	<i>Adenosintriphosphat</i>
BIS	<i>Bispektralindex</i>
CAM	<i>Confusion Assessment Method</i>
CAM-ICU	<i>Confusion Assessment Method für die Intensivstation</i>
cAMP.....	<i>zyklischen Adenosinmonophosphat</i>
CCC.....	<i>Centricity Critical Care</i>
DSM-3-R	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 3, revised</i>
DSM-4	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 4</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5</i>
DSR.....	<i>Delirium Rating Scale</i>
DSR-R-98.....	<i>Delirium Rating Scale-Revised-98</i>
EKG.....	<i>Elektrokardiogramm</i>
GCS.....	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HELP	<i>Hospital Elder Life Program</i>
HLM.....	<i>Herzlungenmaschine</i>
ICDSC	<i>Intensive Care Delirium Screening Checklist</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
LKH	<i>Landeskrankenhaus</i>
MAP Kinasen.....	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
NICE.....	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PADIS	<i>Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU</i>
PDE	<i>Phosphodiesterase-III-Hemmer</i>
PNS	<i>Peripheres Nervensystem</i>
PTBS	<i>Posttraumatische Belastungsstörung</i>

RASS-Score *Richmond Agitation-Sedation Scale*
RCT *randomisiert kontrollierte Studie*
SSRI *Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer*
TIVA *Total intravenöser Anästhesie*
ZNS *Zentrales Nervensystem*

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung in gesamter Studienpopulation.....	51
Abbildung 2: Altersverteilung im Geschlechtervergleich.....	51
Abbildung 3: HLM-Zeiten in gesamter Studienpopulation	53
Abbildung 4: Aufenthaltstage in gesamter Studienpopulation	55
Abbildung 5: Aufenthaltstage im Geschlechtervergleich.....	55
Abbildung 6: Delirtage in gesamter Studienpopulation.....	56
Abbildung 7: Delirtage der Studienpopulation im Geschlechtervergleich	56
Abbildung 8: Delirtage im Vergleich mit den Aufenthaltstagen	57
Abbildung 9: Delirtage im Vergleich mit der HLM Zeit	57
Abbildung 10: Shapiro Noradrenalin Delirgruppe	59
Abbildung 11: Histogramm Noradrenalin Delirgruppe	59
Abbildung 12: Histogramm Noradrenalin No-Delir.....	60
Abbildung 13: Shapiro Noradrenalin No-Delir.....	60
Abbildung 14: Shapiro Dobutamin Delirgruppe	62
Abbildung 15: Histogramm Dobutamin Delirgruppe	63
Abbildung 16: Shapiro Dobutamin No-Delir.....	63
Abbildung 17: Histogramm Dobutamin No-Delir.....	64
Abbildung 18: Shapiro Vasopressin Delirgruppe	66
Abbildung 19: Histogramm Vasopressin Delirgruppe	66
Abbildung 20: Shapiro Vasopressin No-Delir	67
Abbildung 21: Histogramm Vasopressin No-Delir	67
Abbildung 22: Shapiro Simdax Delirgruppe.....	68
Abbildung 23: Histogramm Simdax Delirgruppe.....	68
Abbildung 24: Shapiro Simdax No-Delir	69
Abbildung 25: Histogramm Simdax No-Delir	69
Abbildung 26: Shapiro Adrenalin Delirgruppe.....	70
Abbildung 27: Histogramm Adrenalin Delirgruppe.....	70
Abbildung 28: Shapiro Adrenalin No-Delir	71
Abbildung 29: Histogramm Adrenalin No-Delir	71

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Richmond Agitation-Sedation Scale	18
Tabelle 2: The CAM-ICU-7 Delirium Severity Scale	19
Tabelle 3: Das historische zwei Klassen Modell der Katecholamine	24
Tabelle 4: Pharmacological Characteristics of the "Classical" Adrenergic Receptors	25
Tabelle 5: Maßnahmen zur positiven Beeinflussung von Risikofaktoren, die mit einer Verschlechterung der Kognition und Funktionalität bei älteren Patienten im Krankenhaus vergesellschaftet sind	34
Tabelle 6: Inappropriate medication and recommended alternatives	37
Tabelle 7: Studienpopulation deskriptiv	50
Tabelle 8: Geschlechterverteilung in Delir und No-Delirgruppe	50
Tabelle 9: Altersverteilung nach Delirgruppe für Aufenthalt bis 7 Tage	52
Tabelle 10: Altersverteilung nach Delirgruppe für Aufenthalt von 8-14 Tagen.....	52
Tabelle 11: HLM-Zeit nach Delirgruppe für Aufenthalt bis 7 Tagen	54
Tabelle 12: HLM-Zeit nach Delirgruppe für Aufenthalt von 8-14 Tagen	54
Tabelle 13: Pearson Korrelation der Hauptvariablen	58
Tabelle 14: Arterienolbedarf für Tag 1-7 nach Delirgruppen	61
Tabelle 15: Arterienolbedarf für Tag 8-14 nach Delirgruppen	61
Tabelle 16: Arterienolbedarf für Tag 1-30 nach Delirgruppen	62
Tabelle 17: Dobutaminbedarf für Tag 1-7 nach Delirgruppen.....	64
Tabelle 18: Dobutaminbedarf für Tag 8-14 nach Delirgruppen.....	65
Tabelle 19: Dobutaminbedarf für Tag 1-30 nach Delirgruppen.....	65

4 Einleitung

4.1 Hinführung zum Thema

Das Delirium, oder kurz Delir, ist keine Erkrankung des 21. Jahrhunderts. Es beschäftigt seit jeher das medizinische Personal, die Betroffenen und deren Angehörige. Bereits Hippokrates dürfte das Delirium als Syndrom aus Verwirrtheit, fluktuierender Agitiertheit und Rastlosigkeit im Rahmen einer körperlichen Erkrankung vor ca. 2500 Jahren als „Phrenitis“ beschrieben haben (1). Seitdem betrifft das Delirium ungebrochen einen beträchtlichen Anteil der hospitalisierten Menschen, durch alle Altersschichten, mit negativer Auswirkung auf deren Genesung. Leider ist das Delirium auch heute immer noch häufig unterdiagnostiziert (2). Obwohl die Erkrankung die Betroffenen, aber auch das Gesundheitssystem schon so lange belastet, gibt es bisher keine zugelassene gezielte (medikamentöse) Therapie für ein Delirium und erst in den letzten Jahren wird dieses Thema weltweit intensiver erforscht (3).

4.2 Delirium Definition

Im Klassifikationssystem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) definiert sich ein Delirium als eine sich über einen kurzen Zeitraum entwickelnde Regulationsstörung der Aufmerksamkeit, die gemeinsam mit Bewusstseinsstörungen quantitativer Art oder qualitativer Art auftreten kann. Die akute Symptomatik darf nicht allein durch eine vorbestehende Erkrankung erklärbar sein und sollte nicht im Zusammenhang mit einem Koma, oder Erwachen aus dem Koma beobachtet werden (4,5). Beim Fehlen von einem, oder mehreren Delir-Kriterien kann auch die Diagnose subsyndromales Delirium gestellt werden, welche sich im Management an das Delirium anlehnt. Es sollen dabei aber mögliche Differentialdiagnosen in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden (6,7).

4.3 Arten von Delirium

Bei Delir-Patient:Innen im stationären Aufenthalt, oder auf einer Intensivstation, werden drei verschiedene Delir-Subtypen unterschieden. Man unterscheidet dabei das hyperaktive, das hypoaktive und das gemischte Delirium. Beim hyperaktiven Delir präsentieren sich die Patient:Innen mit Agitiertheit und Rastlosigkeit, ihr Schlaf-Wach-Rhythmus kann gestört sein und die Symptome schwanken im Verlauf, wobei sie meist in der Nacht ausgeprägter sind. In manchen Fällen präsentieren sich die Betroffenen auch mit selbst- und/oder fremdgefährdendem und wahnhaftem Verhalten (8–10).

Im hypoaktiven Delir zeigen die Patient:Innen Affektflachheit, ein apathisches, oder lethargisches Auftreten und reduzierte Reaktionen auf die Umwelt bei der Interaktion. Das gemischte Delirium beinhaltet sowohl Phasen mit hyperaktivem als auch Phasen mit hypoaktivem Delir, wobei die Patient:Innen zwischen den beiden Zuständen wechseln. Besonders die Diagnose des hypoaktiven Delirs ist ohne Zuhilfenahme von Screening-Tools für Delir oft schwierig, weil die Symptome dabei oft als allgemeine Schwäche, oder depressive Episode missinterpretiert werden. Das Auftreten von hypoaktivem Delir ist dabei oft ein Prädiktor für einen schlechteren Verlauf der Grunderkrankung (8–10).

4.4 Prävalenz und Inzidenz des Deliriums auf Intensivstationen

Um abschätzen zu können, wie viele Menschen ein Delirium erleiden und welche Auswirkungen dies finanziell für das Gesundheitssystem hat, soll in diesem Abschnitt die Prävalenz, sowie die Inzidenz des Deliriums genauer betrachtet werden. Mit dieser Fragestellung befasste sich auch ein rezentes systematisches Review mit Meta-Analyse von Krewulak et al., die 48 Publikationen einschloss. Ziel war es, anhand vorhandener Literatur eine allgemeine Prävalenz und Inzidenz für das Delirium auf Intensivstationen zu berechnen (11).

Die Prävalenz wurde dabei über die Anzahl der Personen mit bestehendem Delir im Verhältnis zur ICU-Gesamtpopulation gerechnet. Die Anteile der Subtypen wurden aus der Anzahl der Personen je Subtyp im Verhältnis zu allen erfassten Patient:Innen mit Delir errechnet. Das mittlere Alter in den untersuchten Publikationen variierte dabei stark zwischen 37 und 78,3 Jahren. Der Anteil an

weiblichen Patient:Innen betrug zwischen 3,5% und 53,5%. Zur Diagnose eines Deliriums wurde in allen Studien der *Confusion Assessment Method for the ICU* (CAM-ICU) und zur Bewertung des Bewusstseinszustandes der *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS-Score) verwendet.

Zur Berechnung der Inzidenz wurde die Anzahl der Patient:Innen mit neu aufgetretenem Delir je Subtyp mit der aus allen Studien summierten Gesamt-ICU-Population verglichen. Dafür wurden 18 der 48 Publikationen, bei denen die Inzidenz angeführt wurde, herangezogen. Die höchste Inzidenz, in Zusammenschau aller Publikationen, hatte dabei das hypoaktive Delirium mit 11 %, gefolgt vom gemischten Delirium mit 7 % und abschließend mit der geringsten Inzidenz das hyperaktive Delirium mit 4% (11).

Für die Berechnung der Prävalenz wurden 31 Studien herangezogen. Die höchste Prävalenz zeigte sich beim hypoaktiven Delirium mit 17%, gefolgt vom gemischten Delirium mit 9% und dem hyperaktiven Delirium mit 4%.

Betrachtet man alle Deliriumpatient:Innen aus allen Publikationen, betrug der Anteil des hypoaktives Deliriums 45%. Es stellt somit den häufigsten Delirium Subtyp dar (11).

Betrachtet man die Inzidenzen und Prävalenzen in den Studien einzeln, fällt eine sehr hohe Varianz auf. Ein Grund dafür war die unterschiedliche Schwere der Erkrankung. So konnte in der Meta-Analyse gezeigt werden, dass wenn nur Patient:Innen mit schweren Erkrankungen (Überlebenswahrscheinlichkeit < 50%), sowie intubiert und beatmete Patient:Innen betrachtet werden, sich die 28-Tage-Prävalenz des hypoaktiven Deliriums auf 29% erhöht. 11 Studien untersuchten nur intubiert und beatmete Patient:Innen, dabei war die 28-Tage-Prävalenz des hypoaktiven Deliriums mit 35% sogar noch höher.

Als weitere Gründe für die starke Varianz der Ergebnisse können die unterschiedliche Geschlechterverteilung, die unterschiedlichen Krankheitsbilder an unterschiedlichen ICU-Fachrichtungen und die unterschiedlichen Gründe für den ICU Aufenthalt angeführt werden (11). Auch die an den unterschiedlichen Standorten der Studien bereits etablierten Delir Präventionsmaßnahmen und die dort üblichen Sedierungs-Regime könnten einen Einfluss auf diese Varianz haben.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Delirium mit einer Gesamtprävalenz von 31% ein häufiges Krankheitsbild auf Intensivstationen ist. Das hypoaktive Delirium ist der häufigste Subtyp, welcher durch sein unscheinbareres Auftreten des Öfteren unterdiagnostiziert bleibt und der wahre Anteil damit noch höher liegen könnte. Die Prävalenzen und Inzidenzen in den verschiedenen ICUs sind sehr variabel, aber ein erhöhter Schweregrad der Erkrankung, sowie die Intubation und Beatmung erhöhen das Delir-Risiko signifikant (11).

4.5 Delir Diagnostik

Für die Diagnose eines Deliriums ist es notwendig, die Ursache, den Grad der Ausprägung und die Situation zu erfassen. Da eine subjektive Einschätzung zu Fehldiagnosen führen kann, werden für die Delir-Diagnostik Screening Tools empfohlen (12). Die „*Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU*“ Guidelines (PADIS) empfehlen dazu eine routinemäßige Evaluation bei allen erwachsenen Intensivpatient:Innen unter Verwendung des *CAM-ICU*, oder der *Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)* (12,13).

4.6 Screening Tools, ein Überblick

4.6.1 CAM

Die *Confusion Assessment Method (CAM)* wurde 1990 an der *Yale University* mit dem Ziel entwickelt, eine schnelle und verlässliche Einschätzung von Patient:Innen bezüglich dem Vorhandenseins eines Deliriums treffen zu können. Untersucht wurden dabei 56 Patient:Innen in zwei Zentren. Zur Entwicklung der CAM wurden die neun Diagnosekriterien des DSM-III-R herangezogen und auf ihre Vortestwahrscheinlichkeit untersucht. So konnten sowohl eine in der Praxis häufiger verwendete Kurzversion des CAM, mit den vier aussagekräftigsten Kriterien, erstellt werden, als auch eine Vollversion des Screening Tools mit allen neun Kriterien. Die Kurzversion des CAM besteht aus 1) akuter Beginn und/oder fluktuierendem Verlauf, 2) Aufmerksamkeitsstörung, 3) desorganisierte

Denkinhalte, 4) veränderter Bewusstseinszustand und hat eine sehr gute Spezifität 94% und Sensitivität 90%. Zur Ermittlung von Spezifität und Sensitivität wurden die Ergebnisse der CAM mit den Untersuchungen durch Psychiater:Innen verglichen, die im Durchschnitt 90 Minuten für die Evaluation benötigten. Für das Vorhandensein eines Deliriums spricht, wenn die ersten beiden Kriterien und mindestens ein Kriterium aus den Punkten drei und vier zutreffen. Die Testung ist dabei so aufgebaut, dass sie in unter fünf Minuten durchführbar und beliebig wiederholbar ist. Die Vollversion besteht neben den vier Punkten der Kurzversion zusätzlich noch aus den Kriterien 5) Desorientierung, 6) beeinträchtigte Merkfähigkeit, 7) Wahrnehmungsstörung, 8) psychomotorische Unruhe und 9) beeinträchtigter Schlaf-Wach-Rhythmus und besitzt eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 95% (14).

4.6.2 CAM-ICU

4.6.2.1 Entstehung des CAM-ICU

Der *CAM-ICU* ist eine Weiterentwicklung der *Confusion Assessment Method (CAM)*. Die *CAM* ist eine im nichtpsychiatrischen Bereich weit verbreitete Methode zum Erkennen und Diagnostizieren eines Delirs. Bewährt hat sich diese Methode durch ihre einfache und schnelle Anwendung und die verlässliche und valide Aussagekraft. Die Validität wurde dabei gegen Expertenmeinungen und dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition (DSMIII-R)*, also der Definition der *American Psychiatric Association* geprüft. Dieses Tool wurde in erster Linie dafür entwickelt, nicht auf Psychiatrie spezialisiertem Personal, vor allem Pflegepersonal und Ärzt:Innen, die Möglichkeit einer raschen und regelmäßigen Einschätzung ihrer Patient:Innen zu geben. Um diese Einschätzung auch auf Intensivstationen bei intubierten und beatmeten Patient:Innen durchführen zu können, wurde eine Pilotstudie an der *Vanderbilt University (USA)* mit 96 erwachsenen ICU Patienten durchgeführt. Ausgeschlossen wurden dabei Patient:Innen mit psychiatrischen Vorerkrankungen, Patient:Innen die keine Möglichkeit der Kommunikation mit Gegenständen hatten (z.B. locked-in-Syndrom), die englische Sprache nicht ausreichend verstanden, vor der Evaluierung extubiert wurden, oder davor

verstarben. In den Untersuchungen zur Validität und Verlässlichkeit wurde täglich mehrmals eine Evaluation durch zwei Personen aus der Intensivpflege mittels des *CAM-ICU* durchgeführt. Parallel dazu wurden die Patient:Innen von Deliriumexpert:Innen nach *DSM-4* Kriterien evaluiert und die Ergebnisse miteinander verglichen. Der *CAM-ICU* zeigte dabei eine Sensitivität von 100% bzw. 93% und einer Spezifität von 98% bzw. 100%. Diese jeweils zwei Werte für Spezifität und Sensitivität entstanden über einen separaten Vergleich der *CAM-ICU* Ergebnisse der beiden ICU-Pflegekräfte mit dem Standard aus der *DSM 4* Diagnostik ermittelt (15). Der *CAM-ICU* wurde im weiteren auch für pädiatrischen Intensivpatient:Innen und Patient:Innen auf neurologischen Intensivstationen adaptiert, validiert und in über 30 Sprachen übersetzt. Die 2014 überarbeitete Version des *CAM-ICU* wurde mit den Kriterien des DSM 5 validiert (16).

4.6.2.2 Aufbau des CAM-ICU

Der *CAM-ICU* bedient sich der vier Grundelemente der *CAM* mit den bereits oben erwähnten Eigenschaften:

1. akuter Beginn und/oder fluktuierendem Verlauf
2. Aufmerksamkeitsstörung
3. desorganisierte Denkinhalte
4. veränderter Bewusstseinszustand

Um die *CAM* auch nonverbal bei intubierten Patient:Innen, oder Personen, bei denen aus anderen Gründen keine verbale Verständigung möglich ist, verwenden zu können, wurde die Herangehensweise etwas modifiziert. Der so entstandene *CAM-ICU* beinhaltet Fragen und Methoden zur Beurteilung der vier Grundelemente auf Auffälligkeiten (17). Diese sollen folgend kurz erläutert werden.

4.6.2.2.1 Akuter Beginn und/oder fluktuierender Verlauf

Wie war der Patient:Innenzustand bei Aufnahme? Was ist seine „normale“ mentale Funktionsfähigkeit und gibt es Hinweise auf eine akute Veränderung dieser mentalen Leistungsfähigkeit? Ist eine akute Veränderung aufgetreten, hat sich diese in den letzten 24h fluktuierend gezeigt? Informationen zur Beantwortung dieser Fragen können aus regelmäßiger Evaluation mittels *Glasgow Coma Scale* (GCS) oder *Richmond Agitation Sedation Scale* (RASS), insbesondere aber auch von der Beobachtung der für die Patient:Innen zuständige ICU-Pflegekraft eruiert werden (17).

4.6.2.2.2 Aufmerksamkeitsstörung

Fällt es den Betroffenen schwer, ihre Aufmerksamkeit auf eine gezielte Interaktion oder Handlung zu fokussieren? Zeigt sich eine verminderte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit aufrecht zu erhalten? Die Informationen zur Beantwortung dieser Fragen liefern die *Attention Screening Examinations* (ASE). Das sind Aufmerksamkeitstests, die entweder mit Bildern von wiederzuerkennenden alltäglichen Gegenständen oder Buchstaben, die in einer Buchstabenkette erkannt werden sollen, arbeiten (17).

4.6.2.2.3 Desorganisierte Denkinhalte

Wie verhält sich die Patientin / der Patient im Bezug auf ihre / seine Denkinhalte? Gibt es sprunghafte, oder unlogische und irrelevante Gedanken? Kommt es zu abrupten unvorhersehbaren Themenwechseln? Dies überprüft man, indem man beobachtet, ob die Patient:Innen fähig sind, Fragen zu beantworten oder Anweisungen auszuführen. Zum Beispiel gibt man den Auftrag gleich viele Finger hochzuhalten wie die Untersucherin / der Untersucher (17).

4.6.2.2.4 Veränderter Bewusstseinszustand

Zur Beurteilung des Bewusstseinszustandes wird das Bewusstsein in fünf Zustände unterteilt:

Hypervigilität: Gesteigerte Wachsamkeit und Unruhe.

Wach: Dies stellt den Normalzustand dar. Die Patient:Innen nehmen ihre Umgebung aktiv wahr und sind sich ihrer selbst und der Umgebung voll bewusst.

Somnolenz: Schläfrig aber durch leichte Reize weckbar und aufmerksamkeitsfähig. Patient:Innen nehmen ohne Impuls aber nicht alles in der Umgebung wahr.

Stupor: Eingetrübt und nur durch starke Reize zu kurzzeitiger und unvollständiger Aufmerksamkeit stimulierbar. Patient:Innen nehmen ansonsten wenige Elemente ihrer Umgebung wahr.

Koma: Die Patient:Innen sind auch durch starke Reize nicht erweckbar. Sie nehmen die Umgebung nicht, oder Kaum wahr und können nicht mit dieser interagieren.

Bei der Untersuchung muss erhoben werden, ob im Beobachtungszeitraum andere Bewusstseinszustände als „Wach“ aufgetreten sind (17)?

4.6.2.3 Interpretation des CAM-ICU

Jedes der vier oben genannten Punkte wird entweder als unauffällig, oder als auffällig bewertet. Der CAM-ICU erkennt Patient:Innen dann als delirant, wenn sowohl die ersten beiden Merkmale (Akuter Beginn und/oder fluktuierendem Verlauf und Aufmerksamkeitsstörung), als auch mindestens eines der letzten beiden Merkmale (desorganisierte Denkinhalte, oder veränderter Bewusstseinszustand) auffällig sind (17).

Das Ergebnis des *CAM-ICU* ist dabei eine Momentaufnahme. Er soll daher, um den Verlauf zu dokumentieren, mindestens 2 mal täglich und wenn möglich auch bei jeder Änderung des Bewusstseinszustandes durchgeführt werden (z.B. vor Ein- und nach Ausleiten einer Sedierung) (18).

4.6.3 ICDSC Intensive Care Delirium Screening Checkliste

Die *Intensive Care Delirium Screening Checkliste (ICDSC)* wurde parallel zum *CAM-ICU* entwickelt und am *Hôpital Maisonneuve-Rosemont in Montreal, Quebec, Kanada* validiert. Dabei wurden 93 Patient:Innen einer ICU mit dem *ICDSC* von Intensivmediziner:Innen bewertet und mit den Ergebnissen einer Psychiaterin / eines Psychiaters verglichen. Der Vergleich zeigte eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 64% (19). Die *ICDSC* arbeitet dabei mit Daten, die über einen Zeitraum von einem Tag gesammelt werden und ist besonders auch für Menschen geeignet, die aus verschiedensten Gründen (Intubation, Insult) nicht sprechen können (20). Der *ICDSC* wurde vor allem entwickelt, um oft hektischem ICU Alltag dem Personal eine schnelle Möglichkeit der Delirium-Evaluierung zu geben, unabhängig von der Fähigkeit der Patient:Innen zu sprechen, um möglichst früh auf ein Delirium reagieren zu können (19).

4.6.3.1 Aufbau des ICDSC

Die *ICDSC* besteht aus acht Elementen, die auf dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) basieren (19). Diese acht Elemente beinhalten

- Veränderte Bewusstseinslage
- Aufmerksamkeitsstörung
- Desorientiertheit
- Halluzination / Wahnvorstellungen / Psychosen
- psychomotorische Agitation oder Verlangsamung
- "unangemessene" Sprache oder Stimmung
- Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
- Symptomfluktuationen

Im Zuge der Evaluierung üblicherweise zweimal am Tag während einer Tages/Nacht-Schicht wird jedes dieser Elemente mit 0 oder 1 bewertet. Auffälligkeiten werden mit je einem Punkt bewertet. Zeigt sich im jeweiligen Evaluierungspunkt kein Hinweis, oder ist die Evaluierung dieses Punktes nicht möglich, wird sie mit 0 Punkten bewertet. Abschließend werden die Punkte der acht Elemente als ICDSC Score summiert. Ergibt sich ein ICDSC-Score von 4 oder mehr Punkten, wird die Verdachtsdiagnose eines Deliriums gestellt.

In einer anschließenden Validierungsstudie konnte gezeigt werden, dass die ICDSC mit einer Sensibilität von 99% Delirpatient:Innen zuverlässig als delirant erkennt. Aufgrund der Spezifität von 64% wird jedoch ein relevanter Anteil der Patient:Innen ohne Delirium als delirant überdiagnostiziert (19). Die in dieser Validierungsstudie als falsch positiv bewerteten Patient:Innen wurden genauer betrachtet und der Grund für die falsch positiven Ergebnisse ermittelt. In allen Fällen stellte sich eine vorbestehende psychische Erkrankung, Demenz, oder eine strukturelle neurologische Hirnerkrankung (Hirntumor, Insult, Enzephalopathie) als Ursache heraus. Ein Patient hatte keine dieser Vorerkrankungen und wurde dennoch mit vier Punkten bewertet. Dieser entwickelte nach Verlegung von der ICU auf die Normalstation ein Delirium (19).

4.6.3.2 Bewertung der einzelnen Elemente im ICDSC

4.6.3.2.1 *Veränderte Bewusstseinslage*

Bei Patient:Innen die nicht erweckbar sind (Koma), oder bei denen nur durch sehr starke Reize eine Reaktion auslösbar ist wird ein (-) vergeben und dieser Punkt in der selben Schicht nicht mehr evaluiert. Sind die Patient:Innen somnolent, oder sehr ausgeprägt schläfrig bekommen sie 1 Punkt. Auch bei hypervigilantem Zustandsbild wird 1 Punkt vergeben. Bei wachen oder schlafenden Zustand, aus dem die Patient:Innen leicht zu wecken sind, vergibt man 0 Punkte (19).

4.6.3.2.2 Aufmerksamkeitstörung

Eine Aufmerksamkeitsstörung äußert sich durch die Unfähigkeit der Patient:Innen einer Konversation bzw. einfachen Anweisungen zu folgen, oder die Konzentration von einem zum nächsten Thema zu lenken und wird mit 1 Punkt bewertet (19).

4.6.3.2.3 Desorientiertheit

Jeder offensichtliche Fehler in den vier Qualitäten der Orientierung (Zeit, Person, Ort, Situation) wird als auffällig gewertet und mit 1 Punkt bewertet (19).

4.6.3.2.4 Halluzination / Wahnvorstellungen / Psychosen

Eindeutige Zeichen der klinischen Manifestation einer Halluzination, oder Verhalten das eine Halluzination nahe legt (greifen nach nicht vorhandenen Objekten, reden mit nicht anwesenden Personen) und Schwierigkeiten, Illusion und Realität zu unterscheiden, werden mit 1 Punkt bewertet (19).

4.6.3.2.5 Psychomotorische Agitation oder Verlangsamung

Für eine Hyperaktivität, die eine zusätzliche Sedierung oder freiheitsbeschränkende Maßnahmen notwendig machen, um selbst oder Fremdverletzung zu verhindern, werden mit 1 Punkt bewertet. Dieser Punkt wird ebenfalls vergeben, wenn eine Hypoaktivität, oder merkliche psychomotorische Verlangsamung erkennbar sind (19).

4.6.3.2.6 "unangemessene" Sprache oder Stimmung

Unangemessene Sprache, desorganisierte Sprachstruktur und unzusammenhängende Gesprächselemente, sowie eine unpassende emotionale Reaktion auf Situationen und Ereignisse werden mit 1 Punkt bewertet (19).

4.6.3.2.7 Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus

Der Schlafrhythmus wird mit 1 Punkt als gestört bewertet, wenn die Patient:Innen weniger als 4h pro Nacht schlafen, oder regelmäßig nachts wach werden bzw. am Tag die meiste Zeit schlafen (19).

4.6.3.2.8 Symptomfluktuation

Eine Symptomfluktuation besteht dann, wenn eines der oben genannten Elemente über 24h seine Ausprägung fortwährend wechselt und verändert. Dies wird wieder mit 1 Punkt beurteilt (19).

4.6.4 Die Tools im Vergleich

Sowohl *CAM-ICU* als auch *ICDSC* sind geeignet, um ein subsyndromales Delirium zu erkennen. Dabei sind einzelne Bereiche der Tests auffallend, aber nicht alle Kriterien für ein Delirium erfüllt. Bei einem rezenten systematischen Review konnte für den *CAM-ICU* ein Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 96% sowie für die *ICDSC* eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 82% ermittelt werden (20). In einer Vergleichsstudie von Tomasi et al. wurden 162 Patient:Innen auf einer ICU sowohl mit dem *ICDSC*, als auch mit dem *CAM-ICU* beurteilt und die Ergebnisse verglichen. In der Untersuchung wurden durch den *CAM-ICU* bei 43 (26.5%) der Patient:Innen ein Delir diagnostiziert, sowie 56 (34.6%) Patient:Innen mit dem *ICDSC*. Bei 14 (8.6%) Patient:Innen war der *CAM-ICU* positiv, der *ICDSC* aber negativ. Im Gegensatz dazu war nur bei einer Patientin / einem Patienten der *ICDSC* positiv und der *CAM-ICU* negativ. Dies unterstreicht die aus der oben genannten Analyse ermittelte geringere Spezifität des *ICDSC* und erklärt, warum dieser eher zu einer Überdiagnostik des Deliriums neigt.

Der *CAM-ICU* ist im Vergleich aufgrund der besseren Sensitivität und Spezifität wesentlich exakter. Die Diagnose Delirium war in der Untersuchung mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer und erhöhter Mortalität verbunden. Interessant dabei ist aber, dass diese Korrelation nur zutrifft, solange der *CAM-ICU*, oder beide Tests positiv sind. Bei negativem *CAM-ICU* und positivem *ICDSC* entsprechen Mortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer dem der Patient:Innen ohne Delirium (21).

Beide Tools haben ihre eigenen Vor- und Nachteile. Der CAM-ICU bietet den Vorteil, dass er sehr schnell anwendbar ist und nicht von der Möglichkeit der verbalen Kommunikation abhängig ist. Der ICDSC kann über 24h ermittelt werden und ist einfach in der Handhabung, mit dem Nachteil einer geringeren Spezifität. Vor allem bei Patient:Innen mit psychiatrischen und neurologischen Vorerkrankungen liefert der ICDSC vermehrt falsch positive Ergebnisse und sollte dort mit Vorsicht angewandt werden (21).

4.6.5 Bewerten der Ausprägung eines Delirs

Die Ausprägung und Schwere eines Deliriums ist ein unabhängiger Risikofaktor für längere Krankenhausaufenthaltsdauer, Notwendigkeit der Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung und erhöhter Mortalität. Aus diesem Grund sollte neben der Delir-Diagnose auch sein Ausprägungsgrad bestimmt werden (22).

4.6.5.1 RASS (Richmond Agitation–Sedation Scale)

Die *Richmond Agitation–Sedation Scale (RASS)* wurde in Zusammenarbeit mit klinischem Personal bestehend aus Intensivmediziner:Innen, Intensivpfleger:Innen und Pharmazeut:Innen entwickelt. Sie besteht aus einem Punktesystem mit 10 Punkten auf einer Skala von -5 bis +4. Der positive Bereich (+1 bis +4) spiegelt dabei eine Agitiertheit oder Angstzustände wider, der negative Bereich (-1 bis -5) hingegen bildet den Grad der Sedierung ab. Der Wert 0 stellt den „Normalzustand“ bei ruhigen Patient:Innen mit voller Aufmerksamkeitsfähigkeit dar (23). In Tabelle 1 wird auf die genaue Abstufung und die Beschreibung der einzelnen Zustände Bezug genommen.

Tabelle 1: Richmond Agitation-Sedation Scale

Score	Zustand	Beschreibung
+4	Streitlustig	Aggressives und gefährdendes Verhalten
+3	Sehr agitiert	Aggressiv, Entfernung von Zugängen / Drainagen
+2	Agitiert	Unruhige ungezielte Bewegung, asynchrone Ventilation
+1	Unruhig	rastlos, ängstlich
0	Ruhig	„Normalzustand“, aufmerksam und ruhig
-1	Schläfrig	Erweckbar >10Sek durch leichten Reiz wie Ansprache
-2	Leicht sediert	Nur kurzes erwachen auf Ansprache < 10Sek
-3	Mäßig sediert	Bewegung und Augenöffnung auf Kommando
-4	Tief sediert	Reaktion nur durch körperliche Reize
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder körperlichen Reiz

In Anlehnung an Wolf A. et al, Delir, Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin, 2017, S. 4

4.6.5.2 Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R-98)

DSR-R-98 ist eine Weiterentwicklung des DSR und ein sehr weit verbreitetes Bewertungsinstrument für die Ausprägung eines Delirs. Es bietet eine schnelle, spezifische und sensitive Messung von Delir-Symptomen. Für die Anwendung auf Intensivstationen ergeben sich allerdings strukturelle Probleme bei der Durchführung und Interpretation bei intubierten und beatmeten Patient:Innen, weshalb er dort kaum Verwendung findet (24).

4.6.5.3 CAM-ICU-7 Delirium Severity Scale

Die CAM-ICU-7 bedient sich sowohl dem Konzept des CAM-ICU, als auch dem RASS, um die Schwere eines Deliriums von Intensivpatient:Innen zu erfassen und zu bewerten. Sie liefert als Ergebnis eine Punktwertung auf einer Skala von 0-7 Punkten, wobei 6-7 als schweres Delirium, 3-5 als geringgradiges Delirium und 0-2 als kein Delirium gewertet werden kann.

Die CAM-ICU-7 wurde aus einer Validierungsstudie des CAM-S adaptiert, welcher für den klinischen Bereich außerhalb von Intensivstationen entwickelt wurde. Dabei wurde das Bewertungssystem des CAM-S übernommen und mit Elementen des CAM-ICU und RASS an die geänderten Anforderungen der ICU angepasst (22).

Tabelle 2: The CAM-ICU-7 Delirium Severity Scale

Kriterium	Bewertung	Pkt.
1) Psychische Veränderung <ul style="list-style-type: none"> • Akuter Beginn? (z.B. anders als vor ICU Aufnahme)? oder • Ändert sich das Verhalten im Tagesverlauf? 	0 = nicht zutreffend 1 = zutreffend	
2) Aufmerksamkeitsstörung: <ul style="list-style-type: none"> • Pat. Buchstabenfolgen (10 Buchstaben) vorlesen: z.B.: „ANANASBAUM“ • Pat soll bei jedem A die Hand Drücken • Fehler wenn bei „A“ nicht gedrückt wird, oder bei einem anderen Buchstaben gedrückt wird 	0 bei >7 richtig 1 bei 4-7 richtig 2 für 0-3 richtig	
3) Bewusstseinsveränderung („aktuelle“ RASS)	0 bei RASS 0 1 für RASS 1 / -1 2 für RASS >1/<1	
4) Desorientierung Alter, Geburtsdatum, Aufenthaltsort, aktuelles Jahr	0 bei 4 richtig 1 bei 2 / 3 richtig 2 für 0 / 1 richtig	
Summe der Punkte:		

In Anlehnung an: Kahn, The CAM-ICU-7 Delirium Severity Scale: A Novel Delirium Severity Instrument for Use in the Intensive Care Unit, 2017, S.11

4.7 Medikamente

4.7.1 Dobutamin

Dobutamin ist ein synthetisch hergestelltes Katecholamin, das in der Intensivmedizin vor allem zur Steigerung der Herzleistung bei Herzinsuffizienz verwendet wird. Dobutamin hat eine dominante Affinität zu β_1 Rezeptoren, geht aber auch relevante Bindungen mit α_1 und β_2 Rezeptoren ein (25). Die positive Inotropie wird durch Bindung an kardialen β_1 Rezeptoren und zum Teil über kardiale α_1 Rezeptoren verübt, welche zur Verbesserung der Pumpfunktion führt (26). Im Gegensatz zu anderen Katecholaminen sind relevante Blutdruckschwankungen unter Dobutamintherapie selten. Ein Ansatz, der dieses Phänomen erklären könnte ist, dass sich die positiven und negativen Einflüsse auf die Blutdruckregulation in etwa die Waage halten. Der über β_1 vermittelte gesteigerte Herzauswurf löst sowohl über eine reflektorische Verminderung des Sympathikotonus als auch über Bindung am β_2 Rezeptor eine Vasodilatation aus (27)(27,28). Die Kombination dieser beiden Eigenschaften führt somit zu einem gesteigerten Herzzeitvolumen bei annähernd gleichbleibenden Druckverhältnissen im Kreislaufsystem (26).

4.7.2 Vasopressin

Vasopressin, oder auch Antidiuretisches Hormon (ADH), ist ein im Körper physiologisch vorkommendes Hormon, das im Hypothalamus produziert wird (29). Die Hauptaufgabe von ADH ist die Aufrechterhaltung der Homöostase im Körper und die Regulation der Plasma Osmolalität, welche durch Modulation der renalen Wasserrückresorption kontrolliert wird (30). Zusätzlich ist Vasopressin ein wichtiges Element in der Regulation des Blutdruckes, weshalb ADH Analoga wie Argipressin in der Intensivmedizin häufig bei der Behandlung des vasodilatativen septischen Schocks und katecholaminrefraktärer Hypotonie eingesetzt werden (31). Die Ausschüttung von ADH wird durch emotionalen, immunologischen und mechanische Stress getriggert (32). ADH bindet an drei verschiedenen G-proteingekoppelten Vasopressin-Rezeptoren (33):

V1a-Rezeptoren:

V1a-Rezeptoren finden sich vor allem an glatten Gefäßmuskelzellen, aber auch in der Leber, der Niere, dem Hirn, Uterus und der Nebennierenrinde (32,34,35). Sie sind beteiligt an der Blutdruckregulation und bewirken eine Glykogenolyse, Kontraktion von Mesangiumzellen, eine gesteigerte Plättchenaggregation und vermitteln eine intrazellulärer Ca^{2+} Freisetzung (gemeinsam mit V1b) (29,32,36).

V1b-Rezeptoren:

V1b-Rezeptoren werden sowohl im Hypophysenvorderlappen (29,36) als auch peripher in verschiedenen Geweben wie Lunge, Herz, Nieren und Pankreas exprimiert. Im Hypophysenvorderlappen ist ADH maßgeblich an der Regulation der ACTH Ausschüttung beteiligt. Zudem hat ADH, über die Kontrolle der Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere, Einfluss auf die kardiovaskuläre Regulation (29,30,37). Für das Delirium interessant ist der V1b-Rezeptor vor allem deswegen, weil er auch Einfluss auf das Verhalten in sozialen Interaktionen, sowie beim Abspeichern von Informationen hat (29).

V2-Rezeptoren:

V2-Rezeptoren finden sich an der basolateralen Seite der Tubuluszellen der Niere, wo sie die Rückresorption von Wasser vermitteln. Weiters sind sie an der Insulinfreisetzung beteiligt (29,31,32).

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche ADH-Peptid Analoga mit unterschiedlichen Eigenschaften und unterschiedlichen Affinitäten zu den einzelnen Rezeptoren entwickelt. Für die Intensivmedizin sind vor allem Argipressin, Desmopressin und Terlipressin relevant (38).

4.7.3 Milrinon

Milrinon ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Phosphodiesterase-3-Hemmer (PDE-3-Inhibitoren) und wird in der Intensivmedizin zur Inotropiesteigerung und Herzzeitvolumssteigerung bei Patient:Innen mit schwerer Herzinsuffizienz eingesetzt. Durch die Inhibierung des PDE-3 Rezeptors kommt es zu einem Anstieg des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP), welches den Kalziumeinstrom in die Kardiomyozyten verstärkt und damit zu einer gesteigerten

Kontraktion führt. In glatten Gefäßmuskelzellen bewirkt der cAMP-Anstieg eine beschleunigte Kalziumausschleusung aus den Zellen und so eine raschere Relaxation und Vasodilatation. Im Gegensatz zu Dobutamin entfaltet Milrinon seine Wirkung ohne β_1 -Stimulation und führt somit zu einer weitaus geringeren Chronotropiesteigerung als Dobutamin. Ein Vorteil, der damit einhergeht, ist das Milrinon damit auch bei Patient:Innen mit laufender Beta-Blocker Therapie eingesetzt werden kann.

4.7.4 Levosimendan

Levosimendan wird bei der Behandlung der akut dekompensierten Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, Takotsubo Kardiomyopathie, Rechtsherzversagen, pulmonaler Hypertension und bei Eingriffen am Herzen eingesetzt (39). Es erweiterte damit das Spektrum der Therapie von Digitoxinen, PDE-3 und PDE-5 Inhibitoren und Beta-Agonisten wie Dobutamin (40). Die beiden Hauptmechanismen von Levosimendan sind eine gesteigerte Inotropie, sowie eine Vasodilatation.

Die Inotropie wird im Vergleich zu klassischen PDE-3 Hemmern wie Milrinon nicht durch einen verstärkten Kalziumeinstrom in Kardiomyozyten, sondern durch eine Steigerung der Sensitivität des Troponin C der Kardiomyozyten auf Kalzium erreicht (41). Eine Besonderheit, die sich dadurch im Vergleich mit den sonst eingesetzten Beta-Mimetika ergibt, ist das die gesteigerte Inotropie nicht mit einem erhöhten Sauerstoff Verbrauch einhergeht. Zudem wird der Inotropie steigernde Effekt nicht von einer laufenden Beta-Blocker Therapie beeinflusst. Die Interaktion zwischen Levosimendan und Troponin C zeigte sich bei hohen systolischen Kalziumlevel intensiver, als bei niedrigen diastolischen Kalziumspiegeln in den Herzmuskelzellen, wodurch eine Störung der Relaxation vermieden wird (39,42). Zusätzlich zu seiner Inotropie steigernden Wirkung konnte in Untersuchungen auch eine Öffnung von ATP-abhängigen Kaliumkanälen in glatten Gefäßmuskelzellen nachgewiesen werden (42).

4.7.5 Adrenalin und Noradrenalin

Adrenalin, oder auch Epinephrin, ist ein körpereigenes Hormon, das einen großen Einfluss auf viele Systeme im menschlichen Körper hat. Emotionen, körperliche Aktivität, oder Änderung der Lebenssituation (Gefahr) bedürfen einer sehr raschen Adaptierung von inneren Organen, Muskeln, Kreislauf und Drüsen an die jeweiligen Anforderungen. Die sogenannte „fight or flight“ Reaktion ist ein körperlicher Alarmierungszustand und essenziell für das Überleben in Gefahrensituationen. Hauptvermittler dieser „fight or flight“ Reaktion sind die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, welche von der Nebenniere gebildet und ausgeschüttet werden. Über den Blutkreislauf werden die Katecholamine zu den Zielorganen transportiert, wo sie an Zellrezeptoren eine Signalkaskade in Gang setzen. Gemeinsam mit dem freigesetzten Noradrenalin kommt es zu Blutdrucksteigerung, vermehrtem Herzzeitvolumen, Relaxation von glatter Muskulatur in den Bronchien und viszerale Organen, sowie zu metabolischen Veränderungen, wie dem Anheben des Blutglukosespiegels und den freien Fettsäuren. Über sensorische afferente Nerven können Katecholamine auch das Gedächtnis beeinflussen. Neben diesen überlebenswichtigen kurzfristigen Änderungen können bei langfristiger Einwirkung, z.B. durch kontinuierlicher Katecholamingabe auf Intensivstationen, oder anhaltenden anderen Stressoren auch zu Schäden an Organen und Gewebe führen (43).

Die Reaktion von Zellen und Gewebe auf Adrenalin und Noradrenalin wird über G-Protein gekoppelte Katecholamin-Rezeptoren an den Zellmembranen der Zielzelle vermittelt. Diese G-Protein gekoppelten Rezeptoren sind auch der Wirkort von Medikamenten, die intensivmedizinisch eingesetzt werden. In den ersten pharmakologischen Studien erfolgte die Einteilung der Wirkung von Katecholaminen in zwei Klassen, abhängig ihrer Wirkung an glatten Muskelzellen (43,44). Dabei gilt Noradrenalin als Vasokonstriktor und das synthetische Isoprenalin als Vasodilatator an der glatten Muskulatur der Gefäße.

Aus diesen Beobachtungen entstand die Einteilung in die folgenden Rezeptor-Typen:

Tabelle 3: Das historische zwei Klassen Modell der Katecholamine

<p>α-adrenerge Rezeptoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Affinität zu Noradrenalin • geringer Affinität zum synthetischen Isoprenalin • Wirkung: Vasokonstriktion
<p>β-adrenerge Rezeptoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Affinität zum synthetischen Isoprenalin • niedrige Affinität zu Noradrenalin • Wirkung: Vasodilatation

Angelehnt an W. Tank, Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines 2014, S4

Sowohl bei Adrenalin als auch bei Noradrenalin kann eine dosisabhängige Veränderung der Affinität und Wirkung beobachtet werden. Bei Adrenalin überwiegt in hohen Dosen eine Vasokonstriktion und in niedrigen Dosen eine Inotropie steigernde Wirkung am Herz. Bei Noradrenalin, das primär eine α_1 vermittelte Vasokonstriktion bewirkt, wird bei steigender Dosis der Effekt über β_1 Rezeptoren (positive Chronotropie, Inotropie, Bathmotropie, Dromotropie und Lusitropie) immer relevanter (43).

In darauffolgenden Studien konnten die als „klassische“ adrenergen Rezeptoren bezeichneten Subtypen anhand ihres unterschiedlichen Ansprechens auf Agonisten und Antagonisten klassifiziert werden. Dabei zeigte sich auch an den Subtypen der Rezeptoren eine unterschiedliche Affinität zu Katecholaminen. Zusätzlich wurden auch die Gewebe, welche die einzelnen Subtypen der Rezeptoren exprimieren, betrachtet. So vermitteln Agonisten am α_1 Rezeptoren an glatten Gefäßmuskeln eine Vasokonstriktion und sitzen vorwiegend postsynaptisch. α_2 -Rezeptoren liegen dagegen meist präsynaptisch und initiieren dort eine Hemmung der Noradrenalin Ausschüttung. Weitere α_2 Rezeptoren finden sich auch auf der luminalen Seite von Gefäßwänden und vermitteln dort eine Vasokonstriktion durch im Blut zirkulierende Agonisten. Am Herzen finden sich β_1 Rezeptoren, wo Agonisten vor allem eine positiv chronotrope und inotrope Wirkung entfalten. Zu diesen β_1 -Rezeptoren haben alle Katecholamine eine hohe

Affinität. Die β 2-Rezeptoren sind in glatter Muskulatur von Gefäßen, Uterus, Bronchien, aber auch in Nervenzellen, Fettgewebe, Herzmuskulatur und dem Pankreas zu finden. Ihre Affinität besteht vor allem zu Adrenalin und Isoprenalin, im Vergleich zur sehr geringen Affinität zu Noradrenalin. Diese Beschreibung stellt einen groben Überblick der Verteilung und ihrer Wirkprinzipien dar (43).

Tabelle 4: Pharmacological Characteristics of the "Classical" Adrenergic Receptors

	α -1 AR	α -2 AR	β -1 AR	β -2 AR
Reihung der Affinität	Epi \geq NE \gg Iso	Epi \geq NE \ggg Iso	Iso $>$ Epi \geq NE	Iso $>$ Epi \gg NE
Agonisten	Phenylephrine	Clonidin	Isoproterenol	
Antagonisten	Phenotalmin Phenoxybenzamin		Propranolol Timolol Nadolol Pindolol	
Hauptwirkung	Vasokonstriktion, Kontraktion glatter Muskelzellen	Vasokonstriktion, präsynaptische Inhibierung der Neurotransmitter- ausschüttung	positive Inotropie und Chronotropie am Herz	Vasodilatation und Relaxation glatter Muskelzellen

Quelle: W. Tank, Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines 2014, S4

AR: Adrenergic Receptor, Epi: Epinephrin, NE: Norepinephrin (Noradrenalin), Iso: Isoprenalin

Mit moderneren Methoden wurde es möglich die pharmakologische Wirkung und die Lokalisation der adrenergen Rezeptoren, weitere Einblicke zu gewinnen und zu zeigen, dass die Vielfalt an pharmakologischen Prozessen wesentlich komplexer ist, als die Einteilung in zwei Rezeptorgruppen mit jeweils zwei Subtypen. Aktuell sind neun Subtypen beschrieben (45). Aus diesem Grund werden im Folgenden die einzelnen Subtypen weiter beleuchtet werden.

4.7.6 Alpha 1-Rezeptoren

Alpha 1 Rezeptoren sind maßgeblich an der Stressreaktion und der Vermittlung dieses „Stresssignals“ an die Zielorgane beteiligt (46,47). Die G-Protein gekoppelten Alpha 1 Rezeptoren werden aktuell in drei Subtypen unterschieden: α -1a, α -1b, α -1d. Alle drei Rezeptoren verbindet eine hohe Affinität zu Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin und ihre Kopplung zu einem $G\alpha_q$ -Protein. Dieses $G\alpha_q$ -Protein aktiviert eine Phospholipase C, welche weiter zur Aktivierung der Proteinkinase C und damit zu einer Erhöhung des intrazellulären Kalziumspiegels

führt. Sehr rasch nach der Interaktion von Agonisten am α_1 Rezeptor führt diese somit über eine Erhöhung des Kalziumspiegels zu einer verstärkten Kontraktion der glatten Muskulatur (43,44).

Je nach Zelltyp, welcher den Rezeptor exprimiert, werden die $G\alpha_q$ -Proteine intrazellulär auch mit anderen Elementen verknüpft:

- Die Phospholipase A_2 stimuliert die Synthese von Eicosanoiden (48–51)
- Kalzium- und Kaliumkanälen, tragen zur Membrandepolarisierung bei (48–51)
- kleine G-Proteinen und MAP Kinasen verhindern die Einleitung einer Apoptose und führen am Herzen zu Umbau und Hypertrophie (48–51)

Der α -1a Rezeptor stellt den Hauptteil der Alpha 1 Rezeptorsubtypen dar. Er kommt vor allem an glatten Muskeln in Gefäßwänden vor, die durch das sympathische Nervensystem innerviert sind und führt dort zur Vasokonstriktion. Der α -1b Rezeptor wird hauptsächlich von Herzmuskelzellen exprimiert, hat am Myokard einen chronotropen Effekt und stimuliert den Myokardumbau. Der α -1d Rezeptor ist an der Regulation der Herzdurchblutung beteiligt, indem er in den Koronargefäßen eine Vasokonstriktion vermittelt (43).

4.7.7 Alpha 2-Rezeptoren

Alpha 2-Rezeptoren sind im Körper weit verbreitet, sie kommen sowohl im zentralen Nervensystem (ZNS) als auch im peripheren Nervensystem (PNS) vor und sind darüber hinaus in Blutgefäßen vertreten. Eine besondere Funktion haben Alpha 2-Rezeptoren durch ihr Vorkommen in der Plazenta, wo sie an der Embryonalen Entwicklung beteiligt sind (52–55). Zum Zeitpunkt der Entdeckung der α -2 Rezeptoren wurden sie primär als präsynaptische Rezeptoren an sympathischen Nervenfasern beschrieben, die als Funktion eine Inhibierung der Noradrenalin Ausschüttung in den Synapsen haben (56,57). Erst Jahre nach dieser Entdeckung konnte in Studien auch ein postsynaptisches Vorkommen an glatten Muskelzellen und im Gehirn nachgewiesen werden (52,53). Bisher konnten drei Subtypen der α -2-Rezeptoren nachgewiesen werden. Alpha-2 Rezeptoren werden in α -2a, α -2b und α -2c unterschieden. Wie auch bei den α -1 Rezeptoren

verbindet auch die α -2 Rezeptoren ihre hohe Affinität zu Adrenalin und Noradrenalin, wo hingegen bei den drei Subtypen ein großer Unterschied bei der Affinität zu ihren Antagonisten besteht (53,58). Auch α -2 Rezeptoren sind G-Proteingekoppelte Rezeptoren. Sie bedienen sich des $G\alpha_i$ -Proteins, welches vorrangig eine Hemmung der Adenylatcyclase initiiert.

Betrachtet man die einzelnen Subtypen, übt der Subtyp α -2a seine Funktion in der schon zuvor beschriebenen Form als Inhibitor der präsynaptischen Noradrenalin Ausschüttung aus und mindert somit die Aktivität des Sympathikus (52,59,60). Dieser Effekt konnte erstmals an Knockoutmäusen gezeigt werden, bei denen die α -2 Rezeptoren fehlten. Diese Mäuse hatten einen signifikant höheren Blutdruck, eine höhere Herzfrequenz und entwickelten eine Hypertrophie des Herzmuskels aufgrund der aus der fehlenden Hemmung resultierende höheren Noradrenalin Ausschüttung aus den Synapsen (59,61). Dies erklärt im Gegenzug auch die antihypertensive Wirkung von Medikamenten die als α -2a Rezeptor Agonisten wirken (62).

α -2b Rezeptoren finden sich an glatten Gefäßmuskelzellen außerhalb von Nervensynapsen, mit Kontakt ins Gefäßlumen, wo in der Blutbahn zirkulierende Agonisten binden können und so eine Vasokonstriktion bewirken (62).

α -2c Rezeptoren nehmen eine Sonderstellung ein, sie sind im Gegensatz zu α -2a und α -2b Rezeptoren an keiner präsynaptischen Übertragung oder vaskulären Regelmechanismen beteiligt, sondern sitzen im Zentralnervensystem, wo sie für einige psychiatrische Erkrankungen, motorische Abläufe und das Gedächtnis eine Rolle spielen (52,53,55).

Es gibt aus Studien an Mäusen Hinweise, dass α -2c Rezeptoren auch für eine Hemmung der Adrenalinausschüttung aus der Nebenniere mitbeteiligt sein könnten (63,64).

4.7.8 Beta-Rezeptoren

Beta-Rezeptoren sind in ihrer Hauptfunktion an der Regulation der Herzaktivität, der Beeinflussung der Aktionen von glatten Muskelzellen und Kontrolle metabolischer Regelkreisen involviert (52,65). Die Beta-Rezeptoren lassen sich wieder in drei Subtypen einteilen, die β -1, β -2 und β -3 Rezeptoren. Die

Hauptfunktion der β -1 Rezeptoren liegt in der Regulierung der Eigenschaften der Herzmuskelkontraktion, β -2 Rezeptoren sind in einer Vielzahl glatter Muskelzellen vorhanden und vermitteln im Gegensatz zu den α -Rezeptoren eine Relaxation der glatten Muskulatur bei Aktivierung durch einen Agonisten. Unter den β -Rezeptoren nehmen die β -3 Rezeptoren eine Sonderstellung ein, weil sie sich pharmakologisch sehr von den ersten beiden unterscheiden. Sie kommen in Fettzellen vor und sind dort an der Regulation der Lipolyse beteiligt. Auch die β -Rezeptoren sind G-Proteingekoppelte Rezeptoren, wobei alle drei Subtypen mit dem G_s -Protein verbunden sind. Abhängig vom Gewebe können β -2 und β -3 Rezeptoren auch an G_i -Proteine gebunden sein und damit andere Prozesse anstoßen. Bezüglich der Affinität zu Katecholaminen weisen β -1 Rezeptoren eine hohe Affinität zu sowohl Adrenalin als auch Noradrenalin auf, wo hingegen β -2-Rezeptoren eine überwiegende Affinität zu Adrenalin aufweisen und an β -3-Rezeptoren dagegen die Bindung zu Noradrenalin überwiegt (43).

Um die Auswirkungen von Katecholaminen auf die Entstehung eines Delirs besser zu verstehen, sollen im Folgenden die Effekte an verschiedenen Orten im Körper genauer erklärt werden.

4.7.9 Periphere Effekte von Katecholaminen

4.7.9.1 Wirkung am Herzen:

Der sympathische Effekt am Herzen wird größtenteils über β -1 Rezeptoren vermittelt und bewirkt an den Herzmuskelzellen eine gesteigerte Chronotropie, Inotropie, Bathmotropie, Dromotropie und Lusitropie durch schnelleren Kalzium Ein- und Ausstrom bzw. einer größeren Poolung von Kalzium im zellinternen Kalziumspeicher. Über die Regulation von Ionenkanälen, den sogenannten „funny channels“ an den Zellmembranen von Schrittmacherzellen wie Sinusknoten, AV-Knoten und HIS-Bündel, ändert sich die Anstiegsgeschwindigkeit des Membranpotentials. Durch den schnelleren Anstieg wird das Schwellenpotential der Schrittmacherzellen früher erreicht und damit früher die nächste Kontraktion eingeleitet. Mit diesem Mechanismus steigern Katecholamine über β -1 Rezeptoren somit die Herzfrequenz (43,66). Neben β -1 Rezeptoren spielen auch β -2, β -3 und α -Rezeptoren eine Rolle. Die Anzahl der empfänglichen Rezeptoren am Herzen

für Katecholamine ist dabei nicht konstant. Bei länger anhaltenden hohen Katecholaminspiegeln kommt es im Zuge einer Adaption zu einer Reduktion der β -1 Rezeptoren an Herzzellen und die kardiale Wirkung der Katecholamine nimmt trotz hoher Blutspiegel ab. Etwas anders verhält es sich mit den β -2 Rezeptoren. Sie vermindern nicht ihre Anzahl, sondern lösen reversibel ihre Bindung vom zugehörigen G_s -Protein, womit Agonisten zwar am Rezeptor binden können, ihr Signal aber nicht weitervermittelt wird (67–69). Auch α -1-Rezeptoren sind am Herz beteiligt. α -1a und α -1b Rezeptoren befinden sich in Kardiomyozyten, wohingegen α -1d in den koronaren Blutgefäßen lokalisiert sind. Ihre gemeinsame Aufgabe ist es, zirkulierende Katecholamine zu detektieren und eine gesteigerte Kontraktionskraft des Herzmuskels zu bewirken. Dieser Effekt macht im Vergleich zu den Beta-Rezeptoren nur etwa 10 % aus, dies ändert sich im kardialen Versagen allerdings, da alpha-Rezeptoren keine Downregulation erfahren. Ihr Anteil an der Kontraktionskraft kann so bis zu 25% erreichen (70,71). Alpha-2-Rezeptoren sind im Herz selbst nicht vorhanden, durch ihre Beteiligung an Sympathikus-Synapsen tragen sie aber trotzdem wesentlich bei der Regulation des am Herzen anliegenden Sympathikotonus bei (72–75).

4.7.9.2 Effekte an Gefäßen

Katecholamine erzeugen bei einer Stress- oder Gefahrensituation an den Gefäßen je nach Lokalisation entweder eine Vasokonstriktion oder eine Vasodilatation. Ziel ist eine Umverteilung des Blutvolumens und damit des O₂-Angebots zwischen den Organen, die für eine Gefahrensituation notwendig sind (Muskulatur) und welchen die in diesem Moment ihre Funktion reduzieren können. (Verdauungsorgane, Niere, Leber) Die Vasokonstriktion vermitteln Alpha-Rezeptoren, die Vasodilatation Beta-Rezeptoren. Die beiden Rezeptortypen sind dem oben beschriebenen Bedarf entsprechend verteilt. Es sei erwähnt, dass ein großer Anteil der Vasodilatation auch durch lokale Metaboliten und parakrine Faktoren vermittelt wird (46). Die α -1a Rezeptoren sitzen an der Postsynapse der innervierenden Nervenfasern, welche die Gefäßmuskulatur versorgen und werden durch deren Noradrenalinausschüttung aktiviert. Die α -2b Rezeptoren sitzen an glatten Gefäßmuskeln, hauptsächlich außerhalb der Synapsen und reagieren auf

zirkulierende Katecholamine im Blut. Sie sind in kleiner Anzahl jedoch auch in den Synapsen zu finden. Beide lösen eine katecholamingetriggerte Vasokonstriktion aus. Da wie oben beschrieben Adrenalin sowohl alpha als auch Beta-Affinität aufweist, führen geringe Adrenalindosen durch ihre Beta-Rezeptorbindung zur Vasodilatation und höhere Dosen zu einer Vasokonstriktion durch die dominante alpha-Wirkung. Noradrenalin hingegen, im Vergleich als Agonist mit Affinität vor allem an den alpha-Rezeptoren, wirkt primär als Vasokonstriktor (43,46).

Im Vergleich zu den peripheren Gefäßen ist die Regulation der Durchblutung kranialer Gefäße, die über alpha-Rezeptoren vermittelt wird, weitaus geringer von Katecholaminen abhängig. Die geringe Wirkung beruht wahrscheinlich auf der zerebralen Autoregulation, die Fluss und Drücke mit lokalen Mediatoren sehr konstant zu halten versucht (76).

4.7.10 Zentrale Effekte von peripher zirkulierenden Katecholaminen

Obwohl zirkulierende Katecholamine die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können (77) konnten in Studien Hinweise gefunden werden, dass das zentrale Nervensystem auf die zirkulierenden Katecholamine reagiert. In der aufgestellten Hypothese nehmen afferente Nervenfasern die Informationen auf und bringen diese zur Interpretation ins ZNS, wo wiederum Steuersignale mittels efferenter Nervenfasern in die Körperperipherie entsandt werden (43,78). In anderen Untersuchungen zeigten sich Hinweise, dass höhere Blutspiegel an Katecholaminen von Beta-Rezeptoren und sensorischen Afferenzen detektiert und so die vom ZNS ausgesendeten sympathischen Signale reduziert werden (79). Neben dem Einfluss auf den Sympathikotonus konnte in Untersuchungen auch ein Einfluss auf die Gedächtnisfunktion und den Lernprozess gezeigt werden. Im Kreislauf zirkulierendes Adrenalin löste in Versuchen an Mäusen in der Amygdala eine Noradrenalinausschüttung aus. Triggert man diese Noradrenalinausschüttung durch Injektionen von Katecholaminen nach einer Übung mit Lernaufgaben, werden die Inhalte dieser Lernaufgaben signifikant besser abgespeichert. Der gegenteilige Effekt konnte mit einer Gabe von Beta-Blockern nach einer Trainingseinheit erzielt werden (80,81). Die für die stressabhängige Speicherung

verantwortliche Region der Amygdala ist eine Kern-Gruppe, die die Amygdala basolateral umgibt (82,83). Die Aktivierung dieser Amygdalaregionen setzt sich durch eine Signalreihe an viele andere Hirnregionen fort und aktiviert damit Zentren wie den präfrontalen Kortex, den Hippokampus, Nucleus caudatus und Nucleus accumbens (84). Dieser Mechanismus würde auch erklären, dass emotional sehr belastende Ereignisse und permanente Stressoren zu verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), oder zu schweren Depressionen führen. Bei PTBS treten dabei Störungen wie aufdringliche intensive Erinnerungen und Gedanken, eine erhöhte Erregbarkeit und daraus folgend ein Vermeidungsverhalten zur Exposition ähnlicher Situationen auf (43). Im Bezug auf die Entstehung eines Delirs in Abhängigkeit der Katecholaminspiegel gibt es bisher wenig Literatur. Ein Überblick über bisherige Erkenntnisse soll im Folgenden beleuchtet werden.

4.8 Delir-Prävention

Die beste Möglichkeit, eine Erkrankung und die dabei entstehenden Folgen zu bekämpfen, ist die Krankheit bei möglichst vielen Menschen durch präventive Maßnahmen erst gar nicht entstehen zu lassen (85). Das Auftreten eines Deliriums ist bei älteren Menschen zwar multifaktoriell bedingt, aber viele dieser auslösenden Faktoren sind bereits bekannt und können in der Versorgung älterer Menschen berücksichtigt werden. Dies geht so weit, dass man die Qualität der medizinischen Versorgung anhand dem Auftreten dieser Prädispositionsfaktoren messen kann (86). Im Umkehrschluss wird auch die Wichtigkeit erkennbar, nicht einzelne, sondern möglichst viele dieser Risikofaktoren zu vermeiden oder zu behandeln, um eine effektive Prävention zu betreiben (87). Es gibt bisher keine allgemein empfohlenen Medikamente zur Vermeidung eines Delirs, aber sehr effektive nichtmedikamentöse Maßnahmen. Die wichtigsten nichtmedikamentösen präventiven Maßnahmen zur Delir-Prävention sollen hier kurz vorgestellt werden: (88)

- Aufrechterhaltung eines geregelten Tagesablaufes und Hilfe zur (Re)Orientierung in der neuen Umgebung
- Es ist darauf zu achten, bei Patient:Innen keine Reizüberflutung auszulösen
- Patient:Innen sollen kognitiv gefordert/angeregt werden
- Es soll auf genügend Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr geachtet werden
- Patient:Innen mit Schmerzen sollen eine ausreichende Analgesie bekommen
- Anticholinerge und psychoaktive Substanzen sollen vermieden werden
- Es soll ein routinemäßiges wiederkehrendes Screening auf Anzeichen eines auftretenden Deliriums durchgeführt werden

Wie effektiv die konsequente Anwendung der oben genannten Maßnahmen ist, konnte in einer Untersuchung von Hshieh et al. gezeigt werden. Darin konnte durch die strukturierte Anwendung von Präventionsmaßnahmen das Auftreten eines Deliriums um 53% gesenkt, sowie die Sturzrate um 62% reduziert werden (89). Postoperative Delir-Prävention stützt sich neben einer ausreichenden

Analgesie auch auf die Vermeidung von Infektionen, sowie dem Einsatz einer BIS Messung während der Narkose, um eine adäquat tiefe Narkose zu gewährleisten (90). Obwohl es mittlerweile ausreichend Evidenz für die Wirksamkeit von Präventionsmaßnahmen gibt, ist der flächendeckende, strukturierte Einsatz dieser Maßnahmen leider immer noch nicht Realität (91). Aus diesem Grund soll hier ein etabliertes Programm vorgestellt werden, mit dem die Umsetzung von wirksamer Delir-Prävention in einem Krankenhaus gelingen kann.

4.8.1 Das Hospital Elder Life Program (HELP)

HELP ist ein bereits in 1999 von *Inouye et al.* an der *Yale University School of Medicine* entwickeltes Programm zur Reduktion eines Delirs bei älteren Personen im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes. Eingeschlossen wurden dabei Personen über 70 Jahre, die weniger als 48h zuvor stationär aufgenommen wurden und einen voraussichtlichen Aufenthalt länger als 40 Stunden hatten. Ausgeschlossen wurden hingegen Personen, die bereits einmal ein Delirium entwickelt haben, oder zum Zeitpunkt der Überprüfung der Einschlusskriterien rezent an einem Delirium erkrankt waren. Ebenso exkludiert wurden Menschen mit Gefährdungspotential (Selbst- oder Fremdgefährdung), oder Patient:Innen die aus einer Haftanstalt aufgenommen wurden (92,93). Seit der Entwicklung des HELP-Programmes wurden die gewonnenen Erkenntnisse und die Wirksamkeit in der Prävention in Studien in mehreren Staaten (USA, Australien, Niederlande, Kanada) evaluiert und bestätigt (88,92).

Das Ziel des HELP-Programmes ist:

- Das Vermeiden von erneuten ungeplanten Krankenhauskonsultationen.
- Ein Auftreten von Komplikationen wie Delir, Dekubitus und Stürze zu verhindern
- Die Förderung zum Erhalt kognitiver und funktioneller Fähigkeiten
- Die Selbstständigkeit soweit wie möglich zu erhalten, um in die gewohnte Wohn- oder Betreuungsumgebung zurückkehren zu können (88)

Um diese Ziele zu erreichen, stützt sich das HELP-Programm auf eine gezielte Schulung von Fachpersonal und deren Angehörigen in Präventionsmaßnahmen,

Screeningverfahren, sowie verschiedene Konzepte zur Behandlung. Jeder Schritt und jede Maßnahme ist dabei akribisch durchgeplant und es gibt zu jeder davon kostenlose Schulungsmaterial. Durch den Fokus auf Schulung und Zugang zu Information wird es möglich, das HELP-Programm auf allen stationären Abteilungen, auch abseits von geriatrischen Fachabteilungen durchzuführen (88).

4.8.2 Die Patientenbetreuung im HELP-Programm

Bei einer stationären Aufnahme werden die Patient:Innen standardisiert auf die in Tabelle 5 (88) angeführten Risikofaktoren untersucht. Im Anschluss werden die notwendigen Maßnahmen von HELP-Koordinator:Innen festgelegt und innerklinisch in die Wege geleitet. Die Bedürfnisse der Patient:Innen werden dann mit dem betreuenden Pflegepersonal besprochen und umgesetzt. Während des weiteren Aufenthaltes werden die Patient:Innen regelmäßig mittels CAM auf eine Delir-Entwicklung untersucht und individualisierte Aktivierungseinheiten durch geschulte ehrenamtliche Mitarbeiter:Innen durchgeführt (88). Die erarbeiteten Maßnahmen des HELP-Programmes können ebenfalls aus Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Maßnahmen zur positiven Beeinflussung von Risikofaktoren, die mit einer Verschlechterung der Kognition und Funktionalität bei älteren Patienten im Krankenhaus vergesellschaftet sind

Risikofaktoren	Maßnahmen
Kognitive Beeinträchtigung	Reorientierende Maßnahmen, therapeutisches Aktivierungsprogramm
Seh- und/oder Hörbeeinträchtigung	Verwendung von Hilfsmitteln, Bereitstellung von Brillen/Hörgeräten
Immobilisierung, erschwerte Remobilisierung	Frühzeitige Mobilisierung, Minimierung immobilisierender Faktoren
Psychotrope Medikation	Nichtpharmakologische Therapieansätze zur Schlafförderung und Angstvermeidung, restriktiver Einsatz schlaffördernder Medikation
Verminderte Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme	Frühzeitiges Erkennen einer Dehydratation, Zuführen von Flüssigkeit
Störung des Schlafrhythmus	Reduktion von Störgeräuschen, nichtmedikamentöse schlaffördernde Maßnahmen

Quelle: Singler K., [HELP - Hospital Elder Life Program - multimodal delirium prevention in elderly patients], 2017, S. 4

Es gibt mittlerweile eine Evidenz aus mehreren Quellen, dass das HELP-Programm eine wirksame Methode zur Prävention einer körperlichen und kognitiven Verschlechterung von älteren Patient:Innen im stationären Aufenthalt und dabei sehr kosteneffektiv ist. In den Studien, die zur Entwicklung der HELP-Programms durchgeführt wurden, zeigte sich eine Delir-Reduktion zwischen 23 und 32 % (94). Im letzten Jahrzehnt wurde das HELP-Programme vom *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* um drei neue Aspekte erweitert und in einer Publikation von Yue et al. unter dem Titel „NICE to HELP“ veröffentlicht. Es wurden Protokolle für das Management von Hypoxie, Infektionen und Schmerzen hinzugefügt und das HELP-Protokoll für Dehydratation wurde um ein Protokoll für Obstipation erweitert (95).

Dass eine Integration des HELP-Programms auch in europäischen Gesundheitseinrichtungen und Gesundheitssystemen möglich ist, zeigt das Help+ Programm am deutschen Krankenhaus Bielefeld. Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen deutschem und österreichischem Gesundheitssystem wird dieses Beispiel folgend kurz etwas näher beleuchtet. Die Einführung begann abteilungsweise und die Maßnahmen wurden für die Krankenhaus-internen Gegebenheiten etwas adaptiert. Berücksichtigt im Programm werden alle über 70-jährigen Patient:Innen. Diese werden am Beginn des Aufenthalts bezüglich Delirrisiko evaluiert und dann vom HELP+ Team 12h am Tag und 7 Tage die Woche mittels HELP-Interventionen betreut. In den „PLUS-Besuchen“ die etwa 5min dauern, werden die Pat täglich mehrmals zur Reorientierung aufgesucht, Informationen ausgetauscht und Absprachen getroffen. Bei den „AKTIV-Besuchen“ von ca. 20min Dauer werden die Patient:Innen vor allem kognitiv in Form von Rätseln, Spielen, Musik gefordert und gefördert. Das „FIT-Team“ fokussiert sich auf die körperliche Aktivierung und führt ein auf das Erkrankungsbild zugeschnittenes Bewegungsprogramm mit den Patient:Innen durch. Um die Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme zu fördern, hilft die „Mahlzeitenbegleitung“ vor allem bei feinmotorischen Aufgaben wie dem Öffnen von Verpackungen und der Auswahl von Speisen. Zur Förderung des Schlafverhaltens werden Hand- und Fußmassagen, sowie Aromaöle und beruhigende Gespräche angeboten. Zudem wurde die Verordnung von

schlaffördernden Medikamenten, Schmerzmedikation und Sedierungsbedarf intern verpflichtend standardisiert. Die Kombination aus aktivierenden Maßnahmen am Tag und schlaffördernden Maßnahmen am Abend soll zusätzlich den Erhalt des Tag-Nacht-Rhythmus fördern (96). In Österreich wurde das HELP-Programm 2018 im Kardinal Schwarzenberg Klinikum in Schwarzach eingeführt und schrittweise auf allen Stationen etabliert (97).

Wie wichtig der Erhalt, oder die Wiederherstellung eines Tag-Nacht-Rhythmus ist und wie weitreichend die Folgen bei einer Destabilisierung zirkadianer Rhythmen sein kann, unterstreicht auch ein Artikel von S. Schmidt zum Thema „*Chronobiologische Interventionen zur Prävention und Therapie von Delirien bei Intensivpatienten*“. Dabei zeigte sich, dass eine frühe tiefe Sedierung innerhalb von 48h nach stationärer Aufnahme mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Deliriums vergesellschaftet ist. Zusätzlich verschlechterte sich die Langzeitmortalität dieser Patient:Innen. Um den Tag-Wach-Rhythmus weniger zu beeinflussen, soll eine Sedierung nur so tief wie notwendig sein und regelmäßig evaluiert werden (98).

Neben der Sedierung spielen auch Umgebungsfaktoren wie Lärm, Akustik, Licht und Aufbau und Anordnung der Arbeitsplätze eine tragende Rolle bei Störungen des zirkadianen Rhythmus. So konnte in einer Untersuchung an der *Charité* zum Einfluss von Umweltfaktoren auf die Delirium-Inzidenz gezeigt werden, dass durch eine Neugestaltung von Intensivstationszimmern, welche durch Berücksichtigung der oben genannten Faktoren einen Tag-Nacht-Rhythmus simulieren, die Delir Inzidenz um ca. 30% gesenkt werden kann (99).

Als essenziell für den Erfolg stellte sich bei der Einführung des HELP-Konzeptes im Krankenhaus Bielefeld vor allem die mehrfache und kontinuierliche Wiederholung der angeführten Maßnahmen heraus. Durch die Einführung konnte die Delirrate auf der Abteilung für Unfallchirurgie von 30 auf 10,4% gesenkt werden (96).

Zusammenfassend kann in Anbetracht der mittlerweile reichhaltigen Evidenz klar argumentiert werden, dass die Delir-Prävention auch an österreichischen

Krankenhäusern möglich ist und sowohl für Patient:Innen, als auch Krankenhausträger einen Vorteil bringt.

Aktuell läuft eine randomisierte stepped-wedge Cluster Kontrollstudie mit dem Titel „Modified Hospital Elder Life Program at Intensive Care Unit“. Das Ziel der Studie ist es, die Delir-Inzidenz zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe auf drei gemischten Intensivstationen in Bezug auf die Durchführung von präventiven HELP-Maßnahmen zu vergleichen. Die Patient:Innen in der Interventionsgruppe werden dabei von speziell in HELP-Maßnahmen geschulten Pflegekräften betreut, die Kontrollgruppe von Personal, das nicht in diesen Maßnahmen geschult ist. Beobachtet wird, ob HELP-Maßnahmen auch auf Intensivstationen zur Prävention eines Deliriums beitragen können (100).

4.8.3 Medikamentöse Prävention eines Deliriums

Derzeit gibt es kein Medikament mit ausreichend Evidenz, dass das das Auftreten eines Deliriums verhindern kann. Die medikamentöse Prävention besteht daher darin, inadäquate Medikamente zu erkennen und sie vor z.B. einem operativen Eingriff umzustellen, oder eine Gabe im Laufe des Aufenthaltes zu vermeiden (101).

Tabelle 6: Inappropriate medication and recommended alternatives

Potenziell inadäquates Medikament	Empfohlene Alternative
Benzodiazepine für Schlaf	Bei Älteren generell meiden, Mirtazapin
Z-Substanzen	Mirtazapin, Melperone
Trizyklische Antidepressiva	Mirtazapin, Pregabalin
SSRI	Pregabalin
Antipsychotika zur Sedierung	Mirtazapin, Melperone, Pregabalin
Opioide (Morphin, Tramadol, Piritramid, Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin)	Hydromorphon
Fluorchinolone	Cephalosporine, Fosfomycin, Picemecillinam

In Anlehnung an: T. Duning, Trials Focusing on Prevention and Treatment of Delirium After Cardiac Surgery: A systematic Review of Randomized Evidence 2020, S. 2

Die meisten Opioide zeigten in Untersuchungen negative Einflüsse auf die Entwicklung eines Delirs mit der Ausnahme von Hydromorphon. Hydromorphon hatte in Studien einen neutralen bis sogar leicht protektiven Effekt auf die Delir-Entwicklung, weshalb jede Opioidtherapie bei Delir gefährdeten Menschen soweit möglich auf Hydromorphin umgestellt werden sollte (102).

4.9 Behandlung eines Delirs

Wie oben erwähnt, sollte die Prävention immer als erste Maßnahme eingesetzt werden. Um der teils immer noch vorherrschenden Meinung entgegenzuwirken, dass es kaum Therapiemöglichkeiten für ein Delir gibt (3), soll im Folgenden eine kurze Übersicht über die möglichen Therapieoptionen gegeben werden. Um dabei eine möglichst aktuelle Übersicht zu geben, wurden nur rezente Veröffentlichungen berücksichtigt.

4.9.1 Nichtpharmakologische Therapien des Deliriums

Der wichtigste Schritt zur Therapie des Deliriums ist ein regelmäßiges Delir-Monitoring mit einem geeigneten Verfahren, z.B. dem oben beschriebenen CAM-ICU, um ein Delirium frühzeitig zu erkennen. Dazu ist es essentiell, dass das betreuende Personal gut geschult und für das Thema sensibilisiert ist (103). Die weiteren Maßnahmen entsprechen wie bei der Delir-Prävention dem HELP-Programm bzw. dem „NICE to HELP“ Maßnahmen (88,104).

4.9.2 Pharmakologische Therapien des Deliriums

Besonders bei älteren Patient:Innen sollten Delir-Symptome auch temporär medikamentös behandelt werden (104,105). Häufig kommen dabei Antipsychotika zum Einsatz. Viele Antipsychotika haben eine QT-Zeit verlängernde Wirkung, weshalb vor dem Beginn einer Therapie mit Antipsychotika, wenn möglich, ein EKG abgeleitet werden soll. Bei der Kombination von Antipsychotika steigt das Risiko einer QT-Zeit Verlängerung zusätzlich (106). Die medikamentöse Therapie eines Deliriums sollte maximal für 7 Tage verabreicht werden (104).

4.9.2.1 Atypische Antipsychotika

Um im Delirium Positivsymptome wie Halluzinationen, Wahn und Psychosen zu therapieren, werden atypische Antipsychotika eingesetzt. Diese haben in niedriger bis moderater Dosierung eine antipsychotische Wirkung, bei höheren Dosen wirken sie sedierend. Bei der Delir-Therapie sollten sie, um unnötige Sedierung zu vermeiden, nicht hochdosiert im Sinne einer Sedierung verwendet werden. Bei der Therapie von älteren Patient:Innen wird eine Therapie mit Risperidon empfohlen, insbesondere wenn schon kognitive Erkrankungen wie z.B. eine Demenz vorliegen (107,108).

4.9.2.2 Konventionelle Antipsychotika

Unter den konventionellen Antipsychotika ist vor allem Haloperidol sehr verbreitet. In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Studie von Girard et al. (109) konnte allerdings nachgewiesen werden, dass Haloperidol vor allem bei älteren Patient:Innen keine wirksame Therapie zur Behandlung eines Delirs ist. Eingesetzt werden sollte Haloperidol nur bei Patient:Innen unter 70 Jahren ohne kardiale oder neurodegenerative Vorerkrankungen, um das Risiko für Arrhythmien und extrapyramidale Symptome zu verringern. Besonders eine bolusweise intravenöse Verabreichung von Haloperidol und Antipsychotika ist bei älteren Patient:Innen nicht empfohlen, weil es für eine Wirkung einen konstanten Wirkstoffspiegel bedarf (109).

4.9.2.3 Sedativa

Aufgrund der oben beschriebenen Symptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Psychosen entwickelt sich bei den Patient:Innen oft zusätzlich eine motorische Unruhe, die bis hin zur Selbst- und Fremdgefährdung reichen kann. Hier kommen sedative Antipsychotika wie Melperon zum Einsatz. Diese werden besonders aufgrund der fehlenden anticholinergen Effekte bei der Behandlung von älteren Delirpatient:Innen empfohlen. Vermieden werden sollte hingegen bei älteren Menschen generell der Einsatz von Benzodiazepinen, weil diese in bis zu 30% paradoxe Effekte verursachen. In weiterer Folge erhöht sich bei der Anwendung von Benzodiazepinen auch das Sturzrisiko, welches zu

Frakturen und Immobilität führen kann und damit die Sterblichkeit erhöht. Zusätzlich ist das Risiko für Substanzabhängigkeit und eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit gegeben, die die Prognose zusätzlich verschlechtern können (104).

Eine Sonderstellung bei der medikamentösen Behandlung eines Deliriums nehmen Patient:Innen mit einem Entzugsdelirium und Patient:Innen, die zusätzlich an Parkinson erkrankt sind, ein. Im entzugsassoziierten Delirium sollte die Substitution mit Thiamin und eine Therapie mit Benzodiazepinen angedacht werden. Bei Patient:Innen mit Parkinson spielt vor allem ein ungewollter Einfluss der medikamentösen Therapie auf das Dopaminsystem eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund werden bei diesen Patient:Innen nur Clozapin und Quetiapin empfohlen, weil sie nur einen sehr geringen Einfluss auf D2 Dopamin-Rezeptoren haben (104,110,111).

4.9.2.4 Melatonin

Melatonin ist ein körpereigenes Hormon, das üblicherweise einem stabilen täglichen Rhythmus folgt. Bei Erkrankung oder Änderung der Umwelteinflüsse, z.B. durch eine stationäre Aufnahme, kann dieser Rhythmus gestört werden. Lichtexposition unterdrückt die Melatoninsekretion, sodass abends bei entsprechender Dunkelheit der Melatoninspiegel ansteigt. Um die stationären Patient:Innen diesbezüglich wieder zu „resynchronisieren“ wurden daher in der Vergangenheit zwei Therapiekonzepte verfolgt: Tagsüber die Anwendung einer Lichttherapie und die abendliche Gabe eines Melatoninpräparats (98,112). In einer Studie von Shigeta et al. wurden die Melatoninspiegel im Tagesverlauf von allgemeinchirurgischen Patient:Innen mit einem Alter über 66 Jahren bestimmt und analysiert. Bei Patient:Innen, die kein Delirium entwickelten, blieb der Melatoninverlauf stabil. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den Patient:Innen, die ein postoperatives Delirium entwickelten, dass sich die Melatoninspiegel der Patient:Innen auf zwei verschiedene Arten verhielten. Die erste Gruppe waren Delir-Patient:Innen, die keine postoperative Komplikation (Infektionen, Pneumonie, starke Blutungen) entwickelten. Bei ihnen blieb ein Anstieg des Melatoninspiegels am Abend und in der Nacht aus. Die zweite Gruppe mit Patient:Innen, welche

postoperativ Komplikationen entwickelte, zeigten in der Nacht einen unphysiologisch hohen Melatoninspiegel, der auch Tagsüber nicht ausreichend absank (98,113).

Aufgrund der Erkenntnisse über die verschiedenen Arten von Störungen im Melatoninrhythmus, sollte daher die Melatoningabe vor allem bei Patient:Innen mit systemischen Infektionen nicht allgemein erfolgen. Dies gilt ebenso für die Zeit nach einer systemischen Infektion. Bei diesen Patient:Innen kann vor allem die gezielte Lichttherapie eine Alternative zur Melatoningabe darstellen. Studien, die diese Anwendung systematisch untersuchen, sind zur Zeit allerdings noch sehr rar vorhanden und in ihrer Methodik und Patient:Innenselektion sehr schwer zu vergleichen. Trotzdem gibt es in internationalen Leitlinien die Empfehlung zur Verwendung natürlicher und geeigneter künstlicher Lichtquellen auf Intensivstationen (114–116).

Zusammenfassend werden an dieser Stelle die wichtigsten Schlüsselpunkte für das Management des postoperativen Deliriums aufgelistet:

- Risperidon scheint eine überlegene Symptomkontrolle im Vergleich zu Haloperidol aufzuweisen
- Tritt eine starke Agitiertheit auf, sollte diese am ehesten mit Melperone, oder Pipamperone therapiert werden
- Bei Patient:Innen mit Alkoholentzugsdelir sind weiterhin Benzodiazepine, Haloperidol, oder Clomethiazol empfohlen
- Besteht bei Patient:Innen zusätzlich eine Parkinsonerkrankung, soll Quetiapin oder Clozapin verwendet werden (104).

4.9.3 Folgen von Delir

4.9.4 Gesundheitliche Folgen

Ein Delirium hat sowohl akute als auch langfristige Folgen für Betroffene. So haben Patient:Innen mit einem Delir eine größer Wahrscheinlichkeit für Stürze, für das Auftreten von Druckulzera und die Entwicklung oder Verschlechterung einer Inkontinenz (88).

Das Delir beeinträchtigt als Ko-Morbidität nicht nur die Genesung einer aktuellen Erkrankung, sondern ist auch ein prognostisch ungünstiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz. Dies konnte in einer Kohorten-Studie von Davis et al an der *University of Cambridge* gezeigt werden. Dabei wurden knapp 600 Personen aus der Population Finnlands über Jahre hinweg untersucht, ob ein Delir erlitten wurde und ob sich in Folge eine Demenz entwickelte. Trat bei den Proband:Innen im Beobachtungszeitraum ein Delir auf, war dies mit einem signifikant höheren Risiko, an einer Demenz zu erkranken, vergesellschaftet. Menschen, die bereits an einer Demenz erkrankt sind, zeigten nach einem Delir eine akute Verschlechterung der Erkrankung. Bezüglich eines Einflusses auf die Sterblichkeit konnte in der Studie eine signifikant erhöhte Mortalität bei Menschen mit Delir beobachtet werden, selbst nach Berücksichtigung der Komorbiditäten (117). So lag bei Vergleichsstudien die Sterberate innerhalb eines Jahres von Patient:Innen, die ein Delirium erlitten, im Schnitt um 10,5% höher als in der Vergleichspopulation (2). Eine längere Delirdauer korrelierte dabei mit einer höheren Sterberate (118).

4.9.5 Sozialwirtschaftliche Folgen eines Deliriums

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Delirium zu verlängerten stationären Aufenthalten, mehr Pflegeaufwand und einer schlechteren Prognose führt und damit Kosten für das Gesundheitssystem entstehen (3). Ein Grund, warum es für ein so wichtiges Thema wie der Prävention und der Therapie des Deliriums in der Vergangenheit nur geringe Forschungsbestrebungen gab, könnte an der Betrachtung der Erkrankung per se liegen. Dabei wurde das Delirium lange als vorübergehende Begleiterscheinung einer Erkrankung gesehen, wobei ein schlechterer Erkrankungsverlauf dann der Grunderkrankung selbst zugeschrieben wurde und das Delirium damit keine Konsequenz für den Patient:Innen und die Behandelnden hatte. Durch das fehlende Wissen über die Auswirkung eines Delirs wurden ihm sozialwirtschaftlich auch keine damit verbundenen Kosten beigemessen. Erst als in den letzten Jahrzehnten die großen Einflüsse auf die Krankheitsentwicklung erkannt wurden, stieg das Interesse an der Prävention und Therapie des Deliriums (119).

Trotz der heutigen Erkenntnisse über das Erkrankungsbild wird es aufgrund fehlender messbarer Parameter wie Blutwerten, oder Bildgebung und der empfunden geringen Therapie- und auch Präventionsmöglichkeiten von einigen behandelnden Ärzt:Innen immer noch nicht mit der notwendigen Aufmerksamkeit in die Behandlung miteingebunden. Ein Grund dafür dürfte das Gefühl sein, einem Thema keine Aufmerksamkeit schenken zu müssen, wenn man diesbezüglich kaum Behandlungsmöglichkeiten hat (3). Krankenhausverwaltungen und Politik sind prinzipiell sehr an den Kosten öffentlicher Gesundheitsversorgung interessiert. Die größten Kostenpunkte stellen dabei die stationäre Versorgung dar, gefolgt von Kosten für Pharmazeutika (vor allem bei speziellen Erkrankungen), Konsultationen in Notaufnahmen und Pflege von Personen im Eigenheim oder Pflegeeinrichtungen (120). Durch die oft vielfach vorerkrankten Patient:Innen und die multifaktorielle Genese eines Deliriums ist es schwierig, die zusätzlichen Kosten, die alleine durch das Auftreten eines Deliriums zustandekommen, zu berechnen. Caplan et al. untersuchten in einem Review die Kosten eines Deliriums. Die gefundenen Hauptkosten entstanden dabei durch eine Verlängerung der ICU-Aufenthaltsdauer und der generellen Krankenhausaufenthaltsdauer. Patient:Innen mit einem Delirium wurden häufiger auf eine ICU aufgenommen als Patient:Innen ohne Delirium. Im Vergleich der Kosten und Ersparnisse ist besonders zu beachten, dass Studien aus den USA aufgrund der ca. doppelt so hohen Behandlungskosten auch höhere Zusatzkosten für das Delirium ergeben. Die Mehrkosten sind aufgrund verschiedener Länder, Krankenhäuser und klinischer Disziplinen sehr unterschiedlich und betragen für den gesamten stationären Aufenthalt etwa 1200 Euro in Deutschland (121) und zwischen 2697 und 10.230 US-Dollar pro Patient und Aufenthalt im Nordamerikanischen Raum (122–126). Eine australische Studie von Tropea et al berücksichtigte auch Kosten für eine Wiederaufnahme innerhalb von 28 Tagen nach der Entlassung und errechnete Mehrkosten von umgerechnet ca. 3540 Euro (127).

Eine weitere Studie befasste sich mit den Kosten für eine an den Stationsaufenthalt angeschlossene Langzeitpflegeeinrichtung und verglich dabei eine Gruppe, bei denen im stationären Aufenthalt HELP-Maßnahmen durchgeführt

wurden mit einer Kontrollgruppe ohne Anwendung der HELP-Maßnahmen. In der Untersuchung zeigte sich kein Unterschied bei der Häufigkeit (13% in beiden Gruppen) in der Patient:Innen eine anschließende Langzeitpflege benötigten. Anders verhält sich dieser Vergleich bei der Betrachtung der benötigten Tage in der Langzeitpflege und die Kosten, die durch eine Langzeitpflege entstanden sind. In der Gruppe mit HELP-Maßnahmen verbrachten Patient:Innen im Schnitt 241 Tage in einer Langzeitpflegeeinrichtung, in der Kontrollgruppe hingegen 280 Tage, was eine Aufenthaltsverlängerung von 16% bedeutet. Die Kosten betragen demnach 51.198 US-Dollar im Vergleich zu 60.882 US-Dollar in der Kontrollgruppe (128).

Eine weitere Gruppe analysierte die Mehrkosten innerhalb des ersten Jahres nach Entlassung für das amerikanische Gesundheitssystem hinsichtlich Patient:Innen, die im stationären Aufenthalt ein Delirium entwickelt haben und verglich diese mit den Kosten von Patient:Innen, bei denen kein Delirium aufgetreten ist. Sie errechneten dabei Ein-Jahres-Mehrkosten pro Patient:In mit Delirium von 21.540 US-Dollar. Dies bedeutet im weiteren, dass die Versorgung aller Patient:Innen, die im Krankenhausaufenthalt ein Delirium entwickelten, darauffolgend dem Gesundheitssystem pro Tag 2.5 mal so viel kostet wie die Versorgung von Patient:Innen ohne stattgehabtem Delirium (129). Die Mehrkosten und längerer Dauer an Langzeitpflege in dieser Studie beziehen sich allerdings nur auf die Patient:Innen, die in diesem Jahr der Observation auch überlebt haben. Da ein Delirium auch mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist, ist auch die vom Gesundheitssystem zu bezahlende Pflegezeit geringer und so kann es auch zu einer Kostenersparnis bei den Langzeitpflegekosten kommen. Die Höhe der Kosten sollten auch bei dieser Betrachtung etwas relativiert werden, denn auch diese Untersuchung spiegelt Zahlen aus den USA wider, die schwierig mit europäischen Daten vergleichbar sind. Weiters stammt die Untersuchung aus dem Jahr 2008 und ist damit nicht ganz aktuell, aber sie macht dennoch sehr deutlich, wie groß die finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem durch ein Delir ist bzw. sein kann (3).

Aufbauend auf obigen Ergebnissen, die eine Kostenersparnis für Krankenhäuser durch Delir-Prävention zeigten, untersuchte eine Studie von Rubin et al. am *University of Pittsburgh Medical Center (UPMC)* in den USA, wie sich die Kostenersparnis genau zusammensetzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass aus den Gesamtersparnissen in etwa 10% der Ersparnisse durch geringere Behandlungskosten per se entstanden und die restlichen 90% davon Mehreinnahmen durch kürzere Liegedauern und somit mehr stationären Aufnahmen darstellten. Dies resultiert vor allem daraus, dass Krankenhäuser für verschiedene Krankheitsbilder eine bestimmte Anzahl an kalkulierten Behandlungstagen vom Versicherungsträger bezahlt bekommen. Eine Reduktion der Aufenthaltstage lässt damit eine höhere Anzahl an verrechenbaren Leistungen zu (130). Neben den Kosten für das Gesundheitssystem gibt es auch die privaten Kosten, unter die alle damit zusammenhängenden Mehrkosten fallen. Das können persönliche Kosten für die Patient:Innen selbst, oder ihre Familie durch Umbaumaßnahmen im Haus, Heilbehelfe und selbst zu bezahlende Therapieeinheiten sein, aber auch Kosten durch längere Krankenstände bei Berufstätigen. Krankenstände belasten nicht nur Gesundheitssystem, sondern führen zu einer geringeren Produktivität und somit einer geringeren Wirtschaftsleistung des Betriebes, der diese wieder kompensieren muss.

Zu den finanziellen Kosten kommen noch die sozialen Kosten, welche schwer in Zahlen abzubilden sind und dennoch für die Betroffenen eine sehr große Belastung darstellen können. Dazu zählen der Verlust von Beziehungen und Freunden durch kognitive Einschränkungen und Pflegebedürftigkeit, das zwangsläufige Verzichten auf zuvor geliebte Hobbies und ganz alltägliche Bedürfnisse wie selbstständige Mobilität und Körperhygiene.

4.9.6 Mortalität des Delirs

Das postoperative Delirium ist mit 15-53% eine der häufigsten postoperativen Komplikation bei älteren Menschen und verschlechtert die Prognose bezüglich kognitiver und körperlicher Genesung maßgeblich (131).

Eine Metaanalyse aus 2010 von Witlox et al. konnte in Zusammenschau von 9 ausgewählten Studien, die die Mortalität nach einer stationären Entlassung über

einen mittleren Beobachtungszeitraum von 22.7 Monaten (Varianz 3-48 Monate) beobachteten, eine signifikant erhöhte Mortalität bei Patient:Innen beobachten, die im Aufenthalt ein Delirium entwickelten (2). Noch stärker wirkt sich ein Delirium bei schwerkranken Patient:Innen aus. Auf ICUs verdoppelt sich die Mortalität nach dem Entwickeln eines Deliriums. Diese Metaanalyse betrachtete zudem die Daten über einen sehr großen Zeitraum (1981 bis 2018). Die Assoziation zwischen Delirium und der damit verbundenen Erhöhung der Mortalität scheint dabei über die letzten Jahrzehnte gleichgeblieben zu sein (132). Vor allem bei Patient:Innen unter 65 Jahren ist die Signifikanz des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines Deliriums und einer erhöhten Mortalität besonders groß (133). In einer weiteren Analyse von Gao et al. konnte bei einer nach Alter gestaffelten Untersuchung, die die Mortalität nach Entlassung aus einem ICU Aufenthalt untersuchte, eine erhöhte Mortalität bei steigendem Alter festgestellt werden (134). Im Vergleich der einzelnen Delirium Subtypen zeigte sich in einer Analyse von Fialho et al. die höchste 90 Tage-Mortalität beim hypoaktiven Delirium (29.3%), gefolgt vom gemischten Delirium (23.8%) und dem hyperaktiven Delirium (11.1%). Jeder der Subtypen war dabei mit einer höheren 90-Tage Mortalität im Vergleich zu den Patient:Innen ohne Delirium (3.3%) vergesellschaftet (135). Hughes et al. untersuchten einen Zeitraum von einem Jahr nach Entlassung. Sie beobachteten Patient:Innen mit einem mittleren Alter von 62 Jahren (53-72). Dabei zeigte sich, dass das hypoaktive Delirium das Risiko erhöhte, an den Folgetagen nach Auftreten des Deliriums zu versterben. Dies konnte beim hyperaktiven Delirium nicht gezeigt werden. Am Ende des Beobachtungszeitraumes, zeigte sich unabhängig vom Delirium Subtyp kein Unterschied mehr in der Mortalität bezogen auf das Auftreten, oder die Länge eines Deliriums (136). Eine prospektive Studie an geriatrischen Patient:Innen über 75 Jahren mit diagnostiziertem Delirium untersuchte über einem Zeitraum von einem Jahr dieselben drei Subtypen. Analysiert wurden Unterschiede in der Aufenthaltsdauer, der 1-Jahres Mortalität und die Häufigkeit einer erneuten Krankenhauseinweisung. In diesem Fall konnte zwischen den Subtypen keine Differenz in den drei untersuchten Parametern festgestellt werden (137). Vor allem große Meta-Analysen sehen eine signifikante Mortalitätserhöhung. Das Hypoaktive Delirium dürfte dabei der prognostisch

ungünstigste Subtyp sein. Dennoch gibt es auch einzelne Studien, die diese Mortalitätserhöhung nicht beobachtet haben. Es bleibt damit noch Bedarf für weitere Untersuchungen.

5 Aufzeigen der Kenntnis- / Forschungslücke

Es gibt wie eingangs beschrieben Evidenz dafür, dass Katecholamine in der Blutbahn trotz der undurchlässigen Blut-Hirn-Schranke einen relevanten Einfluss auf das menschliche Verhalten und das Gedächtnis haben (43,76,79). Eine Studie zu Zusammenhängen von Katecholamingaben und der Entwicklung eines Delirs ist damit ein sehr interessanter Ansatz.

Einige wenige Studien befassten sich bereits mit Zusammenhängen von postoperativem Delir und der Wahl des Anästhetikums. In einem systematischen Review von Hao Zhang et al. mit 38 randomisiert kontrollierten Studien (RCT) aus verschiedenen klinischen Bereichen konnte keine klare Evidenz für das Begünstigen eines postoperativen Delirs durch einzelne Anästhetika gefunden werden. Eine Reduktion des Delirrisikos konnte für eine Sedierung mit dem α 2-Rezeptor Agonist Dexmedetomidin gezeigt werden, welche den Noradrenalinspiegel senkt (138). Auch Versuche, die Narkose mittels Total intravenöser Anästhesie (TIVA) und Sevofluran-Narkosen auf ihre Potenz für ein postoperatives Delir untersuchten, konnte keine signifikanten Unterschiede aufzeigen. Interessant bei dieser Untersuchung war aber, dass die Noradrenalinspiegel der Proband:Innen im Aufwachraum als Stressreaktion oft viel höher waren, als während der Operation selbst und die Höhe dieser Noradrenalinspiegel sich als ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs entpuppte. Diese postoperative Phase wurde bisher in Studien als Ursache für das Delir nur wenig untersucht. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass für die verschiedenen hohen Spiegel an Noradrenalin statt der Wahl des Anästhetikums eher Stressfaktoren wie Hypothermie, Angst oder Schmerz verantwortlich sind (131). Parallel dazu konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass die Stressreaktion auf Entzündungen und Verletzungen bei älteren Tieren um ein Vielfaches länger andauert und kognitive Einschränkungen sich langsamer wieder zurückbilden (139,140). Im Unterschied zum

Noradrenalin Spiegel konnte bei den Serum-Spiegeln von Adrenalin und Kortison kein Unterschied in der Delirentwicklung festgestellt werden (131). In einer Kooperation der Anästhesiologie mit der gynäkologischen Abteilung am *Catholic University of the Sacred Heart* in Italien wurden die unterschiedlichen Blutspiegel von Noradrenalin, Adrenalin und Kortison bei laparoskopischen Operationen verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass die intraoperativen und postoperativen Serumspiegelverläufe von Kortison und Adrenalin nicht parallel zu dem von Noradrenalin verlaufen (141).

6 Material und Methoden

6.1 Forschungsfrage

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der postoperativen Gabe von Noradrenalin, Dobutamin, Vasopressin, Milrinon, oder Levosimendan und dem Auftreten eines postoperativen Deliriums? Erhöht eine größere Dosis des jeweiligen Medikamentes die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens?

6.2 Studiendesign und Durchführung

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie, die im Universitätsklinikum Graz durchgeführt wurde. Für die Studie wurde in einem Zeitraum von einem Jahr (2019) für alle Patient:Innen die postoperative tägliche Dosis von Noradrenalin, Dobutamin, Vasopressin, Milrinon und Levosimendan analysiert.

6.3 Studienpopulation

Das Patient:Innenkollektiv besteht aus Patient:Innen die im Jahr 2019 einen postoperativen Aufenthalt auf der Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgischen Anästhesiologie und Intensivmedizin des LKH-Universitätsklinikums Graz hatten und sich einer Herzoperation unter Beiziehung einer Herz-Lungen-Maschine unterziehen mussten. Es wurde dafür ein Datensatz von 305 Patientinnen zur Analyse herangezogen. 116 Patient:Innen wurden ausgeschlossen, weil für die Untersuchung nur Patient:Innen berücksichtigt

wurden, die bei der Operation an der Herzlungenmaschine (HLM) angeschlossen waren.

Von den verbleibenden 189 Patient:Innen die schlussendlich die untersuchte Studienpopulation darstellten waren 46 (24.34%) Personen weiblich und 143 (75.55%) Personen männlich.

6.4 Methodik

6.4.1 Datenerhebung

Die relevanten Patient:innendaten wurden aus den Systemen OpenMedocs und Centricity Critical Care (CCC) des LKH-Universitätsklinikum Graz in pseudonymisierter Form extrahiert und in Tabellen angelegt. Die einzelnen Tabellen für die verabreichten Medikamente, der täglichen Delir-Scorings und der HLM-Zeiten wurden dann mittels selbst erstellter Routinen in Python in einer Tabelle gematcht.

6.4.2 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mittels geeigneter statistischer Verfahren in Python ausgewertet. Die Betrachtungszeiträume für die Inzidenz wurden gruppiert in: Tag 1-7, Tag 1-14 und Tag 1–30. Für die Auswertung wurde die Anzahl der erfassten Patient:Innen, die minimal und maximal Werte, die Standardabweichung, der Mittelwert und der Median berechnet. Als diskrete Variablen wurden das biologische Geschlecht (M/W), eine erfolgte HLM (Ja/Nein), das Alter (Jahre) und der ICDSC Score, sowie die Delirtage (Tage) angenommen. Die HLM-Zeit (min) und Medikamentendosierungen (mg) wurden als stetige Variablen festgelegt. Für die durchgeführten Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ verwendet.

Zur ersten Abschätzung einer linearen Korrelation wurden in einem Pearstest die Aufenthaltstage, die HLM Zeit, die Delirtage und dem Alter verglichen. Die Testung auf Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk Test bzw. eyeballing durchgeführt. Für die erhobenen Daten ergab sich keine Normalverteilung, weshalb auf nicht-parametrische Tests zurückgegriffen wurde (Mann-Whitney-U Test).

7 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

7.1 Deskriptive Statistik

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der in der Studie eingeschlossenen 189 Patient:Innen und ihre Unterschiede in verschiedenen Merkmale.

Tabelle 7: Studienpopulation deskriptiv

Geschlecht	M (n=143)		W (n=46)	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
Alter [Jahre]	67.5	68.0	72.6	75.0
HLM Zeit [min]	145.08	135.18	139.10	119.75
Aufenthaltstage [Tage]	10.07	6.0	8.78	5.0
Subs. Delirtage [Tage]	1.22	0.0	0.80	0.0
Delirtage [Tage]	1.13	0.0	1.50	0.0

7.1.1 Geschlecht

Tabelle 8: Geschlechterverteilung in Delir und No-Delirgruppe

	Gesamt	Delir	No-Delir
Gesamt	189	60 (31.75%)	129 (68.25%)
Männlich	143	48 (33.57%)	95 (66,43%)
Weiblich	46	12 (26.09%)	34 (73.91%)

7.1.2 Alter

Die Altersverteilung der gesamten Studienpopulation wird im Abbildung 1 gezeigt. Der Mittelwert des Alters betrug in der Gesamtpopulation 68.76 Jahre (Median: 70 Jahre, Min: 29 Jahre, Max: 86 Jahre) bei Frauen 72.6 Jahre (Median: 75 Jahre, Min: 51 Jahre, Max: 85 Jahre) und bei Männern 67.5 Jahre (Median: 68 Jahre, Min: 29 Jahre, Max: 86 Jahre). Im Vergleich ist bei den Männern eine größere Varianz des Alters zu erkennen. Die untersuchten Frauen waren im Mittel 5.1 Jahre älter als die männlichen Patienten.

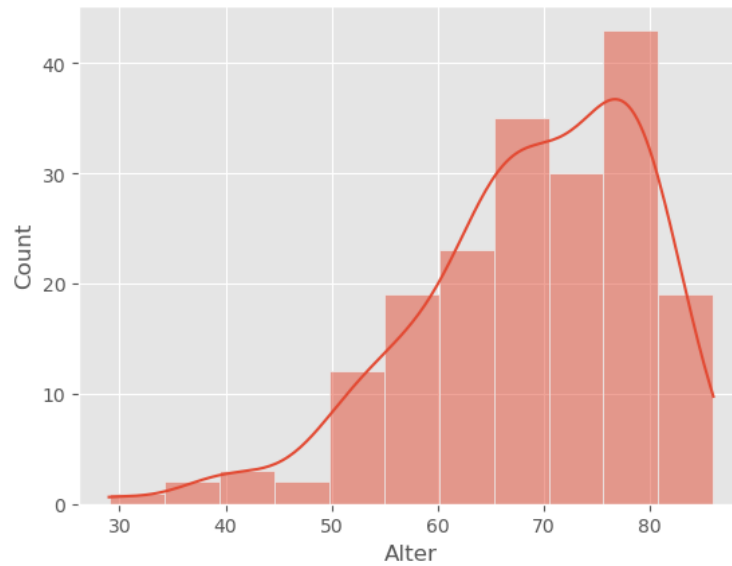


Abbildung 1: Altersverteilung in gesamter Studienpopulation

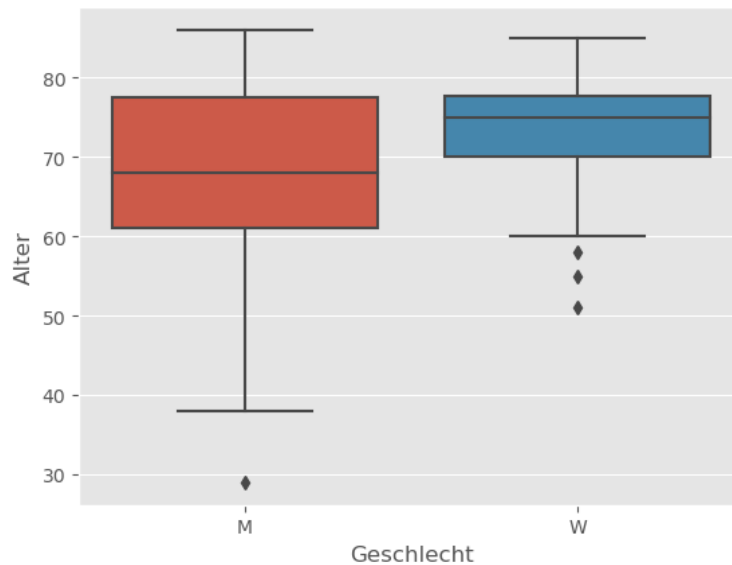


Abbildung 2: Altersverteilung im Geschlechtervergleich

Im Vergleich des Alters in der Delirgruppe mit der No-Delirgruppe wurden jeweils Patient:Innen inkludiert die einen ICU-Aufenthalt von maximal sieben Tage bzw. mindestens acht bis maximal 14 Tage hatten. Es zeigte sich, dass die Patient:Innen in der Delirgruppe im Schnitt um 3.87 Jahre (7 Tage Gruppe), bzw. 1.55 Jahre (14 Tage Gruppe) älter waren. Um zu ermitteln, ob das Alter einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Delir, No-Delir) macht, wurde ein Mann-Whitney-U Test für jeden der beiden Aufenthaltszeiträume durchgeführt. Von den 189 Proband:Innen waren 171 mindestens 7 Tage auf der ICU und 50 mindestens 14 Tage und konnten in diese Analyse inkludiert werden.

Im Betrachtungszeitraum machte ein höheres Alter mit $p = 0.032$ ($n = 171$) einen signifikanten Unterschied im Auftreten eines Delirs. Bei der Erweiterung des Betrachtungszeitraumes auf 14 Aufenthaltstagen war mit $p = 0.79$ ($n = 50$) kein Unterschied mehr feststellbar.

Tabelle 9: Altersverteilung nach Delirgruppe für Aufenthalt bis 7 Tage

Alter [Jahre]	Delir	No-Delir
Anzahl	50	121
mean	71.54	67.67
median	73	69
std	8.92	10.97
min	41.00	29.00
25%	66.25	61.00
50%	73.00	69.00
75%	78.00	77.00
max	84.00	86.00
p-Wert	0.032	

Tabelle 10: Altersverteilung nach Delirgruppe für Aufenthalt von 8-14 Tagen

Alter [Jahre]	Delir	No-Delir
Anzahl	18	32
mean	68.39	66.84
median	69	69
std	9.023752	11.09
min	51.00	41.00
25%	61.00	58.00
50%	69.00	69.00
75%	75.00	75.75
max	83.00	83
p-Wert	0.792	

7.1.3 HLM Zeit

Da in der Untersuchung nur Patient:Innen inkludiert wurden, die während der OP an die HLM angeschlossen waren, soll im folgenden Histogramm die Verteilung der HLM Zeit [min] veranschaulicht werden. Im Mittel waren die Patientinnen mehr als zwei Stunden an die HLM angeschlossen. Bei Frauen betrug das Mittel 139.10 min und bei Männern 145.09 min.

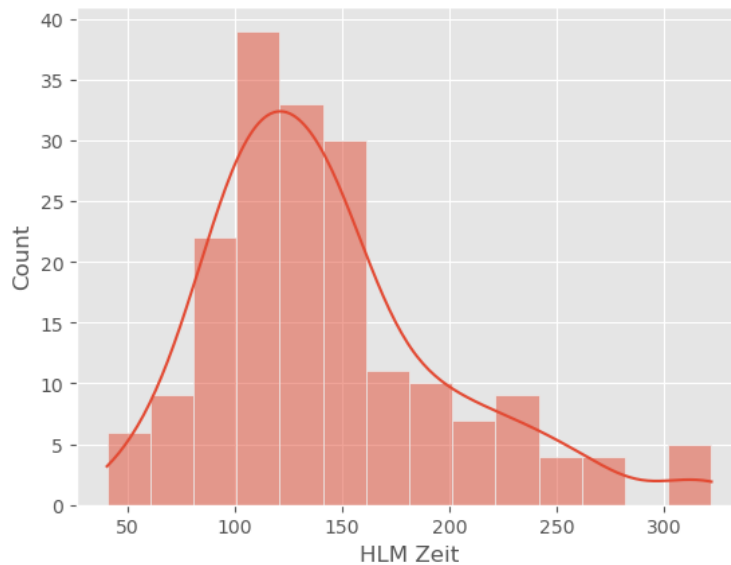


Abbildung 3: HLM-Zeiten in gesamter Studienpopulation

Wie beim Alter wurde auch bei der HLM Zeit der Einfluss auf das Delir analysiert und ein Zusammenhang bei Patientinnen mit mindestens 7 bzw. 14 Tagen Aufenthalt untersucht. Hier konnte sowohl bei 7 Tagen ($p = 0.829$) als auch bei 14 Tagen ($p = 0.649$) kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines Deliriums gezeigt werden.

Tabelle 11: HLM-Zeit nach Delirgruppe für Aufenthalt bis 7 Tagen

HLM Zeit [min]	Delir	No-Delir
Anzahl	50	121
mean	147.56	141.53
median	127.51	135.73
std	59.04	53.57
min	56.00	40.57
25%	107.03	103.58
50%	127.51	134.45
75%	164.15	169.43
max	321.98	319.61
p-Wert	0.829	

Tabelle 12: HLM-Zeit nach Delirgruppe für Aufenthalt von 8-14 Tagen

HLM Zeit [min]	Delir	no Delir
Anzahl	18	32
mean	158.82	166.17
median	135.02	146.10
std	67.63	70.28
min	89.87	67.92
25%	103.50	122.24
50%	135.02	146.10
75%	209.38	197.99
max	321.98	319.62
p-Wert	0.649	

7.1.4 Aufenthaltstage

Im untenstehenden Diagramm kann die Verteilung der Aufenthaltstage aller Patient:Innen entnommen werden. Ein Großteil der Patient:Innen hatte einen Intensivaufenthalt von weniger als 15 Tagen, weshalb für die meisten Berechnungen die ersten 7 bzw. 14 Tage des Aufenthaltes herangezogen wurden. Im Vergleich der Aufenthaltstage verbrachten Männer im Mittel 10.08 Tage

(Median: 6 Tage, Min: 2 Tage, Max: 84 Tage) und Frauen 8.78 Tage (Median: 5 Tage, Min: 2 Tage, Max: 77 Tage) auf der Intensivstation.

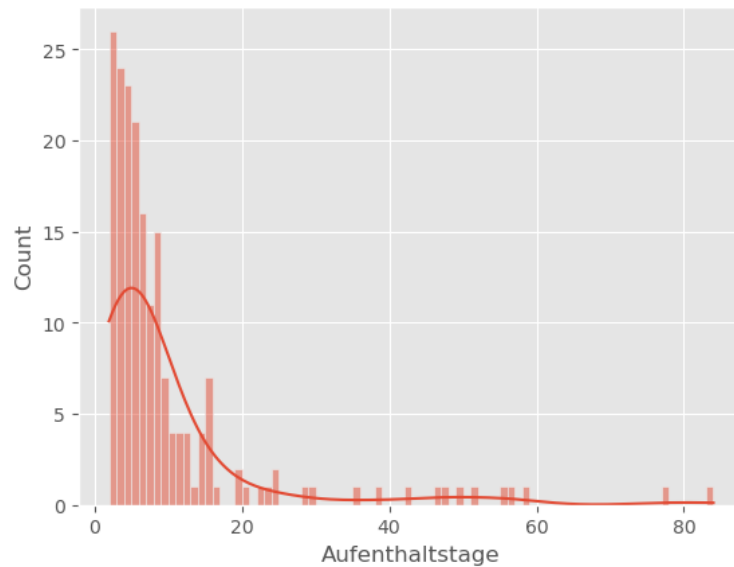


Abbildung 4: Aufenthaltsstage in gesamter Studienpopulation

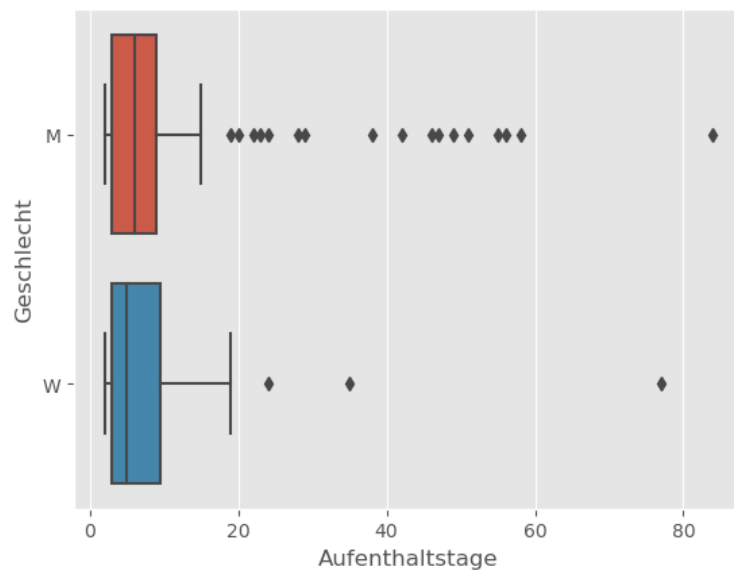


Abbildung 5: Aufenthaltsstage im Geschlechtervergleich

7.1.5 Delirtage

Im Bezug auf die Delirtage wurde die ganze Studienpopulation auf die Anzahl der Delirtage untersucht. 60 (31.75%) der beobachteten 189 Patientinnen entwickelten in ihrem Aufenthalt zumindest an einem Tag ein Delir. Männer auf der Intensivstation litten im Durchschnitt 1.13 Tage (Median: 0 Tage, Min: 0 Tage,

Max: 23 Tage) und Frauen 1.5 Tage (Median: 0 Tage, Min: 0 Tage, Max: 24 Tage) an einem Delir.

Betrachtet man nur die Patient:Innen die ein Delir entwickelt haben, so präsentierten sich die Männer im Durchschnitt mit 3.38 Tagen (Median: 2 Tage, Min: 1 Tage, Max: 23 Tage) und Frauen mit 5.75 Tagen (Median: 3.5 Tage, Min: 1 Tage, Max: 24 Tage) in einem Delir.

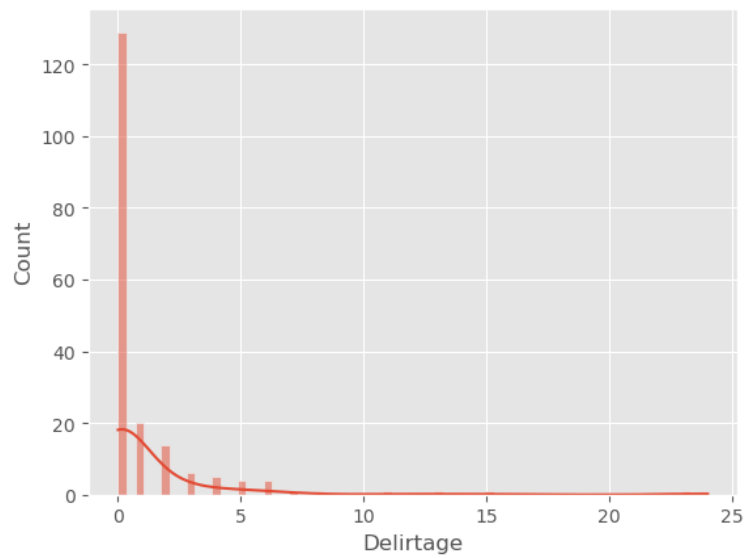


Abbildung 6: Delirtage in gesamter Studienpopulation

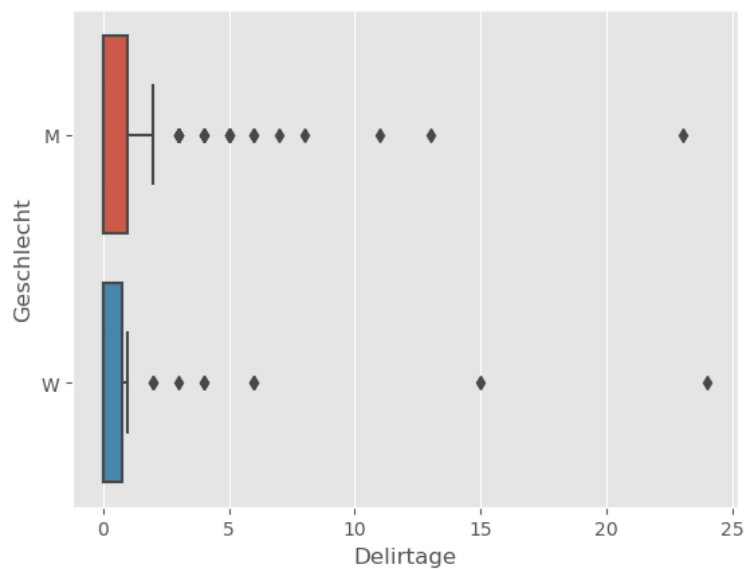


Abbildung 7: Delirtage der Studienpopulation im Geschlechtervergleich

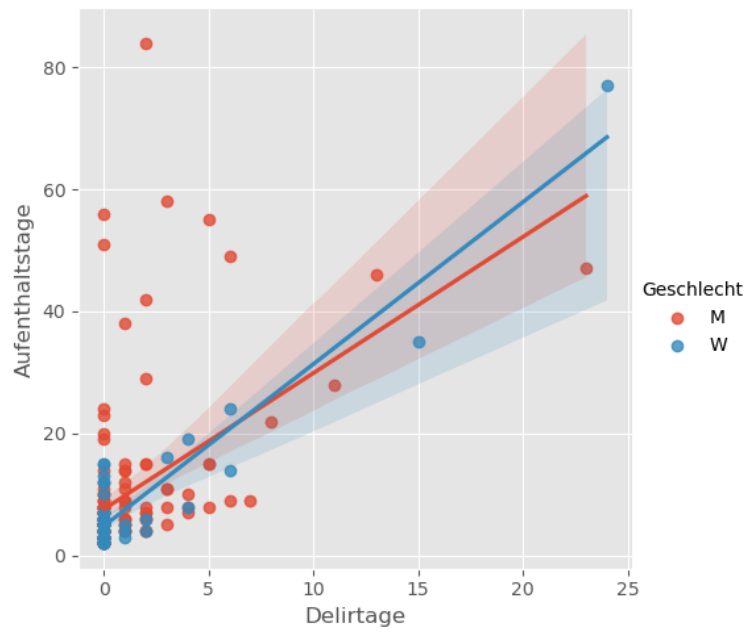


Abbildung 8: Delirtage im Vergleich mit den Aufenthaltstagen

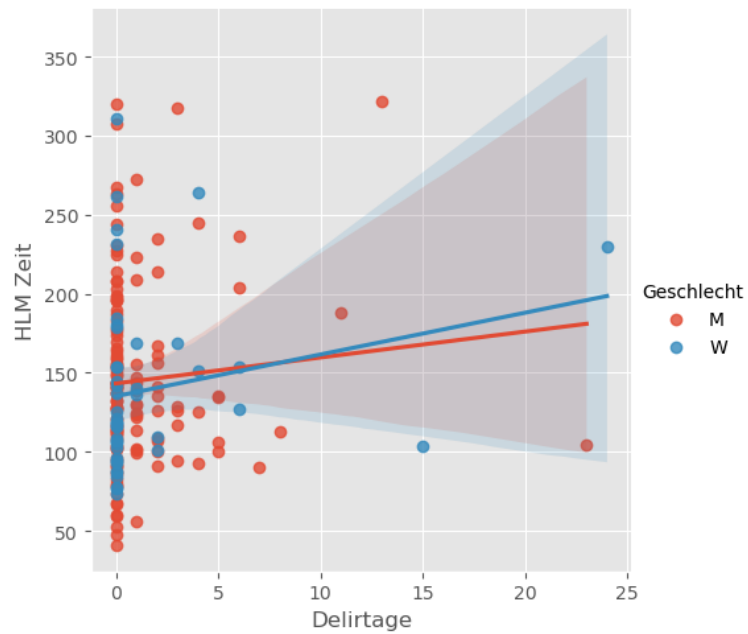


Abbildung 9: Delirtage im Vergleich mit der HLM Zeit

7.1.6 Pearson Korrelation

Im Pearstest der Variablen HLM-Zeit, Delirtage, Aufenthaltstage und Alter zeigt sich wie auch schon in den Diagrammen zuvor, dass die Variablen in keinem linearen Zusammenhang stehen. Dies wurde im weiteren Verlauf bei der folgenden Analyse der Medikamente berücksichtigt.

Tabelle 13: Pearson Korrelation der Hauptvariablen

	Aufenthaltstage	HLM Zeit	Delirtage	Alter
Aufenthaltstage	1.000000	0.282310	0.592940	0.088796
HLM Zeit	0.282310	1.000000	0.115070	0.081922
Delirtage	0.592940	0.115070	1.000000	0.145062
Alter	0.088796	0.081922	0.145062	1.000000

7.2 Analyse der Medikamente

Um die Zusammenhänge der Delirinzidenz mit der Gabe von Katecholaminen zu vergleichen, wurde mit dem Katecholaminbedarf (Summe über gewählte Tage) in den ersten 7 Tagen, 14 Tagen und 30 Tagen gerechnet. Zur Auswahl des richtigen Testverfahrens wurde jeweils davor mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung überprüft.

7.2.1 Noradrenalin

Noradrenalin war in der untersuchten Patient:Innengruppe das am häufigsten verwendete Medikament, wodurch zu diesem Medikament die meisten Daten vorlagen. Die Untersuchung auf eine Normalverteilung mittels Shapiro Probability Test ergab für die Delir Gruppe einen p-Wert < 0.001 und für die No-Delirgruppe einen p-Wert < 0.001 . Beide lagen somit außerhalb des festgelegten Signifikanzniveaus ($\alpha = 0.05$). Die Werte waren daher nicht normalverteilt und für die Analyse der Daten wurde der Mann-Whitney-U Test herangezogen.

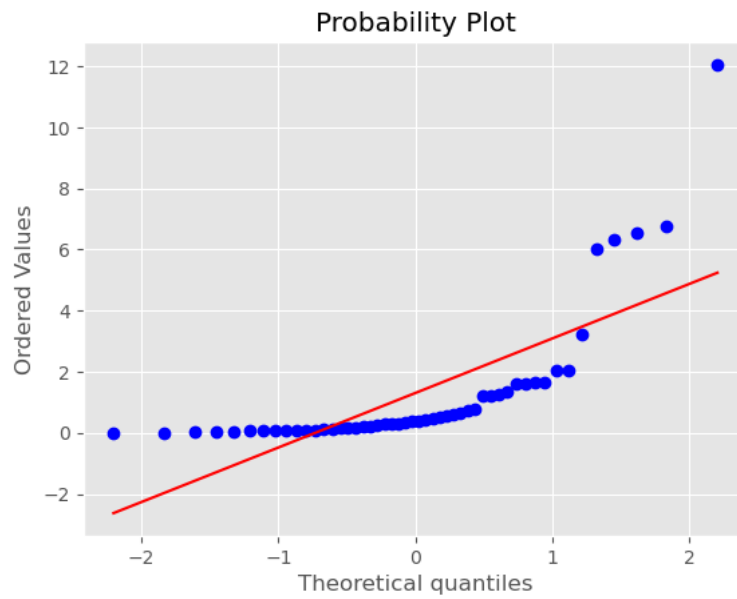


Abbildung 10: Shapiro Noradrenalin Delirgruppe

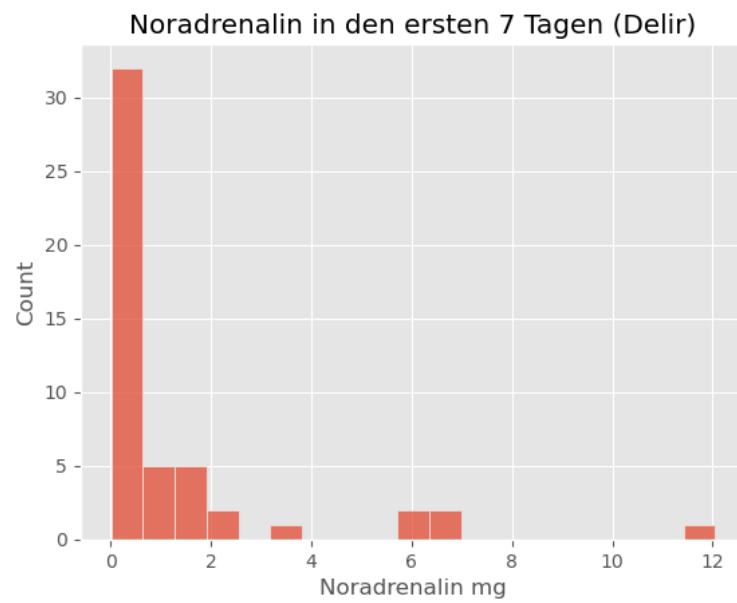


Abbildung 11: Histogramm Noradrenalin Delirgruppe

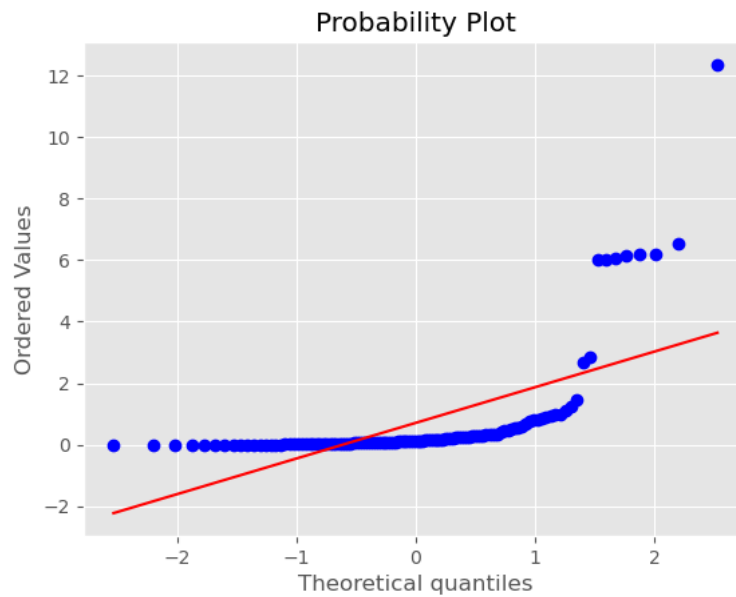


Abbildung 12: Histogramm Noradrenalin No-Delir

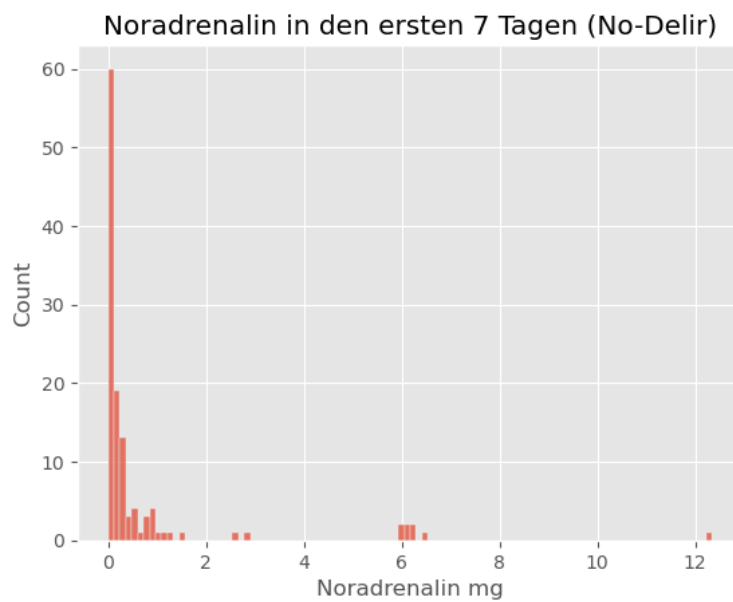


Abbildung 13: Shapiro Noradrenalin No-Delir

Bei der Analyse des Noradrenalinbedarfs in Bezug auf das Auftreten eines Deliriums mittels Mann-Whitney-U Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Delirinzidenz ($p < 0.001$) beim Betrachtungszeitraum der ersten 7 Tage und der ersten 30 Tage (Tag 1 – 30, $p < 0.001$). Bei der Analyse des Katecholaminbedarfs in der zweiten Aufenthaltswoche (Tag 8 bis 14, $p = 0.0591$) konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Tabelle 14: Arterenalbedarf für Tag 1-7 nach Delirgruppen

Noradrenalin Tag 1-7	Delir	No-Delir
Anzahl	50.00	121
mean	1.307	0.707
median	0.374	0.122
std	2.321	1.800
min	0.010	0.000
25%	0.118	0.033
50%	0.374	0.122
75%	1.309	0.334
max	12.054	12.054
p-Wert	< 0.001	

Tabelle 15: Arterenalbedarf für Tag 8-14 nach Delirgruppen

Noradrenalin Tag 8-14	Delir	No-Delir
Anzahl	18	32
mean	0.231	0.448
median	0.033	0.000
std	0.364	2.138
min	0.000	0.000
25%	0.000	0.000
50%	0.033	0.000
75%	0.387	0.028
max	1.275	12.082
p-Wert	0.0591	

Tabelle 16: Arterenolbedarf für Tag 1-30 nach Delirgruppen

Noradrenalin Tag 1-30	Delir	No-Delir
Anzahl	60	129
mean	1.917	0.899
median	0.649	0.128
std	2.968	2.256109
min	0.010	0.000
25%	0.171	0.035
50%	0.649	0.128
75%	2.140	0.407
max	13.721	14.606
p-Wert	< 0.001	

7.2.2 Dobutamin

Auch die Daten zu Dobutamin waren in der Shapiro Analyse nicht normalverteilt. (Delir: $p < 0.001$ / No-Delir $p < 0.001$) Es wurde daher wieder der Mann-Whitney-U Test herangezogen.

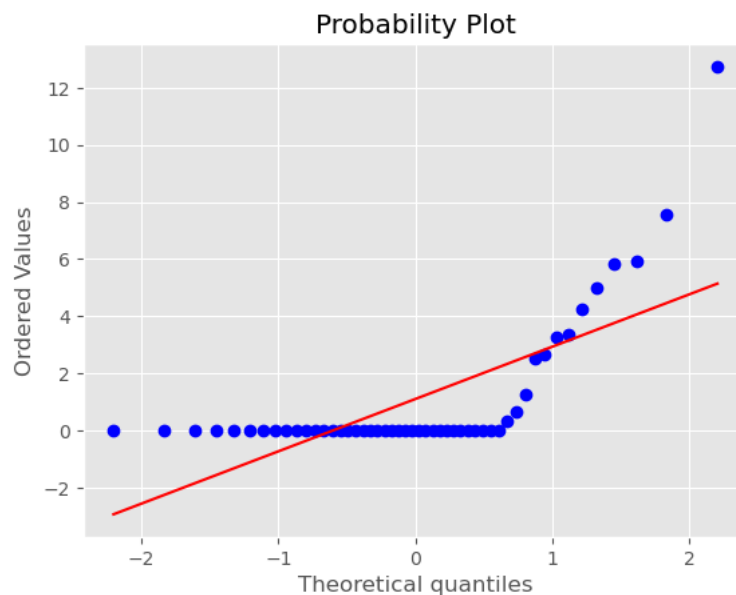


Abbildung 14: Shapiro Dobutamin Delirgruppe

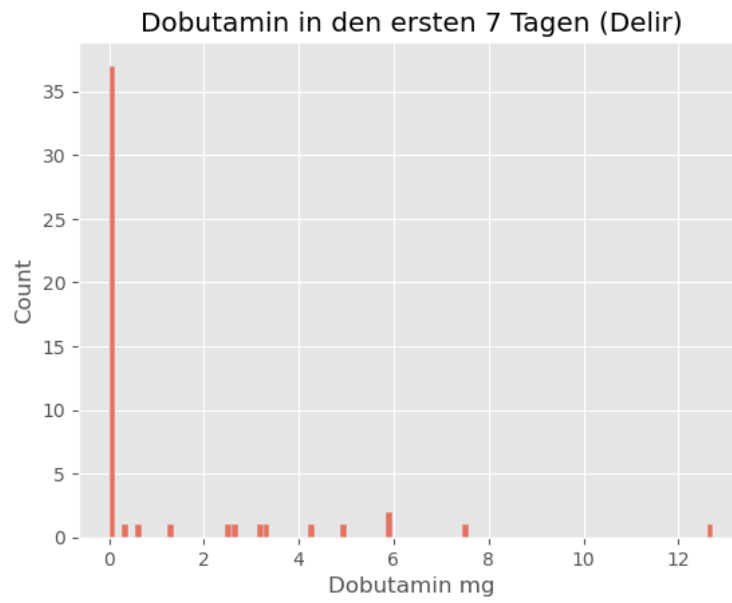


Abbildung 15: Histogramm Dobutamin Delirgruppe

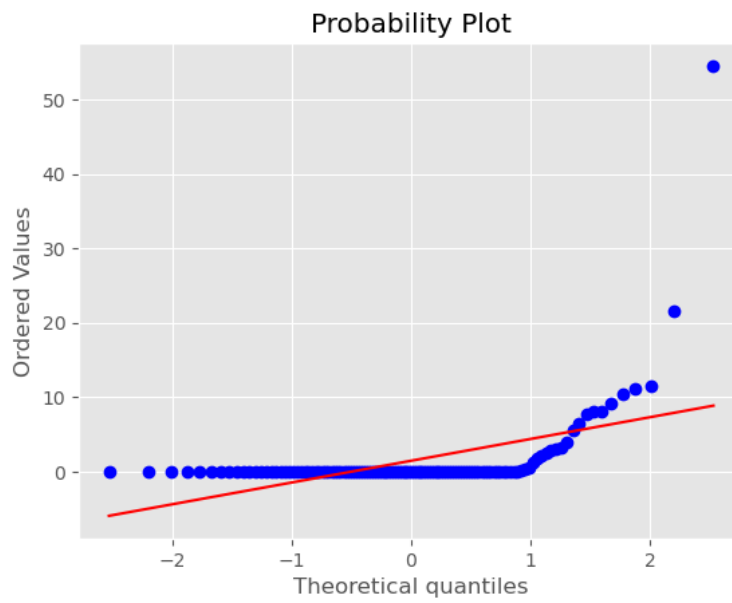


Abbildung 16: Shapiro Dobutamin No-Delir

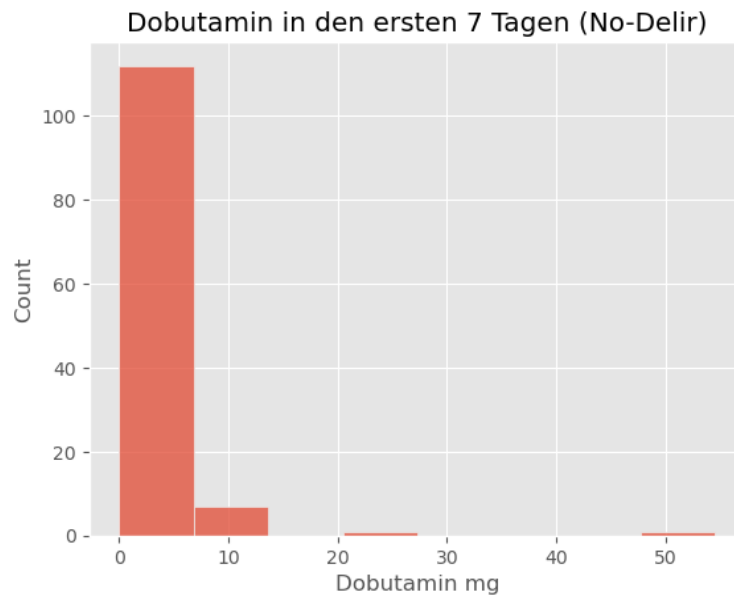


Abbildung 17: Histogramm Dobutamin No-Delir

Die Untersuchung des Dobutaminbedarfs wurde wie bei Noradrenalin für die drei Zeiträume Tag 1-7, Tag 8-14 und für Tag 1 – 30 durchgeführt. Bei keinem der drei Zeiträume zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Zusammenhang mit der Delirinzidenz.

Tabelle 17: Dobutaminbedarf für Tag 1-7 nach Delirgruppen

Dobutamin Tag 1-7	Delir	No-Delir
Anzahl	50	121
mean	1.106	1.456
median	0.000	0.000
std	2.505	5.741
min	0.000	0.000
25%	0.000	0.000
50%	0.000	0.000
75%	0.251	0.000
max	12.740	54.540
p-Wert	0.305	

Tabelle 18: Dobutaminbedarf für Tag 8-14 nach Delirgruppen

Dobutamin Tag 8-14	Delir	No-Delir
Anzahl	18	32
mean	0.253611	0.487812
median	0.000	0.000
std	0.778	2.420
min	0.000	0.000
25%	0.000	0.000
50%	0.000	0.000
75%	0.000	0.000
max	3.000	13.610
p-Wert	0.591	

Tabelle 19: Dobutaminbedarf für Tag 1-30 nach Delirgruppen

Dobutamin Tag 1-30	Delir	No-Delir
Anzahl	60	129
mean	1.913750	1.607740
median	0.000	0.000
std	4.407	5.705
min	0.000	0.000
25%	0.000	0.000
50%	0.000	0.000
75%	1.375	0.000
max	24.500	54.540
p-Wert	0.108	

7.2.3 Vasopressin

Der Shapiro-Wilk Test ergab sowohl für die Delirgruppe ($p < 0.001$) als auch für die No-Delirgruppe ($p < 0.001$), dass die Daten nicht normalverteilt sind. Sowohl im Histogramm als auch im Probability Plot ist zu erkennen, dass sehr wenige Daten zu Vasopressin vorliegen. Eine aussagekräftige Analyse mittels Mann-Whitney-U Test zum Einfluss von Vasopressin auf ein Delir war daher nicht möglich.

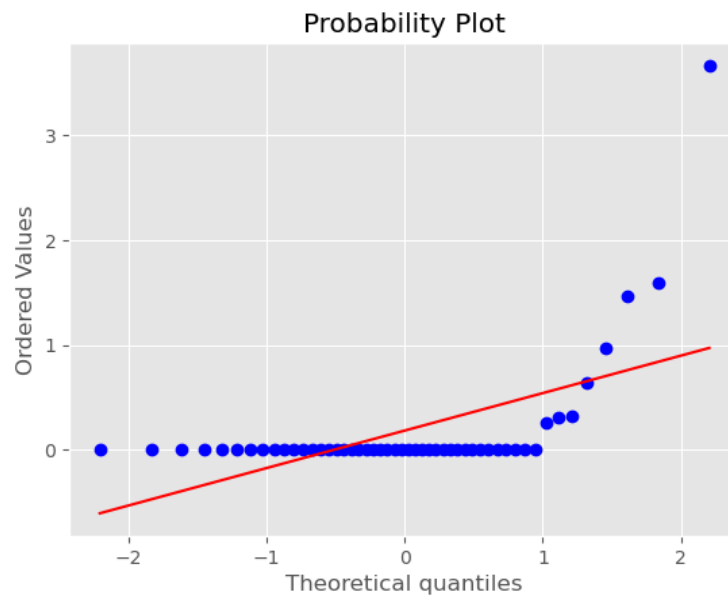


Abbildung 18: Shapiro Vasopressin Delirgruppe

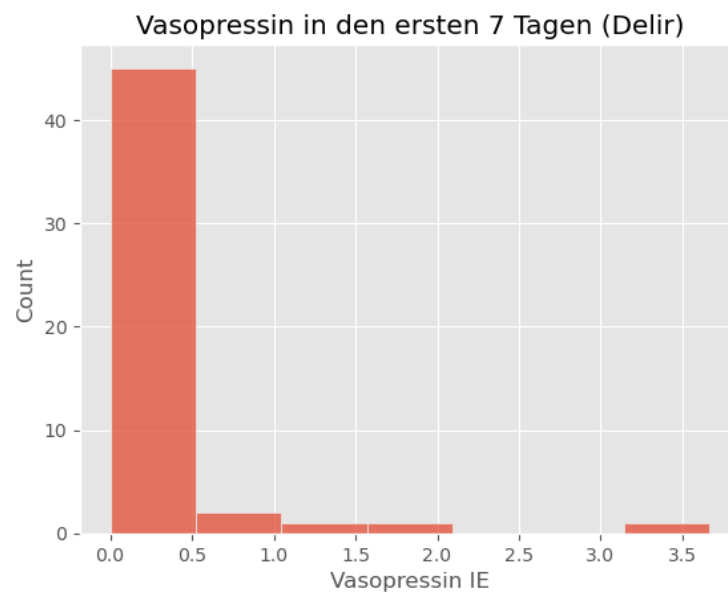


Abbildung 19: Histogramm Vasopressin Delirgruppe

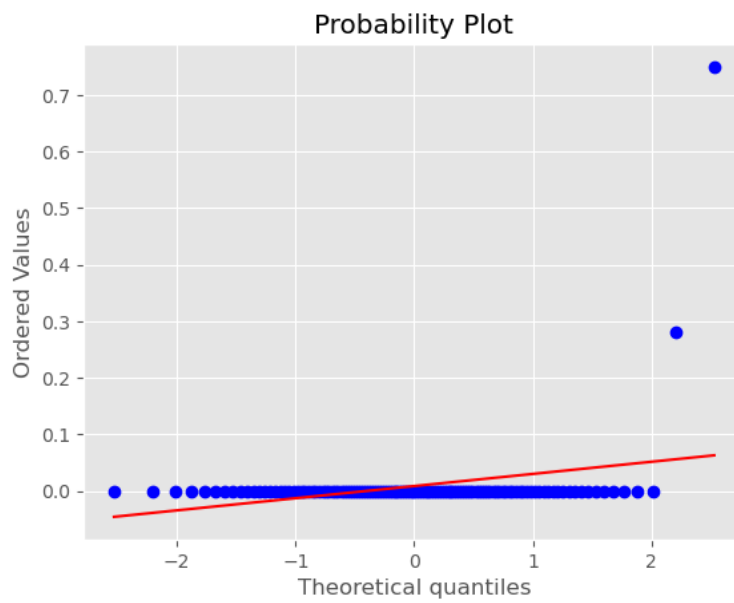


Abbildung 20: Shapiro Vasopressin No-Delir

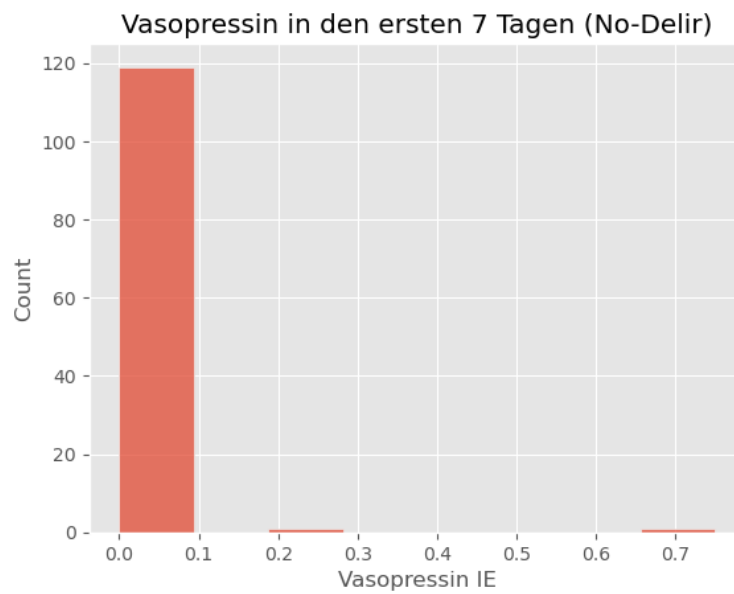


Abbildung 21: Histogramm Vasopressin No-Delir

7.2.4 Levosimendan (Simdax)

Bei der Untersuchung von Levosimendan ergab der Shapiro-Wilk Test für beide Delirgruppen, dass die Daten nicht normalverteilt sind. Der p-Wert der Delirgruppe lag bei $p < 0.001$ und der der No-Delirgruppe bei $p < 0.001$. Das Histogramm und der Probability Plot lassen auch hier erkennen, dass zu wenige Daten zu Levosimendan vorliegen, um eine aussagekräftige Analyse zum Einfluss des Medikaments auf die Delirinzidenz zu ermöglichen.

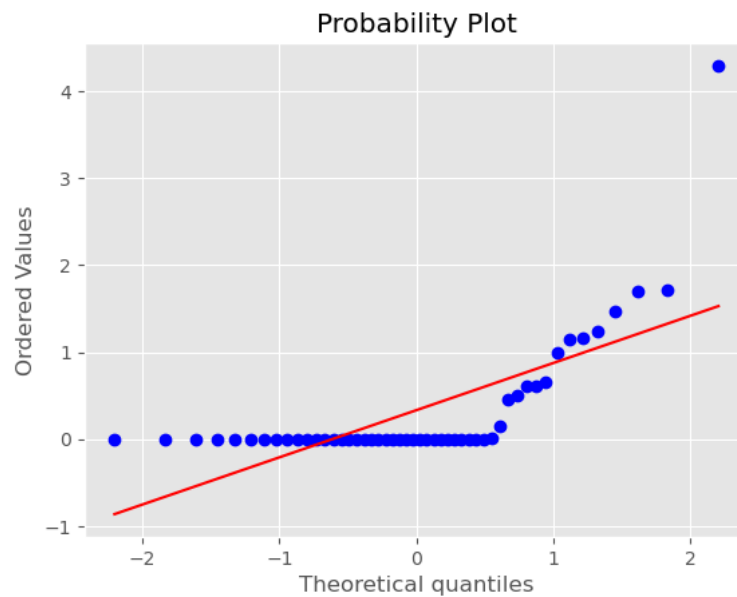


Abbildung 22: Shapiro Simdax Delirgruppe

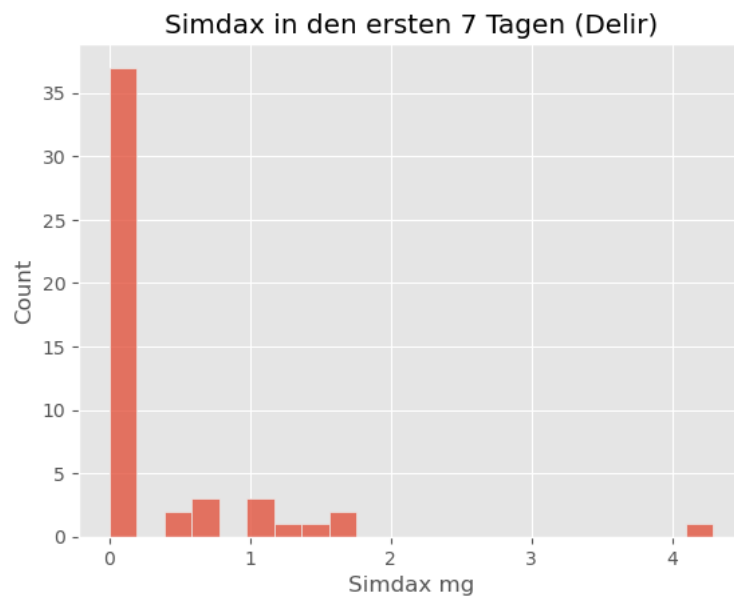


Abbildung 23: Histogramm Simdax Delirgruppe

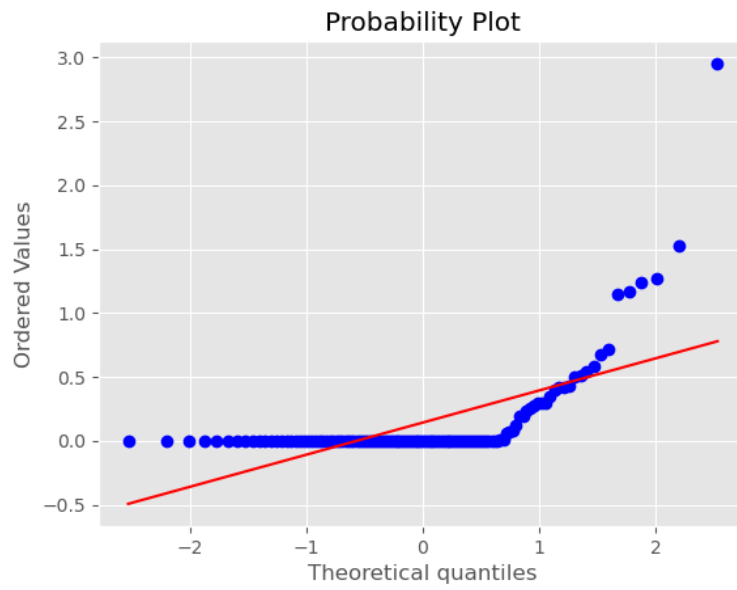


Abbildung 24: Shapiro Simdax No-Delir

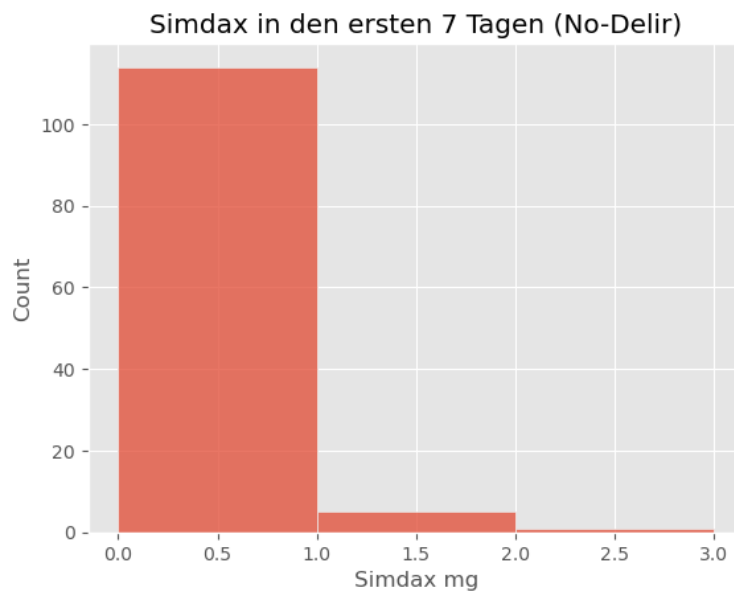


Abbildung 25: Histogramm Simdax No-Delir

7.2.5 Adrenalin

Die Daten für den Adrenalinbedarf sind ebenso nicht normalverteilt. (Delirgruppe $p < 0.001$, No-Delirgruppe $p < 0.001$). Die Datenlage erlaubte auch hier keine weitere Analyse auf Zusammenhänge bezüglich eines Delirs.

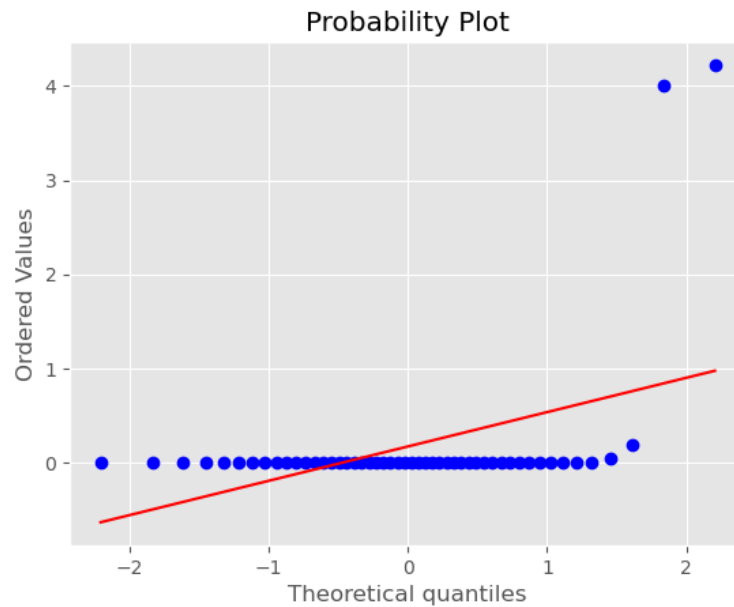


Abbildung 26: Shapiro Adrenalin Delirgruppe

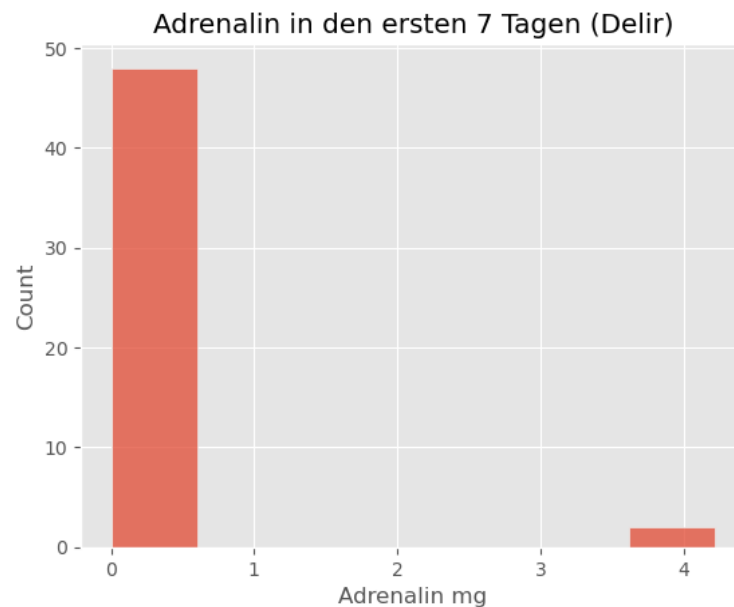


Abbildung 27: Histogramm Adrenalin Delirgruppe

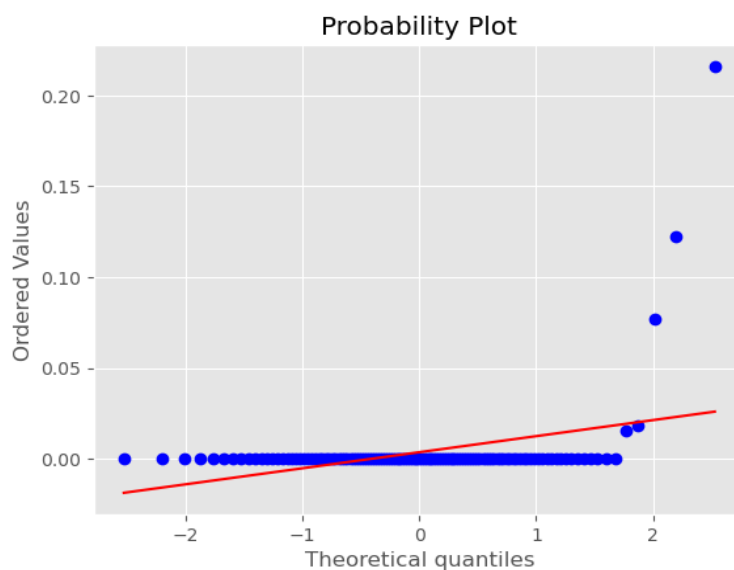


Abbildung 28: Shapiro Adrenalin No-Delir

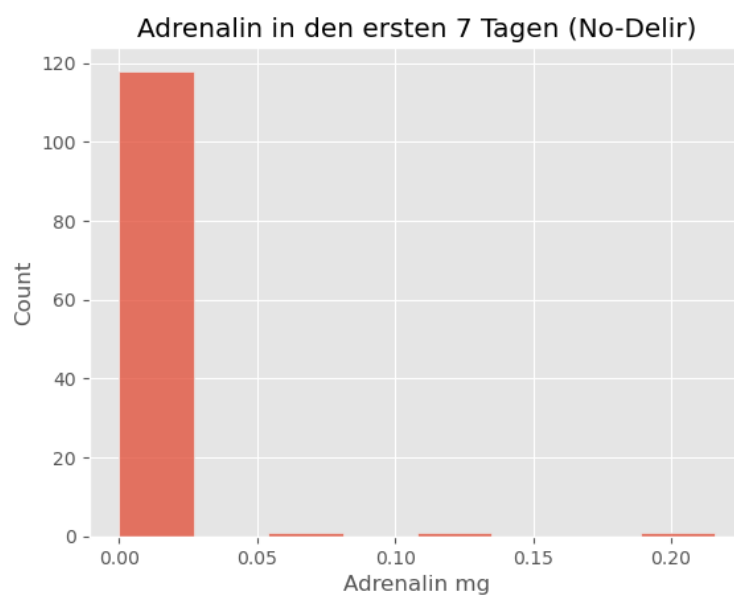


Abbildung 29: Histogramm Adrenalin No-Delir

7.2.6 Milrinon (Corotrop)

Zur Gabe von Milrinon lag nur ein einzelner Datensatz vor. Aus diesem Grund wurde hier auf eine Analyse verzichtet.

8 Diskussion

8.1 Antworten auf die Forschungsfragen

In der durchgeführten retrospektiven Datenanalyse konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen Noradrenalin-Dosis und Inzidenz von Delir nach ICU Aufnahme dargestellt werden. Insbesondere für die Tage 1-7 und die ersten 30 Tagen des Aufenthaltes ein Zusammenhang zwischen der Menge an verabreichtem Noradrenalin und dem Auftreten eines Deliriums gezeigt werden. Für den untersuchten Zeitraum von Tag 8-14 konnte ein Trend in diese Richtung erkannt werden, wobei das Signifikanzniveau mit $p = 0.059$ knapp nicht erreicht wurde. Auch für Dobutamin wurde ein Trend in Richtung erhöhter Delirinzidenz in den ersten 7 Tagen sichtbar, allerdings konnte hier ebenso keine Signifikanz gezeigt erreicht werden.

Keine Aussage zum Einfluss auf die Delirinzidenz konnte aufgrund zu geringer Datenmengen zu den Medikamenten Adrenalin, Milrinon, Vasopressin und Levosimendan gemacht werden.

8.2 Kritische Reflexion / Limitationen zu Inhalt und Methode

Insbesondere hinsichtlich des retrospektiven Charakters dieser Analyse ergeben sich Einschränkungen, die bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen, um die Aussagekraft der Ergebnisse bewerten zu können. Da keine Kontrolle der Parameter antegrad erfolgte, ist keinerlei Rückschluss auf Kausalität möglich. Eine weitere Hauptlimitation ist die begrenzte Menge an Daten. Der verwendete Datensatz enthielt 189 Patient:Innen, davon 60 Patient:innen die ein Delirium entwickelt haben. Von diesen Patient:Innen wurden wiederum nur ein Teil mit den untersuchten Medikamenten behandelt. Damit ergaben sich eher kleine Fallzahlen pro untersuchte Gruppe. Die größte Menge an Daten lag für Noradrenalin vor. 183 der 189 Patient:Innen erhielten an zumindest einem Tag ihres ICU-Aufenthaltes Noradrenalin. Im Vergleich dazu wurde Dobutamin nur bei 46 Patient:Innen eingesetzt. Bei den restlichen Medikamenten wurden aufgrund noch geringerer Datensätze deshalb auf die Auswertung verzichtet.

Eine weitere Limitierung ergibt sich daraus, dass die Untersuchung als monozentrische, retrospektive Studie gestaltet wurde. Die Patient:Innen stammten aus einem einzelnen Krankenhaus und dort von einer einzelnen Intensivstation und erhielten Eingriffe am Herzen unter Einsatz einer HLM. Die Patient:Innen waren damit ein sehr vorselektiertes Kollektiv, was die Verallgemeinerung und Aussagekraft für andere Fachbereiche und Patient:Innen auf anderen ICUs begrenzt.

Der monozentrischen Studienaufbau hatte für die untersuchte Fragestellung aber auch Vorteile. So konnte durch die Untersuchung von Patient:Innen mit ähnlichen operativen Eingriffen und einem Aufenthalt auf der selben ICU davon ausgegangen werden, dass diese alle ein sehr ähnliches Behandlungsregime erfahren haben und andere Einflussfaktoren auf die Delirentwicklung sich auf alle Patient:Innen gleich auswirkten. Wie in obigen Kapiteln beschrieben könnten dies Punkte wie der Aufbau des ICU Behandlungsplatzes, Tageslicht auf der Station, die am Standort etablierten Medikamente und auch bereits angewandte standardisierte Delir Präventionsmaßnahmen sein (99). All diese Faktoren müssten bei zukünftigen multizentrischen Untersuchungen dann mitberücksichtigt werden.

Durch den retrospektiven Charakter der Studie konnte im Nachhinein kein Einfluss mehr auf die Qualität der damals dokumentierten Daten gemacht werden. So stellten Lücken in der Dokumentation des ICDSC, sowie der Medikamentendosierung eine Unschärfe dar, die in die Interpretation einfließen muss.

Ein Augenmerk soll auch auf die Berechnung der verabreichten Medikamentendosen gelegt werden. Da die Katecholamine auf einer ICU in der Regel permanent über einen Perfusor mit individuellen Konzentrationen und Laufraten verabreicht werden und diese je nach Patient:Innenzustand auch mehrmals am Tag angepasst werden und diese Anpassungen nicht zeitlich korrekt dargestellt werden konnte, wurde vom Vergleich von Laufraten abgesehen und stattdessen mit Gesamtsummen aus den untersuchten Zeitintervallen (z.B. Tag 1 – 7) gerechnet. Durch die Summierung nahm die Auflösung der Daten ab, somit

konnte auch nicht mehr unterschieden werden, ob die Dosis gleichmäßig über den Aufenthalt verteilt, oder größtenteils in kurzer Zeit verabreicht wurde. Es kann so aus dieser Analyse nur die Aussage getroffen werden, dass die Summe des verabreichten Noradrenalins einen Einfluss auf die Delirentwicklung hat. Eine Bewertung, ob hohe Dosen an einzelnen Tagen, oder die Verabreichung früh, oder spät nach einer Operation mehr Einfluss hätte, kann an dieser Stelle nicht abgegeben werden.

Da keine genauen Daten zur Adaptation der Laufraten und somit der verabreichten Menge je Zeiteinheit und Körpergewicht verfügbar waren, kann auch kein Rückschluss auf etwaige Blutspiegel gemacht werden. Wie in den vorherigen Kapiteln beschrieben gibt es Hinweise in Studien, dass vor allem der postoperative Noradrenalinspiegel als Stressmarker einen Einfluss auf die postoperative Delir Entwicklung hat (131). Für zukünftige Untersuchungen wäre es daher interessant, genaue Laufratendaten der Perfusoren zu haben wahre Katecholaminspiegel mitzuerheben.

Zur Evaluierung des Vorhandenseins eines Delirs wurde der ICDSC verwendet. Der CAM-ICU wurde im Beobachtungszeitraum nur vereinzelt bei Patient:Innen erhoben und konnte daher nicht in die Analyse miteinbezogen werden. Die alleinige Verwendung des ICDSC macht die Daten einerseits gut vergleichbar, aber limitiert die Aussagekraft hinsichtlich der bekannten Einschränkungen des ICDSC (11). Wie zuvor bei den Delir-Tools beschrieben, neigt der ICDSC dazu, ein Delir zu überdiagnostizieren, da die Spezifität mit knapp 70% geringer ist als die des CAM-ICU (11). Damit könnten einige Patient:Innen in der Delirgruppe nicht unter einem Delir gelitten haben, was die Ergebnisse etwas verfälschen würde. Hier wäre in weiterführenden Untersuchungen eine parallele Dokumentation von ICDSC und CAM-ICU nötig, um diese im Vergleich betrachten und analysieren zu können. Auch hinsichtlich der in dieser Arbeit beschriebenen Limitationen der beiden Tests wären mehr Informationen zu den jeweiligen Patient:Innen interessant, um Einflussfaktoren wie neurologische Vorerkrankungen und stattgehabtes Delir in Voraufenthalten auf gegebenenfalls konträre Ergebnisse der beiden Tests zu berücksichtigen (11).

Zu beachten ist bei der Interpretation dieser Studie zudem der Einfluss des Alters. Bei der Auswertung der Daten für die ersten sieben Aufenthaltstage zeigte sich, dass ein signifikanter Unterschied zwischen erhöhtem Alter und dem Auftreten eines Delirs besteht. Dieser Zusammenhang verliert seine Signifikanz bei der Ausweitung des Beobachtungszeitraumes auf 14 Aufenthaltstage.

Auch die Schwere der Erkrankung der Patient:Innen wurde in der Analyse nicht berücksichtigt. Wie oben beschrieben steigert die Schwere der Erkrankung und die Notwendigkeit von postoperativer Intubation und Beatmung die Wahrscheinlichkeit an einem Delir zu erkranken (11). Auf Basis dieser Studie konnte damit keine Unterscheidung getroffen werden, ob die höheren Gesamtdosen an Katecholaminen alleinig der Grund für das Entstehen eines Delirs waren, oder ob der schlechtere Gesundheitszustand bzw. die reduzierte Kreislaufsituation, die die höheren Katecholamindosen erst nötig machten, für die Delirentwicklung ursächlich waren.

8.3 Implikationen für Theorie und Praxis

In dieser retrospektiven Analyse war ein erhöhter Noradrenalinbedarf mit einer höheren Inzidenz von Delir bei Beobachtungszeiträumen von sieben Tagen und 30 Tagen vergesellschaftet. Weitere Rückschlüsse verbieten sich aufgrund der beschriebenen Limitationen.

8.4 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Die Untersuchung des postoperativen Katecholaminbedarfs zeigt einen möglichen Einfluss auf die Delirinzidenz und sollte deshalb mit einer größeren Patient:Innenzahl, aber insbesondere auch in Form von kontrollierten prospektiven Studien untersucht werden. Für allgemeingültigere Aussagen für intensivpflichtige Patient:Innen wären dafür vor allem größere Datenmengen mit einem heterogenerem Patient:Innenkollektiv und einer möglichst lückenlosen Dokumentation von Medikamentengaben notwendig. Dies würde jedoch die unterschiedlichen zugrundeliegenden Krankheiten vereinheitlichen und einen etwaigen Einfluss verschleiern.

Um die wahren Blutspiegel an Katecholaminen beurteilen zu können, sollte eine Blutspiegelbestimmung zusätzlich zur Medikamentendokumentation erfolgen. Um ein aufgetretenes Delir möglichst sicher zu erkennen wäre routinenhafte zweimal täglich durchgeführte parallele Delir-Evaluierung mittels ICDSC und CAM-ICU notwendig.

Mit Blick in die Zukunft, und auf Basis der in dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse über Noradrenalin wäre auch eine genauere Untersuchung der Medikamente Adrenalin, Milrinon, Vasopressin und Levosimendan von großer Bedeutung. Sollte sich in weiteren Studien der hier gefundene negative Einfluss von Noradrenalin auf die Delirinzidenz bestätigen, wird im nächsten Schritt die Frage nach geeigneten alternativen Medikamenten gestellt werden müssen. Die Beantwortung dieser relevanten und wichtigen Forschungsfrage könnte damit neue Erkenntnisse für eine verbesserte Behandlung von Patient:Innen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Delirs liefern.

Da das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Delirinzidenz hatte, sollten die Vergleichsgruppen in neuen Untersuchungen möglichst im Alter übereinstimmen oder die Anzahl der Patient:Innen so groß sein, dass sie für die Analyse von Altersgruppen geeignet sind.

Um Einflüsse aufgrund von Vorerkrankungen zu berücksichtigen, wäre zumindest die Erfassung von neurologischen Erkrankungen wie einer Demenz wichtig und ob es in vergangenen Krankenhausaufenthalten bereits zu einem Delir gekommen ist.

Nach diesen Überlegungen zu zukünftigen Arbeiten zum Thema Katecholamine soll hier auch noch das Potential für Studien und Forschung zum Thema Delirprävention und Behandlung angesprochen werden. Da die bisherige Delir-Prävention vor allem auf nicht-medikamentösen Maßnahmen beruht und diese bereits gute Erfolge gezeigt hat (89), sollten diese intensiver untersucht und neue Möglichkeiten ihrer großflächigen und standardisierte Umsetzung entwickelt werden. Viel wichtiger erscheint aber eine breite Anwendung von bereits vorhandenem Wissen rund um die Prävention von Delir, auch wenn dies auf den ersten Blick einen Mehraufwand im klinischen Alltag bedeutet.

Da Forschung meist an Universitäts- und Lehrkrankenhäusern stattfindet, wäre auch eine stärkere Integration im universitären Lehrplan eine gute Möglichkeit, das Bewusstsein zukünftiger Ärztinnen und Ärzte bereits in ihrer Ausbildung für das Thema Delirium zu sensibilisieren.

Abschließend kann festgehalten werden, dass das Delir als schwerwiegende Erkrankung mit relevantem Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Grunderkrankung und der Mortalität trotz seiner aktuell stärkeren Beforschung in vielen medizinischen Bereichen immer noch zu wenig wahrgenommen wird. Mittlerweile sind viele Einflussfaktoren und Behandlungsstrategien bekannt, die zwar aktuell noch nicht bei allen Patient:Innen das Auftreten eines Deliriums zu verhindern vermögen, aber mit denen es möglich, ist das Risiko doch erheblich zu senken (89). Gerade auch im Hinblick auf eine Zukunft, in der Gesundheitssysteme immer teurer werden, könnten durch solche Maßnahmen, neben den Vorteilen für die Patient:Innen auch Einsparungen von Kosten gelingen und so das System etwas entlastet oder die damit freigewordenen Ressourcen anderweitig eingesetzt werden.

Literaturverzeichnis

1. Slooter AJC. Delirium, what's in a name? *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1. August 2017;119(2):283–5.
2. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 28. Juli 2010;304(4):443–51.
3. Caplan GA, Teodorczuk A, Streatfeild J, Agar MR. The financial and social costs of delirium. *Eur Geriatr Med*. Februar 2020;11(1):105–12.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-5. American Psychiatric Association; 2013.
5. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, Duprey MS, Ely EW, Kaplan PW, Latronico N et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. 46(5):1020–1022. *Intensive Care Med*; 2020.
6. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, Pandharipande PP, Jackson JC, Hughes CG, Patel MB, Han JH, Vasilevskis EE, Thompson JL et al. Subsyndromal delirium and institutionalization among patients with critical illness. 26(6): 447–455. *American Journal of Critical Care*; 2017.
7. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. 33(6):1007–1013. *Intensive Care Med*; 2007.
8. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, Jackson JC, Chandrasekhar R, Ely EW, Pandharipande PP et al. Association of hypoactive and hyperactive delirium with cognitive function after critical illness. 48(6):e480–e488. *Crit Care Med*; 2020.

9. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients [Internet]. 54(3):479–484. Journal of the American Geriatrics Society (JAGS); Verfügbar unter: 2006
10. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, Dittus R, Ely EW. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. 33(10):1726–1731. Intensive Care Med; 2007.
11. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. Dezember 2018;46(12):2029–35.
12. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C, Dasta JF, Davidson JE, Devlin JW, Kress JP, Joffe AM et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. 41(1):263–306. Crit Care Med; 2013.
13. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. 46(9):e825–e873. Crit Care Med; 2018.
14. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. Ann Intern Med. 15. Dezember 1990;113(12):941–8.
15. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, u. a. Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). JAMA. 5. Dezember 2001;286(21):2703.

16. Chanques G, Ely EW, Garnier O, Perrigault F, Eloi A, Carr J, Rowan CM, Prades A, de Jong A, Moritz-Gasser S et al. The 2014 updated version of the confusion assessment method for the intensive care unit compared to the 5th version of the diagnostic and statistical manual of mental disorders and other current methods used by intensivists. *Bd. 8(1):33. Ann Intensive Care*; 2018.
17. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, u. a. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med. Juli 2001;29(7):1370–9.*
18. Pun BT, Devlin JW. Delirium monitoring in the ICU: strategies for initiating and sustaining screening efforts. *Semin Respir Crit Care Med. April 2013;34(2):179–88.*
19. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med. Mai 2001;27(5):859–64.*
20. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JWW, Schweickert WD, Pun BT, u. a. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet. 12. Januar 2008;371(9607):126–34.*
21. Cd T, C G, J S, M S, Vr G, S C, u. a. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *Journal of critical care [Internet]. April 2012 [zitiert 22. April 2024];27(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5fr294f.han.medunigraz.at/21737237/>*
22. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, Hui SL, Campbell NL, Farber MO, u. a. The CAM-ICU-7 Delirium Severity Scale: A Novel Delirium Severity Instrument for Use in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med. Mai 2017;45(5):851–7.*

23. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, u. a. The Richmond Agitation–Sedation Scale: Validity and Reliability in Adult Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. November 2002;166(10):1338–44.
24. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-Revised-98: Comparison With the Delirium Rating Scale and the Cognitive Test for Delirium. *JNP.* Mai 2001;13(2):229–42.
25. Ruffolo RR, Messick K. Systemic hemodynamic effects of dopamine, (+/-)-dobutamine and the (+)-and (-)-enantiomers of dobutamine in anesthetized normotensive rats. *Eur J Pharmacol.* 26. Februar 1985;109(2):173–81.
26. Rr R. The pharmacology of dobutamine. *The American journal of the medical sciences* [Internet]. Oktober 1987 [zitiert 29. Februar 2024];294(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5mh18a7.han.medunigraz.at/3310640/>
27. Liang CS, Hood WB. Dobutamine infusion in conscious dogs with and without autonomic nervous system inhibition: effects on systemic hemodynamics, regional blood flows and cardiac metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* Dezember 1979;211(3):698–705.
28. Ruffolo RR, Morgan EL. Interaction of the novel inotropic agent, ASL-7022, with alpha and beta adrenoceptors in the cardiovascular system of the pithed rat: comparison with dobutamine and dopamine. *J Pharmacol Exp Ther.* Mai 1984;229(2):364–71.
29. Yoshimura M, Conway-Campbell B, Ueta Y. Arginine vasopressin: Direct and indirect action on metabolism. *Peptides.* August 2021;142:170555.
30. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med.* Oktober 2017;282(4):284–97.

31. Russell JA, Gordon AC, Williams MD, Boyd JH, Walley KR, Kissoon N. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. Februar 2021;42(1):59–77.
32. Zeynalov E, Jones SM, Elliott JP. Vasopressin and vasopressin receptors in brain edema. *Vitam Horm*. 2020;113:291–312.
33. Mohan S, Moffett RC, Thomas KG, Irwin N, Flatt PR. Vasopressin receptors in islets enhance glucose tolerance, pancreatic beta-cell secretory function, proliferation and survival. *Biochimie*. März 2019;158:191–8.
34. Tsukamoto I, Koshio H, Akamatsu S, Kuramochi T, Saitoh C, Yatsu T, u. a. Preparation of (4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-5-ylidene)acetamide derivatives as novel arginine vasopressin V(2) receptor agonists. *Bioorg Med Chem*. 1. November 2008;16(21):9524–35.
35. Shimada Y, Taniguchi N, Matsuhisa A, Akane H, Kawano N, Suzuki T, u. a. Synthesis and biological activity of novel 4,4-difluorobenzazepine derivatives as non-peptide antagonists of the arginine vasopressin V1A receptor. *Bioorg Med Chem*. 15. März 2006;14(6):1827–37.
36. Demiselle J, Fage N, Radermacher P, Asfar P. Vasopressin and its analogues in shock states: a review. *Ann Intensive Care*. 22. Januar 2020;10(1):9.
37. Corbani M, Trueba M, Stoev S, Murat B, Mion J, Boulay V, u. a. Design, synthesis, and pharmacological characterization of fluorescent peptides for imaging human V1b vasopressin or oxytocin receptors. *J Med Chem*. 28. April 2011;54(8):2864–77.
38. M G, A GD, D D, N P, A Ł, K R. Vasopressin and Its Analogues: From Natural Hormones to Multitasking Peptides. *International journal of molecular sciences [Internet]*. 3. Dezember 2022 [zitiert 1. März 2024];23(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5m80169.han.medunigraz.at/35328489/>

39. Z P, P A, J A, D B, S B, D B, u. a. Levosimendan Efficacy and Safety: 20 Years of SIMDAX in Clinical Use. *Journal of cardiovascular pharmacology* [Internet]. Juli 2020 [zitiert 25. März 2024];76(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ij0a26.han.medunigraz.at/32639325/>
40. Beregovich J, Bianchi C, D'Angelo R, Diaz R, Rubler S. Haemodynamic effects of a new inotropic agent (dobutamine) in chronic cardiac failure. *Br Heart J*. Juni 1975;37(6):629–34.
41. Binding of a new Ca²⁺ sensitizer, levosimendan, to recombinant human cardiac troponin C. A molecular modelling, fluorescence probe, and proton nuclear magnetic resonance study - PubMed [Internet]. [zitiert 28. März 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7961805/>
42. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes - PubMed [Internet]. [zitiert 28. März 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9314042/>
43. William Tank A, Lee Wong D. Peripheral and Central Effects of Circulating Catecholamines. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. 2014 [zitiert 2. Januar 2024]. S. 1–15. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary-1wiley-1com-10013b5qm0353.han.medunigraz.at/doi/10.1002/cphy.c140007>
44. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol*. Juni 1948;153(3):586–600.
45. Blandini F, Martignoni E, Sances E, Bono G, Nappi G. Combined response of plasma and platelet catecholamines to different types of short-term stress. *Life Sci*. 17. Februar 1995;56(13):1113–20.
46. Cotecchia S. The α 1-adrenergic receptors: diversity of signaling networks and regulation. *J Recept Signal Transduct Res*. Dezember 2010;30(6):410–9.

47. Graham RM, Perez DM, Hwa J, Piascik MT. alpha 1-adrenergic receptor subtypes. Molecular structure, function, and signaling. *Circ Res.* Mai 1996;78(5):737–49.
48. Hu ZW, Shi XY, Lin RZ, Hoffman BB. Contrasting signaling pathways of alpha1A- and alpha1B-adrenergic receptor subtype activation of phosphatidylinositol 3-kinase and Ras in transfected NIH3T3 cells. *Mol Endocrinol.* Januar 1999;13(1):3–14.
49. Maruyama Y, Nishida M, Sugimoto Y, Tanabe S, Turner JH, Kozasa T, u. a. Galpha(12/13) mediates alpha(1)-adrenergic receptor-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 15. November 2002;91(10):961–9.
50. Appert-Collin A, Cotecchia S, Nenniger-Tosato M, Pedrazzini T, Diviani D. The A-kinase anchoring protein (AKAP)-Lbc-signaling complex mediates alpha1 adrenergic receptor-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12. Juni 2007;104(24):10140–5.
51. Ramirez M, Tan-Sah V, Zhao XL, Hunter J, Chien K, Brown J. The MEKK-JNK Pathway Is Stimulated by 1-Adrenergic Receptor and Ras Activation and Is Associated with in Vitro and in Vivo Cardiac Hypertrophy. *Journal of Biological Chemistry.* 30. Mai 1997;272:14057–61.
52. Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther.* Januar 2004;101(1):65–74.
53. Gyires K, Zádori ZS, Török T, Mátyus P. alpha(2)-Adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions. *Neurochem Int.* Dezember 2009;55(7):447–53.
54. Gilsbach R, Hein L. Are the pharmacology and physiology of alpha2 adrenoceptors determined by alpha2-heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br J Pharmacol.* Januar 2012;165(1):90–102.

55. Kable JW, Murrin LC, Bylund DB. In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of alpha(2)-adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* April 2000;293(1):1–7.
56. Langer SZ. 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. *Trends Pharmacol Sci.* März 1997;18(3):95–9.
57. Starke K. Presynaptic autoreceptors in the third decade: focus on alpha2-adrenoceptors. *J Neurochem.* August 2001;78(4):685–93.
58. Bylund DB. Subtypes of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors. *FASEB J.* 1. Februar 1992;6(3):832–9.
59. Altman JD, Trendelenburg AU, MacMillan L, Bernstein D, Limbird L, Starke K, u. a. Abnormal regulation of the sympathetic nervous system in alpha2A-adrenergic receptor knockout mice. *Mol Pharmacol.* Juli 1999;56(1):154–61.
60. Trendelenburg AU, Philipp M, Meyer A, Klebroff W, Hein L, Starke K. All three alpha2-adrenoceptor types serve as autoreceptors in postganglionic sympathetic neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* Dezember 2003;368(6):504–12.
61. Hein L, Altman JD, Kobilka BK. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature.* 11. November 1999;402(6758):181–4.
62. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, u. a. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science.* 9. August 1996;273(5276):803–5.
63. Sallinen J, Link RE, Haapalinna A, Viitamaa T, Kulatunga M, Sjöholm B, u. a. Genetic alteration of alpha 2C-adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor, hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonspecific alpha 2-adrenoceptor agonist. *Mol Pharmacol.* Januar 1997;51(1):36–46.

64. Moura E, Afonso J, Hein L, Vieira-Coelho MA. α 2-Adrenoceptor subtypes involved in the regulation of catecholamine release from the adrenal medulla of mice. *Br J Pharmacol*. Dezember 2006;149(8):1049–58.
65. Wachter SB, Gilbert EM. Beta-adrenergic receptors, from their discovery and characterization through their manipulation to beneficial clinical application. *Cardiology*. 2012;122(2):104–12.
66. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Herausgeber. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011 [zitiert 8. Januar 2024]. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-01651-6>
67. Kuschel M, Zhou YY, Cheng H, Zhang SJ, Chen Y, Lakatta EG, u. a. G(i) protein-mediated functional compartmentalization of cardiac beta(2)-adrenergic signaling. *J Biol Chem*. 30. Juli 1999;274(31):22048–52.
68. Xiao RP, Avdonin P, Zhou YY, Cheng H, Akhter SA, Eschenhagen T, u. a. Coupling of beta2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ Res*. 8. Januar 1999;84(1):43–52.
69. Xiao RP, Ji X, Lakatta EG. Functional coupling of the beta 2-adrenoceptor to a pertussis toxin-sensitive G protein in cardiac myocytes. *Mol Pharmacol*. Februar 1995;47(2):322–9.
70. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci*. 2006;100(5):323–37.
71. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, Hershberger RE, Hoffman BB. Alpha-1 adrenergic receptors in the nonfailing and failing human heart. *J Pharmacol Exp Ther*. Dezember 1988;247(3):1039–45.
72. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev*. Dezember 1999;51(4):651–90.

73. Minatoguchi S, Ito H, Ishimura K, Watanabe H, Imai Y, Koshiji M, u. a. Modulation of noradrenaline release through presynaptic alpha 2-adrenoceptors in congestive heart failure. *Am Heart J*. September 1995;130(3 Pt 1):516–21.
74. Parker JD, Newton GE, Landzberg JS, Floras JS, Colucci WS. Functional significance of presynaptic alpha-adrenergic receptors in failing and nonfailing human left ventricle. *Circulation*. 1. Oktober 1995;92(7):1793–800.
75. Rump LC, Bohmann C, Schaible U, Schöllhorn J, Limberger N. Alpha 2C-adrenoceptor-modulated release of noradrenaline in human right atrium. *Br J Pharmacol*. November 1995;116(6):2617–24.
76. Westfall TC, Westfall DP. Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Brunton LL, editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12. Aufl. McGraw Hill Medical;
77. Kostrzewa RM. The blood-brain barrier for catecholamines - revisited. *Neurotox Res*. April 2007;11(3–4):261–71.
78. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. Juni 2009;10(6):397–409.
79. Mravec B. Role of catecholamine-induced activation of vagal afferent pathways in regulation of sympathoadrenal system activity: negative feedback loop of stress response. *Endocr Regul*. Januar 2011;45(1):37–41.
80. Liang KC, McGaugh JL, Yao HY. Involvement of amygdala pathways in the influence of post-training intra-amygdala norepinephrine and peripheral epinephrine on memory storage. *Brain Res*. 5. Februar 1990;508(2):225–33.
81. Hatfield T, McGaugh JL. Norepinephrine infused into the basolateral amygdala posttraining enhances retention in a spatial water maze task. *Neurobiol Learn Mem*. März 1999;71(2):232–9.
82. McGaugh JL. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:1–28.

83. McGaugh JL. Memory--a century of consolidation. *Science*. 14. Januar 2000;287(5451):248–51.
84. Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci*. Juni 2009;10(6):423–33.
85. Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients: recognition and risk factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11(3):118–25; discussion 157-158.
86. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 8. März 2014;383(9920):911–22.
87. Walter Hewer/Christine Thomas/Lutz Michael Drach. Delir beim alten Menschen, Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Prävention [Internet]. Kohlhammer; 2016 [zitiert 17. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://shop.kohlhammer.de/delir-beim-alten-menschen-21617.html#147=22>
88. Singler K, Thomas C. [HELP - Hospital Elder Life Program - multimodal delirium prevention in elderly patients]. *Internist (Berl)*. Februar 2017;58(2):125–31.
89. Hshieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Trivison T, u. a. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. April 2015;175(4):512–20.
90. American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*. Februar 2015;220(2):136-148.e1.
91. Greysen SR. Delirium and the „know-do“ gap in acute care for elders. *JAMA Intern Med*. April 2015;175(4):521–2.
92. THE HOSPITAL ELDER LIFE PROGRAM [Internet]. [zitiert 18. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://medicine.utah.edu/internal-medicine/geriatrics/help->

- program#:~:text=The%20Hospital%20Elder%20Life%20Program%20(HELP)%20is%20a%20structured%2C,Yale%20University%20School%20of%20Medicine.
93. Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, u. a. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 4. März 1999;340(9):669–76.
94. Strijbos MJ, Steunenberg B, van der Mast RC, Inouye SK, Schuurmans MJ. Design and methods of the Hospital Elder Life Program (HELP), a multicomponent targeted intervention to prevent delirium in hospitalized older patients: efficacy and cost-effectiveness in Dutch health care. *BMC Geriatrics.* 23. Juli 2013;13(1):78.
95. Yue J, Tabloski P, Dowal SL, Puelle MR, Nandan R, Inouye SK. NICE to HELP: operationalizing National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines to improve clinical practice. *J Am Geriatr Soc.* April 2014;62(4):754–61.
96. help+ Das Delirpräventionsprogramm im EvKB [Internet]. [zitiert 22. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://evkb.de/kliniken-zentren/besondere-angebote/delir-praevention-help/ueber-help/>
97. Delir-Prävention - Schwerpunkte & Zentren - Medizin & Pflege - Kardinal Schwarzenberg Klinikum [Internet]. [zitiert 16. April 2024]. Verfügbar unter: <https://www.ks-klinikum.at/de/medizin-pflege/schwerpunkte-zentren/delir-praevention>
98. S S, L H, R H, A L. [Chronobiological interventions for prevention and treatment of delirium in critically ill patients]. *Der Nervenarzt* [Internet]. September 2022 [zitiert 22. Januar 2024];93(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5of1c29.han.medunigraz.at/35867117/>
99. Luetz A, Uhrlau H, Piazena H, Kramer A, Fietze I, Penzel T, u. a. Modification of ICU environment is associated with reduced incidence of

- delirium - Results from the VITALITY study [Internet]. [zitiert 24. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.authorea.com/users/155154/articles/306834-modification-of-icu-environment-is-associated-with-reduced-incidence-of-delirium-results-from-the-vitality-study?commit=1fe28859bc819978663ae4cf008475b8626516c5>
100. Chen Chia-Hui. Modified Hospital Elder Life Program at Intensive Care Unit: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Controlled Trial. September 2023 [zitiert 21. Februar 2024]; National Taiwan University Hospital. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT06054828>
101. Barbateskovic M, Krauss SR, Collet MO, Larsen LK, Jakobsen JC, Perner A, u. a. Pharmacological interventions for prevention and management of delirium in intensive care patients: a systematic overview of reviews and meta-analyses. *BMJ Open*. 19. Februar 2019;9(2):e024562.
102. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooij SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017;34(6):437–43.
103. Oh ST, Park JY. Postoperative delirium. *Korean J Anesthesiol*. Februar 2019;72(1):4–12.
104. M P, A DS, S R, P DD, R L, G D, u. a. Trials Focusing on Prevention and Treatment of Delirium After Cardiac Surgery: A systematic Review of Randomized Evidence. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* [Internet]. Juni 2020 [zitiert 22. Januar 2024];34(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5of1c29.han.medunigraz.at/31668634/>
105. Lee S, Gottlieb M, Mulhausen P, Wilbur J, Reisinger HS, Han JH, u. a. Recognition, prevention, and treatment of delirium in emergency department: An evidence-based narrative review. *Am J Emerg Med*. Februar 2020;38(2):349–57.

106. Morris NP. Antipsychotics for delirium-the consent conundrum. *Lancet Psychiatry*. Februar 2020;7(2):e5.
107. Pluta MP, Dziech M, Czempik PF, Szczepańska AJ, Krzych ŁJ. Antipsychotic Drugs in Prevention of Postoperative Delirium-What Is Known in 2020? *Int J Environ Res Public Health*. 20. August 2020;17(17):6069.
108. Yunusa I, El Helou ML. The Use of Risperidone in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Review of Pharmacology, Clinical Evidence, Regulatory Approvals, and Off-Label Use. *Front Pharmacol*. 2020;11:596.
109. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, u. a. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med*. 27. Dezember 2018;379(26):2506–16.
110. Airagnes G, Ducoutumany G, Laffy-Beaufils B, Le Faou AL, Limosin F. Alcohol withdrawal syndrome management: Is there anything new? *Rev Med Interne*. Juni 2019;40(6):373–9.
111. Attilia F, Perciballi R, Rotondo C, Capriglione I, Iannuzzi S, Attilia ML, u. a. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. *Riv Psichiatr*. 2018;53(3):118–22.
112. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Marktl W, u. a. Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. März 2002;30(3):536–40.
113. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, u. a. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg*. November 2001;182(5):449–54.
114. Schmidt S, Hancke L, Spies C, Piazena H, Luetz A. [Light Therapy for Prevention of Delirium in Critically Ill Patients: What's the Evidence?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. Januar 2022;57(1):27–40.

115. Weiss B, Spies C, Piazena H, Penzel T, Fietze I, Luetz A. Exposure to light and darkness and its influence on physiological measures of intensive care unit patients-a systematic literature review. *Physiol Meas*. September 2016;37(9):R73-87.
116. Thompson DR, Hamilton DK, Cadenhead CD, Swoboda SM, Schwindel SM, Anderson DC, u. a. Guidelines for intensive care unit design. *Crit Care Med*. Mai 2012;40(5):1586–600.
117. Davis DHJ, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, u. a. Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain*. September 2012;135(Pt 9):2809–16.
118. 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*. 1. Dezember 2009;180(11):1092–7.
119. Gleason LJ, Schmitt EM, Kosar CM, Tabloski P, Saczynski JS, Robinson T, u. a. Effect of Delirium and Other Major Complications on Outcomes After Elective Surgery in Older Adults. *JAMA Surg*. Dezember 2015;150(12):1134–40.
120. Caplan GA, Brown A. Post acute care: can hospitals do better with less? *Aust Health Rev*. 1997;20(2):43–54.
121. Weinrebe W, Johannsdottir E, Karaman M, Füsgen I. What does delirium cost? An economic evaluation of hyperactive delirium. *Z Gerontol Geriatr*. Januar 2016;49(1):52–8.
122. Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: a 3-year retrospective study of occurrence, costs, and utilization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Juni 2005;60(6):748–53.

123. Markar SR, Smith IA, Karthikesalingam A, Low DE. The clinical and economic costs of delirium after surgical resection for esophageal malignancy. *Ann Surg*. Juli 2013;258(1):77–81.
124. Zywiell MG, Hurley RT, Perruccio AV, Hancock-Howard RL, Coyte PC, Rampersaud YR. Health economic implications of perioperative delirium in older patients after surgery for a fragility hip fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 20. Mai 2015;97(10):829–36.
125. Brown CH, Laflam A, Max L, Lyman D, Neufeld KJ, Tian J, u. a. The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. *Ann Thorac Surg*. Mai 2016;101(5):1663–9.
126. Ha A, Krasnow RE, Mossanen M, Nagle R, Hshieh TT, Rudolph JL, u. a. A contemporary population-based analysis of the incidence, cost, and outcomes of postoperative delirium following major urologic cancer surgeries. *Urol Oncol*. Juli 2018;36(7):341.e15-341.e22.
127. Tropea J, LoGiudice D, Liew D, Gorelik A, Brand C. Poorer outcomes and greater healthcare costs for hospitalised older people with dementia and delirium: a retrospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. Mai 2017;32(5):539–47.
128. Leslie DL, Zhang Y, Bogardus ST, Holford TR, Leo-Summers LS, Inouye SK. Consequences of preventing delirium in hospitalized older adults on nursing home costs. *J Am Geriatr Soc*. März 2005;53(3):405–9.
129. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-Year Health Care Costs Associated with Delirium in the Elderly. *Arch Intern Med*. 14. Januar 2008;168(1):27–32.
130. Rubin FH, Neal K, Fenlon K, Hassan S, Inouye SK. Sustainability and scalability of the hospital elder life program at a community hospital. *J Am Geriatr Soc*. Februar 2011;59(2):359–65.

131. Deiner S, Lin HM, Bodansky D, Silverstein J, Sano M. Do Stress Markers and Anesthetic Technique Predict Delirium in the Elderly? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38(5–6):366–74.
132. Tachibana M, Inada T. Poor prognostic impact of delirium: especially on mortality and institutionalisation. *Psychogeriatrics*. Januar 2023;23(1):187–95.
133. Rohatgi N, Weng Y, Ahuja N, Lansberg MG. Factors Associated with Hospital-Acquired Delirium in Patients 18–65 Years Old. *J Gen Intern Med*. April 2021;36(4):1147–9.
134. Gao W, Zhang YP, Jin JF. Poor outcomes of delirium in the intensive care units are amplified by increasing age: A retrospective cohort study. *World J Emerg Med*. 2021;12(2):117–23.
135. Fialho Silva IT, Assis Lopes P, Timotio Almeida T, Ramos SC, Caliman Fontes AT, Guimarães Silva D, u. a. Impact of Delirium and Its Motor Subtypes on Stroke Outcomes. *Stroke*. April 2021;52(4):1322–9.
136. Hughes CG, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Shotwell MS, Feng X, Wilson JE, u. a. Association of Delirium during Critical Illness With Mortality: Multicenter Prospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 1. November 2021;133(5):1152–61.
137. Evensen S, Saltvedt I, Lydersen S, Wyller TB, Taraldsen K, Sletvold O. Delirium motor subtypes and prognosis in hospitalized geriatric patients - A prospective observational study. *J Psychosom Res*. Juli 2019;122:24–8.
138. Zhang H, Lu Y, Liu M, Zou Z, Wang L, Xu FY, u. a. Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 18. März 2013;17(2):R47.
139. Chapman TR, Barrientos RM, Ahrendsen JT, Maier SF, Patterson SL. Synaptic Correlates of Increased Cognitive Vulnerability with Aging: Peripheral Immune Challenge and Aging Interact to Disrupt Theta-Burst Late-Phase Long-

Term Potentiation in Hippocampal Area CA1. *J Neurosci.* 2. Juni 2010;30(22):7598–603.

140. Barrientos RM, Frank MG, Hein AM, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW, u. a. Time course of hippocampal IL-1 beta and memory consolidation impairments in aging rats following peripheral infection. *Brain Behav Immun.* Januar 2009;23(1):46–54.

141. Marana E, Colicci S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth.* Juni 2010;22(4):250–5.