

# **Diplomarbeit**

## **Der Einfluss von Magnesium-Spiegel und Substitution auf die Inzidenz und den Verlauf von postoperativem Delir bei kardiochirurgischen Intensivpatient\*innen**

eingereicht von

**Moritz Michael Kern**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

**Klinische Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2**

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, 11.10.2024

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich, Moritz Kern, 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, 11.10.2024*

*Moritz Kern eh.*

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Das postoperative Delir ist ein sehr häufiges Krankheitsbild auf Intensivstationen. Es geht mit akuten und wechselhaften Störungen des Bewusstseins und der Kognition einher und führt zu schwerwiegenden und langfristigen Konsequenzen für betroffene Patient\*innen. Die Diagnose wird mittels Scores wie der Intensive Care Delirium Checklist (ICDSC) oder der Confusion Assessement Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) gestellt.

## Material und Methoden

Diese Arbeit behandelt eine retrospektive Beobachtungsstudie mit 189 Patient\*innen, die sich einer herzchirurgischen Operation mit Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterzogen haben. Das Hauptziel der Arbeit ist es, eine potenzielle Beziehung zwischen Magnesium im Blut und Magnesium Substitution und der Entstehung von postoperativem Delir (POD) zu identifizieren. Zusätzlich wurden demographische Parameter und andere Laborwerte als Nebenzielgrößen in die statistische Analyse miteinbezogen. Die Studienpopulation wurde aus der Gesamtbelegung des Jahres 2019 an der Herz-Transplant Intensivstation C (HICU) des LKH-Universitätsklinikums Graz herausgefiltert. Die Datenaufarbeitung und statistische Analyse wurden mittels Python durchgeführt.

## Ergebnisse

Die Analyse der Serummagnesium Spiegel und der Substitution mittels Magnesium gluconium konnte keine statistisch signifikante Korrelation feststellen.

Im Gegensatz dazu erwies sich ein erhöhter CRP-Spiegel in den ersten sieben Tagen des Aufenthaltes als signifikanter Risikofaktor für POD (p-Wert: 0,002). Das mittlere CRP in den ersten sieben Tagen lag in der Delir-Gruppe im Median bei 127,075 mg/l (IQR: 102,41 – 170,09) und in der No-Delir-Gruppe bei 109,0 mg/l (IQR: 74,62 – 145,02).

Außerdem sind höhere GGT-Werte, sowohl in den ersten sieben Tagen (p-Wert: < 0,001) als auch während des gesamten Aufenthalts (p-Wert: < 0,001), mit höherer POD-Inzidenz vergesellschaftet. In der Delir-Gruppe lag die GGT in den ersten sieben Tagen im Median bei 58,82 U/l (IQR: 29,52 – 99,88) und in der No-Delir-Gruppe bei 33,7 U/l (IQR: 18,8 – 63,77). Die Gesamtstatistik der GGT über den gesamten Intensivaufenthalt ergibt in der

Delir-Gruppe einen Median von 70,7 U/l (IQR: 35,12 – 127,93) und in der No-Delir-Gruppe von 35,0 U/l (IQR: 19,38 – 69,08).

Eine verlängerte Aufenthaltsdauer der Patient\*innen erhöht sowohl die Inzidenz (p-Wert: < 0,001) als auch die Dauer von POD. Die Aufenthaltsdauer betrug in der Delir-Gruppe im Median 9 Tage (IQR: 6 – 16,75). In der No-Delir-Gruppe lag sie im Median hingegen bei 4 Tagen (IQR: 3 – 7).

### **Schlussfolgerung**

Zwischen Magnesiumspiegel und Magnesium Substitution konnte keine Korrelation zur Inzidenz oder dem Verlauf von postoperativem Delirium gefunden werden.

Die gefundene Korrelation von CRP und GGT im Hinblick auf die Inzidenz des POD verstärkt die Meinung der Literatur und unterstreicht die Wichtigkeit einer suffizienten Infekttherapie.

## **Abstract**

### **Background**

Post-operative delirium is a common occurrence in intensive care units. It is associated with acute and variable disturbances of consciousness and cognition and leads to serious and long-term consequences for the affected patients. The diagnosis is made using scores such as the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) or the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU).

### **Material and methods**

This paper presents data from a retrospective observational study of 189 patients who underwent cardiac surgery with the use of a heart-lung machine (HLM). The main aim of the paper is to identify a potential relationship between magnesium blood levels and magnesium substitution and the development and course of post-operative delirium (POD). In addition, demographic parameters and other laboratory values were included in the statistical analysis. The study population was filtered out of the total occupancy of the Heart Transplant Intensive Care Unit C (HICU) from 2019 at the university hospital LKH- Univ.-Klinikum Graz. The data preparation and statistical analysis was carried out using Python.

### **Results**

The comparison of serum magnesium and POD provided no statistical correlation. Similarly, the evaluation of the magnesium substitution using magnesium gluconium did not show any statistical significance for the development of POD.

In contrast, patients that suffered from POD had higher CRP values than patients that did not develop POD (p-value: 0.002). The median CRP level during the first seven days was 127.075 mg/l (IQR: 102.41 – 170.09) in the delirium group, and 109.0 mg/l (IQR: 74.62 – 145.02) in the no-delirium group.

In addition, higher GGT values, both in the first seven days (p-value: < 0.001) and during the entire stay (p-value: < 0.001), are found in the group that developed POD. In the delirium group, the median GGT blood level during the first seven days was 58.82 U/l (IQR: 29.52 – 99.88), and in the no-delirium group 33.7 U/l (IQR: 18.8 – 63.77). The overall GGT statistics for the entire stay at the ICU show a median of 70.7 U/l (IQR: 35.12

– 127.93) in the delirium group, and 35.0 U/l (IQR: 19.38 – 69.08) in the no-delirium group.

It was apparent that a longer length of stay (LOS) for patients increases both the incidence (p-value: < 0.001) and the duration of POD. The LOS in the delirium group had a median of 9 days (IQR: 6 – 16.75). The no-delirium group had a median LOS of 4 days (IQR: 3 – 7).

### **Conclusion**

Blood magnesium levels and magnesium substitution showed no differences between the two groups.

The correlation found between CRP and GGT with regard to the incidence of POD reinforces the opinion in literature and emphasizes the importance of sufficient infection therapy.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>I</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>III</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>V</b>
<b>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG .....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>IX</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>XI</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Definition .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Epidemiologie.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Ausprägungsformen und Symptomatik .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Risikofaktoren.....</b>	<b>3</b>
<b>1.5 Pathophysiologie .....</b>	<b>8</b>
1.5.1 Gebrechlichkeit führt zu erhöhter Anfälligkeit für Delir .....	9
1.5.2 Entzündungshypothese .....	10
1.5.3 Neurotransmitter-Hypothese.....	11
<b>1.6 Diagnosestellung des Delirs .....</b>	<b>13</b>
1.6.1 Die Diagnostik des Delirs nach diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen (DSM-5) .....	13
1.6.2 Confusion Assessment Method - Intensive Care Unit (CAM-ICU) .....	14
1.6.3 Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) .....	15
1.6.4 Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) .....	17
<b>1.7 Therapie und Prävention .....</b>	<b>18</b>

<b>1.8</b>	<b>Folgen.....</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>21</b>
2.1.1	Forschungsfragen.....	21
2.1.2	Untersuchungsparameter .....	21
<b>2.2</b>	<b>Studiendesign und Durchführung.....</b>	<b>22</b>
2.2.1	Ziel der Studie.....	22
2.2.2	Ethikkommission .....	22
2.2.3	Studienpopulation .....	22
2.2.4	Beschreibung des Patient*innenkollektivs .....	23
<b>2.3</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>24</b>
2.3.1	Auswertung aus der elektronischen Fieberkurve Centricity Critical Care (CCC).....	24
2.3.2	Auswertung aus Open Medocs .....	24
2.3.3	Statistische Auswertung.....	24
2.3.4	Magnesium-Substitution.....	25
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE – RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Magnesium .....</b>	<b>26</b>
3.1.1	Deskriptive Statistik.....	26
3.1.1.1	Serummagnesium.....	26
3.1.1.2	Substitution durch Magnesium gluconium .....	27
<b>3.2</b>	<b>Charakteristik der Patient*innenpopulation.....</b>	<b>29</b>
3.2.1	Deskriptive Statistik.....	29
3.2.1.1	Alter .....	30
3.2.1.2	Aufenthaltstage (LOS).....	32
3.2.1.3	HLM-Zeit.....	34
3.2.1.4	Mittleres CRP in den ersten sieben Tagen des Aufenthaltes.....	34
3.2.1.5	CRP am zweiten postoperativen Tag für Entwicklung von Delir in den ersten sieben Tagen .....	36
3.2.1.6	CRP am zweiten postoperativen Tag gesamt.....	38
3.2.1.7	Bilirubin in den ersten 7 Tagen.....	39



3.2.1.8	Bilirubin gesamt.....	41
3.2.1.9	GGT in den ersten 7 Tagen.....	42
3.2.1.10	GGT gesamt.....	44
<b>3.3</b>	<b>Delirdauer .....</b>	<b>45</b>
3.3.1	Deskriptive Statistik.....	45
3.3.1.1	Delirdauer in Gesamtpopulation.....	45
3.3.1.2	Delirdauer im Geschlechtervergleich.....	46
3.3.1.3	Delirdauer und Aufenthaltsdauer .....	47
3.3.1.4	Delirdauer und HLM-Zeit.....	48
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>50</b>
4.1	Beantwortung der Forschungsfragen .....	50
4.2	Limitationen.....	52
4.3	Conclusio .....	53
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>54</b>

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

*DSM-5 = 5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

*ICD-10 = 10. Version der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*

*POD = postoperatives Delir*

*CRP = C-reaktives Protein*

*IL-1 = Interleukin-1*

*IL-6 = Interleukin-6*

*TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor-alpha*

*LPS = Lipopolysaccharid*

*mEq/L = Milliäquivalente pro Liter*

*Knie-TEP = Knie-Totalendoprothese*

*Hüft-TEP = Hüft-Totalendoprothese*

*Z.n. = Zustand nach*

*z.B. = zum Beispiel*

*u.a. = unter anderem*

*MMST = Mini-Mental-Status-Test*

*CAM-ICU = Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*

*RASS = Richmond Agitation Sedation Scale*

*IADL = Instrumental Activities of Daily Living*

*CCC = Centricity Critical Care*

*ICU = Intensive Care Unit*

*GGT = Gamma-Glutamyltransferase*

*HICU = Herz-Transplant Intensivstation*

*LOS = Length of stay, Aufenthaltsdauer*

*Mg = Magnesium*

*IQR = Interquartile range, Interquartilsabstand*

*PNU = Präoperative Narkoseuntersuchung*

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Laborwerte des Serummagnesiums in der Delir-Gruppe.....	26
Abbildung 2: Verteilung der Laborwerte des Serummagnesiums in der No-Delir-Gruppe	27
Abbildung 3: Mengenverteilung an verabreichtem Magnesium gluconium in der Delir-Gruppe .....	28
Abbildung 4: Mengenverteilung an verabreichtem Magnesium gluconium in der No-Delir-Gruppe .....	28
Abbildung 5: Scatterplot mit täglichem Serummagnesium und Mg gluconium.....	29
Abbildung 6: Altersverteilung der Gesamtpopulation .....	31
Abbildung 7: Verhältnis zwischen Geschlecht und Alter .....	31
Abbildung 8: LOS der Delir-Gruppe.....	32
Abbildung 9: LOS der No-Delir-Gruppe.....	33
Abbildung 10: Aufenthaltsdauer pro Geschlecht .....	33
Abbildung 11: Verteilung der HLM-Zeiten in der Gesamtpopulation.....	34
Abbildung 12: Verteilung des mittleren CRP in den ersten 7 Tagen in der Delir-Gruppe .	35
Abbildung 13: Verteilung des mittleren CRP in den ersten 7 Tagen in der No-Delir-Gruppe .....	36
Abbildung 14: Verteilung des CRP in den ersten 7 Tagen in der Delir-Gruppe.....	37
Abbildung 15: Verteilung des CRP in den ersten 7 Tagen in der No-Delir-Gruppe.....	37
Abbildung 16: Verteilung des gesamten CRP in der Delir-Gruppe .....	38
Abbildung 17: Verteilung des gesamten CRP in der No-Delir-Gruppe.....	39
Abbildung 18: Verteilung des Bilirubins in den ersten 7 Tagen in der Delir-Gruppe .....	40
Abbildung 19: Verteilung des Bilirubins in den ersten 7 Tagen in der No-Delir-Gruppe ..	40
Abbildung 20: Verteilung des gesamten Bilirubins in der Delir-Gruppe.....	41
Abbildung 21: Verteilung des gesamten Bilirubins in der No-Delir-Gruppe .....	42
Abbildung 22: Verteilung der GGT in den ersten 7 Tagen in der Delir-Gruppe .....	43
Abbildung 23: Verteilung der GGT in den ersten 7 Tagen in der No-Delir-Gruppe .....	43
Abbildung 24: Gesamtverteilung der GGT in der Delir-Gruppe .....	44
Abbildung 25: Gesamtverteilung der GGT in der No-Delir-Gruppe .....	45
Abbildung 26: Verteilung der Delirdauer in Tagen in der Gesamtpopulation .....	46
Abbildung 27: Verhältnis zwischen Geschlecht und Delirtagen.....	47
Abbildung 28: Streudiagramm Delirdauer und Aufenthaltsdauer nach Geschlecht .....	48

Abbildung 29: Streudiagramm Delirdauer und HLM-Zeit nach Geschlecht ..... 49

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung des ASA Physical Status [24] .....	4
Tabelle 2: Risikofaktoren für POD nach [15, 18, 20-28, 30-43].....	8
Tabelle 3: Darstellung der ICDSC nach Radtke et al. [71] .....	17
Tabelle 4: Darstellung der RASS nach Sessler et al. [73].....	18
Tabelle 5: Darstellung der Geschlechterverteilung .....	23
Tabelle 6: Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studienkohorte .....	23
Tabelle 7: Deskriptive Charakteristika der Patient*innenpopulation.....	30

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition

Das postoperative Delir ist ein häufiges, potenziell lebensbedrohliches Syndrom, das begriffsgemäß nach chirurgischen Eingriffen auftritt und sich durch eine vorübergehende Verwirrung, Desorientierung und beeinträchtigte kognitive Funktion auszeichnet [1].

Die Diagnosekriterien des Delirs können mittels der 5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [2] oder der 10. Version der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) [3] beschrieben werden.

Das DSM-5 der American Psychiatric Association definiert die diagnostischen Kriterien für Delir folgendermaßen: *„Dabei müssen Störungen der Aufmerksamkeit und Bewusstseinsstörungen sowie zusätzliche kognitive Defizite auftreten. Die Störungen entwickeln sich über einen kurzen Zeitraum und neigen dazu, im Laufe des Tages zu schwanken. Sie dürfen nicht allein durch eine vorbestehende Erkrankung erklärt werden und sich nicht im Zusammenhang mit einem Koma oder Erwachen aus dem Koma erklären lassen.“* [2].

ICD-10 beschreibt die Diagnose des Delirs wie folgt: *„Ein ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Dauer ist sehr unterschiedlich und der Schweregrad reicht von leicht bis sehr schwer.“* [3].

Grundsätzlich kann ein Delir postoperativ, im Rahmen eines Entzugs, häufig wegen Alkohol oder Benzodiazepine, oder durch andere Ursachen wie systemische Infekte, Demenz oder Elektrolytstörungen auftreten [1,6] und in drei Unterkategorien geteilt werden: Das hypoaktive Delir, das hyperaktive Delir oder die gemischte Form [7].

## **1.2 Epidemiologie**

Das Delir ist ein stark verbreitetes Syndrom bei älteren Patient\*innen. Vor allem postoperativ zählt es zu den häufigsten Komplikationen, mit einer Inzidenz bis 50% nach Hoch-Risiko-Operationen wie kardiochirurgischen Eingriffen [4]. Bei Patient\*innen an Herz-Lungen-Maschinen steigt die Inzidenz auf bis zu 75% an [5] und im palliativen Setting beträgt sie sogar 85% [1].

Nach Leslie et al. bewegt sich die Inzidenz von Delir zwischen 14-56% und die damit verbundene Krankenhausmortalitätsrate liegt bei 25-33% [8-9].

Die Entwicklung von Delir wirkt sich nicht nur auf den Zustand der betroffenen Patient\*innen aus, sondern führt auch zu erhöhtem Pflegeaufwand, höheren Krankenhauskosten, verlängerter Krankenhausaufenthaltsdauer und höheren Raten an notwendiger nachfolgender Betreuung in Pflegeheimen [10-13].

## **1.3 Ausprägungsformen und Symptomatik**

Wie bereits erwähnt, wird das Delir in drei unterschiedliche Ausprägungsformen unterteilt: Das hypoaktive Delir, das hyperaktive Delir und die Mischform [7,14]. Diese Unterteilung wurde bis dato weder von DSM-5 noch von ICD-10 anerkannt, dennoch wird sie in multiplen Studien beschrieben [15].

Das hypoaktive Delir ist vor allem durch verminderte psychomotorische Aktivität, Lethargie, Schläfrigkeit, Apathie und Verwirrtheit charakterisiert. Die betroffenen Patient\*innen präsentieren sich zurückgezogen, verlangsamt und des Öfteren sediert. Die hypoaktive Form ist die häufigste Ausprägungsform des Delirs. Laut Khurana et al. liegt die Prävalenz bei älteren Patient\*innen bei bis zu 65%. Allerdings ist diese Form, bei Ausbleiben von störendem oder schädlichem Verhalten, um einiges schwieriger zu diagnostizieren als die anderen Subtypen [15].

Das hyperaktive Delir hingegen präsentiert sich durch erhöhte psychomotorische Aktivität. Die Patient\*innen präsentieren sich hierbei mit erhöhter Vigilanz, unruhig, agitiert, aggressiv und vereinzelt mit Halluzinationen. Das Verhalten ist oft störend und eventuell fremd- oder selbstverletzend. Diese Ausprägungsform ist klinisch leichter zu diagnostizieren. Bei Patient\*innen mit dieser Symptomatik und gefährdendem Verhalten ist meist eine Therapie mit sedierenden Medikamenten und/oder Neuroleptika notwendig [15].

Der häufigste Subtyp des Delirs ist eine Mischform aus den Obengenannten. Der als fluktuierend beschriebene Verlauf zeigt sich im Wechsel der hyper- und hypoaktiven Phasen [16].

Diese 3 unterschiedlichen Ausprägungsformen des Delirs gehen mit unterschiedlichem Therapiemanagement, Prognose und Outcome einher. In der Literatur ist nicht eindeutig abzuleiten, welcher Subtyp die schlechteste Prognose aufweist. Es wird allerdings von einigen Autoren das hypoaktive Delir mit der schlechtesten Prognose in Verbindung gesetzt [17].

## **1.4 Risikofaktoren**

Die Ätiologie des Delirs ist zumeist multifaktoriell. Dennoch gibt es auch einzelne Faktoren, die Delirien auslösen können, wie beispielsweise Alkoholentzug oder Entzug von Substanzen durch Missbrauch oder medizinisch indizierter Anwendung von Medikamenten [18].

Es bestehen mehrere Risikofaktoren, die man in zwei Gruppen unterteilen kann: die prädisponierenden und die auslösenden Faktoren. Oft ist es eine Kombination aus mehreren Faktoren, welche die Entstehung eines Delirs, vor allem bei älteren Patient\*innen, triggert [9,19].

Der häufigste prädisponierende Risikofaktor für Delirien ist das fortgeschrittene Alter. Selbsterklärend kommt es bei älteren Patient\*innen zusätzlich häufiger zur Kumulation anderer Risikofaktoren als bei jungen Patient\*innen [15].



Als zweithäufigster prädisponierender Risikofaktor gilt die Demenz [18,20]. Eine Erklärung für diesen Zusammenhang könnte die Anfälligkeit des Gehirns bei Patient\*innen mit Demenz sein, als Folge der akuten Erkrankung, den Medikamenten und Umweltfaktoren, welche sie für die Entwicklung eines Delirs prädisponiert [20].

Ein sehr wichtiger prädisponierender Risikofaktor für das Auftreten von postoperativem Delir ist ein verschlechterter präoperativer Allgemeinzustand. Dieser wird von Anästhesiolog\*innen mittels des ASA Physical Status präoperativ eingeschätzt. Beim ASA Physical Status handelt es sich um einen Score der American Society of Anesthesiology, welcher Werte von ASA 1 bis ASA 6 annehmen kann [24].

Die folgende Tabelle erklärt die ASA-Scores:

<b>ASA 1</b>	Gesunde*r Patient*in
<b>ASA 2</b>	Patient*in mit geringfügiger Erkrankung ohne Einschränkungen
<b>ASA 3</b>	Patient*in mit Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung
<b>ASA 4</b>	Patient*in mit lebensbedrohlicher Erkrankung
<b>ASA 5</b>	Moribunde*r Patient*in, der/die ohne Operation wahrscheinlich nicht überleben wird
<b>ASA 6</b>	Hirntote*r Patient*in, Organspender*in

**Tabelle 1:** Darstellung des ASA Physical Status [24]

ASA 3 und ASA 4 sind bei elektiven Eingriffen mit einem höheren Risiko für ein postoperatives Delir vergesellschaftet als niedrigere ASA-Werte. ASA 5 und ASA 6 können für eine Risikostratifizierung der Entwicklung von POD nicht herangezogen werden, da ASA 5 einen Notfalleingriff voraussetzt und ASA 6 selbstverständlich keine Delirdiagnose mehr zulässt. Handelt es sich um einen Notfalleingriff, wird den ASA-Werten das Suffix „E“ beigefügt. Das „E“ steht für „Emergency“ und kann bei jedem ASA-Wert verwendet werden, außer bei ASA 6 [24].

Auch Abweichungen der Plasmakonzentrationen gewisser Laborparameter von ihrer Norm werden mit einem erhöhten prädisponierenden Risiko für das Auftreten von POD in Bezug gebracht. So berichten Studien, dass Albumin bei Patient\*innen mit POD niedriger ist und möglicherweise ein erhöhtes Risiko vorliegt, wenn die Werte unter 3,9 g/dl liegen. Hierbei muss beachtet werden, dass eine Hypalbuminämie auch durch Mangelernährung oder Katabolie entstehen kann und somit gewisse Patient\*innen möglicherweise gefährdeter sind als andere [25,26].

Das präoperative CRP ist bei Patient\*innen mit POD signifikant erhöht, wobei Werte über 7 mg/l als insbesondere prädiktiv angesehen werden [27].

Weitere entzündliche Marker, die möglicherweise mit POD in Verbindung gebracht werden können, sind IL-6 und TNF- $\alpha$ . In einer Studie von Peng et al. wurden höhere Werte des Serum-IL-6 ( $> 17,9$  pg/ml) in der präoperativen POD-Gruppe identifiziert [29]. TNF- $\alpha$  kann ebenso als möglicher Risikofaktor genannt werden. Bei Patient\*innen mit POD wurden höhere TNF- $\alpha$ -Werte ( $> 8,2$  nmol/l) als bei Nicht-POD-Patient\*innen festgestellt [31].

Erniedrigte präoperative Hämoglobinwerte und signifikante Veränderungen der Hämoglobinkonzentration werden ebenso mit POD assoziiert. Zwischen postoperativer Hämoglobinkonzentration und POD besteht keine signifikante Beziehung [28].

Auch ein erhöhter Blutzuckerspiegel wird in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines POD in Verbindung gebracht. Vor Allem ein präoperativ diagnostizierter Diabetes mellitus wird als signifikanter und eigenständiger Risikofaktor für POD beschrieben [30].

Das Serum-Natrium wurde in manchen Studien als Hochrisikofaktor für POD identifiziert. Werte unter 135 mEq/l oder über 146 mEq/l gelten als potenzielle Prädiktoren für POD. In einer Studie mit 228 Patient\*innen, von denen 57 (25%) ein POD entwickelten, wurde bei 14% der Patient\*innen mit POD ein Serum-Natriumwert über 145 mEq/l während der präoperativen Phase analysiert und als signifikanter Risikofaktor im Vergleich zur Nicht-POD-Gruppe identifiziert. Bei 5,2% der Patient\*innen mit POD wurde ein

Natriumserumwert unter 136 mEq/l identifiziert, der im Vergleich zur Nicht-POD-Gruppe stark mit POD assoziiert war [32].

Bilirubin wird in einer anderen Studie als potenzieller Risikofaktor beschrieben, wobei 21% der Patient\*innen ein POD entwickelten, bei denen der Spiegel des Gesamt-Bilirubins über 18,00  $\mu\text{mol/l}$  (1,059 mg/dl) und der Spiegel des direkten Bilirubins bei über 5,1  $\mu\text{mol/l}$  (0,3 mg/dl) lagen.

Zusätzlich wird das Serum-Gesamtkalzium in dieser Studie als prädiktiver Faktor für POD identifiziert. Bei insgesamt 21% POD-positiver Patient\*innen wurde ein Serumkalziumwert von unter 2,18 mmol/l festgestellt, und es zeigte sich, dass Hypokalzämie ein signifikanter Risikofaktor für POD ist [33].

Zu den weiteren prädisponierenden Risikofaktoren zählen: männliches Geschlecht, Depression, Seh- und Hörbeeinträchtigung, Dehydratation und Mangelernährung, Polypharmazie (hauptsächlich psychoaktive Medikamente), Alkoholmissbrauch, Adipositas, vorangegangener Insult und kognitive Defizite, Arrhythmien inklusive Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie sowie das Vorliegen mehrerer und schwerwiegender Begleiterkrankungen [15,21,40].

Die häufigsten auslösenden Risikofaktoren sind: Systemische Infektionen, iatrogene Komplikationen, metabolische Störungen, akute neurologische Erkrankungen wie z.B. akuter Insult, Operationen, Medikamente, insbesondere Benzodiazepine, sedierende Analgetika und anticholinerge Medikamente [21,22]. Unkontrollierter Schmerz wurde ebenfalls mit der Entwicklung von Delir in Verbindung gebracht [15].

Starke Prädiktoren für die Entstehung von POD sind außerdem die Art der Operation und die Indikationskriterien der OP, also ob es sich um einen elektiven oder einen Notfalleingriff handelt [23].

Intrathorakale und intraabdominelle Operationen sind mit einer höheren Inzidenz vergesellschaftet als alle anderen chirurgischen Eingriffe [34,35].

Hochrisikoperationen für POD sind außerdem periphere Gefäßeingriffe, urologische Operationen, Wirbelsäuleneingriffe und orthopädische Eingriffe [36,37]. Im orthopädischen Fachbereich sind vor allem Totalendoprothesen der Knie und der Hüften zu erwähnen. Hierbei entwickeln ungefähr ein Drittel aller Patient\*innen, die sich einer

Knie-TEP unterziehen, ein POD. Nach Hüft-TEPs sind ungefähr ein Viertel aller Patient\*innen betroffen [38].

Notfalloperationen sind mit einer höheren Inzidenz von POD verbunden als elektive Eingriffe, wobei ungefähr 51% aller Patient\*innen, die in einem Notfallsetting operiert wurden, ein POD entwickeln [39].

Wichtig zu erwähnen ist auch, dass die Verwendung eines extrakorporalen Kreislaufs mittels Herz-Lungen-Maschine, längere Operationszeiten sowie die postoperative Beatmungsdauer weitere signifikante Risikofaktoren für die Entstehung von POD darstellen [41].

Eine unmittelbar postoperative Hypothermie  $< 35^{\circ}\text{C}$  sowie Schmerzen im Aufwachraum erhöhen ebenso das Risiko für POD [42].

Eine postoperative Betreuung auf Intensivstationen mit zusätzlicher mechanischer Beatmung, sowie das Auftreten von nosokomialen Infektionen gelten ebenfalls als Risikofaktoren für POD. Ebenso wirken sich eine mechanische Fixierung von wachen Patient\*innen, der Einsatz von Blasenverweilkathetern und eine insgesamt verlängerte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus steigernd auf das Risiko eines PODs aus [43].

Die nachfolgende Tabelle soll die wichtigsten prädisponierenden und auslösenden Risikofaktoren für POD zusammengefasst veranschaulichen:

<b>Prädisponierende Risikofaktoren</b>	<b>Auslösende Risikofaktoren</b>
Fortgeschrittenes Alter	Systemische Infektionen und Sepsis
Demenz	Iatrogene Komplikationen
Z.n. Insult und kognitive Defizite	Akute metabolische Störungen
Arterielle Hypertonie	Akute neurologische Erkrankungen

Diabetes mellitus und Adipositas	Intraabdominelle Operationen
Depression	Kardiochirurgische Eingriffe
Seh- und Hörbeeinträchtigung	Benzodiazepinabusus
Männliches Geschlecht	Sedierende Analgetika
Dehydratation und Malnutrition	Anticholinerge Medikamente
Polypharmazie	Hypothermie und Schmerzen
Chronischer Alkoholabusus	Verlängerte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus
Abweichungen der Plasmakonzentrationen gewisser Laborparameter	Mechanische Fixierung
Kardiale Arrhythmien	Nosokomiale Infektionen
Verschlechterter Allgemeinzustand	Verlängerte Dauer der mechanischen Beatmung

**Tabelle 2:** Risikofaktoren für POD nach [15, 18, 20-28, 30-43]

## 1.5 Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie des Deliriums ist bis dato noch nicht geklärt. Es gibt mehrere Entstehungshypothesen, die diskutiert werden und es ist wohl ein multifaktorielles Zusammenspiel, das im Endeffekt zur Entwicklung des Delirs führt [44].

Bildgebende Studien zur Untersuchung globaler Hirnerkrankungen haben gezeigt, dass weiße Hirnsubstanzläsionen und Hirnatrophie mit Delirium verbunden sind. Endotheldysfunktion, erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und zerebrale Perfusionsstörungen werden mit Hirndysfunktionen in Verbindung gebracht. Die Reaktion des Gehirns auf Entzündungen, einschließlich Aktivierung von Mikroglia und neuronaler Apoptose, führt zu synaptischen und neurochemischen Störungen. Eine verringerte Verfügbarkeit von Acetylcholin während schwerer Erkrankungen führt zu einer

verringerten gegenregulatorischen Aktivität als Reaktion auf entzündliche Krankheitszustände, was wahrscheinlich zusätzliche Defekte und weitere Ungleichgewichte der Neurotransmitter verursacht. Ein Überschuss an Dopamin, Noradrenalin und Serotonin sowie deren jeweiligen Aminosäurevorläufern wurden ebenfalls mit Hirndysfunktionen in Verbindung gebracht [45].

### **1.5.1 Gebrechlichkeit führt zu erhöhter Anfälligkeit für Delir**

Zahlreiche Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen Frailty und damit einhergehender Anfälligkeit für POD. Frailty ist die gebräuchliche Bezeichnung für Gebrechlichkeit und beschreibt die hauptsächlich altersbedingte verringerte Widerstandsfähigkeit gegen Stressfaktoren, welche mit erhöhtem Behinderungs-, Hospitalisierungs- und Sterberisiko einhergehen [46].

In einer Kohortenstudie von Davis et al. wurde mittels Mini-Mental-Status-Test (MMST) die kognitive Beeinträchtigung mit der Entwicklung eines POD in Zusammenhang gebracht. Bei jenen Patient\*innen, die den MMST zu Beginn abgeschlossen haben, wurde ersichtlich, dass sich pro Punkt Abzug im MMST das Risiko für ein neu auftretendes Delir um 5% erhöht. Dadurch konnte ein zunehmender Schweregrad der mittels MMST detektierten kognitiven Beeinträchtigung mit einem erhöhten Risiko für Delir bei Zunahme von, wenn auch nur kleinen, Stressfaktoren in Verbindung gebracht werden.

Zusätzlich dazu wurde in derselben Studie mittels eines Tierversuches untersucht, ob zugrunde liegende neurodegenerative Pathologien die Anfälligkeit für akute kognitive Veränderungen erhöht. Dazu wurden Mäuse in drei Stadien des Fortschreitens der neurodegenerativen Erkrankung auf akute kognitive Dysfunktion nach systemischer Entzündung durch bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) untersucht. Synaptische und axonale Korrelate der Anfälligkeit für akute Dysfunktion wurden mittels Immunhistochemie beurteilt. LPS löste bei den Mäusen schwere kognitive Defizite aus. Dies war mit progressivem synaptischem Verlust im Thalamus und axonaler Pathologie verbunden. Somit konnte eine Steigerung des Risikos für ein Delir bei vorbestehender Neuropathologie beschrieben werden [47].

## 1.5.2 Entzündungshypothese

Wie schon erwähnt, legen einige Studien einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Delir und Neuroinflammation nahe, da proinflammatorische Signalmoleküle bei perioperativen neurokognitiven Störungen sowohl bei Patient\*innen als auch in Tiermodellen identifiziert wurden [48].

Schwere Traumata, große Operationen, Infektionen sowie Sepsis können die Entstehung des Delirs auslösen. All diese Dinge haben gemeinsam, dass sie einen ähnlichen pathophysiologischen Mechanismus im Körper auslösen. Bei Infektionen und Sepsis kommt es zur Ausschüttung von pathogen-associated molecular patterns, durch Traumata und Operationen wiederum zur Ausschüttung von damage-associated molecular patterns [49]. Diese aktivieren Toll-like Rezeptoren von Makrophagen, was im weiteren Verlauf zur Freisetzung von Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  führt [48,50].

Diese proinflammatorischen Zytokine lösen im Gehirn eine Entzündungsreaktion aus und führen durch ihren Einfluss auf Mikroglia und Astrozyten, die unter anderem für eine ordnungsgemäße Barrierebildung sorgen, zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Dies führt im weiteren Verlauf zu einem Einstrom von Monozyten in das Hirnparenchym, das in einer neurotoxischen Reaktion mit folgender Schädigung von Nervenzellen resultiert [45].

Die Aktivierung von Mikroglia spielt eine entscheidende Rolle bei der homöostatischen Dysfunktion des Zentralnervensystems [51]. Mikroglia sind hochmobile Zellen, die kontinuierlich die mikroökologische Umgebung des Gehirns überwachen und die synaptische Aktivität ermöglichen [52]. Unter normalen Bedingungen zeigen Mikroglia hochkomplexe Morphologien mit kleinen Zellkernen und schlanken Fortsätzen [53]. Durch Stressoren können sich diese Zellen zu einem "reaktiven" Phänotyp verändern, der seine verzweigte Morphologie verliert. Aktivierte Mikroglia wurden als Hauptquelle des pro- und antiinflammatorischen Milieus des ZNS identifiziert [54]. Aktivierte Mikroglia sezernieren proinflammatorische Faktoren wie Zytokine, Eikosanoide, Komplementfaktoren, exzitatorische Aminosäuren, reaktive Sauerstoffradikale und Stickstoffmonoxid [55]. Eine Dysregulation dieser Faktoren kann zu Pathologien führen, aber die Aktivierung von Mikroglia ist auch dafür verantwortlich, regenerierende Prozesse

in Gang zu setzen und neuroprotektive Faktoren freizusetzen. Zum Beispiel tragen Mikroglia in der Alzheimer-Krankheit zur Auflösung von Amyloidablagerungen bei und unterstützen die synaptische Umstrukturierung durch Freisetzung von Wachstumsfaktoren [56].

### **1.5.3 Neurotransmitter-Hypothese**

Einige Studien haben einen signifikanten Zusammenhang zwischen anticholinergen Zuständen im Gehirn und dem Auftreten von Delirium gefunden. Die plausibelste Hypothese beschreibt einen Mangel an Acetylcholin, der auf Beobachtung von Delir bei Patient\*innen unter anticholinergem Therapie, oder Einnahme von anticholinergen Toxinen, die zum Beispiel in der Tollkirsche oder im Stechapfel vorkommen, zurückgeht. Zu den anticholinerg wirkenden Medikamenten zählen unter anderem Benzodiazepine, Propofol, Neuroleptika, Atropin sowie Opiate [57].

Medikamente mit anticholinergen Wirkungen werden häufig bei Narkoseverfahren eingesetzt und können kognitive Funktionen beeinträchtigen und delirante Zustände hervorrufen. Laut einer Studie von Tune et al. wiesen die meisten Patient\*innen, die nach der Operation ein postoperatives Delirium hatten, hohe Serumspiegel von anticholinergen Medikamenten auf, während kognitiv nicht betroffene Patient\*innen niedrigere Spiegel zeigten [58].

Des Weiteren können Hypoglykämien, Hypoxien oder einige Zytokine zu einer verringerten Synthese von Acetylcholin führen. Eine verringerte Freisetzung von Acetylcholin an den Synapsen von Neuronen kann bei Anwendung von Opioiden oder Cannabis auftreten. Verschiedene Wirkstoffe führen andererseits durch Blockaden an Acetylcholin-Rezeptoren zu einer verringerten postsynaptischen Wirkung dieser Rezeptoren und damit im Verlauf zu anticholinergen Zuständen [59].

Laut Hughes et al. kann außerdem ein Überschuss der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin zu einer erhöhten Anfälligkeit für Delir führen. Diese Neurotransmitter wirken, im Gegensatz zu Acetylcholin, antriebssteigernd und erregend [45].



Beobachtungen zufolge muss im Falle des Dopamins berücksichtigt werden, dass bei Überschuss dieses Neurotransmitters ein gleichzeitig vorliegender Acetylcholin-Mangel nachgewiesen werden konnte [59].

Somit konnte gezeigt werden, dass im Falle eines Delirs, das auf anticholinerge Ursachen zurückzuführen ist, eine Behandlung mit Dopaminantagonisten, wie gewisse Neuroleptika und Prokinetika, sinnvoll sein kann [60].

Um diese Hypothese zu vervollständigen, konnte auch eine Gabe von Dopamin bei Intensivpatient\*innen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Delir in Verbindung gebracht werden [61].

Bei Patient\*innen, die im Rahmen eines akuten Alkoholentzugs an deliranten Zuständen litten, konnte eine erhöhte noradrenerge Aktivität festgestellt werden. Ein Überschuss an Noradrenalin wird dadurch auch im Zusammenhang mit der Entstehung von Delir beschrieben. Dieser Neurotransmitter kommt hauptsächlich im Locus coeruleus des Hirnstammes vor. Diese Region des Gehirns wird mit erhöhter Aufmerksamkeit und Erregtheit assoziiert [62].

In diesem Zusammenhang wird auch beschrieben, dass eine Gabe von  $\alpha$ 2-Agonisten, die die Ausschüttung von Noradrenalin im Locus coeruleus hemmen, eine Besserung bei Patient\*innen im akuten Alkoholentzug herbeiführt [63].

Laut Skrobik et al. konnte ebenso die Inzidenz von Delir, der nicht mit Alkohol in Verbindung gebracht werden kann, durch die Gabe eines  $\alpha$ 2-Agonisten (Dexmedetomidin) gesenkt werden [64].

Ein Überschuss an Serotonin wird ebenso durch einige Studien mit einem erhöhten Risiko für Delir assoziiert. Dies konnte anhand der Gabe von Serotonin-Reuptake-Inhibitoren beobachtet werden [65].

Der genaue Vorgang ist noch nicht ausreichend erforscht, könnte aber mit den jeweiligen Rezeptoren zusammenhängen. Man weiß, dass die Bindung an 5-HT<sub>3,6</sub>-Rezeptoren im Hippocampus mit einer Senkung des Acetylcholins einhergeht. Eine Bindung an 5-HT<sub>1A,2A</sub> und 5-HT<sub>4</sub>-Rezeptoren führt allerdings zu einer vermehrten Ausschüttung von Acetylcholin [66].

## 1.6 Diagnosestellung des Delirs

Neben den Diagnosekriterien des DSM-5 und des ICD-10 wurden validierte Checklisten und Screening-Tools entwickelt, die das Erheben des POD im klinischen Alltag erleichtern und vereinheitlichen. Die Diagnosestellung mittels der Kriterien des DSM-5 ist hauptsächlich Fachärzt\*innen für Psychiatrie vorbehalten. Durch die hohe Inzidenz von POD auf Intensivstationen wird die psychiatrische Vorstellung und Diagnosestellung aber limitiert.

Die Definition für POD laut ICD-10 ist nicht für die Routinediagnostik auf der Intensivstation geeignet und wird daher in diesem Setting auch nicht verwendet.

Dieses Kapitel soll die Diagnosekriterien und die am häufigsten verwendeten Screening-Tools näher beschreiben.

### 1.6.1 Die Diagnostik des Delirs nach diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen (DSM-5)

Die folgenden 5 Kriterien des DSM-5 stellen den Goldstandard zur Diagnostik, per Ermittlung durch Fachärzt\*innen für Psychiatrie, von POD dar:

*„a) Eine Störung der Aufmerksamkeit (d. h. verminderte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf einzelne Stimuli zu richten, zu fokussieren, aufrechtzuerhalten und gezielt zu wechseln) und des Bewusstseins (verminderte Orientierung in der Umgebung).*

*b) Das Störungsbild entwickelt sich innerhalb eines kurzen Zeitraums (gewöhnlich innerhalb weniger Stunden oder Tage), stellt eine Veränderung des ursprünglichen Aufmerksamkeits- und Bewusstseinszustands dar und der Schweregrad fluktuiert meist im Tagesverlauf.*

*c) Eine zusätzliche Beeinträchtigung kognitiver Funktionen (z. B. Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Desorientiertheit, Störungen des Sprachgebrauchs, der visuell-räumlichen Fähigkeiten oder der Wahrnehmung).*

*d) Die Störungsbilder aus den Kriterien a und c können nicht besser durch eine andere, vorbestehende, gesicherte oder sich entwickelnde Neurocognitive Disorder (NCD) erklärt*

*werden und sie treten nicht im Kontext einer stark reduzierten bzw. fehlenden Wachheit wie dem Koma auf.*

*e) Es gibt Hinweise aus der Vorgeschichte, aus körperlichen Untersuchungen oder Laboruntersuchungen, dass das Störungsbild die direkte körperliche Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors, einer Substanzintoxikation oder eines Substanzentzugs ist (z. B. durch Substanzen mit Missbrauchspotenzial oder durch die Einnahme eines Medikaments) oder Folge der Exposition gegenüber einem Toxin oder durch multiple Ätiologien verursacht ist.“ [67].*

## **1.6.2 Confusion Assessment Method - Intensive Care Unit (CAM-ICU)**

CAM-ICU stellt ein Screening-Tool dar, mit dem das potenzielle Vorhandensein eines postoperativen Delirs zeiteffizient überprüft werden kann. Es ist mit einer Spezifität von 84% und einer Sensitivität von 95% ein zuverlässiges Werkzeug und hat sich gegenüber einer rein subjektiven Beurteilung eines Delirs überlegen gezeigt [68]. Bevor man die CAM-ICU anwenden kann, muss die Sedierungstiefe mittels der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) ermittelt werden. Dies liegt daran, dass die CAM-ICU nur dann aussagekräftig ist, wenn die RASS einen Wert von -3 bis +4 ergibt. Bei Werten von -4 und -5 ist mittels CAM-ICU kein Delir-Assessment möglich [69].

Die CAM-ICU legt vier Merkmale für das Delir fest:

1. Akute Änderung des psychischen Status oder schwankender Verlauf
2. Aufmerksamkeitsstörung
3. Bewusstseinsveränderung (RASS)
4. Unorganisiertes Denken

Ein positives Ergebnis der CAM-ICU liegt vor, wenn die Kriterien 1, 2 und 3 und/oder 4 zutreffen [69].

Nachfolgend wird die praktische Durchführung beschrieben:

- Psychische Veränderung:  
Gibt es eine akute Änderung im Vergleich zum präoperativen Status? Ändert sich das Verhalten des Patienten/der Patientin im Verlauf des Tages?

- **Aufmerksamkeitsstörung:**  
 Folgende Buchstaben werden einzeln laut vorgelesen: A N A N A S B A U M.  
 Der Patient/die Patientin wird instruiert, bei jedem A die Hand des/der Untersuchenden zu drücken. Wenn bei einem anderen Buchstaben als A die Hand gedrückt wird oder bei einem A die Hand nicht gedrückt wird, ist das jeweils als Fehler zu werten. Treten drei oder mehr Fehler auf, so wird die CAM-ICU fortgesetzt. Bei weniger als drei Fehlern kann sie an dieser Stelle bereits als negativ gewertet werden.
- **Bewusstseinsveränderung:**  
 Hier wird der aktuelle RASS-Wert als Parameter für den Bewusstseinszustand herangezogen. Ist Dieser nicht Null, kann das Assessment als positiv abgeschlossen werden. Wenn der RASS bei 0 liegt, folgt der nächste Schritt.
- **Unorganisiertes Denken:**  
 Dieser Punkt wird mit vier Fragen und einer Anweisung durchgeführt.
  1. Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?
  2. Gibt es Fische im Meer?
  3. Wiegt ein Kilogramm mehr als zwei Kilogramm?
  4. Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen?
  5. Anweisung: „Halten Sie so viele Finger hoch, wie ich hochhalte!“, „Nun machen Sie dasselbe mit Ihrer anderen Hand“. Falls nur eine Hand beweglich sein sollte: „Fügen Sie einen weiteren Finger hinzu“.
 Bei mehr als zwei Fehlern in diesem Schritt kann die CAM-ICU als positiv gewertet werden und ein Delir liegt vor [69].

### **1.6.3 Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)**

Die ICDSC ist ein häufig verwendetes Screening-Tool an Intensivstationen. Sie weist eine Spezifität von 64% sowie eine Sensitivität von 99% auf [71,72].

Im Gegensatz zum Goldstandard der Delirdiagnostik durch DSM-5 können mittels der ICDSC Patient\*innen mit POD standardisiert und sicher durch diplomiertes Pflegepersonal identifiziert werden [71].

Die Checkliste ist in acht Unterpunkte gegliedert und es können maximal acht Punkte vergeben werden. Ein Ergebnis mit null Punkten bedeutet, dass kein Delir vorliegt. Bei 1-3

Punkten spricht man von einem subsyndromalen Delir und ab 4 Punkten von einem Delir [72].

Die folgende Tabelle soll die ICDSC in Anlehnung an Radtke et al. darstellen:

<i>Einschätzung der Patient*innen</i>	<i>Punkte</i>
<b>1) Veränderte Bewusstseinslage</b>	
a) Koma, keine Reaktion. Bewertung nicht möglich.	(-)
b) Notwendigkeit von starker Stimulation, um irgendeine Reaktion des Patienten/der Patientin zu erhalten. Hierbei liegt eine schwere Veränderung der Bewusstseinslage vor, die die Bewertung unmöglich macht. Z.B. Stupor.	(-)
c) Ist der Patient/die Patientin schläfrig oder reagiert nur bei minimaler bis mittlerer Stimulation, wird dies mit einem Punkt bewertet.	0-1
d) Wache oder leicht erweckbare Patient*innen werden mit 0 Punkten bewertet.	0-1
e) Übererregbarkeit wird als abnormale Bewusstseinslage mit einem Punkt bewertet.	0-1
<b>2) Unaufmerksamkeit</b> Bestehen Schwierigkeiten, Gesprächen oder Anweisungen zu folgen oder sind die Patient*innen leicht ablenkbar oder können sich nicht auf gewisse Dinge konzentrieren, so erhalten sie einen Punkt.	0-1
<b>3) Desorientierung</b> Ein offensichtlicher Fehler, der entweder Ort, Person oder Zeit betrifft, wird mit einem Punkt bewertet.	0-1
<b>4) Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Psychosen</b> Eindeutige klinische Manifestationen von Halluzinationen oder Verhalten, welches wahrscheinlich auf einer Halluzination oder einer Wahnvorstellung beruht bzw. ein Verkennen der Wirklichkeit, wird mit einem Punkt bewertet.	0-1
<b>5) Psychomotorische Erregung oder Retardierung</b> Liegt entweder eine Hyperaktivität, die die Verabreichung eines Sedativums oder die Verwendung von Fixierungen erfordert, oder eine Hypoaktivität oder klinisch erkennbare psychomotorische Verlangsamung vor, wird dies mit einem Punkt bewertet.	0-1
<b>6) Unangemessene Sprechweise oder Sprache oder Gemütszustand</b>	0-1

Wenn die Patient*innen eine unangemessene, unzusammenhängende oder unorganisierte Sprechweise bzw. im Verhältnis zu bestimmten Situationen unangemessene Gefühlsregungen aufweisen, wird dies mit einem Punkt bewertet.	
<b>7) Störung des Schlaf-/Wach-Rhythmus</b> Weniger als vier Stunden Schlaf oder häufiges Aufwachen in der Nacht und gehäuftes Schlafen am Tag wird mit einem Punkt bewertet.	0-1
<b>8) Wechselnde Symptomatik</b> Eine Fluktuation des Auftretens eines dieser Merkmale oder Symptome über 24 Stunden wird mit einem Punkt bewertet.	0-1

**Tabelle 3:** Darstellung der ICDSC nach Radtke et al. [71]

#### 1.6.4 Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Die RASS ermöglicht es, den Sedierungsgrad von Patient\*innen zuverlässig in 10 Grade (-5 bis +4) einzuteilen und stellt damit eine Grundlage für das Erheben von Screening-Tools für das Vorliegen eines Delirs dar.

Die folgende Tabelle soll die Kriterien der RASS veranschaulichen:

Score	Ausdruck	Beschreibung
+4	Streitlustig	Gewalttätig, stellt Gefahr für das Personal dar
+3	Sehr agitiert	Zieht an Schläuchen oder Katheter oder entfernt diese oder zeigt aggressives Verhalten gegenüber dem Personal
+2	Agitiert	Häufige unkoordinierte Bewegungen und Kampf gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich oder besorgt, aber Bewegungen nicht aggressiv oder energisch
0	Aufmerksam und ruhig	
-1	Schläfrig	Nicht vollständig aufmerksam, aber zeigt auf Ansprache anhaltend (mehr als 10 Sekunden)

		Erwachen mit Blickkontakt
-2	Leichte Sedierung	Kurzes Erwachen (weniger als 10 Sekunden) mit Blickkontakt auf Ansprache
-3	Mäßige Sedierung	Bewegung auf Ansprache, aber kein Augenkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Bewegung auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnung bei körperlicher Berührung
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder körperliche Berührung

**Tabelle 4:** Darstellung der RASS nach Sessler et al. [73]

## 1.7 Therapie und Prävention

Eine kausale Therapie für Delirium gibt es bis dato nicht. Daher ist es wichtig, sich primär auf präventive Strategien und effektives Management von Risikofaktoren zu konzentrieren [74].

Im Mittelpunkt aktueller Forschung steht das potenzielle pharmakologische Management von Delir mit  $\alpha$ 2-Agonisten und atypischen Neuroleptika, die effektiv das Risiko von POD reduzieren können [75].

Einige protektive Faktoren werden in mehreren Studien als gut erforscht und robust beschrieben. Diese werden als kognitive Reserve bezeichnet. Hierzu zählen ein umfangreiches Vokabular sowie häufigere Teilnahmen an sozialen und kognitiven Aktivitäten.

Weitere, in erster Linie in kleineren Studien evaluierte, Schutzfaktoren könnten Einzelzimmer auf der Intensivstation, Fernsehgeräte oder Radios im Krankenzimmer, eine längere Mobilisationszeit sowie die geriatrische Mitbehandlung sein [76].

Tritt ein Delir auf, ist es, wie schon bereits erwähnt, wichtig, es so früh wie möglich zu identifizieren, um eine rasche Behandlung zu starten. Ein verspätetes Erkennen des Delirs ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität vergesellschaftet [77,78].

Mittlerweile werden insbesondere bei kardio- oder gefäßchirurgischen Eingriffen  $\alpha$ 2-Agonisten, wie z.B. Dexmedetomidin oder Clonidin, verwendet, da diese sich nachweislich positiv auf die Inzidenz von POD auswirken [79,80].

Atypische Neuroleptika und Haloperidol wird ebenfalls ein positiver Einfluss auf Delir zugeschrieben. Bei diesen Medikamenten sollte man die Indikation allerdings aufgrund des umfangreichen Nebenwirkungsprofils besonders streng stellen. Sie werden insbesondere bei produktiver Symptomatik wie z.B. Halluzinationen eingesetzt [81].

Benzodiazepine kommen zur Symptomlinderung beim hyperaktiven Delir zum Einsatz. Diese sind aber nicht als First-line-Medikation anzusehen, außer es handelt sich um ein Alkoholentzugsdelir oder eine Fremd- bzw. Selbstgefährdung macht eine Dämpfung notwendig [82].

Trotz dieser medikamentösen Therapieoptionen sollte primär auf die nicht-pharmakologischen Präventionsmethoden besonderes Augenmerk gelegt werden, da die Elimination prädisponierender und auslösender Risikofaktoren einen höheren Benefit für betroffene Patient\*innen darstellt [83].

## **1.8 Folgen**

Das Delir ist bei allen Patient\*innen, insbesondere bei Patient\*innen in der Intensivmedizin, in Pflegeheimen, im geriatrischen Setting und in Notaufnahmen mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate vergesellschaftet. Patient\*innen, die auf einer Intensivstation ein Delir entwickeln, haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes Sterberisiko während und nach dem Krankenhausaufenthalt. Patient\*innen auf allgemein internistischen oder geriatrischen Stationen haben ein 1,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im ersten Jahr nach dem Krankenhausaufenthalt und Patient\*innen in Notaufnahmen haben ein 70% erhöhtes Sterberisiko in den ersten sechs Monaten nach dem Krankenhausaufenthalt [1].

Es steht zur Diskussion, ob Delirium selbst zu Demenz führen kann oder ob es lediglich ein Risikofaktor für die Anfälligkeit für Demenz bleibt. Dass das Delir zu dauerhaften kognitiven Beeinträchtigungen führen kann, wurde bereits durch mehrere Studien gut



untersucht. Oft führt das Delir auch dazu, dass eine zuvor unerkannte kognitive Beeinträchtigung medizinisch sichtbar wird [1].

Kognitive Einschränkungen, die durch ein Delir entstehen, können bis zu ein Jahr lang nach dem Krankenhausaufenthalt anhalten [1,84].

Des Weiteren kommt es gehäuft zu Einschränkungen der körperlichen Funktion bei chirurgischen als auch nicht-chirurgischen Patient\*innen mit Delir, die 30 Tage oder länger nach Entlassung fortbestehen kann [1].

Um dies zu veranschaulichen, kann die „Instrumental Activities of Daily Living – Scale“ (IADL-Skala) verwendet werden. Die IADL-Skala erfasst acht Aktivitäten des täglichen Lebens: telefonieren, einkaufen, Wäsche waschen, kochen, Haushalt, Verkehrsmittel, Medikamenteneinnahme und Geldgeschäfte. Laut einer Studie von Rudolph et al. konnte hiermit ein signifikant erhöhtes Risiko von Delirium und physischem Abbau, unabhängig von Alter, Komorbidität, Ausgangsfunktion und Kognition, gemessen werden [85].

Das Delir hat nicht nur Auswirkungen auf die betroffenen Personen, sondern auch auf ihr Umfeld. Durch eine entstehende verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer kommt es zu höheren Krankenhauskosten und zu erhöhtem Pflegeaufwand. Mehr Pflegeheimplätze werden dadurch in Anspruch genommen. Außerdem beeinflusst das Delir auch das soziale Umfeld der betroffenen Patient\*innen im negativen Sinne [10-13].

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Fragestellung**

#### **2.1.1 Forschungsfragen**

Können die Laborspiegel von Magnesium einen Einfluss auf die Inzidenz von Delir haben? Ändert sich der Verlauf eines Delirs durch Änderungen dieser Laborwerte? Bewirkt die supportive Gabe von Magnesium eine Minderung der Inzidenz von Delir und hat es einen positiven Einfluss auf den Verlauf von Delirien?

#### **2.1.2 Untersuchungsparameter**

Gibt es signifikante Zusammenhänge der erhobenen Parameter mit der Inzidenz von POD?

Primärer Endpunkt:

- Magnesium Spiegel bei Aufnahme auf der Intensivstation

Sekundäre Endpunkte:

- Aufenthaltszeit in der ICU in Tagen
- Tage an denen Delir bestand
- Alter
- Geschlecht
- C-reaktives Protein (in den ersten 7 Tagen sowie Gesamtspiegel)
- Serummagnesium (am Aufenthaltstag sowie Gesamtspiegel)
- Menge an Gabe von Magnesium gluconium
- Bilirubin (in den ersten 7 Tagen sowie Gesamtspiegel)
- GGT (in den ersten 7 Tagen sowie Gesamtspiegel)

## **2.2 Studiendesign und Durchführung**

### **2.2.1 Ziel der Studie**

Beschrieben wird eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie, welche die Inzidenz und den Verlauf von POD an einer herzchirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz erhebt.

### **2.2.2 Ethikkommission**

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden Patient\*innendaten ausgewertet. Für die Verarbeitung von Daten liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor (EK-Nummer: 33-647 ex 20/21). Die verwendeten Patient\*innendaten wurden pseudonymisiert und können von externen Personen ohne Zugang zum System des LKH-Universitätsklinikums Graz nicht einzelnen Personen zugeordnet werden.

### **2.2.3 Studienpopulation**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nur volljährige Patient\*innen berücksichtigt, die zwischen Jänner 2019 und Dezember 2019 einen postoperativen Aufenthalt auf der Herz-Transplant ICU am LKH-Universitätsklinikum Graz hatten und sich einer Operation aus dem Spektrum der Herzchirurgie unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben.

Die Belegungszahl dieses Zeitraums betrug 305 Patient\*innen. In die Auswertung wurden nur diejenigen einbezogen, die im Rahmen ihrer herzchirurgischen Operation eine Versorgung mittels Herz-Lungen-Maschine benötigten. Ausgeschlossen wurden jene, bei denen keine HLM verwendet wurde. Letztendlich wurden 189 Patient\*innen zur statistischen Analyse herangezogen und 116 Patient\*innen ausgeschlossen. Von den eingeschlossenen Patient\*innen waren 143 (75,7%) männlich und 46 (24,3%) weiblich.

## 2.2.4 Beschreibung des Patient\*innenkollektivs

Die Patient\*innen, die an der HICU betreut werden, sind über 18 Jahre alt. Hauptsächlich handelt es sich um ältere Menschen.

Das Alter der Studienpopulation liegt zwischen 29 und 86 Jahren. Das mittlere Alter liegt bei 68,8 Jahren. Die weiblichen Patientinnen waren im Mittel 72,6 und die männlichen Patienten 67,5 Jahre alt.

Von den 189 Patient\*innen, die eine Operation unter Anwendung der HLM benötigten, haben insgesamt 60 (31,75%) ein Delir entwickelt, davon 48 Männer und 12 Frauen.

	<b>Gesamt</b>	<b>Delir</b>	<b>Kein Delir</b>
<b>Gesamt</b>	189	60 (31,75%)	129 (68,25%)
<b>Männlich</b>	143	48 (33,57%)	95 (66,43%)
<b>Weiblich</b>	46	12 (26,09%)	34 (73,91%)

**Tabelle 5:** Darstellung der Geschlechterverteilung

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Alle Patient*innen der Herz-Transplant Intensivstation C im Beobachtungszeitraum, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen haben	Alle Patient*innen, bei denen keine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz gekommen ist Alter < 18 Jahre Schwangerschaft

**Tabelle 6:** Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studienkohorte

## **2.3 Methodik**

### **2.3.1 Auswertung aus der elektronischen Fieberkurve Centricity Critical Care (CCC)**

Während des Aufenthalts auf der Intensivstation werden die Daten der Patient\*innen elektronisch im Centricity Critical Care (elektronische Fieberkurve) erfasst und mit pseudonymisierten Aufnahmezahlen versehen. Nach der Zusammenführung der Daten in einem Datensatz und der Datenbereinigung wurden die Daten in weiterer Folge nur noch anonymisiert verarbeitet und ausgewertet. Ein direkter oder indirekter Rückschluss auf Personen ist nicht mehr möglich.

Aus dem CCC konnten die ICDSC Werte direkt übernommen werden.

### **2.3.2 Auswertung aus Open Medocs**

Die Nebenparameter, die nicht direkt aus dem CCC übernommen werden konnten, mussten einzeln für alle Patient\*innen aus dem Open Medocs extrahiert werden. Dazu wurden Laborbefunde, Arztbriefe und Protokolle präoperativer Narkoseuntersuchungen (PNU) sowie HLM-Protokolle herangezogen. Die Daten, die nicht automatisch übertragen werden konnten, umfassten: Alter, Geschlecht, HLM-Zeiten und alle verwendeten Laborparameter.

### **2.3.3 Statistische Auswertung**

Die Daten werden mit deskriptiver Statistik analysiert und anhand des arithmetischen Mittels, Medians, Modus, der Standardabweichung, der absoluten und relativen Häufigkeit, sowie des Minimums und Maximums, je nach Sinnhaftigkeit, dargestellt. Das Signifikanzniveau ist mit  $\alpha=0,05$  festgelegt. Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht.

Da der Shapiro-Wilk-Test nur für einzelne Parameter eine Normalverteilung ergab, wurde anschließend mittels Mann-Whitney-U-Test die statistische Signifikanz überprüft.

Die Aufbereitung der Daten und die statistische Auswertung wurde mittels eigens erstellter Python-Skripte durchgeführt.

#### **2.3.4 Magnesium-Substitution**

Für die Statistik herangezogen, wurde die tägliche intravenöse Gabe von Magnesium gluconium als Präparat zur Magnesium-Substitution. Somit wird im Zuge dieser Arbeit die Zusatz-Medikation neben Standard-Infusionen betrachtet. Andere Medikamente, die im klinischen Alltag auf Intensivstationen routinemäßig verabreicht werden und einen Einfluss auf Veränderungen im Serummagnesiumspiegel haben können, können aufgrund von fehlenden Daten nicht berücksichtigt werden.

### 3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

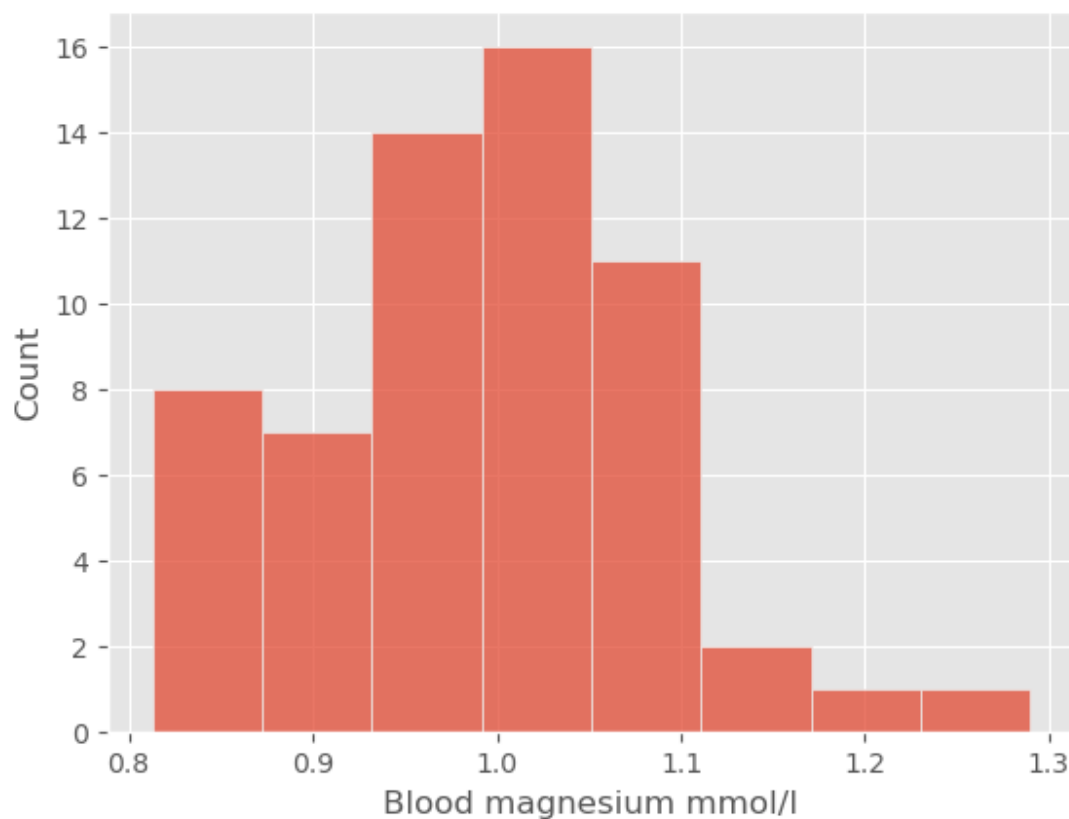
#### 3.1 Magnesium

##### 3.1.1 Deskriptive Statistik

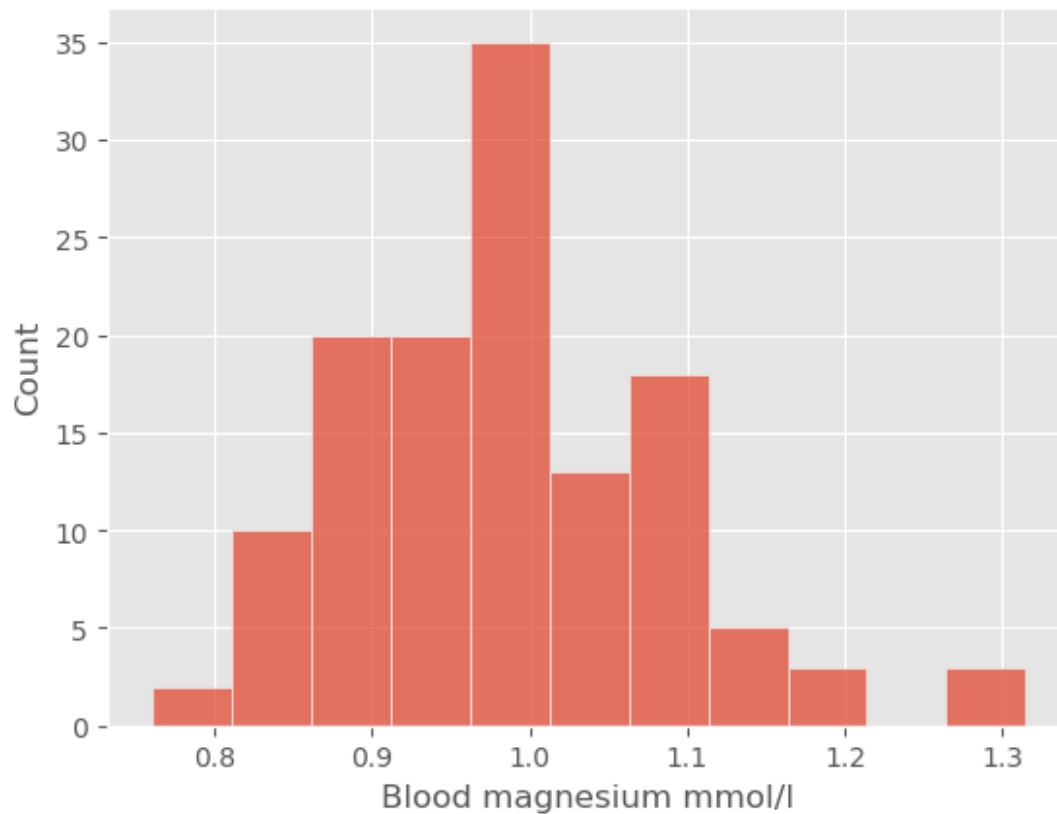
###### 3.1.1.1 Serummagnesium

Der Median der Magnesiumspiegel im Labor aller Patient\*innen der Delir-Gruppe lag bei 0,97 mmol/l (IQR: 0,93 – 1,05, MIN: 0,81, MAX: 1,29) und jener der No-Delir-Gruppe bei 0,96 mmol/l (IQR: 0,92 – 1,05, MIN: 0,76, MAX: 1,32). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,43$ ).

Die Abbildung 1 veranschaulicht die Verteilung der Serummagnesiumwerte des gesamten Aufenthalts in der Delir-Gruppe und Abbildung 2 jene der No-Delir-Gruppe.



**Abbildung 1:** Verteilung der Laborwerte des Serummagnesiums in der Delir-Gruppe



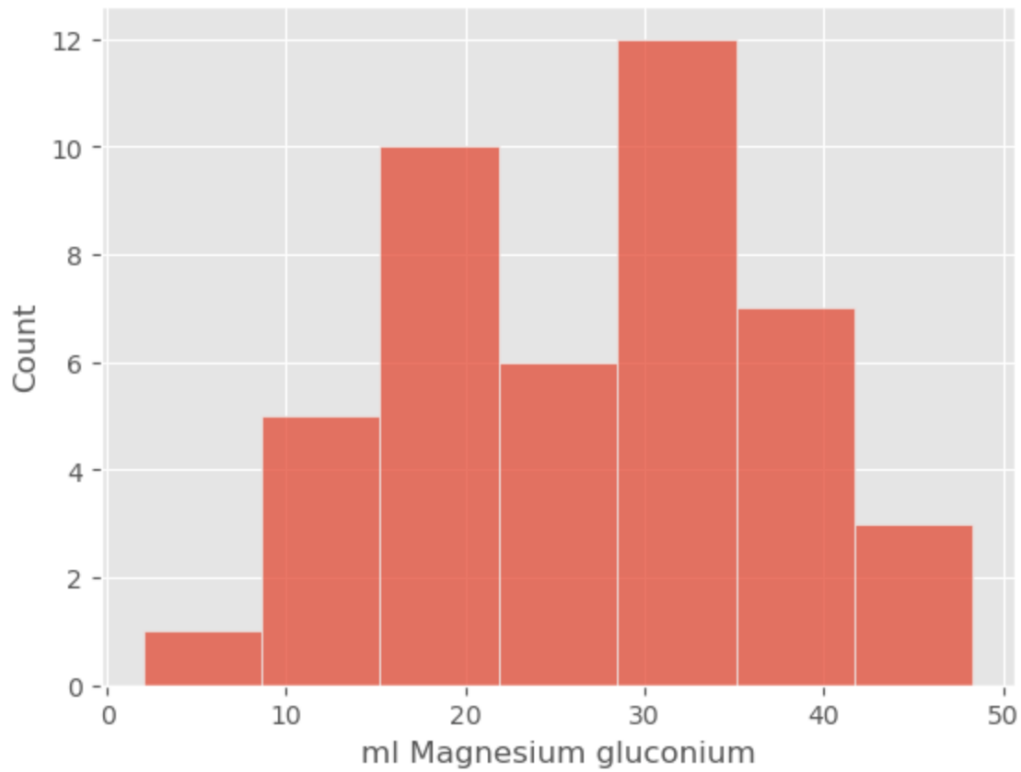
**Abbildung 2:** Verteilung der Laborwerte des Serummagnesiums in der No-Delir-Gruppe

Der Serummagnesiumwert am Aufnahmetag lag in der Delir-Gruppe im Median bei 0,99 (IQR: 0,25) und in der No-Delir-Gruppe bei 1,04 (IQR: 0,21). Auch hier besteht zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,29$ ).

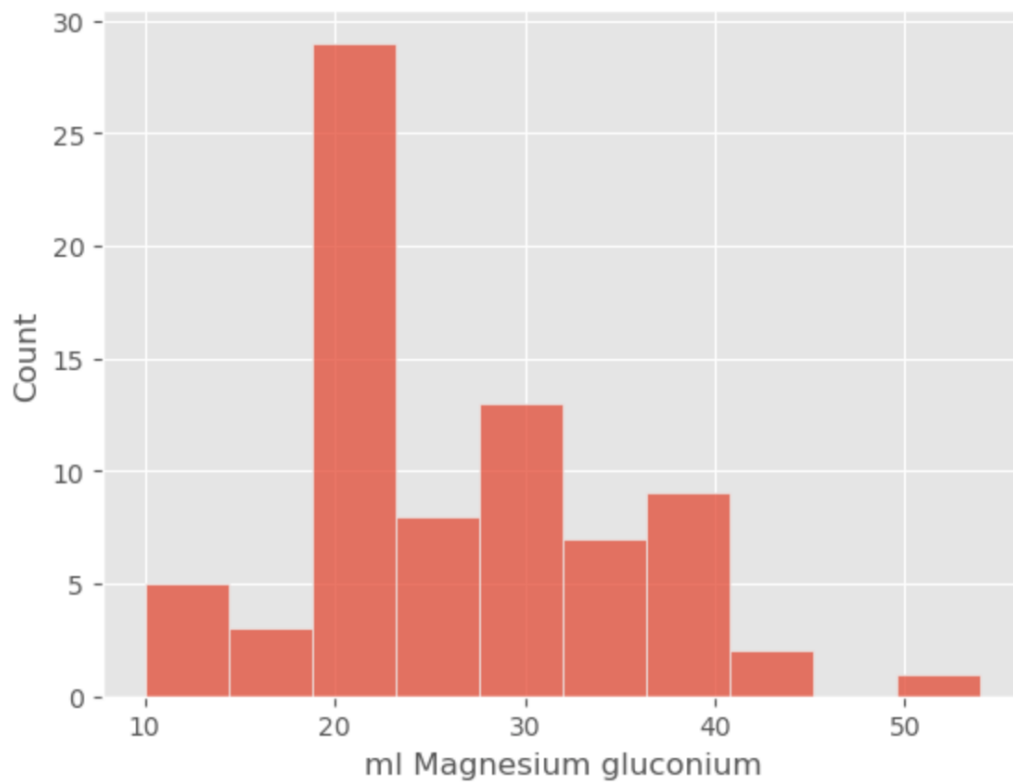
### 3.1.1.2 Substitution durch Magnesium gluconium

Die täglich verabreichte Menge an Magnesium gluconium lag in ml (10 ml Magnesium gluconium entsprechen 1g Magnesium) in der Delir-Gruppe im Median bei 27,5 ml (IQR: 20 – 35, MIN: 2, MAX: 48,33). In der No-Delir-Gruppe lag sie im Median bei 20 ml (IQR: 20 – 30, MIN: 10, MAX: 54). Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ( $p = 0,23$ ). In den Abbildungen 3 und 4 werden die Verabreichungsmengen an Magnesium gluconium in Milliliter für die Delir-Gruppe sowie für die No-Delir-Gruppe gezeigt. Abbildung 5 zeigt ein Streudiagramm mit Gegenüberstellung der täglichen Laborwerte mit den täglichen Dosen an verabreichtem Magnesium gluconium, welches keinen Zusammenhang zeigt.





**Abbildung 3:** Mengenverteilung an verabreichtem Magnesium gluconium in der Delir-Gruppe



**Abbildung 4:** Mengenverteilung an verabreichtem Magnesium gluconium in der No-Delir-Gruppe

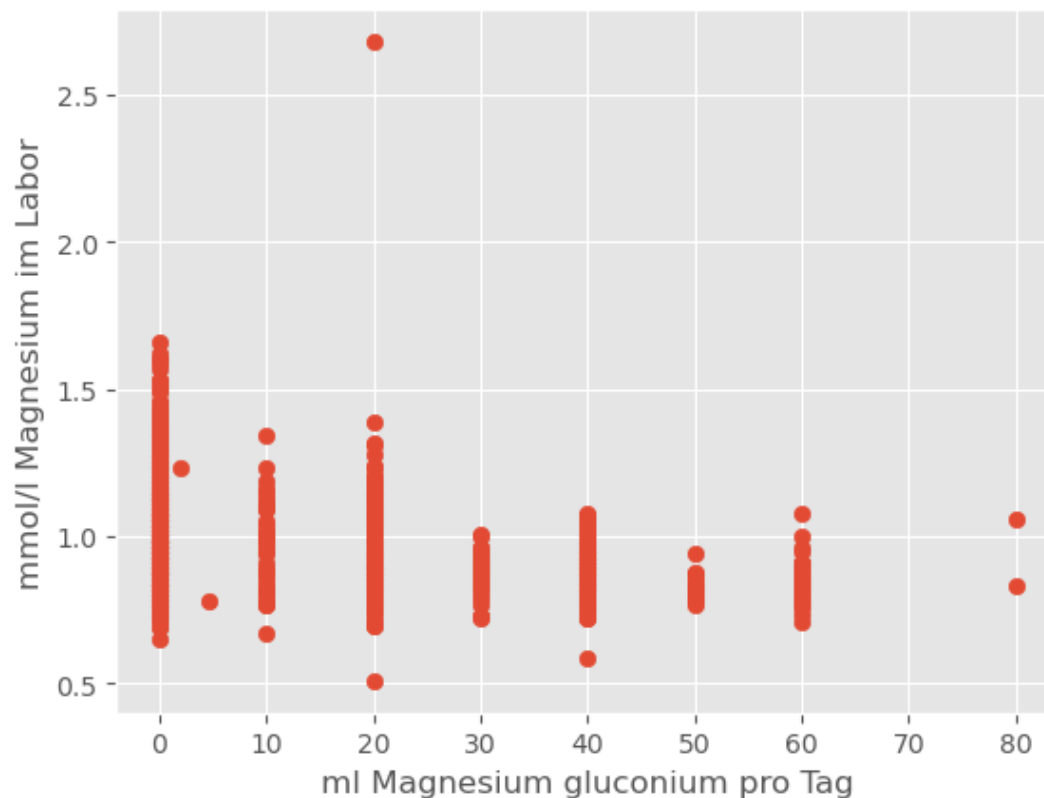


Abbildung 5: Scatterplot mit täglichem Serummagnesium und Mg gluconium

### 3.2 Charakteristik der Patient\*innenpopulation

#### 3.2.1 Deskriptive Statistik

Der folgende Teil soll die erhobenen deskriptiven Parameter der eingeschlossenen Studienpopulation beschreiben und mit graphischen Darstellungen veranschaulichen.

Tabelle 7 liefert einen Überblick über einige Charakteristika der Patient\*innenpopulation.

	Delir-Gruppe	No-Delir-Gruppe	p-Wert
<b>Demographische Parameter</b>			
<b>Anzahl, n (%)</b>	60 (31,75)	129 (68,25)	
<b>Alter (Jahre), MED (IQR)</b>	72 (65,75 – 78,0)	69 (62,0 – 77,0)	0,12
<b>Weiblich, n (%)</b>	12 (20)		
<b>Männlich, n (%)</b>	48 (80)		
<b>Klinische Parameter</b>			

<b>LOS (Tage), MED (IQR)</b>	9 (6,0 – 16,75)	4 (3,0 – 7,0)	< 0,001
<b>HLM-Zeit (min), MED (IQR)</b>	132,54 (107,98 – 167,27)	131,95 (103,53 – 165,0)	0,43
<b>CRP 7d (mg/l), MED (IQR)</b>	167,85 (139,28 – 206,65)	160,3 (114,4 – 212,2)	0,41
<b>CRP ges (mg/l), MED (IQR)</b>	167,38 (131,3 – 206,35)	161,7 (116,1 – 210,85)	0,71
<b>Bilirubin 7d (mg/dl), MED (IQR)</b>	0,68 (0,51 – 1,13)	0,66 (0,49 – 1,08)	0,49
<b>Bilirubin ges (mg/dl), MED (IQR)</b>	0,65 (0,49 – 1,09)	0,66 (0,46 – 1,06)	0,62
<b>GGT 7d (U/l), MED (IQR)</b>	58,82 (29,52 – 99,88)	33,7 (18,8 – 63,77)	< 0,001
<b>GGT ges (U/l), MED (IQR)</b>	70,7 (35,12 – 127,93)	35,0 (19,38 – 69,08)	< 0,001

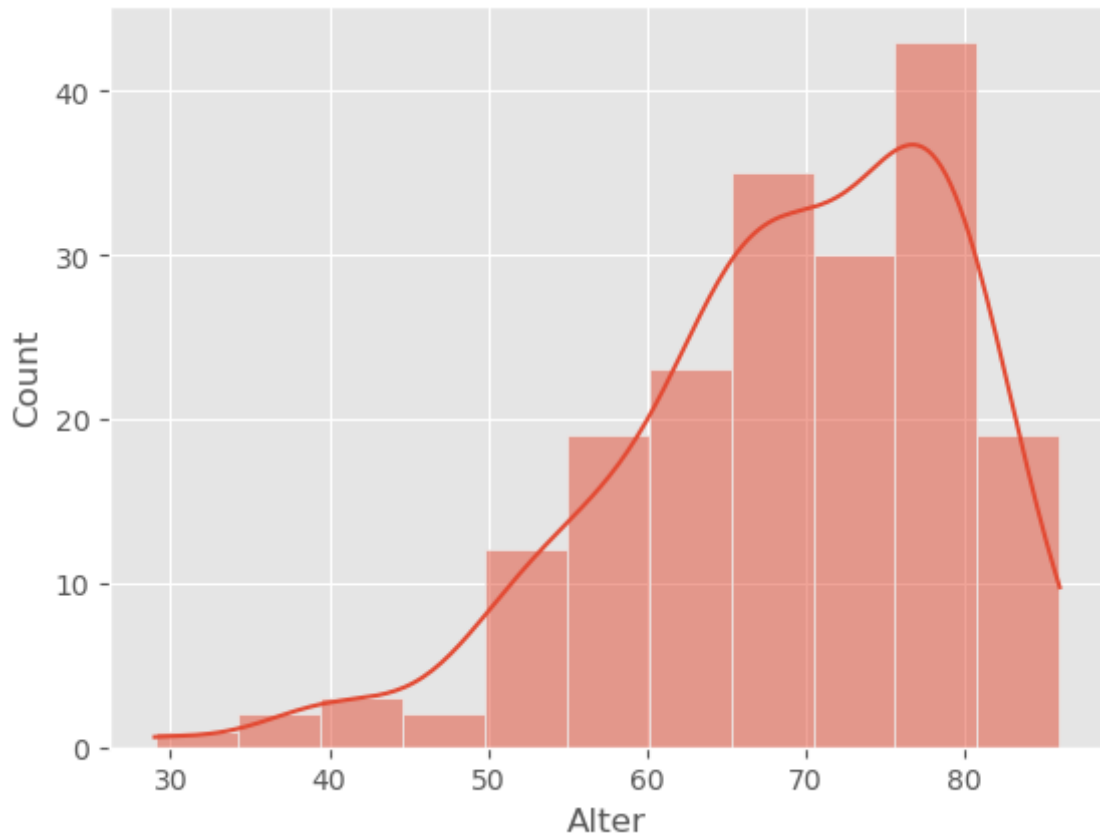
**Tabelle 7:** Deskriptive Charakteristika der Patient\*innenpopulation

### 3.2.1.1 Alter

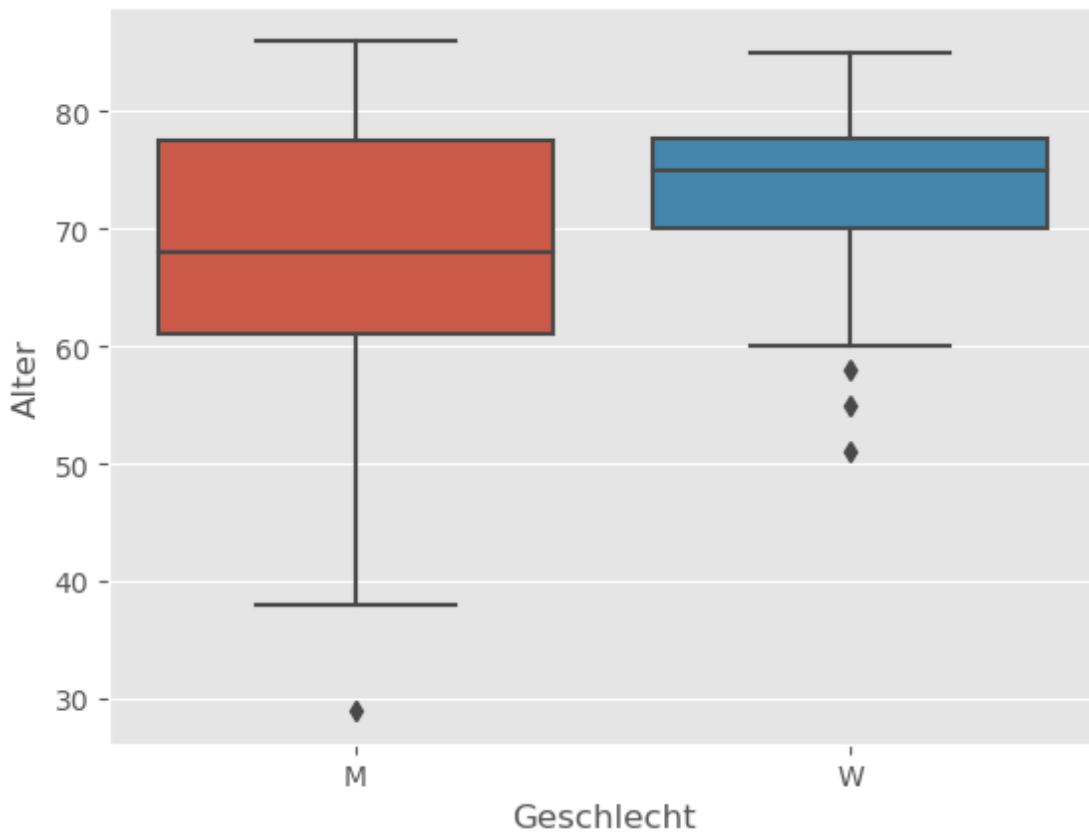
Das mediane Alter in der Delir-Gruppe lag bei 72 Jahren (IQR: 65,75 – 78,0, MIN: 41, MAX: 84) und in der No-Delir-Gruppe im Median bei 69 Jahren (IQR: 62 – 77, MIN: 29, MAX: 86). Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,12$ ).

In der Geschlechterverteilung liegt das mittlere Alter der Männer bei 67,52 Jahren und das der Frauen bei 72,61 Jahren.

Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung der Gesamtpopulation nach Häufigkeit. Abbildung 7 bietet einen graphischen Vergleich zwischen Geschlecht und Alter.



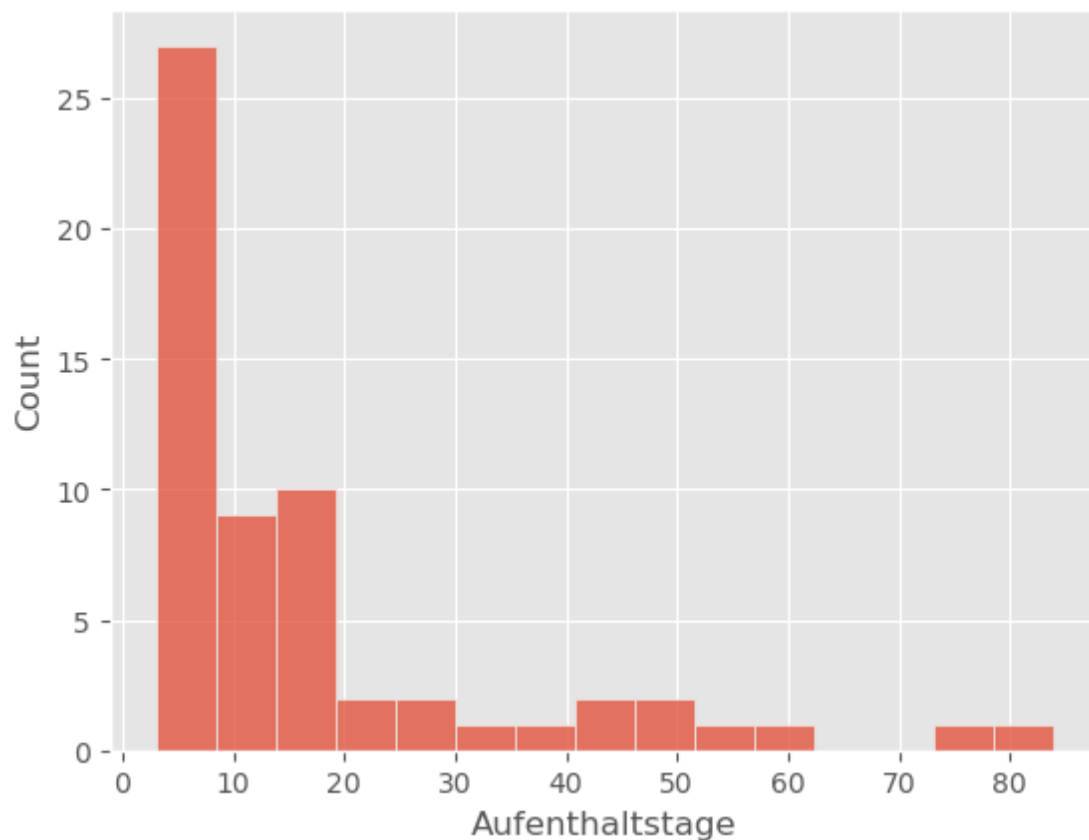
**Abbildung 6:** Altersverteilung der Gesamtpopulation



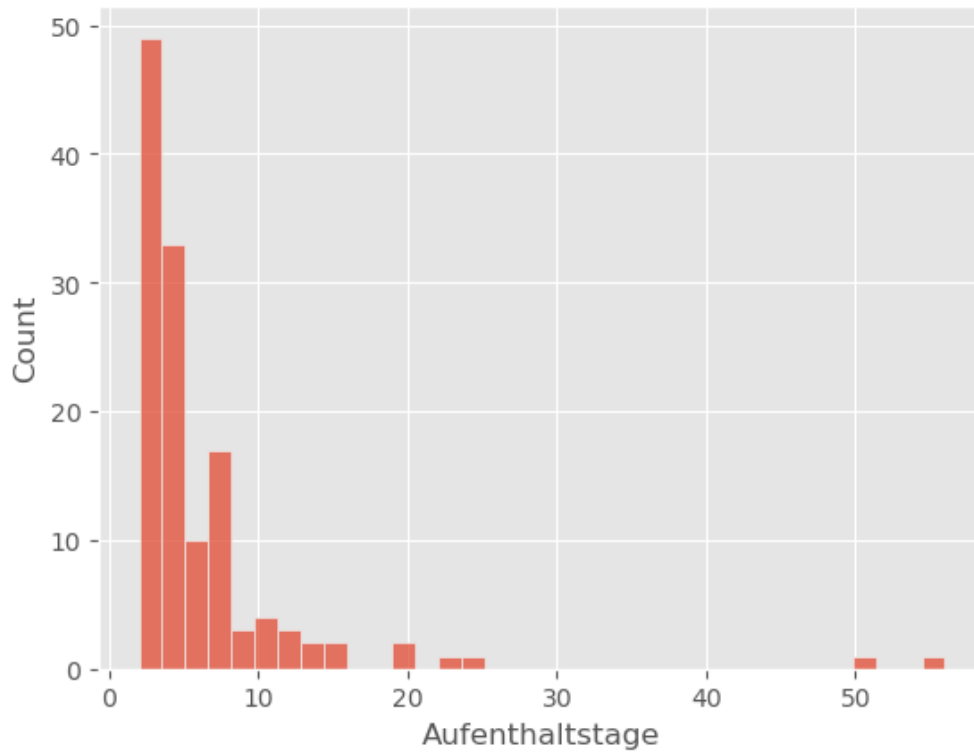
**Abbildung 7:** Verhältnis zwischen Geschlecht und Alter

### 3.2.1.2 Aufenthaltstage (LOS)

Die Aufenthaltsdauer betrug in der Delir-Gruppe im Median 9 Tage (IQR: 6 – 16,75, MIN: 3, MAX: 84). In der No-Delir-Gruppe lag sie im Median hingegen bei 4 Tagen (IQR: 3 – 7, MIN: 2, MAX: 56). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt eine statistische Signifikanz mit einem p-Wert von  $< 0,001$ . Die Abbildung 8 visualisiert die Aufenthaltsdauer in der Delir-Gruppe. Dem gegenüber gestellt zeigt Abbildung 9 die Verteilung in der No-Delir-Gruppe.

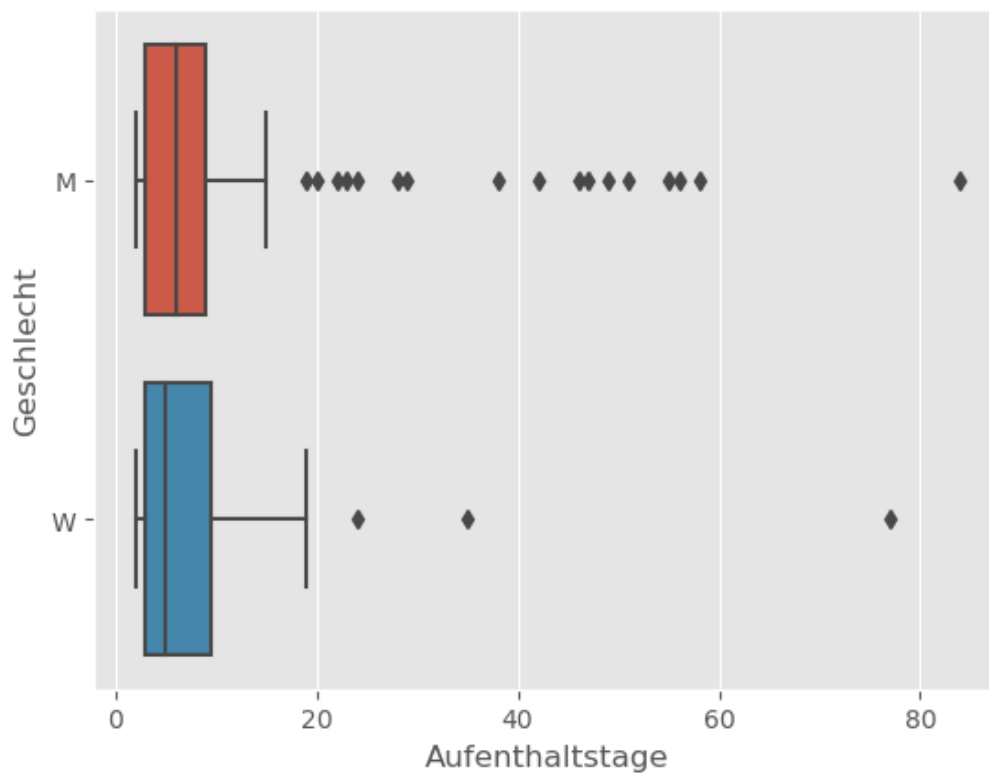


**Abbildung 8:** LOS der Delir-Gruppe



**Abbildung 9:** LOS der No-Delir-Gruppe

Im Geschlechtervergleich waren Männer im Mittel für 10,08 Tage und Frauen für 8,78 Tage stationär an der ICU. Abbildung 10 zeigt die Aufenthaltsdauer pro Geschlecht.

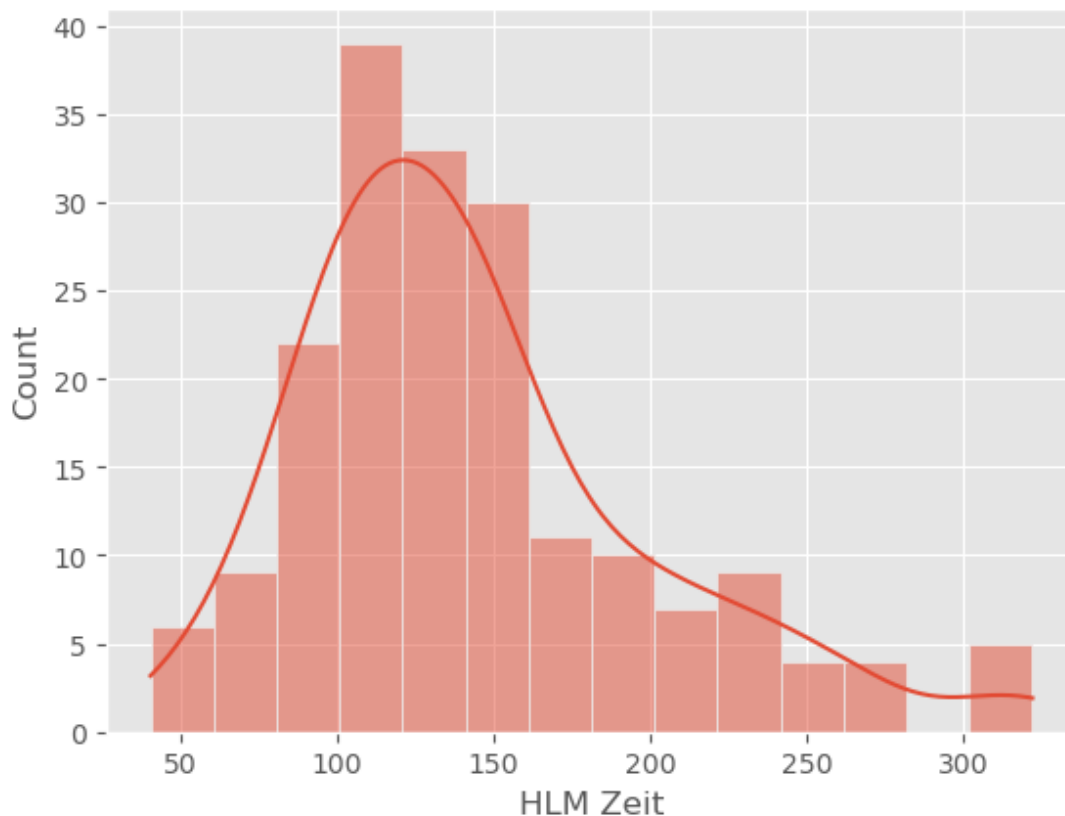


**Abbildung 10:** Aufenthaltsdauer pro Geschlecht

### 3.2.1.3 HLM-Zeit

Die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) lag in der Delir-Gruppe im Median bei 132,54 Minuten (IQR: 107,98 – 167,27, MIN: 56, MAX: 321,98) und in der No-Delir-Gruppe im Median bei 131,95 Minuten (IQR: 103,53 – 165, MIN: 40,57, MAX: 319,62). In beiden Gruppen zeigt sich eine große Varianz zwischen den HLM-Zeiten. Allerdings besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,43$ ).

Abbildung 11 bietet einen Überblick über die HLM-Zeiten der Gesamtpopulation.

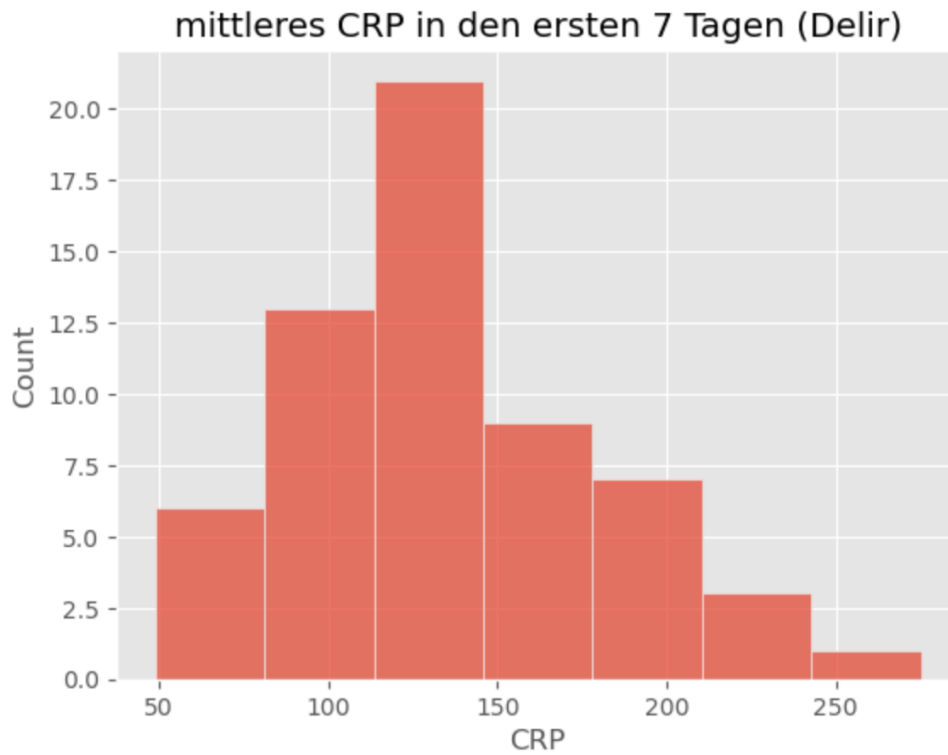


**Abbildung 11:** Verteilung der HLM-Zeiten in der Gesamtpopulation

### 3.2.1.4 Mittleres CRP in den ersten sieben Tagen des Aufenthaltes

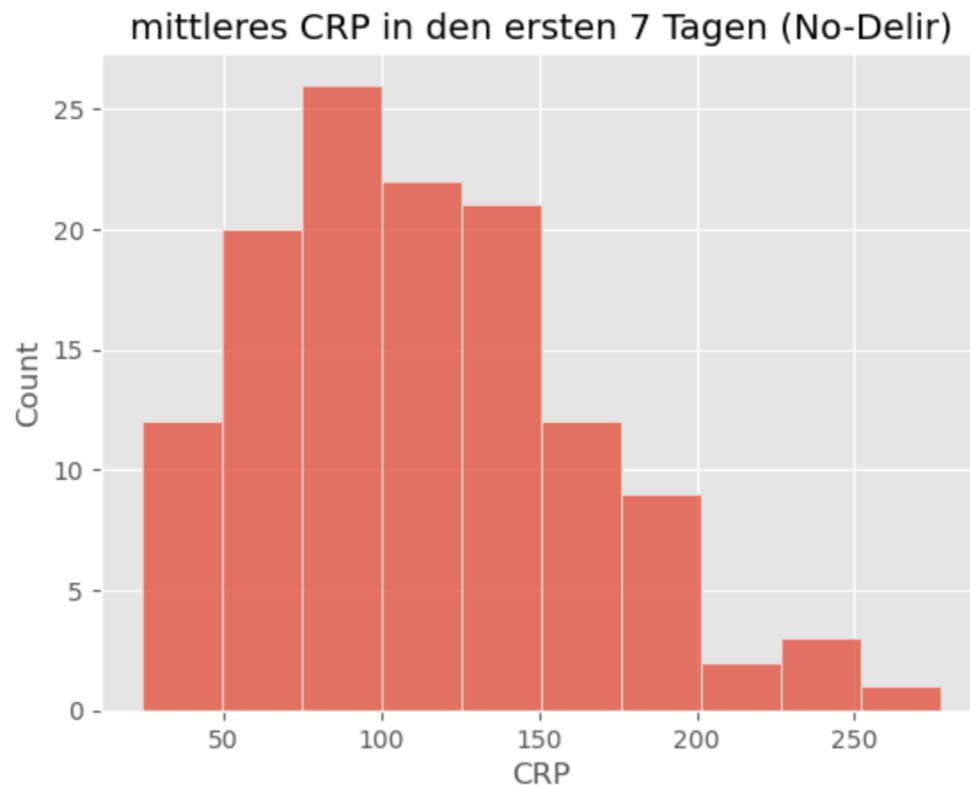
Das mittlere CRP in den ersten sieben Tagen lag in der Delir-Gruppe im Median bei 127,075 mg/l (IQR: 102,41 – 170,09, MIN: 48,9, MAX: 275,18) und in der No-Delir-Gruppe bei 109,0 mg/l (IQR: 74,62 – 145,02, MIN: 23,7, MAX: 277,6). Hierbei liegt zwischen den beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied vor ( $p = 0,002$ ). Abbildung 12 soll die Verteilung des mittleren CRP in den ersten sieben Tagen des

Aufenthaltes in der Delir-Gruppe und Abbildung 13 in der No-Delir-Gruppe veranschaulichen.



**Abbildung 12:** Verteilung des mittleren CRP in den ersten 7 Tagen in der Delir-Gruppe

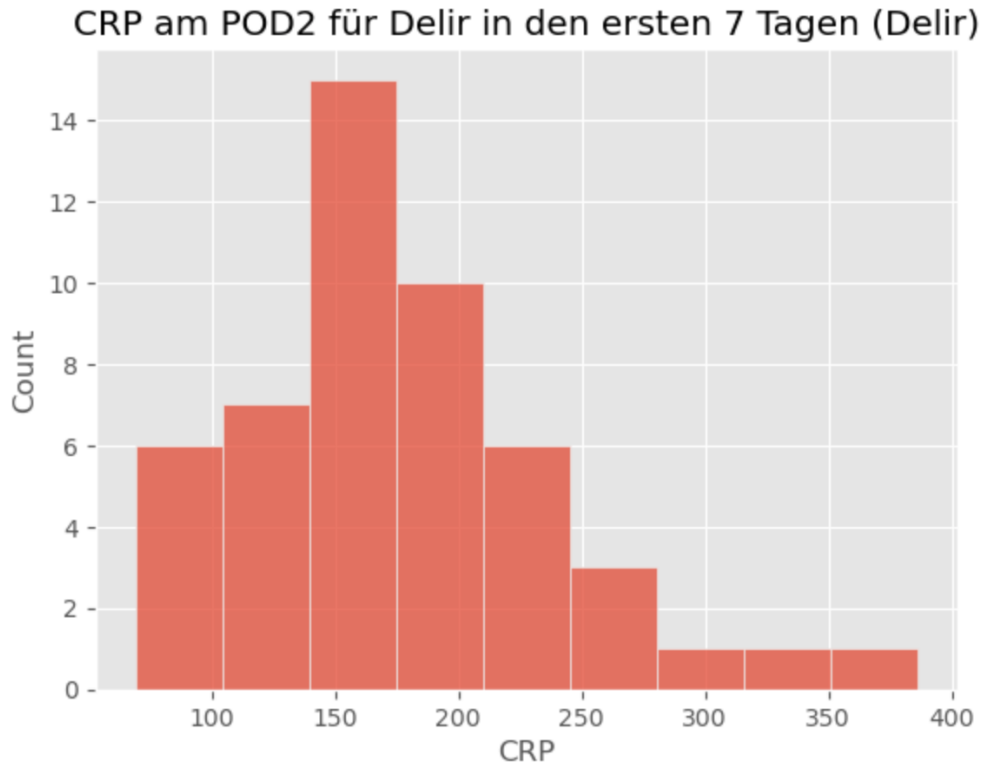




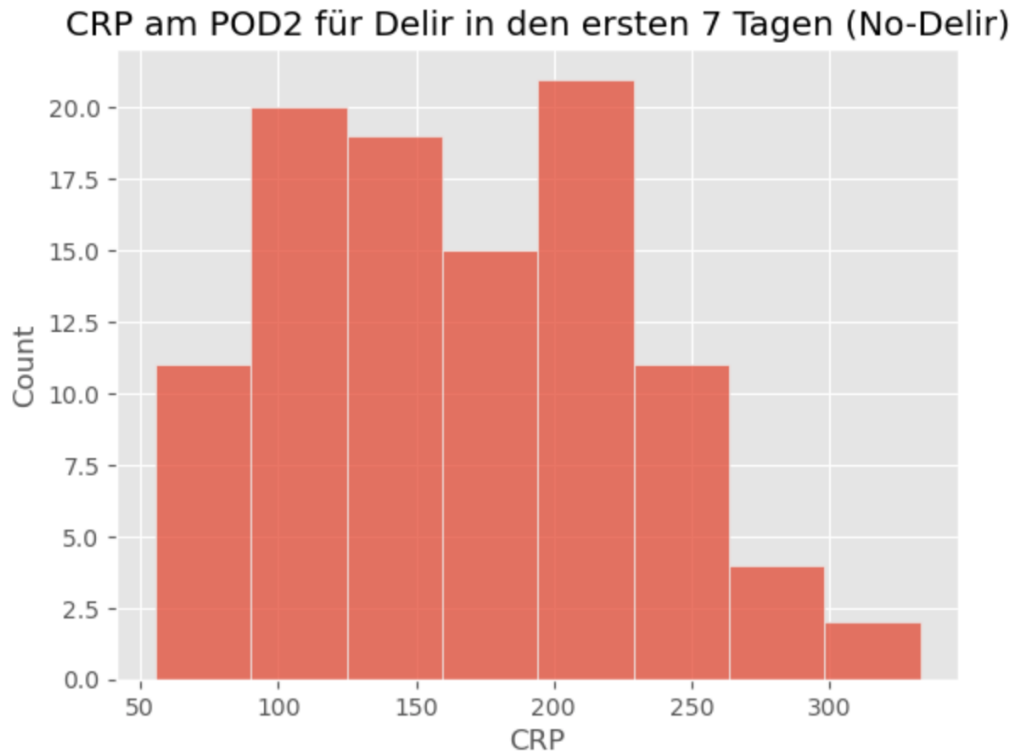
**Abbildung 13:** Verteilung des mittleren CRP in den ersten 7 Tagen in der No-Delir-Gruppe

### 3.2.1.5 CRP am zweiten postoperativen Tag für Entwicklung von Delir in den ersten sieben Tagen

Es wurde bei üblich erwartbarem Peak von CRP mit 24 bis 48 Stunden postoperativ ein Vergleich der Delir- und No-Delir-Gruppe hinsichtlich des Auftretens eines Delirs in den ersten 7 Tagen auf der Intensivstation durchgeführt. In der Delir-Gruppe lag das CRP am zweiten postoperativen Tag im Median bei 167,85 mg/l (IQR: 139,28 – 206,65, MIN: 68,9, MAX: 386,5) und in der No-Delir-Gruppe bei 160,3 mg/l (IQR: 114,4 – 212,2, MIN: 55,4, MAX: 332,9). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,41$ ). Abbildung 14 zeigt die Verteilung des CRP in der Delir-Gruppe und Abbildung 15 jene in der No-Delir-Gruppe.



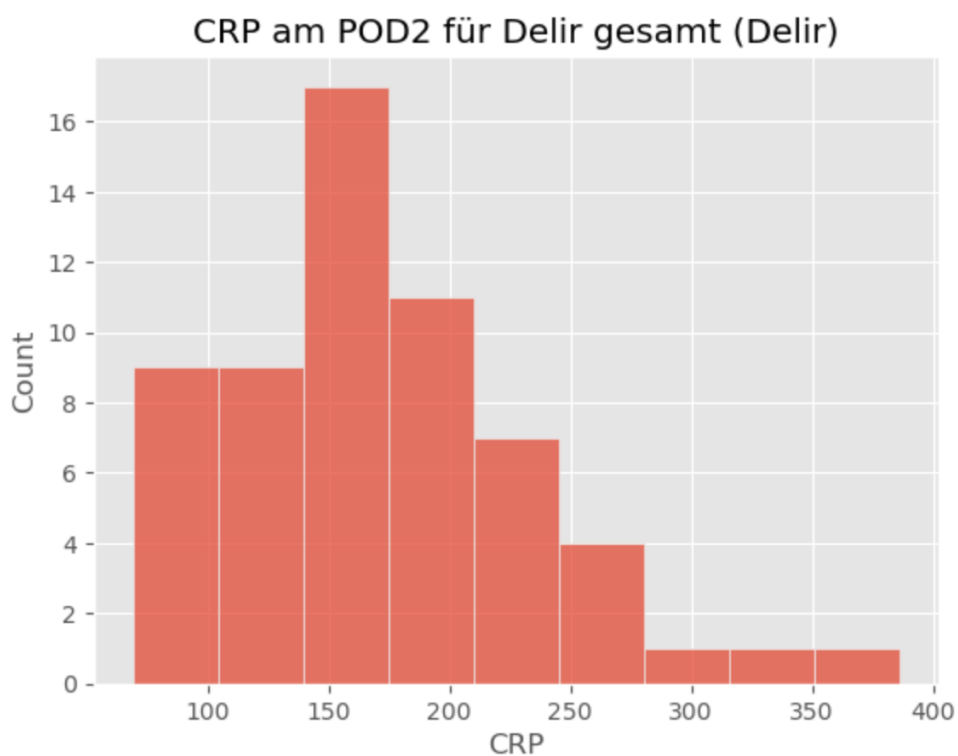
**Abbildung 14:** Verteilung des CRP in den ersten 7 Tagen in der Delir-Gruppe



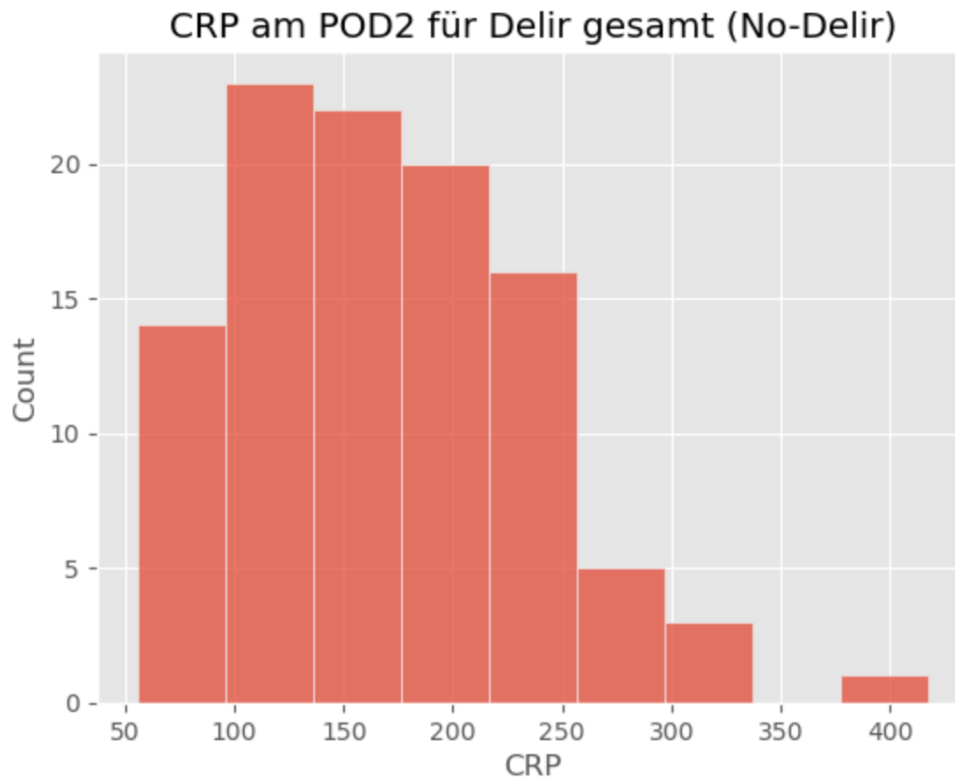
**Abbildung 15:** Verteilung des CRP in den ersten 7 Tagen in der No-Delir-Gruppe

### 3.2.1.6 CRP am zweiten postoperativen Tag gesamt

Bezogen auf die gesamte Aufenthaltsdauer betrug das CRP am zweiten postoperativen Tag in der Delir-Gruppe im Median 167,38 mg/l (IQR: 131,3 – 206,35, MIN: 68,9, MAX: 386,5) und in der No-Delir-Gruppe 161,7 mg/l (IQR: 116,1 – 210,85, MIN: 55,4, MAX: 417,8). Auch hier besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,71$ ). Abbildung 16 zeigt die Verteilung des CRP über den gesamten Aufenthalt in der Delir-Gruppe und Abbildung 17 jene in der No-Delir-Gruppe.



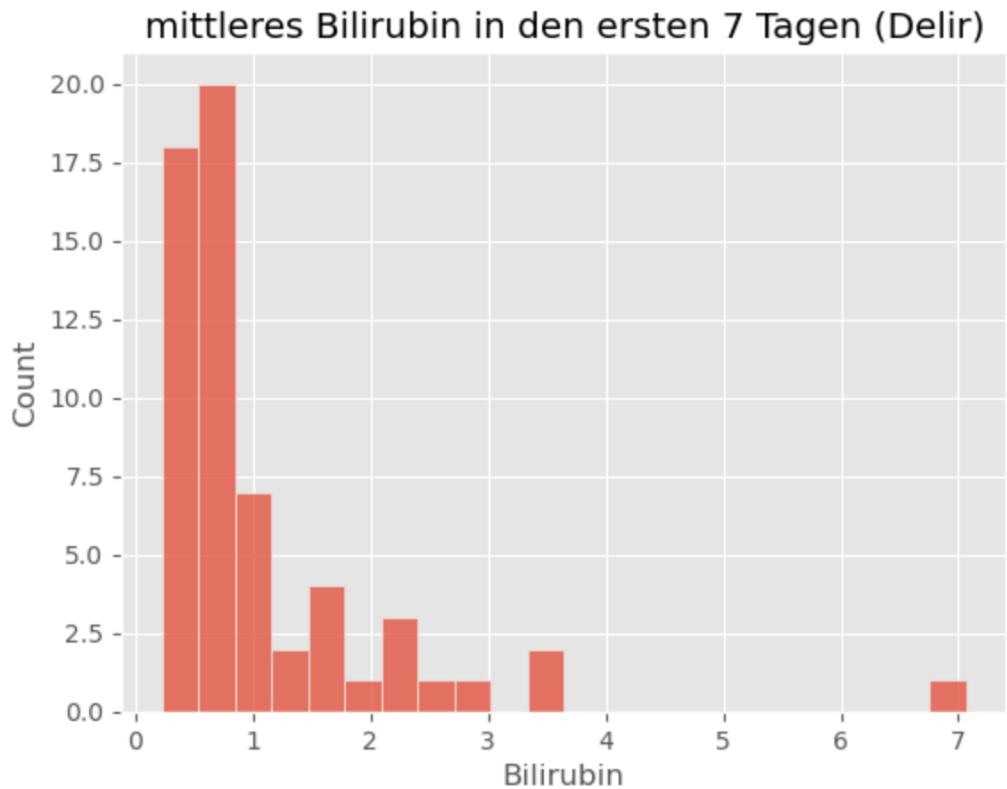
**Abbildung 16:** Verteilung des gesamten CRP in der Delir-Gruppe



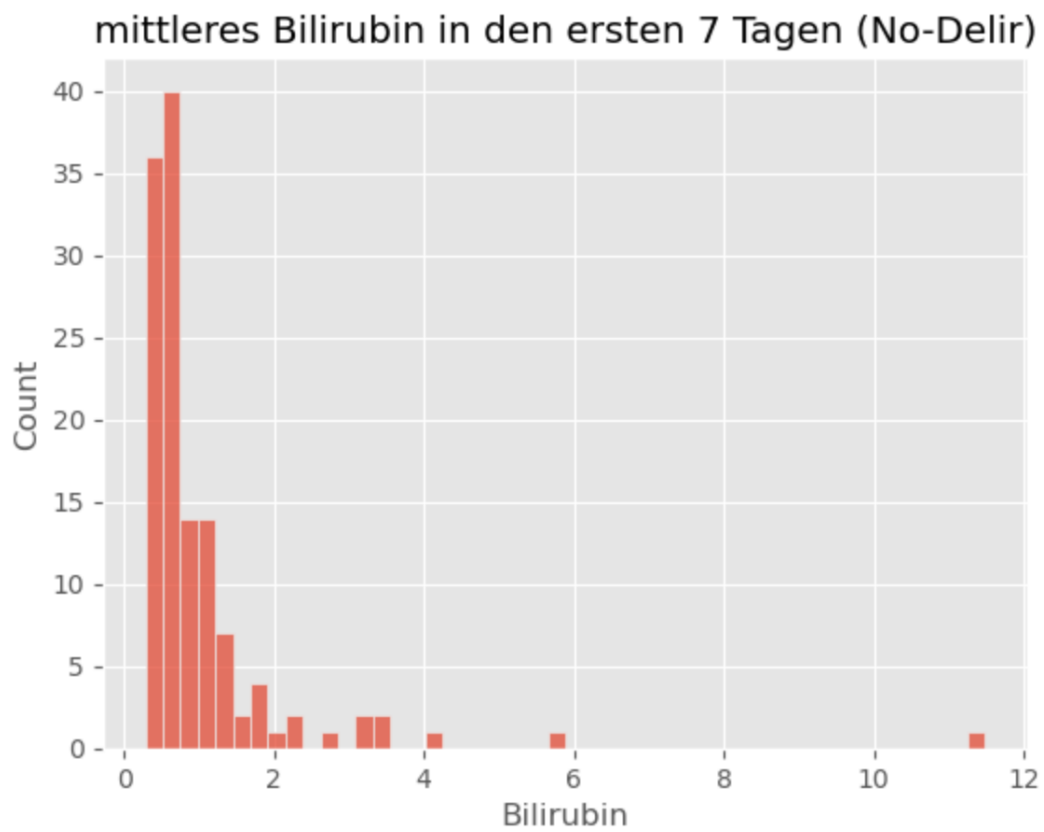
**Abbildung 17:** Verteilung des gesamten CRP in der No-Delir-Gruppe

### 3.2.1.7 Bilirubin in den ersten 7 Tagen

Die Entwicklung des Bilirubins in den ersten sieben Tagen des Aufenthaltes zeigt sich wie folgt: In der Delir-Gruppe lag das Bilirubin im Median bei 0,68 mg/dl (IQR: 0,51 – 1,13, MIN: 0,23, MAX: 7,07) und in der No-Delir-Gruppe bei 0,66 mg/dl (IQR: 0,49 – 1,08, MIN: 0,28, MAX: 11,49). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,49$ ). Abbildung 18 zeigt die Verteilung des Bilirubins in der Delir-Gruppe und Abbildung 19 jene in der No-Delir-Gruppe.



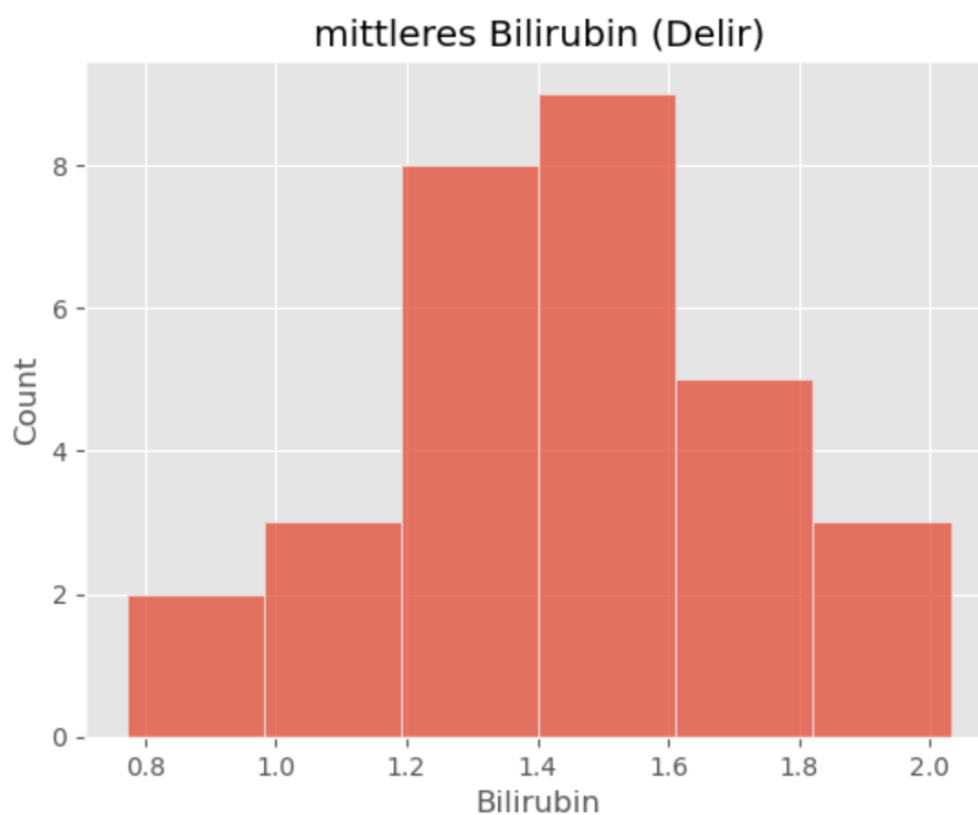
**Abbildung 18:** Verteilung des Bilirubins in den ersten 7 Tagen in der Delir-Gruppe



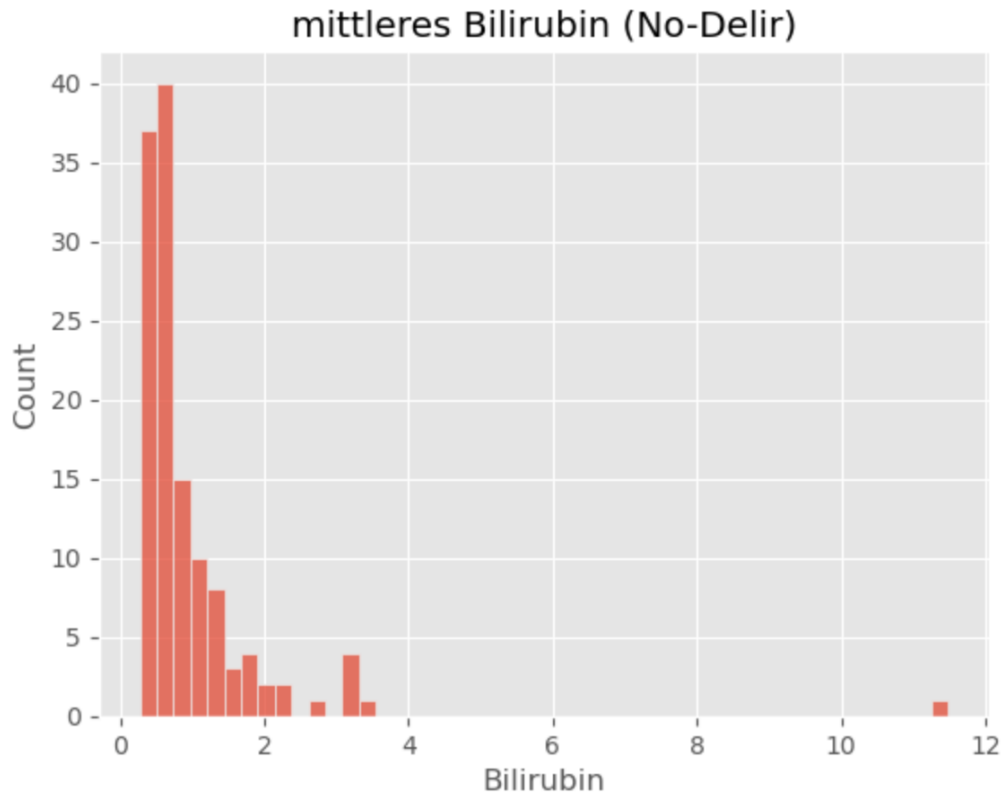
**Abbildung 19:** Verteilung des Bilirubins in den ersten 7 Tagen in der No-Delir-Gruppe

### 3.2.1.8 Bilirubin gesamt

In der Gesamtstatistik des Bilirubins ergibt sich in der Delir-Gruppe einen Median von 0,65 mg/dl (IQR: 0,49 – 1,09, MIN: 0,23, MAX: 5,56) und in der No-Delir-Gruppe von 0,66 mg/dl (IQR: 0,46 – 1,06, MIN: 0,27, MAX: 11,49). Auch hier besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,62$ ). Abbildung 20 zeigt die Verteilung des Bilirubins über den gesamten Aufenthalt in der Delir-Gruppe und Abbildung 21 jene in der No-Delir-Gruppe.



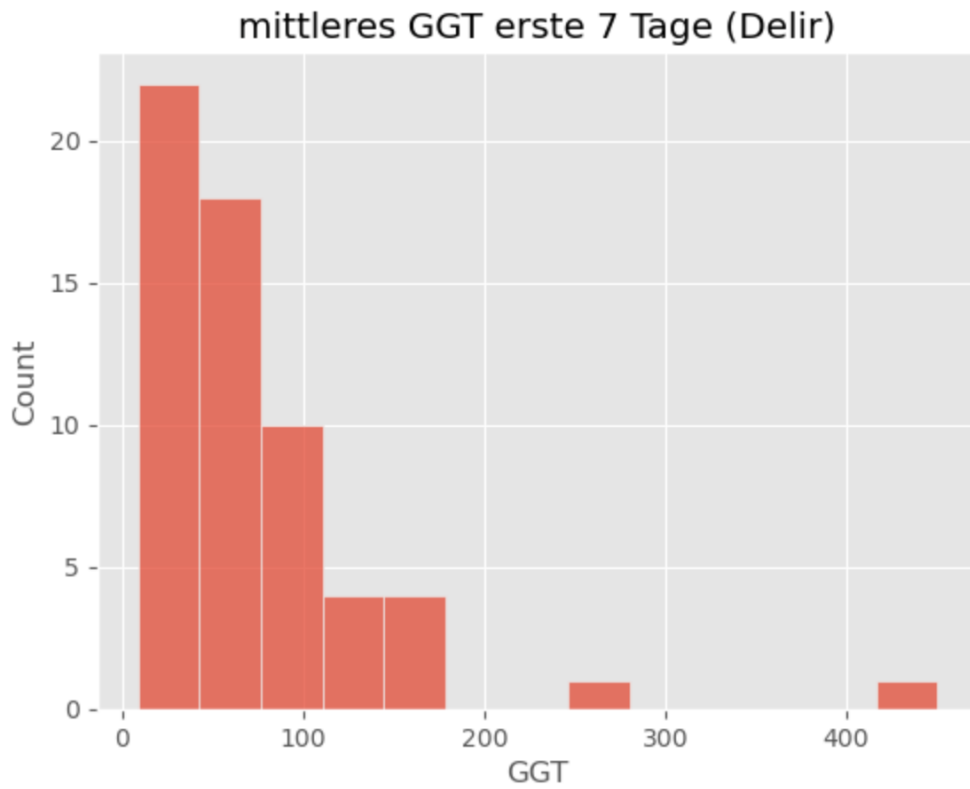
**Abbildung 20:** Verteilung des gesamten Bilirubins in der Delir-Gruppe



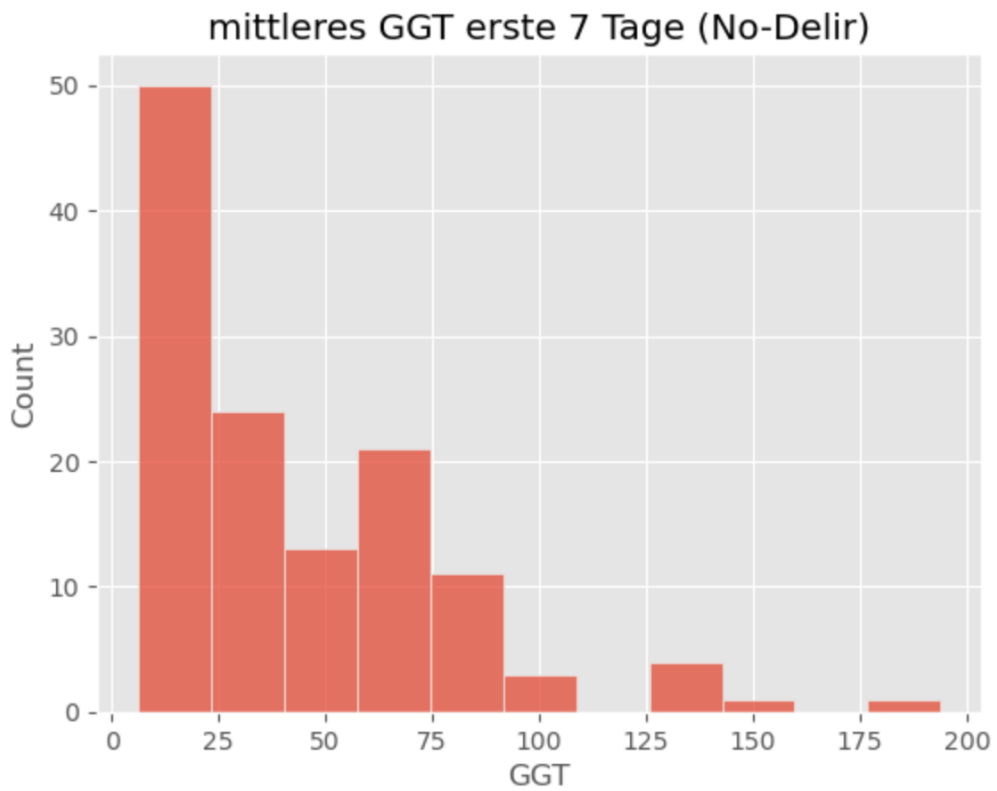
**Abbildung 21:** Verteilung des gesamten Bilirubins in der No-Delir-Gruppe

### 3.2.1.9 GGT in den ersten 7 Tagen

In der Delir-Gruppe lag die GGT in den ersten sieben Tagen im Median bei 58,82 U/l (IQR: 29,52 – 99,88, MIN: 8,6, MAX: 450,5) und in der No-Delir-Gruppe bei 33,7 U/l (IQR: 18,8 – 63,77, MIN: 6,0, MAX: 194,0). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die GGT ist im Median in der Delir-Gruppe statistisch signifikant höher als in der No-Delir-Gruppe. Abbildung 22 zeigt die Verteilung der GGT in der Delir-Gruppe und Abbildung 23 jene in der No-Delir-Gruppe.



**Abbildung 22:** Verteilung der GGT in den ersten 7 Tagen in der Delir-Gruppe

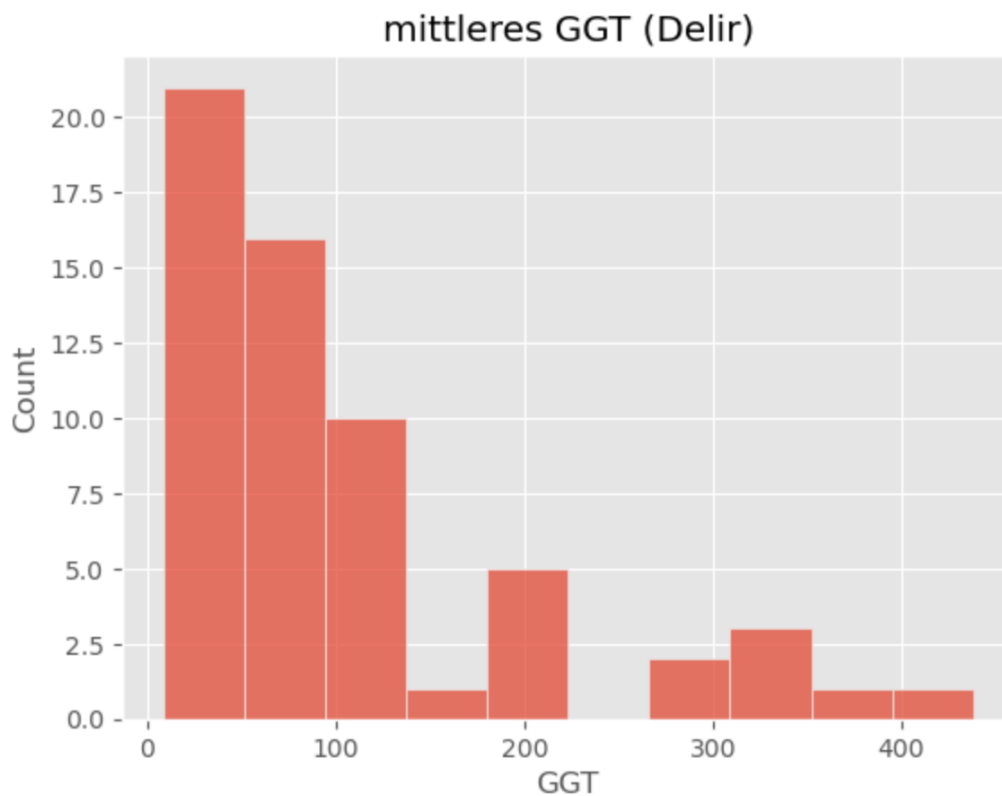


**Abbildung 23:** Verteilung der GGT in den ersten 7 Tagen in der No-Delir-Gruppe

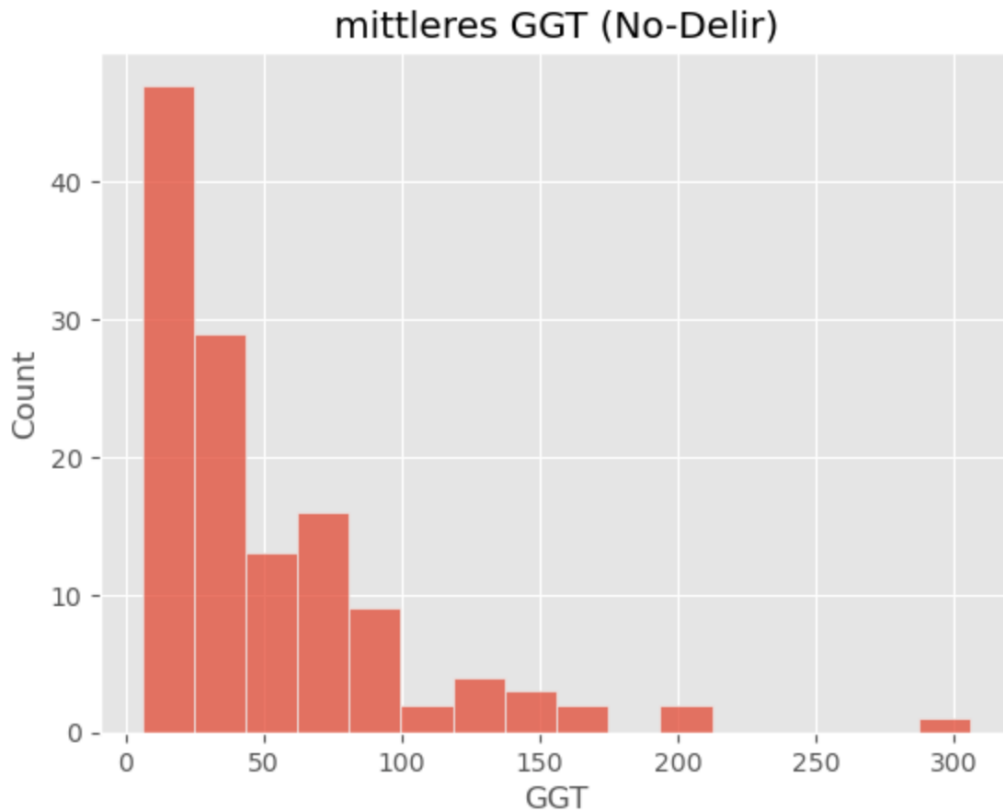


### 3.2.1.10 GGT gesamt

Die Gesamtstatistik der GGT über den gesamten Intensivaufenthalt ergibt in der Delir-Gruppe einen Median von 70,7 U/l (IQR: 35,12 – 127,93, MIN: 8,6, MAX: 437,94) und in der No-Delir-Gruppe von 35,0 U/l (IQR: 19,38 – 69,08, MIN: 6,0, MAX: 306,1). Auch hier besteht zwischen den beiden Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). Abbildung 24 zeigt die Verteilung der GGT über den gesamten Aufenthalt in der Delir-Gruppe und Abbildung 25 jene in der No-Delir-Gruppe.



**Abbildung 24:** Gesamtverteilung der GGT in der Delir-Gruppe



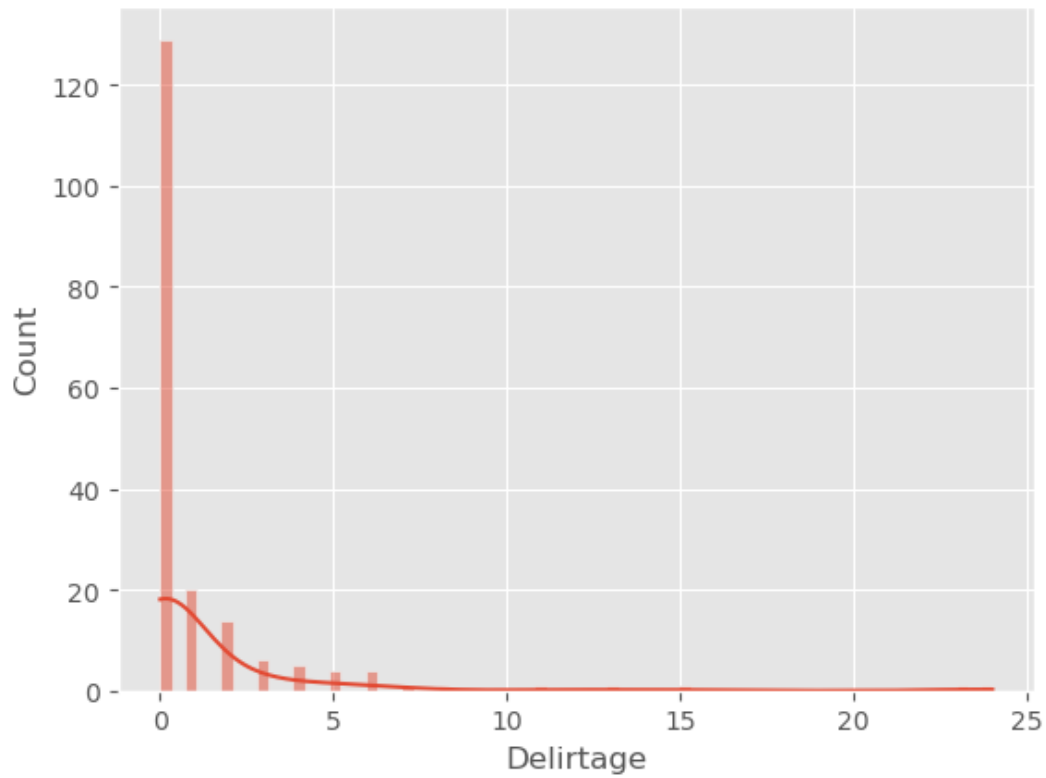
**Abbildung 25:** Gesamtverteilung der GGT in der No-Delir-Gruppe

### 3.3 Delirdauer

#### 3.3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.3.1.1 Delirdauer in Gesamtpopulation

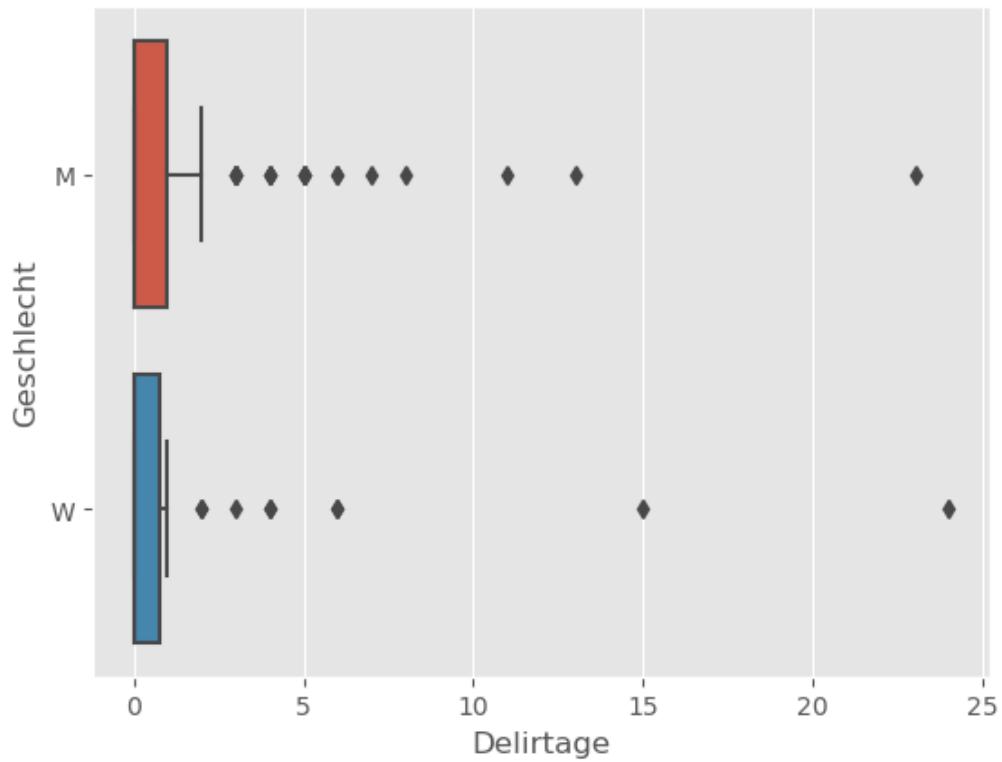
Die Dauer (in Tagen) an denen ein Delir ( $ICDSC \geq 4$ ) vorlag, wird im folgenden Teil beschrieben. Selbstverständlich kann diese nur für die Delir-Gruppe beschrieben werden. Im Median lag die Dauer des Delirs bei 2 Tagen (IQR: 1 – 4,25, MIN: 1, MAX: 24). In Abbildung 26 zeigt sich die Verteilung der Delirdauer für die Gesamtpopulation.



**Abbildung 26:** Verteilung der Delirdauer in Tagen in der Gesamtpopulation

### 3.3.1.2 Delirdauer im Geschlechtervergleich

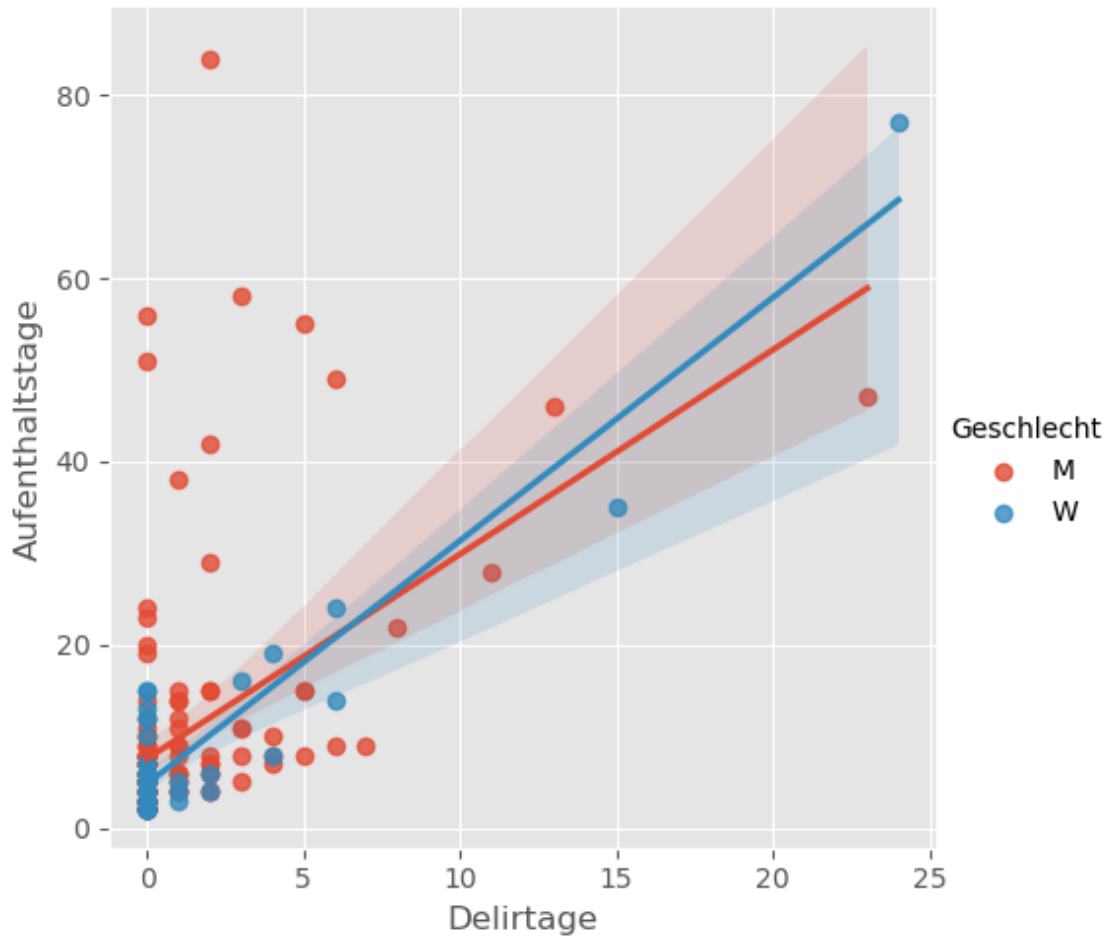
Im Geschlechtervergleich lag die Dauer des Delirs bei Männern im Mittel bei 1,13 Tagen und bei Frauen bei 1,5 Tagen. Abbildung 27 zeigt das Verhältnis zwischen den Geschlechtern und der Delirdauer.



**Abbildung 27:** Verhältnis zwischen Geschlecht und Delirtagen

### 3.3.1.3 Delirdauer und Aufenthaltsdauer

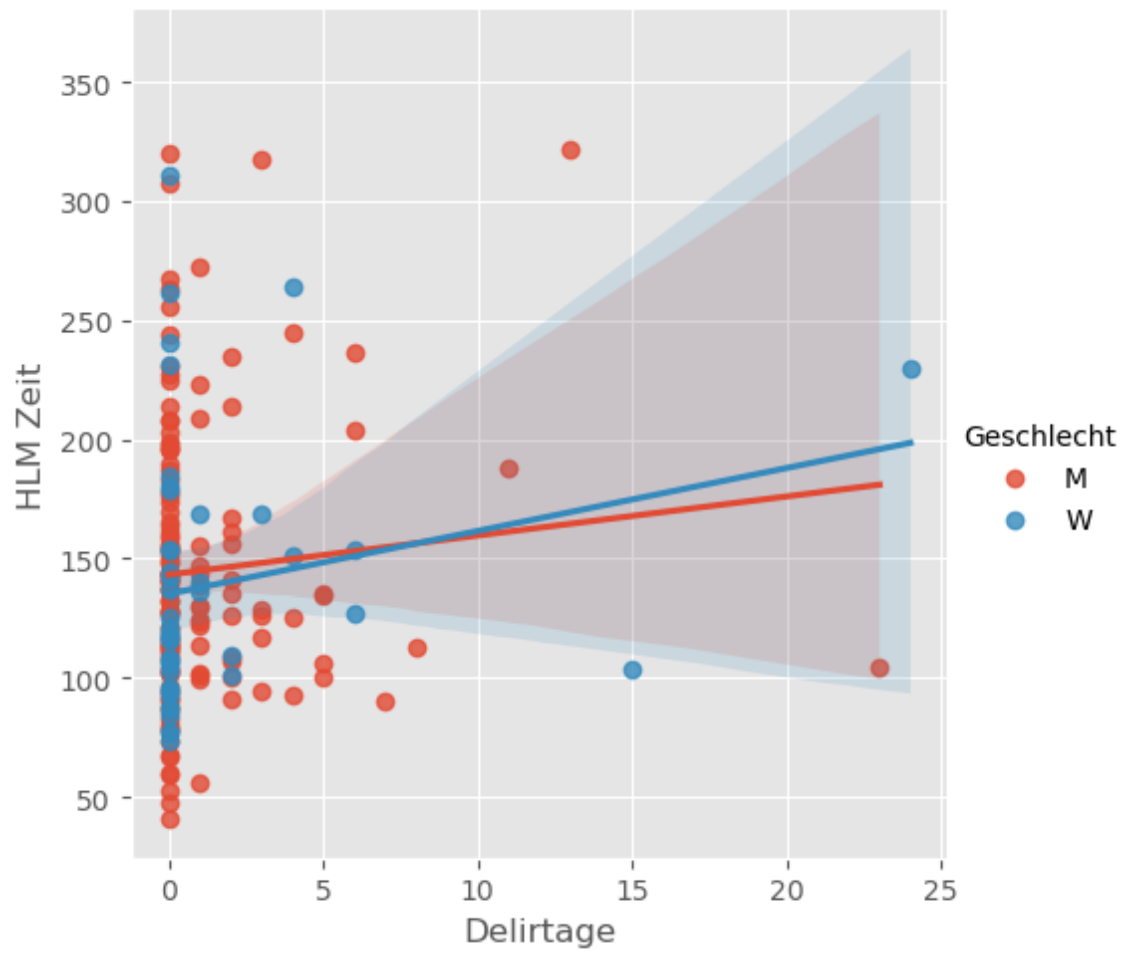
Eine Gegenüberstellung von Delirdauer und Aufenthaltstagen hat einen positiven Zusammenhang zwischen den Tagen mit Delirdiagnose und der Dauer des Aufenthaltes gezeigt. Abbildung 28 ist ein Streudiagramm, das dies veranschaulichen soll.



**Abbildung 28:** Streudiagramm Delirdauer und Aufenthaltsdauer nach Geschlecht

#### 3.3.1.4 Delirdauer und HLM-Zeit

Eine graphische Gegenüberstellung der Delirdauer und der HLM-Zeit hat keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen gezeigt. Abbildung 29 zeigt dies als Streudiagramm.



**Abbildung 29:** Streudiagramm Delirdauer und HLM-Zeit nach Geschlecht

## 4 Diskussion

### 4.1 Beantwortung der Forschungsfragen

Im Rahmen der statistischen Auswertung zeigte sich eine Delirinzidenz von 31,75% entsprechend 60 betroffener Patient\*innen. Dieser Wert fällt im Vergleich zur Literatur niedriger aus als der dort beschriebene Mittelwert [4].

Das höhere Alter zeigte in diesem Patient\*innenkollektiv keine signifikante Korrelation mit der Inzidenz von POD.

Die Aufenthaltsdauer präsentierte sich in der Delir-Gruppe signifikant höher als in der No-Delir-Gruppe. Wie schon beschrieben, führt eine, in erster Linie hyperaktive, Delirsymptomatik zur Notwendigkeit einer Therapie mit sedierenden Medikamenten, vor allem bei Fremd- oder Selbstgefährdung. Dies führt unweigerlich zu einer längeren Aufenthaltsdauer, auch wegen verminderter weiterer Versorgungsmöglichkeit. Eine Gegenüberstellung der Delir- und der Aufenthaltsdauer hat folgerichtig ebenso eine positive Korrelation ergeben. Demgegenüber könnte das hypoaktive Delir unterdiagnostiziert sein.

Die Dauer des Einsatzes einer Herz-Lungen-Maschine hatte in dieser Patient\*innenpopulation keinen Einfluss auf die Entstehung eines POD, zeigte aber eine große Varianz in den HLM-Zeiten. Auch ein Vergleich der HLM-Zeiten mit der Delirdauer ergab keinen positiven Zusammenhang. Ein Erklärungsansatz für die fehlende statistische Signifikanz könnte die große Varianz der Schwere der Eingriffe und der HLM-Zeiten sein, da verschiedene kardiochirurgische Eingriffe in der Studienpopulation zum Einsatz kamen. Eine Gegenüberstellung der HLM-Zeiten mit der Delirdauer ergab ebenso keine Korrelation.

Die statistische Auswertung der CRP-Werte hat ergeben, dass sich das mittlere CRP in den ersten sieben Tage des Aufenthaltes statistisch signifikant unterscheidet. In der Delir-Gruppe zeigten sich hier höhere Werte des CRP als in der No-Delir-Gruppe. Im Vergleich dazu hat sich gezeigt, dass der CRP-Wert am zweiten postoperativen Tag, als Ausdruck der körperlichen Reaktion auf den kardiochirurgischen Eingriff, kein guter Prädiktor für die Vorhersage der Entstehung eines POD, weder in den ersten sieben Tagen noch im weiteren Verlauf des Aufenthaltes, spielt. Es standen leider keine Daten zur Therapie einer eventuell vorliegenden Infektsituation vor - ein erhöhtes CRP als Zeichen einer

systemischen Entzündungsreaktion könnte ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs sein. Man könnte die Resultate auch so interpretieren, dass die Entzündungsreaktion durch den Eingriff nicht so ausschlaggebend für die Entwicklung eines Delirs ist. Demgegenüber könnte ein tatsächlich perioperativ entstehender Infekt, der sich in einer länger erhöhten Entzündungsreaktion zeigt, ein relevanter Risikofaktor für ein postoperatives Delir sein.

Die statistische Auswertung des Bilirubins ergab weder in den ersten sieben Tagen noch während des gesamten Aufenthaltes eine statistisch signifikante Korrelation mit der Entstehung von POD. Die Auswertung der GGT ergab jedoch statistisch signifikant höhere GGT-Werte in der Delir-Gruppe. Die klinische Signifikanz ist dabei jedoch unklar, da eine GGT-Erhöhung z.B. durch kardiale Stauung aber auch durch die Verwendung bestimmter Medikamente, wie z.B. Antibiotika, hervorgerufen sein könnte und somit selbst keinen prognostischen Wert haben könnte. Hinsichtlich eventueller bevorstehender Leberschädigung und einer Assoziation zu Alkohol-Abusus kann aufgrund fehlender Daten keine Aussage getroffen werden. Es wäre jedoch interessant, den Aspekt eines möglichen abrupten Beendens eines habituellen Übergenusses an Alkohol durch den Intensivaufenthalt hinsichtlich der Anfälligkeit der Leberwerte und dem Risiko, ein Delir zu entwickeln, zu untersuchen.

Der Magnesium-Serumspiegel zeigte weder am Aufnahmetag noch über den gesamten Aufenthalt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Obwohl für andere Elektrolytstörungen bereits ein erhöhtes Risiko für ein Delirium beschrieben ist, zeigte sich in dieser Auswertung im speziellen für Magnesium keine Relevanz.

Die statistische Auswertung des täglich verabreichten Magnesium gluconium ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Höhere verabreichte Mengen an Magnesium gluconium können einerseits aufgrund eines bestehenden Mangels aber auch eines neu aufgetretenen Verlustes von Magnesium notwendig sein. Da sich die Magnesium Spiegel zum Aufnahmezeitpunkt nicht unterschieden haben, wäre es interessant, den Aspekt eines eventuellen Verlustes durch Medikamente wie zB. Schleifendiuretika näher zu betrachten. Auch der Erfolg der Substitution wurde nur zu zwei Zeitpunkten am Tag gemessen und die ungenaue Auflösung der Daten könnte den Effekt einer unzureichend nachhaltigen und anhaltenden Substitution verschleiern – auch unter dem Aspekt, weil die Magnesium Gaben in Form von Bolus-Kurzinfusionen und nicht kontinuierlicher Verabreichung durchgeführt wurden.



## 4.2 Limitationen

Eine starke Limitation dieser Studie ist, dass zur Feststellung der Inzidenz des POD nur die ICDSC verwertet werden konnte, da es in diesem Jahr zu vielen Dokumentationslücken bei Verwendung der CAM-ICU gekommen ist. Die Erhebungen der CAM-ICU waren nicht regelmäßig und spärlich dokumentiert, was bedeutet, dass ein Vergleich nicht sinnvoll gewesen wäre. Interessant wäre gewesen, ob die CAM-ICU zu einer noch niedrigeren Inzidenz von POD geführt hätte, da die ICDSC im Vergleich doch eine Tendenz zur Überbewertung vorweist. Es ist anzustreben, eine routinemäßige Dokumentation und Erhebung beider Scores durchzuführen, um in Zukunft eine Gegenüberstellung bzw. genauere Inzidenz zu ermöglichen. Dadurch könnte im klinischen Alltag auch eine höhere Sensitivität und Spezifität der Diagnostik von Delir erzielt werden. Auch hinsichtlich hypoaktivem Delirs wäre eine Erfassung beider Scores interessant.

Limitierend sind, wie bereits erwähnt, die fehlenden Daten zu weiteren Medikamenten und Infusionslösungen der Patient\*innen, die einen Einfluss auf Serumspiegel der untersuchten Laborwerte haben kann. Sinnvoller wäre es, die gesamte Medikation in die statistische Auswertung einfließen zu lassen.

Durch die Ausschlusskriterien blieb eine vergleichsweise kleine Stichprobe zur Analyse übrig. Im Jahr 2019 wurden auch viele nicht kardiochirurgische Patient\*innen auf der HICU betreut (u.a. Lebertransplantationspatient\*innen).

Insbesondere in der Delir-Gruppe ist die Größe der Patient\*innenpopulation mit 60 Patient\*innen einigermaßen klein, wodurch nicht auszuschließen ist, dass dies möglicherweise nicht ausreichend war, um eine statistische Signifikanz zu erreichen. Eine Analyse über mehrere Jahre hinweg mit entsprechender größerer Patient\*innenkollektive könnte etwaig bestehende Unterschiede zu Tage bringen.

Um bezüglich der HLM-Zeit eine statistische Signifikanz zu erreichen, könnte ebenso eine größere Studienpopulation mit engeren Ausschlusskriterien hinsichtlich der Art des kardiochirurgischen Eingriffs oder Subgruppenanalysen nach Eingriffen bei entsprechenden großen Datenmengen hilfreich sein. Würde man die Population auf einen gewissen Eingriff oder sich ähnelnde Eingriffe minimieren, würde sich dadurch eine geringere Schwankungsbreite der HLM-Zeiten ergeben und es könnte dadurch eine genauere Aussage im Zusammenhang mit der Inzidenz und der Dauer von POD entstehen.

### **4.3 Conclusio**

Bezogen auf die Forschungsfrage dieser Arbeit konnte hinsichtlich Magnesium-Spiegel und Magnesium-Substitution kein Unterschied zwischen den Gruppen dargestellt werden. Aufgrund fehlender Daten zur Schmerzsituation der Patient\*innen konnte die Auswirkung von Magnesium auf Schmerz und Schmerztherapie nicht untersucht werden, was ein zusätzlich interessanter Aspekt zur Prävention eines weiteren Delirfaktors sein könnte.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-922. doi:10.1016/S0140-6736(13)60688-1
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [Internet]. 5th ed. 2013. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
3. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Vol. 2. World Health Organization; 1993.
4. Marcantonio ER. Postoperative delirium: a 76-year-old woman with delirium following surgery. *JAMA*. 2012;308:73–81.
5. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291:1753–62.
6. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med*. 2021;47(10):1089–103.
7. Simeone S, Pucciarelli G, Perrone M, Teresa R, Gargiulo G, Guillari A, et al. Delirium in ICU patients following cardiac surgery: An observational study. *J Clin Nurs*. 2018 May 1;27(9–10):1994–2002.
8. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: Acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:360–368.
9. Inouye SK, Schlesinger MJ, Lydon TJ. Delirium: A symptom of how hospital care is failing older persons and a window to improve quality of hospital care. *Am J Med*. 1999;106:565–573.

10. Cole MG, Primeau FJ. Prognosis of delirium in elderly hospital patients. *CMAJ*. 1993;149:41–46.
11. Inouye SK, Rushing JT, Foreman MD, et al. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *J Gen Intern Med*. 1998;13:234–242.
12. Leslie DL, Zhang Y, Bogardus ST, et al. Consequences of preventing delirium in hospitalized older adults on nursing home costs. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:405–409.
13. Leslie DL, Zhang Y, Holford TR, et al. Premature death associated with delirium at 1-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2005;165:1657–1662.
14. Lipowski ZJ. Delirium updated. *Compr Psychiatry*. 1980;21(3):190–6.
15. Martins S, Fernandes L. Delirium in Elderly People: A Review. *Front Neurol*. 2012 Jun 19;3:101.
16. Liptzin B., Levkoff S. E. (1992). An empirical study of delirium subtypes. *Br. J. Psychiatry* 161, 843–845 10.1192/bjp.161.6.843
17. Yang F. M., Marcantonio E. R., Inouye S. K., Kiely D. K., Rudolph J. L., Fearing M. A., Jones R. N. (2009). Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. *Psychosomatics* 50, 248–254 10.1176/appi.psy.50.3.248
18. Burns A., Gallagley A., Byrne J. (2004). Delirium. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 75, 362–367 10.1136/jnnp.2003.023366
19. Rolfson D. (2002). “The causes of delirium,” in *Delirium in Old Age*, eds Lindsay J., Rockwood K. , Macdonald A. (Oxford: Oxford University Express; ), 101–122
20. Inouye S. K. (2006). Delirium in older persons. *N. Engl. J. Med.* 354, 1157–1165 10.1056/NEJMra052321

21. Saxena S., Lawley D. (2009). Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgrad. Med. J.* 85, 405–413 10.1136/pgmj.2008.072025
22. Han L., McCusker J., Cole M., Abrahamowicz M., Primeau F., Elie M. (2001). Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch. Intern. Med.* 161, 1099–1105 10.1001/archinte.161.8.1099
23. Karageorgos V, Mevorach L, Silveti M, Bilotta F. Preoperative Risk Factors Associated with Increased Incidence of Postoperative Delirium: Systematic Review of Qualified Clinical Studies. *Geriatrics (Basel)*. 2023 Feb 7;8(1):24.
24. Statement on ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>
25. Ganai S., Lee K.F., Merrill A., Lee M.H., Bellantonio S., Brennan M., Lindenauer P. Adverse Outcomes of Geriatric Patients Undergoing Abdominal Surgery Who Are at High Risk for Delirium. *Arch. Surg.* 2007;142:1072–1078. doi: 10.1001/archsurg.142.11.1072.
26. Lee J.K., Park Y.S. Delirium after Spinal Surgery in Korean Population. *Spine*. 2010;35:1729–1732. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181c423fc.
27. Pan Z., Huang K., Huang W., Kim K.H., Wu H., Yu Y., Kim K.N., Yi S., Shin D.A., Vora D., et al. The Risk Factors Associated with Delirium after Lumbar Spine Surgery in Elderly Patients. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2019;9:700. doi: 10.21037/qims.2019.04.09.
28. Liu YM, Huang H, Gao J, Zhou J, Chu HC. Hemoglobin Concentration and Post-Operative Delirium in Elderly Patients Undergoing Femoral Neck Fracture Surgery. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 5;8:780196. doi: 10.3389/fmed.2021.780196. PMID: 35071265; PMCID: PMC8766508.
29. Peng J., Wu G., Chen J., Chen H. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Risk Factor for Postoperative Delirium in Elderly Patients After Total Joint Arthroplasty. *J. Arthroplasty*. 2019;34:2601–2605. doi: 10.1016/j.arth.2019.06.042.

30. Li Q.H., Yu L., Yu Z.W., Fan X.L., Yao W.X., Ji C., Deng F., Luo X.Z., Sun J.L. Relation of Postoperative Serum S100A12 Levels to Delirium and Cognitive Dysfunction Occurring after Hip Fracture Surgery in Elderly Patients. *Brain Behav.* 2019;9:e01176. doi: 10.1002/brb3.1176.
31. Jin L., Yao R., Heng L., Pang B., Sun F.G., Shen Y., Zhong J.F., Zhao P.P., Wu C.Y., Li B.P. Ultrasound-Guided Continuous Thoracic Paravertebral Block Alleviates Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Esophagectomy: A Randomized Controlled Trial. *Medicine.* 2020;99:e19896. doi: 10.1097/MD.00000000000019896.
32. Wu J., Gao S., Zhang S., Yu Y., Liu S., Zhang Z., Mei W. Perioperative Risk Factors for Recovery Room Delirium after Elective Non-Cardiovascular Surgery under General Anaesthesia. *Perioper. Med.* 2021;10:1–12. doi: 10.1186/s13741-020-00174-0.
33. Guo Y., Jia P., Zhang J., Wang X., Jiang H., Jiang W. Prevalence and Risk Factors of Postoperative Delirium in Elderly Hip Fracture Patients. *J. Int. Med. Res.* 2016;44:317–327. doi: 10.1177/0300060515624936.
34. Zhang Y., He S.T., Nie B., Li X.Y., Wang D.X. Emergence Delirium Is Associated with Increased Postoperative Delirium in Elderly: A Prospective Observational Study. *J. Anesth.* 2020;34:675–687. doi: 10.1007/s00540-020-02805-8.
35. Radtke F.M., Franck M., MacGuill M., Seeling M., Lütz A., Westhoff S., Neumann U., Wernecke K.D., Spies C.D. Duration of Fluid Fasting and Choice of Analgesic Are Modifiable Factors for Early Postoperative Delirium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2010;27:411–416. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283335cee.
36. Deiner S., Luo X., Lin H.M., Sessler D.I., Saager L., Sieber F.E., Lee H.B., Sano M. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2017;152:e171505. doi: 10.1001/jamasurg.2017.1505.

37. Lynch E.P., Lazor M.A., Gellis J.E., Orav J., Goldman L., Marcantonio E.R. The Impact of Postoperative Pain on the Development of Postoperative Delirium. *Anesth. Analg.* 1998;86:781–785. doi: 10.1097/00000539-199804000-00019.
38. Contín A.M., Perez-Jara J., Alonso-Contín A., Enguix A., Ramos F. Postoperative Delirium after Elective Orthopedic Surgery. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2005;20:595–597. doi: 10.1002/gps.1335.
39. Park E.A., Kim M.Y. Postoperative Delirium Is Associated with Negative Outcomes and Long-Term Mortality in Elderly Koreans: A Retrospective Observational Study. *Medicina.* 2019;55:618. doi: 10.3390/medicina55100618.
40. Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020 Nov 7;9(22):e017275.
41. Andrási TB, Talipov I, Dinges G, Arndt C, Rastan AJ. Risk factors for postoperative delirium after cardiac surgical procedures with cardioplegic arrest. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022 Jun 15;62(1):ezab570.
42. Xará D, Silva A, Mendonça J, Abelha F. Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the Postanesthesia Care Unit. *J Clin Anesth.* 2013 Sep;25(6):439–46.
43. Kim NY, Ryu SA, Kim YH. Factors Related to Delirium of Intensive Care Unit Patients in Korea: A Systematic Review. *Iran J Public Health.* 2021 Aug;50(8):1526-1535. doi: 10.18502/ijph.v50i8.6798. PMID: 34917523; PMCID: PMC8643521.
44. Watt D, Koziol K, Budding D, Noggleand C, Dean R. Disorders in Neuropsychiatry. 2012
45. Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what’s the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care.* 2012 Oct;18(5):518–26.

46. Persico I, Cesari M, Morandi A, Haas J, Mazzola P, Zambon A, Annoni G, Bellelli G. Frailty and Delirium in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Oct;66(10):2022-2030. doi: 10.1111/jgs.15503. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30238970.
47. Davis DHJ, Skelly DT, Murray C, Hennessy E, Bowen J, Norton S, Brayne C, Rahkonen T, Sulkava R, Sanderson DJ, Rawlins JN, Bannerman DM, MacLulich AMJ, Cunningham C. Worsening cognitive impairment and neurodegenerative pathology progressively increase risk for delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Apr;23(4):403-415. doi: 10.1016/j.jagp.2014.08.005. Epub 2014 Aug 15. PMID: 25239680; PMCID: PMC4278840.
48. Subramaniyan S, Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth Analg*. 2019 Apr;128(4):781-788. doi: 10.1213/ANE.0000000000004053. PMID: 30883423; PMCID: PMC6437083.
49. MacLulich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res*. 2008 Sep;65(3):229–38.
50. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care*. 2011;15(6):R297.
51. Ransohoff RM, El Khoury J. Microglia in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;8:a020560.
52. Colonna M, Butovsky O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:441–468.
53. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 2005;308:1314–1318.



54. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*. 2002;40:140–155.
55. Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, Ownby R, Heyes M, Eisdorfer C. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2002;202:13–23.
56. Weinhard L, di Bartolomei G, Bolasco G, et al. Microglia remodel synapses by presynaptic trogocytosis and spine head filopodia induction. *Nat Commun*. 2018;9:1228.
57. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001 Apr 23;161(8):1099-105. doi: 10.1001/archinte.161.8.1099. PMID: 11322844.
58. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet*. 1981 Sep 26;2(8248):651-3. doi: 10.1016/s0140-6736(81)90994-6. PMID: 6116042.
59. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jul;63(7):764–72.
60. Platt MM, Breitbart W, Smith M, Marotta R, Weisman H, Jacobsen PB. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(1):66–7.
61. Sommer BR, Wise LC, Kraemer HC. Is dopamine administration possibly a risk factor for delirium? *Crit Care Med*. 2002 Jul;30(7):1508-11.
62. Hawley RJ, Nemeroff CB, Bissette G, Guidotti A, Rawlings R, Linnoila M. Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994 Dec;18(6):1312–6.

63. Muzyk AJ, Fowler JA, Norwood DK, Chilipko A. Role of  $\alpha$ 2-agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2011 May;45(5):649–57.
64. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 May 1;197(9):1147–56.
65. Chan CH, Liu HC, Huang MC. Delirium associated with concomitant use of low-dose bupropion sustained release and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):677–9.
66. Trzepacz P, van der Mast R. The neuropathophysiology of delirium. *Delirium in old age*. Oxford, England: Oxford University Press; 2002.
67. Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, Saß H, Zaudig M: American Psychiatric Association, Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5®, 2. Auflage, Göttingen, Hogrefe; 2018.
68. Günther U, Wrigge H, Popp J, Andorfer U, Muders T, Putensen C. Deutsche kurzversion: Confusion assessment method for intensive care unit zur routinemäßigen kontrolle des delirs auf intensivstation. *Anesthesiol und Intensivmed*. 2009;50(SUPPL. 5):592–600.
69. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001 Dec 5;286(21):2703-10. doi: 10.1001/jama.286.21.2703. PMID: 11730446.
70. Kersten A, Reith S. Delir und Delirmanagement bei kritisch kranken Patienten. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin*. 2016;111(1):14–21.
71. Radtke F, Franck M, Oppermann S, Lütz A, Seeling M, Heymann A, et al. Die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) – Richtlinienkonforme Übersetzung

und Validierung einer intensivmedizinischen Delirium–Checkliste. AINS -  
Anästhesiologie · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerztherapie. 2009;44(02):80–6.

72. Bergeron N, Dubois M-J, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. Intensive Care Med [Internet]. 2001 May 20;27(5):859–64. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s001340100909>

73. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Nov 15;166(10):1338-44. doi: 10.1164/rccm.2107138. PMID: 12421743.

74. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. European Journal of Anaesthesiology | EJA. 2017 Apr;34(4):192.

75. Liu Y, Li XJ, Liang Y, Kang Y. Pharmacological Prevention of Postoperative Delirium: A systematic Review an Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Evid Based Complement Alternat Med. 2019 Mar 14;2019:9607129.

76. Ormseth CH, LaHue SC, Oldham MA, Josephson SA, Whitaker E, Douglas VC. Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2023 Jan 3;6(1):e2249950. doi:  
10.1001/jamanetworkopen.2022.49950. PMID: 36607634; PMCID: PMC9856673.

77. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lütz A, MacGuill M, Wernecke KD, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. J Int Med Res. 2010;38(5):1584–95.

78. NICE. Overview | Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2010 [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG103>

79. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, et al. Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jan;10(1):58–62.
80. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010 Jun;36(6):926–39.
81. Peritogiannis V, Stefanou E, Lixouriotis C, Gkogkos C, Rizos DV. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Oct;63(5):623–31.
82. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;2009(4):CD006379.
83. Aguirre E. Delirium and hospitalized older adults: a review of nonpharmacologic treatment. *J Contin Educ Nurs.* 2010 Apr;41(4):151–2.
84. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(1):26–31.
85. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Apr;58(4):643-9.