

**Diplomarbeit**

**Delirogenes Potenzial pharmakologischer Substanzen**

**Ein systematischer Review**

eingereicht von

**Michael Reisinger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. et sci. med. Eva Reininghaus, MBA**

**&**

**Dr. med. univ. Bernd Reininghaus**

Graz, am 21.09.2019

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Graz, am 21.09.2019*

*Michael Reisinger, eh*

## **Vorwort**

Die vorliegende Arbeit wurde als Diplomarbeit an der Medizinischen Universität Graz verfasst. Sie stellt einen systematischen Review über delirogene Arzneimittel inklusive eines (einleitenden) Überblickes über das Delir im Allgemeinen sowie das Arzneimittel-induzierte Delir im Speziellen dar. Der systematische Review schließt klinische Studien ab Oktober 2009 ein, da die Arbeit von Clegg & Young (1) upgedatet und die dabei eruierten Ergebnisse mit evidenzbasierten Vorarbeiten bzw. der Studienlage abgeglichen werden soll.

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle sehr herzlich bei Assoz. Prof.<sup>in</sup> Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. et sci. med. Eva Reininghaus, MBA sowie Dr. med. univ. Bernd Reininghaus für die schnelle und gewissenhafte Übernahme der Betreuung bedanken. Herrn Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek sowie Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Doris Lang-Loidolt sei im Besonderen ein Dank ausgesprochen für die rasche Hilfestellung und Koordination der Diplomarbeit.

Ein besonderer Dank gilt jenen, die mir während des Verfassens der vorliegenden Arbeit und in vielen inspirierenden Stunden mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Namentlich seien Lukas, Sophie, Dominik und Anna erwähnt.

Meinen Eltern danke ich für die bedingungslose Unterstützung während der gesamten Studienzeit hinweg, als deren Abschluss diese Arbeit gelten kann. Im Speziellen gilt ein großer Dank meiner Mutter, die bei allen Entscheidungen stets ein Fels in der Brandung war.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Das Arzneimittel-induzierte Delir stellt eine potenziell verhinderbare Form akuter Verwirrtheitszustände mit einem schlechten Outcome dar. Die wissenschaftliche Evidenz der als delirogen beschriebenen Arzneimittel ist allerdings unklar. Ziel der Arbeit ist es, die Evidenz delirogener Medikamente zu ermitteln sowie einen aktuellen Review upzudaten, damit ein Vergleich mit der Studienlage ermöglicht wird.

**Methodik:** Ein systematischer Review nach den Empfehlungen des Cochrane-Handbuchs sowie der PRISMA-Leitlinien wurde durchgeführt. Die Suche in medizinischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE und EBM-Reviews) sowie auf Google Scholar inkludiert Studien, die im Zeitraum von 2009 bis 2019 publiziert wurden. Exkludiert wurden Fallberichte sowie Studienpopulationen unter 18 Jahren. Die inkludierten Studien wurden einem Qualitäts-Assessment mittels Newcastle-Ottawa-Scale unterzogen und die Evidenzqualität der Delir-Assoziationen von Medikamentenklassen nach dem GRADE-Approach eingestuft.

**Resultate:** Von 2246 gefundenen Studien wurden 14 Beobachtungsstudien in die Datensynthese eingeschlossen. Die Studiensettings sind sehr heterogen und die Studienpopulationen weisen ein mittleres Alter zwischen 60 und 85,5 Jahren auf. Moderates Evidenzniveau konnte nur für Polypharmazie und die Delirium Drug Scale (DDS) ermittelt werden. Niedrige Evidenzqualität liegt für Antidepressiva, Antiepileptika, die Listen der Potentially Inappropriate Medication und Delirium-Inducing Medication, Neuroleptika sowie chronischen Alkohol- und Nikotin-Abusus vor. Ein sehr niedriger Evidenzgrad ist für Anticholinergika, Benzodiazepine, Opioide, H<sub>1</sub>-Antihistaminika, Glukokortikoide, Myotonolytika, Beta-Blocker und Promethazin als Resultat dieses Reviews zu konstatieren.

**Diskussion:** In Zusammenschau der Ergebnisse dieses systematischen Reviews sowie der Studienlage davor können Polypharmazie und psychoaktive Arzneimittel als unabhängige Risikofaktoren festgestellt werden: Benzodiazepine – insbesondere Lorazepam – besitzen in höheren Dosierungen delirogenes Potenzial. Opioide – im Besonderen Pethidin – können zu einem 2- bis 9-fach erhöhten Risiko führen und 90mg Morphin-Äquivalent scheint eine kritische Dosis darzustellen. Ein suffizientes Schmerzmanagement ist dennoch vonnöten, da starker Schmerz per se delirogen sein kann. Die Evidenz für Anticholinergika, H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Antihistaminika, Antidepressiva, Antiemetika, Glukokortikoide, Antiparkinson Medikamente, Antiepileptika, NSAR, Beta-Blocker, Myotonolytika und Promethazin ist gering und inkonsistent, sodass Unklarheit über das delirogene Potenzial jener Arzneimittel (-klassen) bestehen bleibt. Bis gesichere Erkenntnisse vorliegen kann die DDS in der klinischen Prävention Abhilfe schaffen.

## **Abstract**

**Introduction:** Drug-induced delirium represents a potentially preventable type of acute confusional states which are associated with negative outcomes. The evidence of drugs described as being delirium-inducing is unclear. The aim of this study is to update one systematic review on delirogenic medication and to provide a synopsis of current evidence.

**Methodology:** A systematic review was conducted according to the recommendations of the Cochrane-handbook and PRISMA-guidelines. Literature research in medical data-bases (MEDLINE via Pubmed; EMBASE and EBM-Reviews via OvidSP, respectively) as well as Google Scholar included studies published between October 2009 until March 2019. Eligibility criteria required adult patients. Case-reports were excluded. Included studies were assessed for risk of bias using Newcastle-Ottawa-Scale and the overall body of evidence for delirium associated drug classes was rated according to the GRADE approach.

**Results:** A total of 2246 studies were identified. 14 observational studies met inclusion criteria. No interventional study retrieved was eligible. Study settings are highly heterogenous and participants within different study populations range in age from 60 to 85,5 years. There is moderate quality evidence for an association between delirium and polypharmacy as well as the Delirium Drug Scale (DDS). Low quality evidence was found for antidepressants, anticonvulsants. Potentially Inappropriate Medication and Delirium-Inducing Medication drug lists, neuroleptics, alcohol and nicotine abuse. There is very low quality evidence for anticholinergics, benzodiazepines, opioids, H<sub>1</sub>-blockers, glucocorticoids, central-muscle-relaxants, beta-blockers and Promethazine.

**Discussion:** The synopsis of results from this systematic review and former evidence-based studies outlines polypharmacy and psychoactive drugs as independent risk factors for delirium. Benzodiazepines have delirogenic potential in high doses, especially Lorazepam in intensive care settings. Opioids can lead to a 2- to 9-fold increased risk of delirium and 90mg morphine-equivalent seems to be a critical threshold. Pethidine is associated with a higher delirium-rate in comparison with other opioid agents. In contrast, severe pain is an independent delirium risk factor, thus sufficient pain-management is required. Evidence remains inconsistent and unclear for anticholinergics, H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-blockers, antidepressants, antiemetics, glucocorticoids, antiparkinsonians, anticonvulsants, NSAIDs, beta-blockers, central-muscle-relaxants and Promethazine. Implementation of the DDS can help to prevent drug-induced delirium in clinical practice until further findings are acquired.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>ii</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>iii</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>v</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Delirium - Begriffsbestimmung und Historisches .....	1
1.2 Definition und Abgrenzung .....	4
1.3 Ätiologie (Risikofaktoren) .....	4
1.3.1 Prädisponierende Faktoren .....	6
1.3.2 Präzipitierende Faktoren .....	8
1.4 Pathophysiologie .....	8
1.4.1 Systems Integration Failure Hypothesis (SIFH) .....	10
1.4.2 Transiente Störung der thalamischen Filterfunktion .....	17
1.5 Epidemiologie .....	19
1.6 Outcome .....	21
1.7 Diagnostik .....	22
1.7.1 Diagnostische Kriterien .....	23
1.7.2 Psychomotorische Subtypen .....	25
1.7.3 Assessment-Instrumente .....	27
1.7.4 Differentialdiagnosen .....	29
1.8 Prävention und Therapie .....	30
1.8.1 Nicht-pharmakologische multimodale Prävention .....	31
1.8.2 Therapie .....	32
1.9 Delirogene Arzneimittel .....	34
1.9.1 Anticholinergika .....	35
1.9.2 Antiemetika .....	38
1.9.3 Antihistaminika .....	39
1.9.4 Antimikrobielle Arzneimittel (Antiinfektiva) .....	41
1.9.5 Glukokortikoide .....	44
1.9.6 Arzneimittel zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen .....	45
1.9.7 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) .....	47
1.9.8 Psychoaktive Arzneimittelklassen .....	48
1.9.9 Narkotika .....	58
1.9.10 Xanthinderivate .....	59
1.9.11 Phytopharmaka .....	59
1.9.12 Polypharmazie .....	59
1.9.13 Entzugssyndrome .....	61
1.9.14 Delirogene Arzneimittellisten .....	63
1.10 Systematischer Review .....	71
1.10.1 Hintergrund (Rationale) .....	71
1.10.2 Ziel (Objective) .....	71
<b>2 Methodik</b> .....	<b>71</b>
2.1 Auswahlkriterien .....	72
2.2 Quellen (Datenbanken) .....	73

2.3	Suchstrategie.....	74
2.4	Studienselektion.....	74
2.5	Datenerfassung .....	75
2.6	Methodologische Studienqualität (Risk of Bias der einzelnen Studien) .....	75
2.7	Synthese der Resultate .....	76
2.8	Evidenzqualität (Risk of Bias der zusammengefassten Studien) .....	76
<b>3</b>	<b>Resultate .....</b>	<b>77</b>
3.1	Studienselektion.....	77
3.2	Studiencharakteristika .....	78
3.2.1	Studiendesign .....	78
3.2.2	Studienpopulation.....	79
3.3	Methodologische Studienqualität (Risk of Bias der einzelnen Studien) .....	83
3.4	Ergebnisse der einzelnen Studien in Medikamentenklassen.....	86
3.4.1	Anticholinergika .....	92
3.4.2	Antidepressiva .....	92
3.4.3	Antiepileptika .....	93
3.4.4	Arzneimittellisten .....	93
3.4.5	H <sub>1</sub> -Antihistaminika (Diphenhydramin) .....	95
3.4.6	Benzodiazepine.....	95
3.4.7	Beta-Blocker.....	97
3.4.8	Ethanol .....	97
3.4.9	Glukokortikoide.....	98
3.4.10	Myotonolytika (Zentrale Muskelrelaxantien) .....	98
3.4.11	Narkotika (Propofol).....	99
3.4.12	Neuroleptika .....	99
3.4.13	Nikotin .....	99
3.4.14	Opioide.....	99
3.4.15	Polypharmazie .....	100
3.4.16	Promethazin.....	102
3.5	Evidenzqualität (Risk of Bias der gesamten Studien und Gradierung) .....	102
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>104</b>
4.1	Zusammenfassung der Evidenz .....	104
4.2	Limitationen .....	107
4.3	Conclusio.....	108
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>111</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>127</b>
6.1	Detaildarstellung der Suchstrategie .....	127
6.2	Detaildarstellung der Datenbankrecherche .....	128
6.3	Angewandte Leitlinien für den GRADE-Approach .....	129

## Glossar und Abkürzungen

↑	Erhöhung / Verstärkung / Hyperaktivität
↓	Verminderung / Inhibierung / Hypoaktivität
<b>5-HT</b>	5-Hydroxytryptamin
<b>ACB</b>	Anticholinergic Cognitive Burden Scale
<b>ACh</b>	Acetylcholin
<b>ADH</b>	Antidiuretisches Hormon (Adiuretin, Vasopressin)
<b>ADS</b>	Anticholinergic Drug Scale
<b>AOR</b>	Adjusted Odds Ratio
<b>ARS</b>	Anticholinergic Risk Scale
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>BBB</b>	Blood Brain Barrier
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Kalzium
<b>CAM</b>	Confusion Assessment Method
<b>CDH</b>	Circadian Dysregulation Hypothesis
<b>CEBM</b>	Oxford Centre for Evidence-based Medicine
<b>cl</b>	Zentiliter
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DA</b>	Dopamin
<b>DDD</b>	Defined Daily Dose
<b>DDS</b>	Delirium Drug Scale
<b>DIM</b>	Delirium-Inducing Medication
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic Acid
<b>DSD</b>	Delirium Superimposed on Dementia
<b>DSM</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<b>-III/IV/5</b>	3rd, 4th, 5th Revision
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm
<b>EMA</b>	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
<b>GABA</b>	Gamma-Aminobutyric Acid
<b>GDG</b>	Guideline Development Group (bezogen auf die NICE-Leitlinie)
<b>GLU</b>	Glutamat
<b>h</b>	Stunden
<b>HELP</b>	Hospital Elder Life Program
<b>His</b>	Histamin
<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>HPA (Axis)</b>	Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (Axis)
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision
<b>ICD-10 GM</b>	ICD siehe oben; GM, German Modification
<b>IRR</b>	Incidence Rate Ratio (Inzidenzratenverhältnis)
<b>i.v.</b>	intravenös
<b>K<sup>+</sup></b>	Kalium
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>MAOI</b>	Monoamine Oxidase Inhibitor

<b>MEL</b>	Melatonin
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>mg [/d]</b>	Milligramm [per die; pro Tag]
<b>µg</b>	Mikrogramm
<b>ml</b>	Milliliter
<b>MMST</b>	Mini-Mental-Status-Test
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>Na<sup>+</sup></b>	Natrium
<b>NAH</b>	Neuronal Aging Hypothesis
<b>NDH</b>	Network Dysconnectivity Hypothesis
<b>NEDH</b>	Neuro-Endocrine Dysregulation Hypothesis
<b>NIH</b>	Neuro-Inflammation Hypothesis
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence (englische Delir-Leitlinie des NICE)
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat (Ionotroper Glutamat-Rezeptor)
<b>NSAIDs</b>	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>NTH</b>	Neurotransmitter Hypothesis
<b>PCA</b>	Patient Controlled Analgesia
<b>PIM</b>	Potentially Inappropriate Medication
<b>p.o.</b>	per os
<b>OR</b>	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
<b>OSH</b>	Oxidative Stress Hypothesis
<b>PAMPs</b>	Pathogen-Associated Molecular Patterns
<b>RASS</b>	Richmond Agitation-Sedation-Scale
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
<b>ROS</b>	Reactive Oxygen Species
<b>RNS</b>	Reactive Nitrogen Species
<b>RR</b>	Risk Ratio (Relatives Risiko)
<b>SAA</b>	Serum Anticholinergic Activity
<b>SiADH</b>	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
<b>SSRI</b>	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
<b>TZA</b>	Trizyklische Antidepressiva
<b>VTA</b>	Ventral Tegmental Area (lat. Area tegmentalis ventralis)
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> System Integration Failure Hypothesis.....	10
<b>Abbildung 2:</b> Hypothese einer transienten thalamischen Dysfunktion und die Rolle von Arzneimittel.....	17
<b>Abbildung 3:</b> Dosis-Wirkungs-Beziehung von kognitiven Nebeneffekten bei Polypharmazie .....	61
<b>Abbildung 4:</b> Formel zur Berechnung des gewichteten DDS-Scores.....	69
<b>Abbildung 5:</b> PRISMA-Flowchart der Datenbankrecherche .....	77
<b>Abbildung 6:</b> Forest-Plots der Effektmaße nach Medikamentenklassen .....	90
<b>Abbildung 7:</b> Suchstrategie auf Embase via Ovid .....	128

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Prädisponierende und präzipitierende Faktoren .....	5
<b>Tabelle 2:</b> Epidemiologische Daten und negative Outcomes in verschiedenen Settings .....	20
<b>Tabelle 3:</b> Sensitivität und Spezifität ausgewählter Delir-Assessment-Instrumente .....	27
<b>Tabelle 4:</b> Klinische Unterscheidung Delir/Demenz .....	29
<b>Tabelle 5:</b> Grazer Therapieschema nach Rothenhäusler (22).....	33
<b>Tabelle 6:</b> Hochpotente Anticholinergika.....	66
<b>Tabelle 7:</b> Niederpotente Anticholinergika .....	67
<b>Tabelle 8:</b> Auszug aus dem DEL-FINE-Score nach Böhmendorfer et al. (82).....	69
<b>Tabelle 9:</b> Delirium Drug Scale. ....	70
<b>Tabelle 10:</b> Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherche .....	73
<b>Tabelle 11:</b> Charakteristika der inkludierten Studien.....	81
<b>Tabelle 12:</b> Beurteilung der Kohortenstudien mittels Newcastle-Ottawa-Scale (NOS) .....	84
<b>Tabelle 13:</b> Beurteilung der Fall-Kontroll-Studien mittels Newcastle-Ottawa-Scale (NOS) .....	85
<b>Tabelle 14:</b> Delir-Assoziationen mit Effektmaße aufgelistet nach Substanzklassen .....	86
<b>Tabelle 15:</b> Effektmaße nach Dosierung und Dauer der Exposition.....	91
<b>Tabelle 16:</b> Evidenz-Assessment nach dem GRADE-Approach.....	103
<b>Tabelle 17:</b> Detaildarstellung der Suche in MEDLINE via Pubmed .....	127
<b>Tabelle 18:</b> Detaildarstellung der Suche in EMBASE via Ovid.....	127
<b>Tabelle 19:</b> Detaildarstellung der Suche in EBM Reviews via Ovid.....	127
<b>Tabelle 20:</b> Detaildarstellung der Suche via Google Scholar .....	128
<b>Tabelle 21:</b> Numerische Auflistung der in Datenbanken gefundenen Artikel .....	128

# 1 Einleitung

„FAUST  
Mich dünkt, die Alte spricht im Fieber.  
MEPHISTOPHELES  
Das ist noch lange nicht vorüber.“ (2)

(Goethe, Faust I, V. 2553/2554)

Beim deliranten Syndrom handelt es sich um einen vital bedrohlichen Zustand und einen medizinischen Notfall. Es stellt eine akute hirnorganische Störung mit Bewusstseins- und Orientierungsstörungen sowie kognitiven Beeinträchtigungen (wie mnestischen Störungen und Verwirrtheit) dar. (3) Delirante Zustände sind nicht nur mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert, sondern können auch teils dramatische persönliche Erfahrungen für PatientInnen und Angehörige darstellen (4,5).

Zur Illustration des klinischen Zustandsbildes zitiert das Oxford Handbook of Clinical Medicine eine Episode aus Joseph Conrads „Heart of Darkness“ (6):

*The wastes of his weary brain were haunted by shadowy images now - images of wealth and fame ... Sometimes he was contemptibly childish. He desired to have kings meet him at railway-stations on his return from some ghastly Nowhere ... “Close the shutter”, said Kurtz suddenly “I can’t bear to look at this.” I did so. There was a silence. “Oh, but I will wring your heart yet!” he cried at the invisible wilderness. (6,7)*

Dieser kurze subjektive (und literarische) Eindruck eines akuten Verwirrheitszustandes aus der Fremdperspektive impliziert im klinischen Setting Handlungsbedarf. In Bezug auf die Folgen, Komplikationen und den zeitlichen Aspekt deliranter Syndrome ist zu fragen: Was nun tun, um nicht Mephistopheles im Faust-Zitat Recht geben zu müssen?

Die komplexe Ätiologie und Pathophysiologie ist noch nicht hinreichend erforscht, allerdings lassen sich manche vermeidbaren Faktoren beeinflussen (4,8–10). Inouye et al. beschreiben ein 4,5-faches relatives (Delir-)Risiko für psychoaktive bzw. sedierende Medikamente und eine nichtpharmakologische multimodale Primärprävention (worunter auch eine Revision der Dauermedikation fällt) als effizienteste Maßnahme zur Delir-Bekämpfung (4).

In Erinnerung an eine Patientin möchte ich mich in dieser Diplomarbeit der Grundlage der Prävention von Arzneimittel-induzierten Delirien widmen, die auf der wissenschaftlichen Evidenz potentiell delirogener pharmakologischer Substanzen fußt.

### Erläuterungen zur Arbeit:

Zunächst wird ein geschichtlicher Überblick gegeben, um den Delir-Begriff von seiner alltagssprachlichen Verwendung (als generelle Verwirrtheit) abzutrennen und zu definieren. In der Einleitung wird weiters auf die Ätiopathogenese und die Grundlagen der Entstehung medikamenten-assoziiertes Delirien eingegangen. Die klinische Symptomatologie (mitsamt diagnostischer Kriterien, Assessment-Instrumenten, klinischer Subtypen und Differentialdiagnosen) sowie die Epidemiologie, das Outcome, die Prävention und Therapie werden soweit besprochen als sie dem Verständnis der spezifischen Fragestellung des systematischen Reviews dienen. Des Weiteren wird in der Einleitung die Studienlage zum delirogenen Potenzial von Arzneimittel genauer analysiert, damit die Evidenz der in der systematischen Suche ermittelten Resultate abgeglichen werden kann. Das Alkoholentzugsdelir wird dabei nur oberflächlich erwähnt, das Hauptaugenmerk liegt auf erwachsenen nicht-intensivmedizinisch betreuten Delir-PatientInnen.

## **1.1 Delirium - Begriffsbestimmung und Historisches**

Das Delirium ist eine der ältesten beschriebenen geistigen Störungen, dessen Terminus noch heute in Gebrauch ist (11). Etymologisch leitet sich der deutsche Begriff Delir vom Lateinischen *delirare* bzw. *de lira ire* – von der Spur oder (Acker-)Fuge (*lira*) gehen, im übertragenen Sinne „von der Spur sein“ – ab (12). Eine alternative Ansicht legt den altgriechischen Begriff *ληρος* (*Leros*) nahe, der Unsinn oder „dummes Gerede“ bedeutet, allerdings (von Adamis et al.) als unwahrscheinlich angesehen wird (13,14).

Seine konzeptuellen Wurzeln liegen in der Antike: Der römische Enzyklopädist Aulus Cornelius Celsus (ca. 25 v. Chr. – ca. 50 n. Chr.) verwendete den Begriff des Deliriums als Erster in Bezugnahme auf Hippokrates von Kos‘ (um 500 v. Chr.) Konzepte der *Phrenitis* bzw. *Paraphrenitis* und des *Lethargus* (11).

Hippokrates beschrieb die *Phrenitis* als akute Geistes- und Verhaltensänderung mit Schlafstörungen und kognitivem Defizit, ausgelöst durch Fieber, Vergiftungen oder Hirntraumata. *Lethargus* stand für „Ermüdung und Abstumpfen der Sinne“. Beides könne ineinander übergehen. (13) Die *Phrenitis* bzw. das Delirium, wie von Celsus beschrieben, war der Prototyp einer akuten Verwirrung mit psychomotorischer Erregung (verursacht durch Substanzentzug oder schwerer somatischer Erkrankung mit Fieber) und stellte eine der vier Kategorien antiker psychiatrischer Taxonomie neben *Mania*, *Melancholia* und *Paranoia* dar (11,15). Es wurde als eine ernste klinische Situation mit schlechter Prognose angesehen (13).

Sowohl Hippokrates als auch Celsus verwendeten viele (bis zu 16) unterschiedliche Begriffe (wie beispielsweise *Leros*, *Paraleros* oder *Paraphrosyne*) für dasselbe Phänomen, die allerdings im Laufe der Geschichte ihre Bedeutung verloren haben bzw. andere psychische Störungen beschreiben. Im Mittelalter finden sich adäquate Beschreibungen deliranter Zustände vor allem im orientalischen Raum, zum Beispiel das *Souda a Tabee* (febriles Delirium) des arabischen Arztes Najab ibn Unhammad oder *Sirsen* des persischen Arztes Rhazes (13). Bis ins beginnende 19. Jahrhundert blieb das (antike) Konzept des Deliriums jedoch eine stabile psychiatrische Kategorie (obwohl es durchaus unterschiedlich interpretiert wurde). (11,13)

Zwei neue Ansätze prägten das 19. Jahrhundert:

1. Ein Paradigmenwechsel in Richtung der Phänomenologie und psychopathologischen Beschreibung legte den Fokus auf die klinische Symptomatik (anstatt der klassischen Fokussierung auf Prognose und Ätiologie). Unter anderem war es entscheidend, auf den cartesianischen Dualismus (von Körper und Geist) des 17. Jahrhunderts im Sinne der Vereinbarkeit einer körperlichen Erkrankung mit geistig-psychischen Symptomen eine Antwort zu finden. Greiner (1817) sah die „Verdunkelung des Bewusstseins“ als Kernsymptom des Deliriums (13,16). Fieber würde Störungen des „Bewusstseinsorgans“ des Gehirns auslösen und den Verlauf, die Schwere und das klinische Bild bedingen. Fluktuationen sowie luzide Episoden seien ebenso fieberabhängig. Er sah einen engen Zusammenhang zwischen Träumen und dem Delirium, das er als Traum im Aufwachstadium begriff. Bewusstseinsstrübung wurde das zentrale klinische Kriterium zur Unterscheidung des Deliriums von anderen Formen des „Wahnsinns“. (15)

2. Der medizinische Begriff „Verwirrtheit“ (*confusion*) fand vor allem in der französischen Psychiatrie Einzug, in der *délire* sowohl für Wahn als auch Delirium stand. Chaslin (1892) prägte den Begriff *confusion mentale*, der synonym mit dem deutschen und englischen Delirium und als Abgrenzung zum Wahn zu verstehen ist (15). In den romanischen Sprachen steht die lateinische Wurzel *delirium* noch heute für Wahn (12). Abgeleitet davon ist (im Englischen) auch der Terminus *Acute Confusional State* gebräuchlich (17). Weiters wurde das Alkoholentzugsdelir als eigene Entität verstanden und von Sutton (1813) als *Delirium tremens* (lateinisch *tremere* bedeutet zittern) beschrieben. (13,15)

Im 20. Jahrhundert prägten in der deutschen Psychiatrie vor allem zwei Personen das Konzept des Deliriums: Karl Bonhoeffer (1868–1948) beschrieb psychische Erkrankungen anhand ihrer (angenommenen) Ätiologie: Er unterschied *endogene* von *exogenen Reaktionstypen*. Das Delir reihte er (neben anderen) unter letztere ein. Dahinter steht die Idee

einer gleichen Endstrecke bzw. gleicher Symptombilder von unspezifischen, von außen auf das Gehirn einwirkenden Erkrankungen wie Infektionen oder Vergiftungen. Hans-Heinrich Wieck (1918–1980) prägte den Begriff des „Durchgangssyndroms“, den er unter die Funktionspsychosen (rückbildungsfähige psychische Krankheitsbilder) einordnete und somit den zeitlichen Aspekt des Deliriums aufzeigte. (18)

In der modernen Forschung stellt die Arbeit von Engel and Romano (1959) einen Wendepunkt dar. Sie beschrieben eine Störung der Bewusstseinslage und zeigten mittels EEG-Untersuchungen eine reduzierte zerebrale Stoffwechselrate beim Delirium, die sich als erhöhte Slow-Wave-Aktivität darstellen lässt. (19) Blass et al. (1981) führten dies fort und stellten einen Zusammenhang zwischen einem beeinträchtigten oxidativen Stoffwechsel im Gehirn und einer reduzierten Synthese bestimmter Neurotransmitter (vor allem des Acetylcholins) dar. Ein relativer Acetylcholin-Mangel konnte als „gemeinsamer Nenner“ metabolisch-toxischer Enzephalopathien gezeigt werden. Lipowski (1934 – 1997), der als „Vater der modernen Delir Forschung“ (13) angesehen werden kann, beschreibt experimentelle Studien mit freiwilligen Probanden, in denen mit anticholinergen Medikamenten Delirien ausgelöst wurden (13). Die pathogenetische Rolle der relativen Acetylcholin-Defizienz schuf eine Grundlage zur Erklärung des Zusammenhanges von Demenz und Delirium. Auf Lipowski geht die Wiedereinführung des alten Begriffes Delirium im DSM-III zurück, das zuvor als *Acute Organic Brain Syndrome* angeführt wurde. (16)

Konzeptuell und geschichtlich liegen vier Kernelemente dem deliranten Syndrom zugrunde, die sich auch in den Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV finden (11,20):

- *Bewusstseinsstörung* (beeinträchtigter qualitativer Bewusstseinszustand und Schlaf-Wach-Rhythmus)
- *Kognitive- oder Denk-Störung* [„Verwirrtheit“, definiert als: „Unfähigkeit mit seiner eigenen gewöhnlichen Klarheit und Kohärenz zu denken“ (20)]
- *Typischer Verlauf* (akuter Beginn, fluktuierender und transienter Verlauf, variabler Ausgang)
- *Externe Ursache* (präzipitierende Faktoren wie Infektionen oder Medikamente)

Sowohl Lindsay als auch Deksnite et al. merken kritisch an, dass diese diagnostischen Kriterien auf einer langen Tradition klinischer Beobachtung (vor allem) junger Populationen beruhen und das Hauptaugenmerk auf positive Symptome und klar identifizierbare externe Ursachen legen. Dies trifft mitunter nicht auf die wachsende Gruppe der alten und dementen

PatientInnen zu. (11,20) Delirien – vor allem hypoaktive Formen – werden bei jener Population häufig nicht diagnostiziert und sind dementsprechend unterrepräsentiert (4).

## 1.2 Definition und Abgrenzung

Das Delir wird traditionell in der psychiatrischen Nosologie unter die organischen Psychosyndrome, das heißt psychopathologische Symptomkomplexe, die auf körperliche Ursachen zurückgeführt werden können, eingereiht (21). Es stellt einen akut auftretenden Verwirrheitszustand mit einhergehenden Störungen des Bewusstseins und der Psychomotorik sowie fluktuierender Symptomatik im Tagesverlauf dar (22).

Der Pschyrembel definiert das Delirium als: „Akute organisch bedingte Psychose mit qualitativer Bewusstseinsstörung in Form von Bewusstseinsstrübung, Aufmerksamkeits-, Orientierungs- und Wahrnehmungsstörungen sowie affektiven und vegetativen Symptomen.“ (23) Das ICD-10 unterscheidet dabei zwischen dem Delir, das nicht durch Alkohol oder sonstige psychotrope Substanzen hervorgerufen (F.05 Diagnosen) wird – worunter auch Arzneimittel bedingte Delirien fallen – und delirante Zustandsbilder infolge des Gebrauchs psychotroper Substanzen (akute Intoxikationen bzw. Substanz-Entzug) (22,24). Auf jene zweite Entität (Delirium tremens) wird in dieser Arbeit nur am Rande eingegangen (siehe Kapitel 1.9.13).

Die Abgrenzung von kurzandauernden, unspezifischen Verwirrheitszuständen, postiktalen Dämmerzuständen sowie Psychosen und der Demenz ist zwar von großer Bedeutung, allerdings klinisch nicht immer einfach, da sich Symptome und Erscheinungsformen überlappen können (18,22). Insbesondere wird von einem Kontinuum mit der Demenz ausgegangen, die als chronischer Verwirrheitszustand umschrieben werden und einen starken prädisponierenden Faktor darstellen kann, sodass man auch von *Delirium Superimposed on Dementia* (DSD) spricht (25–27). Zur Unterscheidung siehe Kapitel 1.7.4.

## 1.3 Ätiologie (Risikofaktoren)

Ein einzelner Faktor kann Delir-auslösend sein, jedoch liegt dem Delir in der Regel eine multifaktorielle Genese zugrunde, sodass eine einzige exklusive Ursache nur selten zu eruieren ist (4,18,27). Inouye et al. entwickelten ein prädiktives multifaktorielles Modell, das prädisponierende und präzipitierenden Risikofaktoren voneinander unterscheidet (28): Delirante Zustände resultieren demnach aus einer komplexen Wechselbeziehung zwischen einem/r vulnerablen Patienten/in mit verschiedenen prädisponierenden Faktoren (Vulnerabilität) und der Exposition zu präzipitierenden Faktoren (Auslöser). So kann bei

hoher Vulnerabilität (z.B. hohes Alter, vorbestehende Demenz, Multimorbidität) ein relativ geringfügiger präzipitierender Faktor – etwa die einmalige Gabe von Benzodiazepinen – zum Delir führen. Andererseits benötigt es eine hohe und/oder multiple Exposition zu auslösenden Faktoren (z.B. Allgemeinanästhesie, großer chirurgischer Eingriff, multiple psychoaktive Arzneimittel, Intensivpflichtigkeit) bei nur geringer Vulnerabilität (junge, gesunde Person). Diese prädiktive Risikostratifizierung wurde in klinischen Studien validiert und zeigt signifikante Unterschiede in den Delir-Raten (4,27–29).

Einen Überblick über prädisponierende und präzipitierende Faktoren liefert Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Prädisponierende und präzipitierende Faktoren  
Aufgelistet mit Effektmaßen in verschiedenen Settings nach Inouye et al. (4) sowie Kornhuber & Weih (18)

Risikofaktoren	Allgemein*	Chirurgisches Setting		ICU
		Allgemein #	Herzchirurgie	
<b>Prädisponierende Faktoren</b>				
Alter über 70 Jahren	RR: 4,0	RR: 3,3 - 6,6		RR: 1,1
Alter über 80 Jahren	OR: 5,0			
Demenz	RR: 2,3 - 4,7	RR: 2,8		
Kognitive Beeinträchtigung	RR: 2,1 - 2,8	RR: 3,5 - 4,2	RR: 1,3	
Komorbidität / Krankheitsschweregrad	RR: 1,3 - 5,6	RR: 4,3		RR: 1,1
Multimorbidität / Funktionelle Beeinträchtigung	OR: 2,5			
Delir in der Vorgeschichte		RR: 3,0		
Alkoholabusus	RR: 5,7	RR: 1,4 - 3,3		
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	OR: 8,0 - 10,0			
Schlaganfallanamnese				RR: 1,6
Sehstörung	RR: 2,1 - 3,5	RR: 1,1 - 3,0		
Hörstörung		RR: 1,3		
Seh- und Hörstörung gemeinsam	OR: 3,0 - 3,3			
Schlafstörung				
Dehydratation und Malnutrition				
Männliches Geschlecht	OR: 1,9			
Depression	OR: 1,9 / RR: 3,2	RR: 1,2		
<b>Präzipitierende Faktoren</b>				
<u>Delirogene Arzneimittel</u>				
Polypharmazie §	RR: 2,9			
Psychoaktive Medikamente	RR: 4,5			
Sedativa / Hypnotika				RR: 4,5
Entzug (Alkohol, Benzodiazepine, Nikotin etc.)				
<u>Iatrogene Faktoren</u>				
Blasenkatheter	RR: 2,4			
Fixierungsmaßnahmen	RR: 3,2 - 4,4			
Jegliche iatrogene Intervention	RR: 1,9			

<u>Physiologische Faktoren</u>			
Erhöhter Serum-Harnstoff (↑)	RR: 5,1		RR: 1,1
Erhöhte BUN-Kreatinin-Ratio (↑)	RR: 2,0	RR: 2,9	
Alteriertes Serum-Albumin			RR: 1,4
Veränderte Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium oder Glukose		RR: 3,4	
Metabolische Azidose			RR: 1,4
<u>Chirurgische Faktoren</u>			
Aortenaneurysma-Operation		RR: 8,3	
Thoraxchirurgischer Eingriff (nicht kardiochirurgisch)		RR: 3,5	
Neurochirurgischer Eingriff			RR: 4,5
<u>Intensivmedizinische Faktoren</u>			
Traumatologische Aufnahme			RR: 3,4
Notfall Aufnahme			RR: 1,5
Koma			RR: 1,8 - 21,3
<u>Erkrankungen</u>			
Infektion			RR: 3,1
<u>Abkürzungen:</u> BUN, Blood Urea Nitrogen (Harnstoff); ICU, Intensive Care Unit; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko			
<u>Erläuterungen:</u> ↑ BUN-Kreatinin-Ratio: Indikator für die Lokalisierung einer akuter Niereninsuffizienz (z.B.: prärenale Azotämie vs. tubuläre Nekrose) * Allgemeinmedizin bzw. keine genaue Angabe auf welches Setting sich das Effektmaß bezieht # Alle chirurgischen Settings außer Herzchirurgie § > drei Medikamente gleichzeitig			

### 1.3.1 Prädisponierende Faktoren

Die Vulnerabilität eines/r Patienten/in wird durch die in Tabelle 1 aufgelisteten prädisponierenden Risikofaktoren bedingt. Sie stellen größtenteils nicht beeinflussbare Grundcharakteristika dar, die das Risiko in jenem prädiktiven Modell erhöhen und im klinischen Setting auf bestimmte PatientInnen aufmerksam machen sollen. (4,18,28)

Es wird auf drei zentrale prädisponierende Faktoren näher eingegangen, die in allen klinischen Settings von Relevanz und sowohl für die Fragestellung des systematischen Reviews als auch die qualitative Bewertung inkludierter Studien essentiell sind. Dies soll den Blick auf ältere, kognitiv beeinträchtigte (bis demente) bzw. multimorbide (und schwer kranke) PatientInnen richten.

#### 1.3.1.1 Alter

Erhöhtes Alter stellt einen Hauptrisikofaktor in der Delirentwicklung dar, so beziehen sich Studien und Reviews zu Arzneimittel-induzierten Delirien häufig auf die Gruppe der sogenannten älteren Personen (*elderly*), die typischerweise mit einem Alter von über 65 Jahren definiert wird (4,8,27). Das chronologische Alter – alleine betrachtet – ist jedoch

nicht der ausschlaggebender Faktor, viel mehr wird in der Geriatrie das Hauptaugenmerk auf die *Frailty* oder erhöhte Vulnerabilität (physische Zeichen sind körperliche Schwäche, verminderte körperliche Aktivität, verlangsamte Gangart etc.) gelegt (30).

Das Delir-Risiko erhöht sich mit zunehmendem Alter, so ist eine Prävalenz von 0,4% bei über 18-Jährigen, 1,1% bei über 55-Jährigen und 13,6% bei über 85-Jährigen festzustellen (31). Das Risiko, delirant zu werden steigt ab dem 50. Lebensjahr mit jedem weiteren Jahr um ca. 10% an (32). Pathophysiologisch führt der Alterungsprozess über Abnahme der cholinergen Neurotransmission, einen verringerten zerebralen oxidativen Metabolismus, altersbedingte Veränderungen von stressregulierenden Neurotransmittern, chronische Neurodegeneration mit erhöhter Produktion von Entzündungsmediatoren (Zytokine, Akute-Phase-Proteine etc.) mit konsekutiv erhöhtem Risiko kognitiver Beeinträchtigung und Demenz zu einer höheren Vulnerabilität für präzipitierende Faktoren und Delir (32). Insbesondere sind altersbedingte Veränderungen der Pharmakodynamik und -kinetik in Bezug auf das Arzneimittel-induzierte Delir ausschlaggebend. Verminderte renale und hepatische Metabolisierung und Elimination, Abnahme von Wasser, fettfreier Körpermasse und Albumin sowie die Zunahme des Körperfettes können zu veränderten Medikamentenspiegel bzw. Anhäufung toxischer Metabolite führen (33):

So zeigen (potentiell delirogene) Arzneimittel, die einem oxidativen Metabolismus unterliegen (beispielsweise Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva [TZA] oder Neuroleptika) bzw. Medikamente, die primär renal ausgeschieden werden (z.B.: *Lithium*, *Digoxin*, *Morphin*, *Pethidin*, H<sub>2</sub>-Antihistaminika), eine verminderte Clearance bei älteren Menschen. Eine veränderte altersbedingte Pharmakodynamik zeigt sich etwa in verstärkten kognitiven Nebenwirkungen von *Scopolamin* bei älteren im Vergleich zu jüngeren PatientInnen (34).

### **1.3.1.2 Kognitive Beeinträchtigung und Demenz**

Kognitiv beeinträchtigte und demente PatientInnen zeigen ein ca. 2- bis 5-fach erhöhtes Delir-Risiko (4). Es ist zu beachten, dass die Demenz-Prävalenz mit dem Alter korreliert, sodass sie von ca. 2% bei 65-Jahren bis über 40% bei über 90-Jährigen (in der deutschen Bevölkerung) ansteigt (35). Pathophysiologisch steht bei der Demenz vom Alzheimer-Typ (als Prototyp der demenziellen Syndrome) ein cholinerges Defizit im Fokus der erhöhten Vulnerabilität für Delirien (34).

Leichte kognitive Beeinträchtigungen (bzw. Defizite) können als Vorstufe der Demenz gedeutet werden (wie etwa der kontroversielle Begriff *mild cognitive impairment* (36), der

im ICD-10 kodifiziert ist (24)) und können wie die Demenz selbst mittels Screening-Instrumenten wie dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) im klinischen Setting eruiert werden (21,22,34). Der MMST ist ein neuropsychologisches Untersuchungsverfahren, das mittels Interview kognitive Funktionen (Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsvermögen und Sprache) von PatientInnen einstuft und eine maximale Punktezahl von 30 (intakte Kognition) besitzt (22). Ein Punktwert von weniger als 24 gibt einen Hinweis auf kognitive Defizite bis demenzielle Symptome (37).

In Kapitel 1.2 sowie 1.7.4.1 wird genauer auf die Überlappung und Unterscheidung demenzieller bzw. deliranter Syndrome eingegangen.

### **1.3.1.3 Multimorbidität und Krankheitsgrad**

Clegg & Young weisen darauf hin, dass schwere Erkrankungen ein wesentlicher Einflussfaktor für die Entstehung von Delirien sind und exkludierten in ihrem systematischen Review Studien, die nicht ein erhöhtes Alter, Demenz und Krankheitschweregrad der Studienpopulation berücksichtigten (1). Multi- bzw. Ko-morbidität erhöht die Vulnerabilität und somit das Delir-Risiko in unterschiedlichen Settings um das 1,1- bis 5,6-fache (4).

### **1.3.2 Präzipitierende Faktoren**

Unter den präzipitierenden Faktoren, die ein Delir triggern können, finden sich viele vermeidbare, häufig iatrogen bedingte Maßnahmen: So weisen Polypharmazie, psychoaktive Arzneimittel und Sedativa starke Assoziations-Effektmaße auf und stellen potentiell beeinflussbare Faktoren dar (4). Delirogene Arzneimittel sollen in der vorliegenden Arbeit auf deren wissenschaftliche Evidenz hin untersucht werden. Eine Beschreibung der Literatur- und Studienlage zu Medikamenten mit delirogenem Potenzial stellt das Kapitel 1.9 dar. Die Ergebnisse des systematischen Reviews werden in Kapitel 3.4 sowie Kapitel 4.1 vorgestellt und in Kapitel 4.3 mit der vorbeschriebenen Studienlage verglichen.

Weitere wichtige auslösende Faktoren sind Infektionen, metabolische und Elektrolytstörungen, Hypoxie, schwere chirurgische Eingriffe und iatrogene Interventionen wie Blasenkatheter (allerdings ebenso Harnretention) bzw. Fixierungsmaßnahmen (4,8,18,27).

## **1.4 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie des Delirs ist hochkomplex und in vielen Bereichen noch unbekannt. Es existiert (kompensatorisch) eine Vielzahl an verschiedenen Hypothesen, die einer multifaktoriellen Genese mit individuellen Sets an prädisponierenden und präzipitierenden

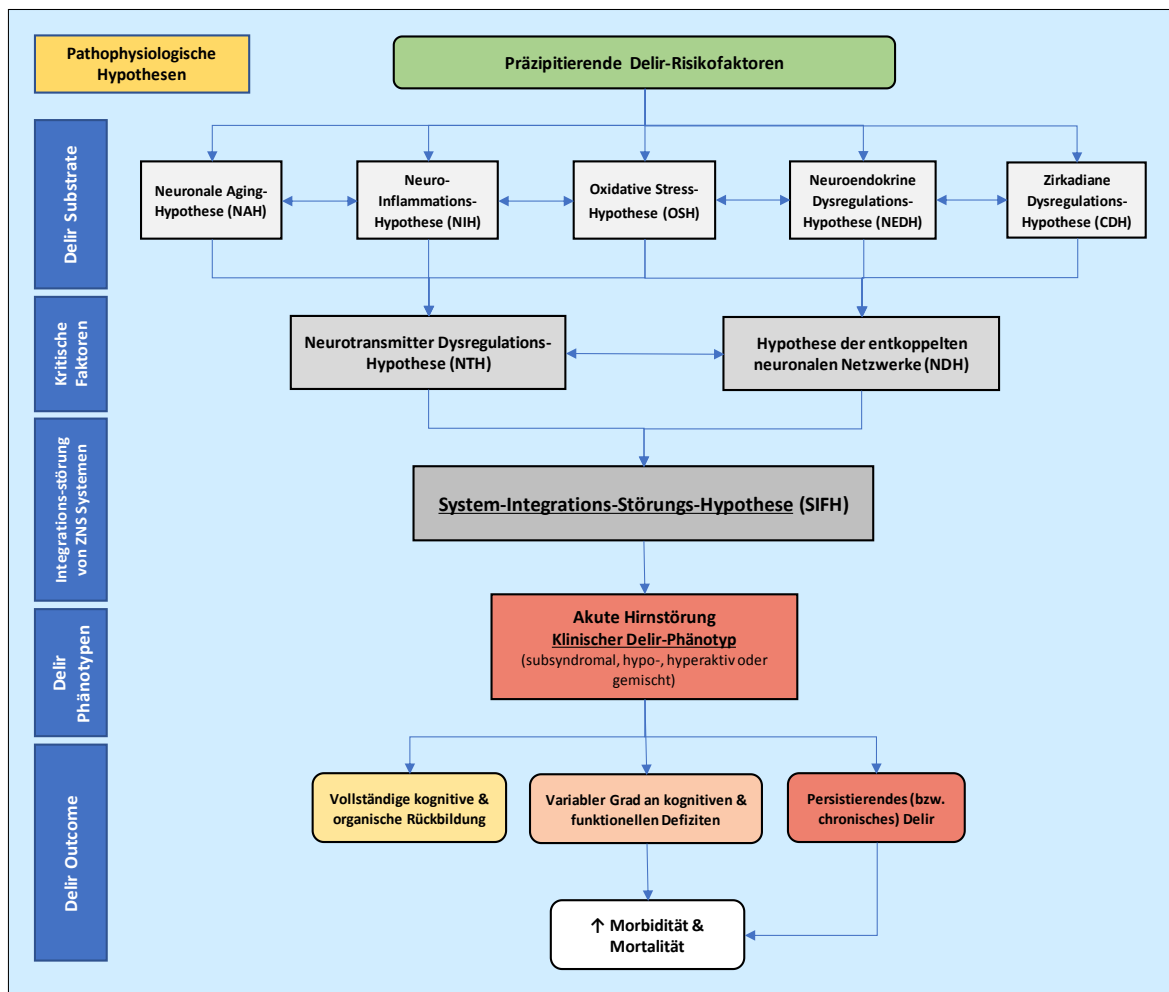
Faktoren Rechnung tragen (4,38). Als zentraler Mechanismus werden veränderte Neurotransmittersysteme – insbesondere eine relative cholinerge Defizienz sowie ein dopaminerges Überschuss – angesehen. Viele präzipitierende Faktoren wie Elektrolytstörungen, Hypoxie oder anticholinerge und dopaminerge Arzneimittel interagieren direkt mit jenen Transmittersystemen. Eine indirekte Beeinflussung kann etwa über systemische Stress- bzw. Inflammationsreaktionen, neuroendokrine oder neuroinflammatorische Prozesse stattfinden. Strukturelle Veränderungen im Corpus callosum, Thalamus und Temporallappen sowie entkoppelte interhemisphärische und fronto-thalamo-zerebelläre Netzwerke konnten durch Neuro-Imaging Studien gezeigt werden (4,8,31,38).

Es wird des Weiteren auf zwei zentrale Thesen eingegangen:

Maldonado präsentierte 2018 eine integrative Hypothese zahlreicher vorbeschriebener ätiopathogenetischer Mechanismen und Theorien, die - wechselwirkend in einem komplexen Netzwerk von Signalwegen (*Pathways*) – zu verschiedenen (kognitiven und behavioralen) Phänotypen des Delirs führen können: die *Systems Integration Failure Hypothesis* (SIFH) (10).

Gaudreau & Gagnon entwickelten die Hypothese einer temporären Funktionsstörung des thalamischen Filters, die die Pathophysiologie arzneimittelbedingter Delirien durch Veränderungen neuronaler Kreise und Neurotransmittersysteme erklärt (39).

## 1.4.1 Systems Integration Failure Hypothesis (SIFH)



**Abbildung 1:** System Integration Failure Hypothesis  
Modifiziert nach Maldonado (10)

Die SIFH baut auf PatientInnen-spezifischen physiologischen Charakteristika auf, die als *Substrate* in der individuellen Delir-Entstehung fungieren. Jene Substrate stellen pathophysiologische Hypothesen bzw. Mechanismen dar, die die funktionelle Reserve bzw. Vulnerabilität eines/r Patienten/in bedingen. Die Kombination von präzipitierenden und Substrat-Faktoren (in einer inversen Beziehung) führen zu gemeinsamen Endstrecken: Alterationen in Neurotransmitterwegen und eine Dysfunktion neuronaler Netzwerke (bzw. deren Konnektivität untereinander) resultieren in einer Entkoppelung und Störung der Integration verschiedener ZNS-Systeme, die zu einer globalen zerebralen Dysfunktion (akute Hirnstörung) führen: dem Delir. Die Stärke der SIFH liegt in der Beleuchtung der Schnittflächen und Gemeinsamkeiten vieler zuvor als exklusiv oder konkurrierend angesehenen Hypothesen sowie des variierenden Anteils einzelner Faktoren, die sich klinisch in unterschiedlichen (psychomotorischen) Phänotypen präsentieren. (10)

Es wird im weiteren Verlauf kurz auf die verschiedenen Substrat-Hypothesen, kritischen Faktoren (Endstrecken) der Delirientstehung sowie deren Wechselwirkungen untereinander eingegangen. Für eine detailliertere Darstellung der Interaktionen sei auf die Arbeiten von Maldonado verwiesen (10,40)

#### **1.4.1.1 Substrate**

##### ***1.4.1.1.1 Neuronale Aging-Hypothese (NAH)***

Alterungsprozesse führen zu einer verringerten physiologischen Reserve, die ältere PatientInnen vulnerabler für physische Stressoren machen. Die NAH erklärt ein höheres Delir-Risiko im Alter durch (zerebrale) Veränderungen stressregulierender Neurotransmitter (v.a. Acetylcholin [ACh] ↓), eine verringerte zerebrale Durchblutung (u.a. durch geringere vaskuläre Dichte), neuronalen Untergang (v.a. im Locus coeruleus und Substantia nigra) und veränderte intrazelluläre Signaltransduktionssysteme. Die NAH steht mit allen anderen Substraten in Wechselwirkung: So führen etwa Alters- und neurodegenerative Prozesse zu erhöhten Basallevels an zirkulierenden inflammatorischen Mediatoren (Zytokine, Akute-Phase-Proteine) und triggern eine überschießende mikrogliale Reaktion auf systemische Immunprozesse (NIH). Des Weiteren zeigt sich erhöhter oxidativer Stress (durch verminderte antioxidative Abwehrsysteme im alternden Gehirn; OSH), reduzierte Toleranz für Stressmediatoren (Kortisol-bedingter Untergang hippocampaler Strukturen; NEDH) sowie eine verminderte Melatonin-Produktion (CDH) (10,32,41).

##### ***1.4.1.1.2 Neuro-Inflammations-Hypothese (NIH)***

Die NIH sieht das Delir als ZNS-Manifestation eines systemischen immunologisch-inflammatorischen Prozesses, der die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (BBB) erhöht (etwa via Lösung der Tight-Junctions zwischen Endothelzellen durch zirkulierende Leukozyten) und zum Einstrom von Zytokinen bzw. *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) ins ZNS führt. Eine Aktivierung hirnparenchymaler Zellen (Mikroglia, Astrozyten), die wiederum Zytokine und andere proinflammatorische Mediatoren (C-reaktives Protein, Interleukine [IL] IL-6, IL-1RA, IL-10, IL-8, Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ ) exprimieren, kann durch periphere Entzündungsprozesse (etwa Infektionen sowie inflammatorische Reaktionen auf chirurgische Eingriffe) induziert werden und den zerebralen inflammatorischen Prozess verstärken. Dies wird indirekt über *humorale* (Zirkumventrikuläre Organe, Plexus choroideus) und *neurale* (afferente Fasern des Nervus vagus) Wege bzw. direkt durch eine Störung der BBB (etwa durch Inhalations-Narkotika

wie Flurane) gebahnt. Eine durch Zytokine getriggerte Neuroinflammation resultiert in neuronaler und synaptischer Dysfunktion (bis Apoptose) und kann des Weiteren zu neurobehavioralen und kognitiven Delir-Symptomen führen. Neurodegenerative Prozesse scheinen Mikrogliazellen zu *primen* und vermitteln somit eine wiederum verstärkte Zytokin-Ausschüttung. Die NIH interagiert mit anderen Delir-Substraten vor allem über eine Beeinflussung der Mikroglia: So produzieren Mikrogliazellen freie Radikale zur Immunabwehr und oxidativer Stress kann aufgrund einer gestörten BBB entstehen (OSH). Verstärkte Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren durch die Mikroglia kann durch einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus getriggert werden (CDH). Neurodegenerative und Altersprozesse (NAH) sowie Stress und Hyperkortisolismus (NEDH) führen zu einem Priming (Überaktivierung) mikroglialer Zellen. Akute Neuroinflammation bedingt ebenso eine verminderte cholinerge Neurotransmission (NTH) (4,10,32,38,41,42).

#### ***1.4.1.1.3 Oxidative Stress-Hypothese (OSH)***

Ein gestörter zerebraler oxidativer Metabolismus kann über Alterationen verschiedener Neurotransmittersysteme zu zerebraler Dysfunktion und Delirsymptomen führen (41).

Oxidativer Stress – mediiert über reaktive Sauerstoff- (ROS) bzw. Stickstoff-Spezies (RNS) – sowie die Defizienz antioxidativer Schutzsysteme wirkt zytotoxisch mittels Protein- und Lipid-Peroxidation und DNA-Schädigung. Das Gehirn ist aufgrund eines hohen Lipidanteils (Myelinscheiden) besonders anfällig. Eine wichtige Rolle in der OSH nimmt dabei die hypoxische Störung der ATP-abhängigen  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -Pumpe ein, die zu einem zellulären Einstrom von Natrium und Kalzium sowie Ausstrom von Kalium führt. Der  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom (unter hypoxischen Bedingungen) bedingt dabei Neurotoxizität und resultiert weiters in einer starken Glutamat- und Dopamin-Ausschüttung, Alterationen von Serotonin (5-HT ↓ im Kortex, 5-HT ↑ im Striatum) und einer reduzierten Synthese und Ausschüttung von Acetylcholin (Wechselwirkung mit der NTH). Weitere Interaktionen der OSH mit anderen Substraten zeigen sich über ROS und RNS: So kommt es durch Neuroinflammation (NIH) bzw. Stress (Kortisol ↑ und Noradrenalin ↑; NEDH) zu anormaler ROS/RNS-Produktion. Des Weiteren liegt ein verminderter antioxidativer Schutz durch Störungen der zirkadianen Regulation in der Biosynthese zytoprotektiver Proteine vor (10,40,41).

#### ***1.4.1.1.4 Neuroendokrine Dysregulations-Hypothese (NEDH)***

Die NEDH erklärt das Delir als Reaktion auf akuten bzw. chronischen Stress, der durch Überaktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (HPA) Achse und

konsekutiv abnorm hohen Glukokortikoid-Spiegeln zu erhöhter Vulnerabilität (für toxische Einflüsse) zerebraler Neurone führen kann. Der Hippocampus weist die höchste Dichte an Glukokortikoid-Rezeptoren im ZNS auf und zeigt besondere Anfälligkeit für Hyperkortisolismus-assoziierte Schädigungen, die sich in einer frühen hippocampalen Malfunktion bei deliranten Episoden zeigt. Interaktionen mit anderen Delir-Substraten bestehen über eine Kortisol-assoziierte erhöhte proinflammatorische Zellmigration und Zytokinproduktion (NIH) bzw. gesteigerte Neurodegeneration durch langandauernde Exposition zu erhöhten Kortisol-Spiegeln (NAH). Des Weiteren können Glukokortikoide die glutamaterge Neurotransmission (NTH) direkt (Mineralkortikoid-Rezeptor an präsynaptischen Neuronen) verstärken bzw. indirekt über das Endocannabinoid-System hemmen. (10,38,41).

#### ***1.4.1.1.5 Circadiane Dysregulations-Hypothese (CDH)***

Die CDH baut auf Befunden eines verringerten Melatonin-Spiegels bei deliranten PatientInnen auf. Das in der Epiphyse produzierte Melatonin wird für zirkadiane Rhythmen (wie den Schlaf-Wach-Rhythmus) verantwortlich gemacht. Seine nächtliche Sekretion wird durch den Hypothalamus (Nucleus suprachiasmaticus) getriggert, der wiederum (über den Tractus retinohypothalamicus) durch Lichtsignale auf einen 24-Stunden-Rhythmus getaktet ist. Störungen dieses Rhythmus, der Schlafstadien und verminderte (natürliche) Lichtexposition können zu gestörter Schlafarchitektur und Delir führen. Wechselwirkungen bestehen zu allen Delir-Substraten (siehe [Kapitel 1.4.1.1.1 - 1.4.1.1.4](#)), insbesondere jedoch zur NTH: Tageslicht stimuliert die Sekretion von Kortisol, Serotonin und Dopamin, wohingegen Melatonin, Noradrenalin und Acetylcholin gehemmt werden. Zirkadiane Rhythmusstörungen können mit dopaminergem Hyperaktivität bzw. Dysfunktion des GABA-ergen Systems teilweise erklärt werden (10,41).

#### **1.4.1.2 Kritische Faktoren**

Als sogenannte kritische Faktoren in der Delir-Pathophysiologie beschreibt Maldonado Alterationen in der Synthese, Funktion und Verfügbarkeit von Neurotransmittern (NTH) sowie eine Störung der Integration und Balancierung verschiedener neuronaler Netzwerke, die in der Verarbeitung sensorischer Informationen und motorischer Antworten eine wesentliche Rolle spielen (NDH) (10).

#### ***1.4.1.2.1 Neurotransmitter-Hypothese (NTH)***

Die NTH ist eine der zentralsten Hypothesen und wird gelegentlich als gemeinsame Endstrecke in der Entstehung verschiedener (psychomotorischer) Delir-Subtypen beschrieben

(4,8,31,43). Die Annahme alterierter Neurotransmittersysteme inkludiert eine cholinerge ( $\downarrow$ ACh) und melatonerge ( $\downarrow$ MEL) Defizienz, einen dopaminergen ( $\uparrow$ DA), noradrenergen ( $\uparrow$ NA) sowie glutamatergen ( $\uparrow$ GLU) Überschuss und unterschiedliche Veränderungen von Serotonin ( $\uparrow\downarrow$ 5-HT), Histamin ( $\uparrow\downarrow$ His) und Gama-Aminobuttersäure ( $\uparrow\downarrow$ GABA) (32). Insbesondere stellt die Konstellation einer verminderten cholinergen und (stark) erhöhten dopaminergen Transmission ein wichtiges pathophysiologisches Korrelat dar (8). Jene beiden Systeme interagieren nicht nur direkt miteinander, sondern beeinflussen sich auch indirekt via glutamaterger (primär exzitatorisch) und GABAerger (primär inhibitorisch) Signalwege. In dieses komplexe Netzwerk können präzipitierende Faktoren wie Arzneimittel direkt (und auch indirekt) eingreifen [siehe [Kapitel 1.4.2](#)] (10,39).

Die zentrale cholinerge Neurotransmission spielt eine wichtige modulierende Rolle in der Regulierung von selektiver Aufmerksamkeit, Arousal (Erweckung, Aktivierung), bewusster Wahrnehmung (*Conscious Awareness*), Gedächtnisprozessen sowie des Rapid-Eye-Movement (REM) Schlafes. Bei deliranten PatientInnen konnten verminderte ACh-Levels im Serum sowie im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden. Faktoren wie Anticholinergika, zerebrale Hypoxie oder Alterungsprozesse, die die cholinerge Transmission reduzieren, können so zu Kernsymptomen des Delirs beitragen: Aufmerksamkeits-, Bewusstseins- und Gedächtnis-Störungen und alterierter Schlaf-Wach-Rhythmus. Weiters korreliert die im Serum messbare anticholinerge Last (Serum Anticholinergic Activity; siehe [Kapitel 1.9.14.1](#)) mit der Delir-Inzidenz und -Schwere in klinischen Studien. Durch funktionelle bildgebende Verfahren konnte eine Überlappung von anatomischen Lokalisierungen cholinergischer Bahnen mit (funktionellen) Veränderungen in bestimmten Hirnregionen (etwa im präfrontalen Kortex, inferioren und posterioren Parietallappen) deliranter PatientInnen nachgewiesen werden. (10,41,44) Für weitere Erläuterungen bezüglich des Zusammenhanges zwischen zentraler cholinergischer Defizienz und Delir sei auf die [Kapitel 1.9.1](#) sowie [1.9.14.1](#) verwiesen.

Die dopaminerge Neurotransmission ist in ZNS-Funktionen wie Kognition, Emotion, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Psychomotorik involviert. DA stellt die direkte Vorstufe von Noradrenalin im Katecholamin-System und den Hauptakteur im mesolimbischen Belohnungssystem dar. Eine stark erhöhte dopaminerge Neurotransmission erklärt Delir-Symptome wie hyperaktive Psychomotorik, Agitiertheit, Hypervigilanz und psychotische Symptome (Halluzinationen und Wahnphänomene), die bei gemischten und hyperaktiven Delir-Subtypen vorherrschend sind (41). Pathophysiologisch kann DA über direkte exzitatorische Aktivität (etwa durch Intoxikation mit dopaminergen Substanzen wie Amphe-

taminen, Kokain oder auch L-DOPA), eine Potenzierung glutamaterger Exzitotoxizität (neuronaler Zelltod durch Überstimulierung) bzw. Apoptose-induzierender Eigenschaften (unabhängig von oxidativem Stress) in der Delirientstehung wirken. Es zeigten sich erhöhte Liquor-Konzentrationen von DA-Metaboliten (Homovanillinsäure) bei hepatischer Enzephalopathie (eine neuropsychiatrische Störung durch Ansammlung neurotoxischer Substanzen bei Leberversagen). DA-Gabe per se sowie die DA-Dosis stellen unabhängige Delir-Risikofaktoren dar (10,41,45,46).

Noradrenalin hängt stark mit der dopaminergen Neurotransmission zusammen und erhöhte NA-Aktivität (↑ Sympathikotonus) führt bei gemischten und hyperaktiven Delirformen (etwa dem Alkoholentzugsdelir) zu vegetativen Symptomen wie Tachykardie, Hypertonie, Unruhe, starker Agitiertheit und Tremor. So wird beim Delirium tremens (Alkoholentzug) eine verstärkte (glutamaterge) Aktivierung des Locus coeruleus (dem primären noradrenergen Kerngebiet) beobachtet, der mitverantwortlich für psychotische, autonome und neurobehaviorale Symptome gemacht wird (10,41).

Eine durch Hypoxie, Infektionen, Elektrolytstörungen, gewisse Antibiotika (z.B.: Fluorchinolone), Alkohol und Hypnotika bedingte glutamaterge Hyperaktivität induziert neuronalen Zelltod über (eine DA-abhängige) Exzitotoxizität (durch überschießenden  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die Zelle) und wird beim Delir beobachtet. Eine Wechselwirkung besteht insbesondere mit Dopamin und GABA (zu dem Glutamat decarboxyliert wird) (10,40,41).

Weitere Neurotransmitter zeigen verschiedene Alterationen (sowohl Hypo- als auch Hyperaktivität) abhängig von unterschiedlichen Delirformen:

Gamma-Aminobuttersäure als wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter reguliert die neuronale Exzitabilität und spielt somit in der modulierenden Kommunikation von zentralen Nervenzellen eine wichtige Rolle. Eine erhöhte GABAerge Transmission wird etwa bei hepatischer Enzephalopathie oder Benzodiazepin-Einnahme beobachtet und mediiert eine verminderte ACh-Ausschüttung im Hippocampus. Hypoaktive Delirformen sind hierbei häufig. Verminderte GABA-Aktivität zeigt sich bei Antibiotika-induziertem Delir (z.B.: Fluorchinolone,  $\beta$ -Lactam-Antibiotika) bzw. Entzug von Alkohol, Benzodiazepinen oder anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln. Entzugsdelirien präsentieren sich v.a. in psychomotorisch hyperaktiven und agitierten Symptomen. (10,40,41)

Serotonerge Bahnen weisen reduzierte Aktivität beim Delirium tremens sowie bei abruptem Absetzen serotonerger Antidepressiva (SSRI-Entzugssyndrom; siehe Kapitel 1.9.8.1.2) auf. Erhöhte 5-HT-Level werden bei Clozapin-Toxizität, hepatischer Enzephalopathie und dem Serotonin-Syndrom beobachtet. Der genaue Mechanismus in der Delir-Pathophysiologie des

Serotonins ist nicht bekannt, allenfalls bestehen Interaktionen mit dem DA-System (40,41,47).

Zentrale (H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-) Histamin-Rezeptoren beeinflussen die Polarität kortikaler und hippocampaler Neurone. Pharmakologischer Antagonismus jener Rezeptoren führt zu Sedierung und kann delirogen sein. Es scheint allerdings sowohl erhöhte als auch erniedrigte histaminerge Neurotransmission in Delirien vorzukommen (10,40).

Alterierte Neurotransmittersysteme (vor allem aber eine cholinerge Defizienz) resultieren in charakteristischen Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität: So zeigen delirante PatientInnen eine Vermehrung von (physiologisch in Schlafphasen bzw. pathologisch bei Hirnfunktionsstörungen auftretenden) niederfrequenten Theta- (4-7 Hertz) und Deltawellen (0,1-3 Hertz) sowie eine Verringerung der (mit entspannter Wachheit und geschlossenen Augen assoziierten) Alpha-Wellen (7,5-12,5 Hertz) im Elektroenzephalogramm (EEG). Man spricht von erhöhter Theta-Alpha-Ratio (31,41,44).

Mittels EEG kann das Delir von anderen Erkrankungen (etwa nonkonvulsiven Epilepsieformen) abgegrenzt werden, es findet allerdings nicht zuletzt aufgrund einer Falsch-Negativ-Rate von 17 % bzw. einer Falsch-Positiv-Rate von 22 % in der Routine-Diagnostik keine Anwendung (27).

#### **1.4.1.2.2 Network Disconnectivity-Hypothese (NDH)**

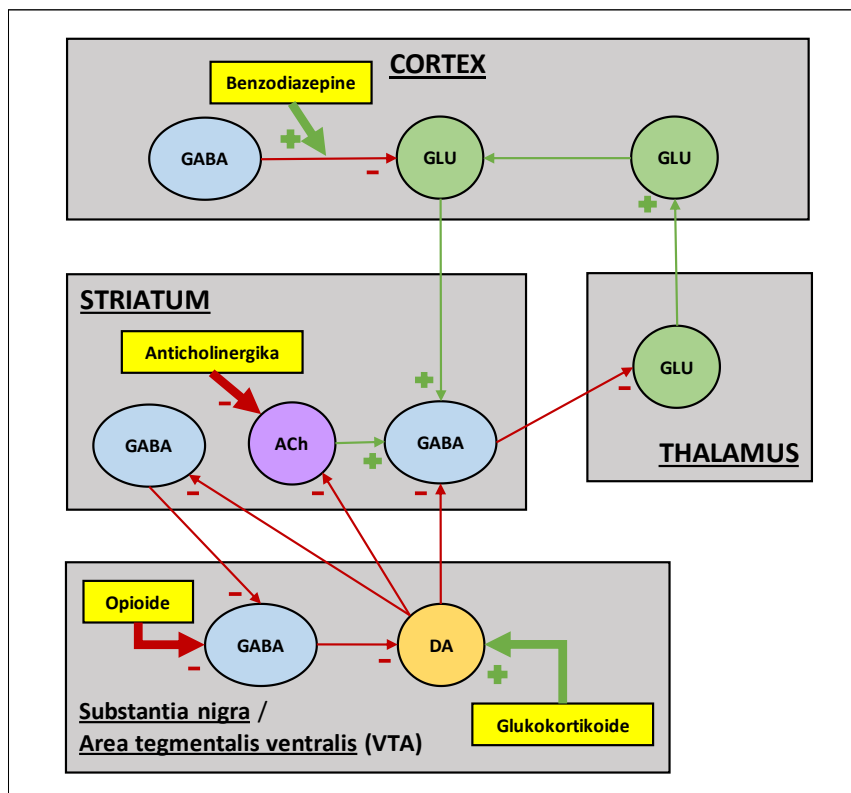
Die NDH sieht eine Störung von hochorganisierten und miteinander verbundenen neuronalen Netzwerken, die in der Integration und Prozessierung sensorischer Informationen sowie motorischer Antworten involviert sind und erklärt das Delir als akuten Breakdown der Netzwerk-Konnektivität. Zwei Komponenten sind dabei zentral:

1. Die Baseline-Netzwerk-Konnektivität (etwa durch Alter und Demenz eingeschränkt)
2. Das Level an inhibitorischem Tonus (das von der Anzahl und Stärke alterierter Neurotransmittersysteme beeinflusst wird)

Beim Delir sind vor allem Netzwerke betroffen, die die Aufmerksamkeit und das Bewusstsein steuern. Die Störung der Interaktion zweier antikorrelierender Netzwerke (inverse Beziehung) führt dabei zu Aufmerksamkeitsdefiziten: Das *Default Mode Network*, das anatomische Regionen im antero- und posteromedialen Kortex mit temporoparietalen Verbindungen involviert und auch als *Ruhezustandsnetzwerk* bezeichnet wird, ist in Vorgänge wie Stimulus-unabhängiges Denken, Tagträumen und Selbstreflexion verwickelt. Das *Task Positive Network* spielt im Gegensatz dazu eine wichtige Rolle in fokussierter Aufmerksamkeit und zielgerichteter Aufgabenbewältigung. Es besteht aus neuronalen

Verbindungen des dorsalen Aufmerksamkeitssystems, des ventro- und dorsolateralen präfrontalen Kortex und der Inselrinde. Funktionelle Neuroimaging-Aufnahmen konnten bei peri- und post-deliranten PatientInnen eine länger persistierende Diskontinuität reziproker Verbindungen des dorsolateralen präfrontalen Kortex mit posterioren Anteilen des Gyrus cinguli sowie reversible Verringerungen der funktionellen Konnektivität des Thalamus mit dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem bzw. dem Nucleus basalis (ACh-Innervation) und der Area tegmentalis ventralis (DA-Innervation) zeigen. Diese Regionen spielen in den Netzwerken der Aufmerksamkeit [ebenso wie in der Delir-Hypothese von Gaudreau & Gagnon (39)] eine wichtige Rolle. Interaktionen mit anderen Hypothesen und Substraten bestehen über Neurotransmitter-Alterationen (NTH), insbesondere des cholinergen Systems. GABAerge Hyperaktivität erhöht den inhibitorischen Tonus des ZNS, der in der Entkoppelung von neuronalen Netzwerken und Delir resultieren kann. Neuroinflammation induziert eine Upregulation von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren (NIH) und das alternde Gehirn weist eine erhöhte Delir-Vulnerabilität durch verminderte Integrität der weißen Substanz und des Thalamus auf (NAH) (10,40).

#### 1.4.2 Transiente Störung der thalamischen Filterfunktion



**Abbildung 2:** Hypothese einer transienten thalamischen Dysfunktion und die Rolle von Arzneimitteln  
Modifiziert nach Gaudreau & Gagnon (39)

Abkürzungen:

Ach, Acetylcholin; DA, Dopamin; GABA, Gamma-Aminobuttersäure; GLU, Glutamat;

Erläuterungen:

Kreise stellen Neurone dar, die in andere Kerngebiete bzw. den Kortex projizieren (Pfeile).

**Rote Pfeile** zeigen die inhibitorische (-) Wirkung eines Neurotransmitters (bzw. einer Substanz) an.

**Grüne Pfeile** deuten auf eine exzitatorische (+) Wirkweise hin.

**Gelb** dargestellt sind Arzneimittel, die in den neuronalen Kreis eingreifen können: Gemeinsame Endstrecke der verschiedenen Wirkungen ist eine verringerte GABAerge Inhibierung der striato-thalamischen Bahn und konsekutiv eine verstärkte exzitatorische glutamaterge thalamo-kortikale Projektion, die das Substrat einer gestörten Filterfunktion darstellt.

Gaudreau & Gagnon (39) beschreiben eine transiente Störung des Thalamus als kritischen Mechanismus in der Pathophysiologie von Arzneimittel-induzierten Delirien. Der Thalamus spielt eine wesentliche Rolle in der Integration und Prozessierung sensorischer Informationen, die relevant für emotionale und kognitive Funktionen sind und führt eine Filter- bzw. Gating-Funktion in Richtung Kortex (Stichwort: Tor zum Bewusstsein) aus. Die Hypothese von Gaudreau & Gagnon sieht eine Erklärung für kognitive Dysfunktionen, positive (Halluzinationen, Wahnphänomene) und negative (beeinträchtigte Fokussierung der Aufmerksamkeit) Delirsymptome in einer Störung dieser Filtereigenschaften via „input overload“ (39). Eine relative cholinerge Defizienz und ein dopaminerges Überschusses (zentrale Annahme der Neurotransmitter-Hypothese [siehe [Kapitel 1.4.1.2.1](#)]) führt zur Beeinflussung der thalamischen Filterfunktion, jedoch spielen weitere modulierende Neurotransmittersysteme direkt und indirekt eine wichtige Rolle: Antagonistisch wirkende glutamaterge (aus dem Kortex) und dopaminerge (aus der Substantia nigra bzw. Area tegmentalis ventralis) Projektionen ins Striatum beeinflussen striato-thalamische GABAerge Bahnen, die inhibitorisch auf den Thalamus (thalamo-kortikale Projektion) wirken. Diese relative Hemmung der (exzitatorischen) glutamatergen thalamo-kortikalen Bahnen wirkt als Filter sensorischer Information und Schutz vor kortikaler Überstimulierung (*Hyperarousal*). Dopaminerge Hyperaktivität und verminderte glutamaterge (kortiko-striatale) Transmission könnten somit zu deliranten Symptomen führen. Zentral wirksame Arzneimittel beeinflussen auf unterschiedliche Weise die neuronalen Bahnen des thalamischen Filters:

Benzodiazepine wirken modulierend auf GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und stimulieren GABAerge Interneurone im Kortex. Dies führt zu einer verstärkten Hemmung des kortiko-striatalen glutamatergen Tonus, der (via verminderter Inhibierung des Thalamus) in einer Ent-hemmung der thalamo-kortikalen Informationsübertragung resultiert.

Anticholinergika (unter anderem trizyklische Antidepressiva) können über Antagonismus an cholinergen Interneuronen im Striatum zur Entthemmung des Thalamus beitragen. Dies wird

über eine verminderte cholinerge Stimulierung der GABAergen striato-thalamischen Projektion mediiert.

Opiode zeigen eine indirekte Aktivitätssteigerung von dopaminergen Neuronen (VTA), indem sie  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren an GABAergen Neuronen im VTA besetzen. Dies führt über mehrere inhibitorische Wege zur Entkoppelung der thalamo-kortikalen Informationsübertragung und kann in einer Überstimulierung des Kortex resultieren. Glukokortikoide können ebenso die dopaminerge Transmission erhöhen, indem sie die Synthese (und Ausschüttung im Nucleus accumbens) von Dopamin steigern. Die weitere Beeinflussung der Neurotransmitter-Bahnen erfolgt analog der Opiode. (39,48)

Zusammenfassend sehen Gaudreau & Gagnon eine temporäre Störung der thalamischen Filterfunktion und daraus resultierend eine (unkontrollierte) Überstimulierung kortikaler Strukturen als hypothetische Erklärung von Symptomen des Arzneimittel-induzierten Delirs an. Medikamente (sowie psychogene Drogen) können über verschiedene Neurotransmittersysteme (GABA, Glutamat, Acetylcholin und Dopamin) eines neuronalen Regelkreises (siehe Abbildung 2) im Cortex, Striatum und Kerngebieten des Mittelhirns den physiologischen Schutz des Thalamus vor kortikaler Übererregung (*Hyperarousal*) herabsetzen und so zu deliranten Symptomen führen. (39)

Die Hypothese steht im Einklang mit der SIFH und würde auf der Ebene der kritischen Faktoren ansetzen.

## 1.5 Epidemiologie

Delirante Zustände sind häufige Phänomene, die epidemiologischen Daten unterscheiden sich allerdings stark nach PatientInnengruppen sowie klinischen Settings. So ist die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung sehr gering (< 1%), wohingegen die höchsten Inzidenzraten im intensivmedizinischen, postoperativen und palliativen Bereich auf über 80% steigen (4,18). Ältere und demente PatientInnen besitzen ein höheres Delir-Risiko, das sich in ansteigenden Prävalenzzahlen niederschlägt: 1-2% bei über 65-Jährigen ohne Demenz bis 22% bei dementen Älteren (49). Im internistischen und geriatrischen Setting liegt das Gesamtaufreten (Prävalenz- [18-35%] und Inzidenzraten [11-14%] gemeinsam) bei älteren hospitalisierten PatientInnen zwischen 29% und 64% und weist die im systematischen Review eingeschlossenen Studienpopulationen als Hochrisiko-Gruppe aus (4,8,27).

## Arzneimittel-induzierte Delirien:

Epidemiologische Daten zu Arzneimittel-induzierten Delirien sind rar und aufgrund der zumeist multifaktoriellen Genese schwierig zu eruieren: Der Anteil an Medikamenten als Auslöser für Delirien wird unterschiedlich angegeben, die Bandbreite reicht von 12-39% mit einem Peak zwischen 25% und 30% (25,34,43,50–52). Psychoaktive Arzneimittel scheinen allerdings in der Ätiologie von 15-75% aller Delir-Fälle involviert zu sein (50). Dies lässt manche AutorInnen delirogene Arzneimittel als zweithäufigste präzipitierende Faktoren nach Infektionen ansehen (34). Im palliativmedizinischen Bereich, in dem terminale delirante Episoden bei bis zu 88% der Versterbenden auftreten können, wird von 49% potenziell reversiblen Delirien (etwa durch psychoaktive Arzneimittel wie Opiode) ausgegangen, die durch Dosisreduktion bzw. Medikamentenumstellung verhinderbar wären (31). Es ist darauf hinzuweisen, dass Delirien (insbesondere hypoaktive Formen) in 32-67% unterdiagnostiziert sind und delirante Syndrome zum Teil von KlinikerInnen als Demenz, psychiatrische Erkrankungen bzw. als normale Alterungsprozesse verkannt werden (29,34). Dies ist im Kontext eines wesentlich schlechteren Outcomes (erhöhte Mortalitätsrate, kognitive Defizite, funktioneller Abbau, Institutionalisierung etc.) deliranter PatientInnen im Vergleich zu nicht-deliranten zu sehen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über Prävalenz- und Inzidenzraten von Delirien in verschiedenen klinischen Settings und PatientInnengruppen sowie relative Risikos eines schlechteren Outcomes in jenen Settings an.

**Tabelle 2:** Epidemiologische Daten und negative Outcomes in verschiedenen Settings  
Modifiziert nach Inouye et al. (4), Kornhuber & Weih (18) sowie weiterer Studien (34,52,53)

Settings und PatientInnengruppen	Prävalenz (P) und Inzidenz (I)	Negative Outcomes mit Angabe relativer Risikos (RR)
Allgemeinbevölkerung	P: < 1%	
Hospitalisierte PatientInnen	P: 10 - 31 % bzw. 6 - 56 % bzw. 5 - 8 % I: 3 - 42 % (max. 53 %) bzw. 18 - 38 %	
Alkoholentzug	I: 5 % (3 - 15 %)	
<b>Chirurgie</b>		
Allgemein (postoperativ)	I: 13 - 50 % (15 - 53 %)	Funktioneller Abbau (RR: 2,1) Kognitive Dysfunktion (RR: 1,6)
Herzchirurgie	I: 11 - 46 % bzw. 12 - 21 %	Funktioneller Abbau (RR: 1,9) Kognitive Dysfunktion (RR: 1,7)
Orthopädie	P: 17 % I: 12 - 51 %	Demenz / Kognitive Dysfunktion (RR: 6,4 - 41,2) Institutionalisierung (RR: 5,6)
<b>Nicht-chirurgische PatientInnen</b>		
Allgemeine Innere Medizin	P: 18 - 35 % I: 11 - 14 %	Mortalität (RR: 1,5 - 1,6) Funktioneller Abbau (RR: 1,5)
Geriatric	P: 25 %	Stürze (RR: 1,3)

	I: 20 - 29 %	Mortalität (RR: 1,9) Institutionalisierung (RR: 2,5)
Akutgeriatrie	P: 18 - 50 % I: 24 %	
Intensivmedizin	P: 7 - 50 % I: 19 - 82 %	Mortalität (RR: 1,4 - 13,0) Längerer Krankenhausaufenthalt (RR: 1,4- 2,1) Verlängerte mechanische Beatmung (RR: 8,6)
Schlaganfall-PatientInnen	I: 10 - 27 %	Mortalität (RR: 2,0) Funktionelle Beeinträchtigung, längerer Krankenhausaufenthalt oder Tod (je RR: 2,1)
Demenzkranke	P: 18 % I: 56 %	Kognitiver Abbau (RR: 1,6 - 3,1) Institutionalisierung (RR: 9,3) Mortalität (RR: 5,4)
Palliatives Setting & Onkologie	I: 47 % bzw. 18 – 85 %	
Pflegeeinrichtung	P: 14 % I: 20 - 22 %	Mortalität (RR:4,9)

## 1.6 Outcome

*„Wenn bei nicht intermittierendem Fieber  
Dyspnoe und Delirium hinzukommen,  
dann ist der Patient verloren.“ (54)*

(Hippokrates, Aphorismen, Buch IV, 51)

Die negativen Folgen deliranter Zustände – vor allem bei älteren PatientInnen – implizieren die Wichtigkeit der Prävention, insbesondere der Evidenz vermeidbarer Faktoren, die in dieser Arbeit genauer betrachtet werden soll. So wird allgemein angenommen, dass eine mehr als doppelte durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer (im Durchschnitt fünf bis zehn zusätzliche Tage) sowie eine mehr als fünffache Mortalitätsrate (mit 35-40% über alle Settings gerechnet) beim Delir besteht (8,18). Eine Assoziation mit erhöhter Mortalität, die in unterschiedlichen klinischen Settings stark variiert, ist als gesichert anzusehen (18,22,34,38,41,55,56):

Im internistisch-geriatrischen Bereich erhöht ein Delir das Sterblichkeitsrisiko innerhalb des folgenden Jahres um das 1,5-fache, im intensivmedizinischen Setting besteht ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko und PatientInnen mit prävalentem Delir bei Aufnahme in der Notfallambulanz scheinen ein um 70% erhöhtes Risiko zu besitzen, innerhalb der nächsten sechs Monate zu versterben (4). Der psychomotorisch hypoaktive Delir-Subtyp, der mitunter häufig nicht erkannt wird, weist im Vergleich zu gemischten bzw. hyperaktiven Formen eine höhere Mortalität auf (4,57).

Hospitalisierte deliranten PatientInnen zeigen Mortalitätsraten zwischen 22 und 76 %, sodass von einer ähnlichen Sterberate wie durch akute Myokardinfarkte oder Sepsis aus-

gegangen werden kann. Es wird allerdings kontroversiell diskutiert, ob die erhöhte Sterblichkeit durch delirante Zustände bedingt ist oder Delirien nicht viel mehr einen Indikator für schwere Erkrankungen darstellen (8). Eine Metaanalyse von 2010 kam zum Schluss, dass negative Outcomes wie erhöhte Raten an Mortalität, Institutionalisierung sowie Demenz unabhängig von Geschlecht, Komorbidität bzw. Schwere einer zugrundeliegenden Erkrankung und Demenz bestehen (58).

Eine Assoziation mit erhöhten Inzidenzraten an Demenz nach deliranten Episoden wirft die kontroverielle Frage auf, ob Delirien demenzielle Syndrome auslösen können oder ob sie einen Marker für erhöhte Vulnerabilität darstellen (4). Erhöhte Raten von kognitiver Beeinträchtigung bis zur Demenz nach dem Abklingen von Delirien scheinen jedenfalls gesichert zu sein (4,8,58). Eine Verschlechterung der funktionellen Fähigkeiten und Eigenständigkeit ist in vielen Settings beschrieben und führt zu erhöhten Raten an postdeliranter Institutionalisierung in Pflegeeinrichtungen (16 % im Vergleich zur Entlassung nach Hause [3%]) (4,8,18). Zuletzt sei noch auf ökonomische Aspekte verwiesen, da für delirante hospitalisierte ältere PatientInnen eine Kostensteigerung um 2.500 US-\$ (im Vergleich zu nicht-deliranten) zu verzeichnen ist und demnach Kosten von ca. 6,9 Milliarden US-\$ durch Delirien für die öffentliche amerikanische Krankenversicherung Medicare anfallen (27).

Das Delir stellt somit eine schwerwiegende, allerdings in 30-40% verhinderbare Komplikation in Hinblick auf seine möglichen Folgen (wie erhöhte Mortalität, Morbidität, funktionellem Abbau samt Institutionalisierung, Demenz und gesteigerter Kosten) dar und wird in manchen klinischen Bereichen als Indikator der Gesundheitsversorgung verwendet (18,27).

## **1.7 Diagnostik**

Das Delir stellt prinzipiell eine klinische Diagnose dar. Apparative Diagnostik wie EEG oder Bildgebung [MRT, CT] bzw. Labor- oder Liquor-Untersuchungen spielen in der Eruierung möglicher prädisponierender und präzipitierender Faktoren sowie in der Differentialdiagnostik eine Rolle. (4,18,21,22) Als Goldstandard wird jedoch eine klinische Untersuchung mit kurzem kognitiven Screening sowie die Anwendung der diagnostischen Kriterien nach DSM-5 bzw. ICD-10 durch erfahrendes ärztliches Personal angesehen (4,59). Kernelemente der Diagnose, die mitunter von Angehörigen eingeholt werden sollten, stellen einen akuten Beginn, fluktuierenden Verlauf, eine qualitative Bewusstseins- sowie eine Aufmerksamkeitsstörung und kognitive Dysfunktionen (sprachliche Veränderungen sowie Orientierungs- und Gedächtnisstörungen) dar. Zusätzlich können Veränderungen des

Schlaf-Wach-Rhythmus, Wahrnehmungsstörungen (Illusionen bis Halluzinationen), Wahn, (hypoaktive bzw. hyperaktive) psychomotorische Alterationen, Verhaltensveränderungen und emotionale Labilität auftreten (4,18,27). Im klinischen Alltag werden delirante PatientInnen allerdings – nicht zuletzt aufgrund einer fluktuierenden Symptomatik – häufig (32-67%) nicht als solche erkannt und vor allem hypoaktive Formen (die mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind) sind deutlich unterdiagnostiziert (29,34). Um dem entgegenzuwirken, können Screening- und Assessmentinstrumente angewandt werden, die weiter unten beschrieben werden und im weiteren Verlauf auch für die im systematischen Review inkludierten Studien von Bedeutung sind.

## 1.7.1 Diagnostische Kriterien

### 1.7.1.1 DSM-5

- 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, Störung 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 neurokognitive Erkrankung 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, körperlichen Untersuchung oder Laboruntersuchungen darauf, 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.

(60)

Im DSM-5 werden Subtypen wie das *Substanzintoxikationsdelir*, das *Substanzentzugsdelir* und das *Medikamenteninduzierte Delir* angeführt, deren symptomatologischen Kernelemente die Kriterien A und C darstellen. Nach der Kodifizierung im ICD-10 werden dabei folgende auslösende Substanzklassen aufgelistet: Alkohol, Cannabinoide, Phencyclidin (auch als *Angel Dust* bekannt), (andere) Halluzinogene, flüchtige Lösungsmittel, Opioide,

Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika, Kokain, Amphetamin und andere Stimulantien (wie Koffein), Tabak und multipler Substanzgebrauch. (24,60,61)

Psychogene Drogen (unter Ausnahme von Alkohol, Nikotin, Opioide, Benzodiazepine) werden im weiteren Verlauf der Arbeit und der systematischen Recherche nicht näher berücksichtigt, da der Fokus auf Delirien, die durch ärztlich verordnete Arzneimittel ausgelöst wurden, liegt.

### 1.7.1.2 ICD-10 GM (German Modification)

#### **F.05 Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt**

- A. Bewusstseinsstörung (Bewusstseinsstrübung), d.h. verminderte Klarheit in der Umgebungswahrnehmung, mit einer reduzierten Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu fokussieren, aufrechtzuerhalten und umzustellen.
- B. Störung der Kognition, manifestiert durch die zwei folgenden Merkmale:
  - 1. Beeinträchtigung des Immediatgedächtnisses (der unmittelbaren Wiedergabe) und des Kurzzeitgedächtnisses bei relativ intaktem Langzeitgedächtnis
  - 2. Desorientierung zu Zeit, Ort oder Person
- C. Mindestens eine der folgenden psychomotorischen Störungen:
  - 1. Rascher, nicht vorhersagbarer Wechsel zwischen Hypo- und Hyperaktivität
  - 2. Verlängerte Reaktionszeit
  - 3. Vermehrter oder verminderter Redefluss
  - 4. Verstärkte Schreckreaktion
- D. Störung des Schlafes oder des Schlaf-Wach-Rhythmus, mindestens durch eins der folgenden Merkmale manifestiert:
  - 1. Schlafstörung, in schweren Fällen völlige Schlaflosigkeit, mit oder ohne Schläfrigkeit am Tage oder Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus
  - 2. Nächtliche Verschlimmerung der Symptome
  - 3. Unangenehme Träume oder Alpträume, die nach dem Erwachen als Halluzinationen oder Illusionen weiterbestehen können.
- E. Plötzlicher Beginn und Änderung der Symptomausprägung im Tagesverlauf
- F. Objektiver Nachweis aufgrund der Anamnese, der körperlichen, neurologischen und laborchemischen Untersuchungen einer zugrundeliegenden zerebralen oder systemischen Krankheit (außer einer durch psychotrope Substanzen bedingten), die für die klinischen Symptome A bis E verantwortlich gemacht werden kann.

(61)

In den klinisch-diagnostischen Leitlinien des ICD-10 GM wird angemerkt, das durch (ärztlich verordnete) Medikation ausgelöste Delir unter den Schlüssel der F.05 Diagnosen einzuordnen. Delirante Syndrome infolge des Gebrauchs psychotroper Substanzen stellen eine eigene Kategorie dar und werden als akute Intoxikation bzw. Entzug einer bestimmten Substanz klassifiziert [ICD-10 Code je nach psychotroper Substanz F.10-F.19] (24).

### Differenzen der diagnostischen Kriterien:

Neben der unterschiedlichen Kategorisierung von drogeninduzierten Delirien zeigt sich eine Fokussierung des ICD-10 auf Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie der Psychomotorik, die in den Kriterien des DSM-5 nicht aufgelistet sind. Dies könnte zu unterschiedlichen Raten in der Detektion von Delirien führen.

## **1.7.2 Psychomotorische Subtypen**

Die Einteilung des Delirs in drei Subtypen geht auf Lipowski (siehe [Kapitel 1.1](#)) zurück und orientiert sich an der psychomotorischen Aktivität bzw. der Aufmerksamkeit oder Wachsamkeit (*Alertness*): hyperaktiv-hyperalert (oder agitiert), hypoaktiv-hypoalert (oder somnolent) und gemischt (22,31). Sie finden sich in der Klassifikation des DSM-5, allerdings nicht im ICD-10 (60,61).

Man spricht in der Psychiatrie auch von Positiv- (hyperaktiv) und Negativ- (hypoaktiv) Symptomatik des Delirs. Die häufigste Form stellt dabei der gemischte Subtyp dar (53%), die prädominierend bei älteren PatientInnen vorkommenden und häufig verkannten hypoaktiven Delirien rangieren mit 44% an zweiter Stelle und das hyperaktive Delirium ist mit nur 2% in der allgemeinen Wahrnehmung der Delirsymptomatik überrepräsentiert (18).

### **1.7.2.1 Hyperaktives Delir**

„Die psychomotorische Aktivität ist hyperaktiv und kann mit Stimmungs labilität, Unruhe und/oder Ablehnung medizinischer Behandlung einhergehen.“ (60) - **DSM 5**

Beim hyperaktiv-hyperalerten Subtyp dominieren Agitiertheit und psychomotorische Unruhe bis zu Erregungszuständen, erhöhte Empfindlichkeit auf Umgebungsreize und Irritierbarkeit, Halluzinationen sowie Wahnvorstellungen. Die gesteigerte Psychomotorik kann sich in Unruhe, stereotypem Ziehen an Kleidern (Karpologie) oder Gegenständen und Herumwandern zeigen. Ein subjektives Gefühl der Bedrohung führt mitunter durch erhöhten Antrieb zu verbaler und körperlicher Aggression. PatientInnen sind in der Regel schreckhaft und suggestibel (18,22,31).

### **1.7.2.2 Hypoaktives Delir**

„Die psychomotorische Aktivität ist hypoaktiv und kann mit Antriebslosigkeit und einer Lethargie, die Stupor nahekommmt, einhergehen.“ (60) - **DSM 5**

Hypoaktive Delirien zeichnen sich durch Antriebsminderung, Verlangsamung, Apathie und Lethargie bis Somnolenz und Stupor aus, die nur durch starke und wiederholte Stimuli

durchbrochen werden können. PatientInnen weisen häufig Denkstörungen (verlangsamtes, teils inkohärentes formales Denken), kognitive Dysfunktionen sowie Konzentrations-, Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörungen auf, die sich mitunter in Schläfrigkeit und geringem Interesse auf Umgebungsreize äußern. Es neigen vor allem ältere PatientInnen zu jenem Subtyp, der aufgrund der Negativsymptomatik oft nicht erkannt wird, jedoch eine schlechtere Prognose als die hyperaktive Form aufweist (8,18,22,31).

### 1.7.2.3 Gemischte Form

„Die psychomotorische Aktivität ist unauffällig, obwohl die Aufmerksamkeit und das Bewusstsein gestört sind. Ist auch bei fluktuierendem Aktivitätsniveau anzuwenden.“  
(60) - DSM 5

Positiv- und Negativsymptome können entweder fehlen oder rasch und zum Teil unvorhergesehen alternieren, sodass PatientInnen innerhalb eines Tages oder im Verlauf mehrerer Tage zwischen einem psychomotorisch hypoaktiven und hyperaktiven Zustand wechseln. Dies führt mitunter zum Verdacht einer (scheinbaren) stärkeren Veränderung des zugrundeliegenden klinischen Zustandes. (18,31)

### 1.7.2.4 Erscheinungsformen des Arzneimittel-induzierten Delirs

Medikamenten-assoziierte Delirien können sich sehr unterschiedlich und in allen drei Subtypen manifestieren. Ebenso zeigen sich delirante Zustände als Teil eines eigenen abgesonderten Syndroms, wie dem malignen neuroleptischen Syndrom, dem Serotonin-Syndrom bzw. dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SiADH). Hyperaktive und gemischte Erscheinungsformen treten vorwiegend bei anticholinerger Toxizität, Alkoholintoxikation, Serotoninsyndrom oder Alkohol- bzw. Benzodiazepin-Entzug auf, hypoaktive Erscheinungsformen wiederum eher bei Benzodiazepin-Einnahme, Überdosierung von Narkotika bzw. bei Hypnotika, Sedativa oder Alkoholintoxikation, sodass sich letztere in allen drei psychomotorischen Subtypen präsentieren kann. (43)

Hyperaktive anticholinerge Delirien weisen sich häufig durch agitiertes Verhalten, floride visuelle Halluzinationen, sowie mögliche periphere (autonome) anticholinerge Toxizität aus [siehe Kapitel 1.9.1] (31). Das Serotonin-Syndrom ist ein abrupt einsetzendes lebensbedrohliches Zustandsbild, das sich klinisch durch starke vegetative (Tachykardie, Mydriasis, Schwitzen), neuromotorische (Tremor, Myoklonie, Krampfanfälle) Symptome und zentralnervöse Erregung (Unruhe, Agitiertheit, Halluzinationen) zeigt (41,47). Maligne neuroleptische Syndrome präsentieren sich durch extrapyramidalmotorische Symptome (Rigor,

Akinesie, gelegentlich Tremor), vegetative Entgleisungen (v.a. Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe) und zentralnervösen Störungen (Delir, Bewusstseinsstörung, Stupor) (3,47).

In Kapitel 1.9 wird auf durch Arzneimittel ausgelöste Delirien und deren Symptomatik genauer eingegangen.

### 1.7.3 Assessment-Instrumente

Assessment- und Screening-Instrumente zur umfassenden Detektion von Delirien bauen zumeist auf den Kriterien des DSM (III-IV) auf und sind sowohl in der Klinik als auch in der Forschung von großer Bedeutung. Sie können zum Screening (oft unerkannter hypoaktiver Delirformen) oder zur Beurteilung des Schweregrades bzw. des Subtyps und der Symptomatik eingesetzt werden. (8,62)

Es soll in diesem Kapitel auf jene Delir-Assessment-Instrumente kurz eingegangen werden, die in den im systematischen Review inkludierten Studien verwendet wurden.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Sensitivität und Spezifität dieser Assessment-instrumente.

**Tabelle 3:** Sensitivität und Spezifität ausgewählter Delir-Assessment-Instrumente  
Modifiziert nach Fosnight 2011 (8) sowie weiterer Studien (62–64)

Assessment-Instrument	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Kontrolle / Vergleich
<b>Allgemein</b>			
<b>CAM</b>	94 - 100 %	90 - 95 %	ExpertInnenbeurteilung mittels DSM-IV Kriterien
<b>Nu-DESC</b>	85,7 %	86,8 %	CAM
<b>DRS*</b>	89,6 %	88,9 %	
<b>DRS-R-98</b>	91 - 100 %	95 - 100%	DRS, CTD & CGI
<b>Spezielle Adaptationen für die Intensivmedizin</b>			
<b>CAM-ICU</b>	64 - 100 %	88 - 98 %	ExpertInnenbeurteilung mittels DSM-IV Kriterien
<b>ICDSC</b>	43 - 99 %	95 %	ExpertInnenbeurteilung mittels DSM-IV Kriterien
<p><u>Abkürzungen:</u> CAM, Confusion Assessment Method; CGI, Clinical Global Impression Scale; CTD, Cognitive Test for Delirium; DRS (-R-98), Delirium Rating Scale (Revised 1998); ICDSC, Intensive Care Delirium Screening Checklist; ICU, Intensive Care Unit;</p> <p><u>Erläuterungen:</u> *Die Daten gelten für die türkische Version; Kontrolle konnte aufgrund der Sprachbarriere nicht eruiert werden; Angaben in der Arbeit von Senel et al. (64)</p>			

### **Confusion Assessment Method (CAM)**

Das 1990 von Inouye et al. (65) publizierte Tool der CAM stellt eines der ersten Assessment-Instrumente dar und ist aufgrund der schnellen Anwendbarkeit (ca. fünf Minuten) sowie der hohen Sensitivität und Spezifität von den englischen Delir-Leitlinien empfohlen (8,9). Es beruht auf den DSM-III-Kriterien und beurteilt die Präsenz, Schwere und Fluktuation des Delirs nach neun Charakteristika: Akuter Beginn, Unaufmerksamkeit, desorganisiertes Denken, Veränderung des Bewusstseinszustandes, Orientierungslosigkeit, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Wahrnehmungsstörungen, psychomotorische Agitiertheit oder Verzögerung und veränderter Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Güte der CAM ist allgemein hoch, allerdings variieren Sensitivität (46-100%) und Selektivität (63-100%) je nach AnwenderIn. In Zusammenschau mit der Diagnosestellung durch eine/n Psychiater/in zeigen sich jedoch hohe Werte (siehe Tabelle 3). Es stellt das am weitesten verbreitete Tool dar (62).

### **CAM-ICU**

Die Adaptation der CAM für das intensivmedizinische Setting (66) setzt ein Assessment der Sedierungstiefe [Goldstandard: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)] voraus und erlaubt den diagnostischen Einsatz bei kommunikationseingeschränkten (z.B.: künstlich beatmeten) PatientInnen. Es ist zu beachten, dass die Spezifität hoch ist, die Sensitivität allerdings unterschiedlich (je nach verbaler Kommunikationsfähigkeit) bewertet wird und tendenziell niedriger erscheint (62,66).

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

Das für den Einsatz in der Routine (durch Pflegepersonal) konzipierte Screening-Instrument stellt eine Checklist dar, die nach Desorientiertheit, unangemessenem Verhalten, inadäquater Kommunikation, Illusionen bzw. Halluzinationen und psychomotorischer Retardierung beurteilt. Ein Cut-Off von  $\geq 2$  Punkten (Skala von 0 bis 10) besitzt eine adäquate diagnostische Güte, in sehr kurzer Zeit (Dauer: ca. eine Minute) auf delirante Zustände zu screenen (62,67).

### **Delirium Rating Scale (DRS)**

Die DRS stellt ein Assessmentinstrument für psychiatrisch geschulte ÄrztInnen dar, das im Vergleich zu den vorgenannten Tools mehr Zeit in Anspruch nimmt und auf der Evaluierung von PatientInnen über einen 24-Stunden-Zeitraum basiert. Eine revidierte Form (DRS-R-98) der 1988 publizierten DRS (68) weist eine höhere Reliabilität auf (63). Es findet vor allem in der Forschung und zur Einstufung des Schweregrads von Delirien Anwendung (62).

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

Die auf den DSM-IV Kriterien aufbauende ICDSC ist ein Screening-Instrument, das von nicht-spezialisiertem ICU-Personal angewandt werden kann und mit einem Scoring von

insgesamt acht Punkten (jede Fragestellung kann mit 0 oder 1 bewertet werden) ausgestattet ist. Ein Wert  $\geq 4$  stellt eine positive Delir-Diagnose. (62) Es ist jedoch zu beachten, dass die ICDSC eine große Bandbreite in der Sensitivität (43-99%) aufweist: Eine rezente Studie zeigte allerdings, dass die Sensitivität der ICDSC im Vergleich zur CAM-ICU dennoch überlegen ist (69). Ein systematischer Review kam diesbezüglich zum Schluss, dass die ICDSC als Screening-Instrument nicht über ausreichend Gütekriterien verfügt, so dass keine Empfehlung ausgesprochen werden kann (70). Von der englischen Delir-Leitlinie wird die CAM-ICU empfohlen (9).

### 1.7.4 Differentialdiagnosen

Neben der Klärung der zugrundeliegenden somatischen Ätiologie (siehe Kapitel 1.3) ist in der Differentialdiagnostik des Delirs an verschiedene neurologische und psychiatrische Erkrankungen zu denken:

- Epilepsien (postiktale Dämmerzustände, komplex-fokale Anfälle, nonkonvulsive Epilepsien)
- Akute neurologische Ereignisse (Verwirrheitszustände im Rahmen von zerebralen Ischämien oder intrakraniellen Hämorrhagien, Meningitis, Enzephalitis)
- Affektive Störungen (Depressive Zustandsbilder können wie hypoaktive, bipolar affektive Störungen wie gemischte und Manien wie hyperaktive Delirien imponieren)
- Psychotische Störungen (Beim Delir kommen optische Halluzinationen und Personenverknennung häufiger und Wahnphänomene seltener vor als bei Psychosen)
- Demenz (insbesondere Alzheimer-Demenz und Lewy-Body-Demenz) (18,22,71)

Insbesondere ist die Abgrenzung zu dementiellen Syndromen, die auch als chronische Verwirrheitszustände im Gegensatz zum akuten Verwirrheitszustand (Delir) beschrieben werden, von Bedeutung (25,27).

#### 1.7.4.1 Demenz

**Table 4:** Klinische Unterscheidung Delir/Demenz  
Modifiziert nach Kornhuber & Weih (18) sowie Rothenhäusler & Täschner (22)

	<b>Delir</b>	<b>Demenz</b>
<b>Beginn</b>	- Akut (Stunden) - Abruptes Auftreten mit feststellbarem Datum	- Chronisch (über Monate) - Allmählicher Beginn, der nicht genau datiert werden kann
<b>Dauer</b>	- Akute Erkrankung, im Allgemeinen Tage bis Wochen, selten länger als 1 Monat	- Chronische Erkrankung mit typischerweise progredientem Verlauf über Jahre
<b>Bewusstsein</b>	- Getrübt	- Uneingeschränkt - Bewusstseinsstrübung erst im Terminalstadium

<b>Tagesverlauf</b>	- Stündliche Schwankungen bzw. fluktuierend im Tagesverlauf	- Relativ stabiler, konstanter Befund
<b>Orientierung</b>	- Frühe Desorientiertheit	- Im späteren Verlauf beeinträchtigte Orientierung
<b>Auslösender Faktor</b>	- Häufig identifizierbar	- Fehlt meist
<b>Aufmerksamkeit</b>	- Eingeschränkt	- Normal bis in schwere Stadien
<b>Psychomotorik</b>	- Hyperaktiv - Hypoaktiv - Tremor / Asterixis möglich	- Meist nicht verändert
<b>Halluzinationen</b>	- Häufig	- Bei ca. 20 %
<b>EEG</b>	- Unspezifische Allgemeinveränderungen	- Leichte Verlangsamung

Bis zu zwei Drittel aller deliranten Syndrome (älterer PatientInnen) liegt eine prävalente Demenz zugrunde (*Delirium Superimposed on Dementia* [DSD]). Ältere hospitalisierte PatientInnen weisen eine DSD-Prävalenz von 22-89% auf (18,22,26).

Die Pathophysiologie beider Erkrankungen zeigt unter anderem eine verminderte cholinerge (und insbesondere bei der Lewy-Body-Demenz eine alterierte dopaminerge) Neurotransmission, die zu teils ähnlicher (kognitiver) Symptomatik führen kann (18,25,34). Die klinische Differenzierung von akuten (Delir) und chronischen Verwirrtheitszuständen (Demenz) ergibt sich aus typischen symptomatologischen Charakteristika, die in Tabelle 4 aufgelistet sind:

Ein plötzlicher Beginn, fluktuierender Verlauf sowie Aufmerksamkeitsstörungen, desorganisierte Gedanken und Sprache stellen klinisch relevante Hinweise für das Delir dar. Des Weiteren ist das Delirium zumeist reversibel wohingegen die Demenz persistiert (8). „Damit ist die Demenz sowohl die wichtigste Differenzialdiagnose des Delirs und mit der wichtigste zugrunde liegende Faktor. [...] Da ein Delir besser zu vermeiden und zu behandeln ist als eine Demenz, sollte jede unklare Demenz zunächst wie ein Delir behandelt werden“ (18).

## 1.8 Prävention und Therapie

Es besteht keine spezifische Therapie des Delirs, sodass eine umfassende Primärprävention bei Risiko-PatientInnen im Fokus des Delir-Managements steht (4,18).

Bereits delirante PatientInnen sollten zuerst nicht-pharmakologischen Allgemeinmaßnahmen (u.a. Reorientierung, Mobilisierung, Normalisierung des Schlaf-Wachrhythmus) zugeführt werden und ein Assessment zugrundeliegender Faktoren (u.a. Revision und Reduktion potenziell delirogener Medikation, Evaluierung von Infektion, Hypoxämie, Dehydratation und Schmerz) liefert Ansätze für eine kausale Therapie. Psychotische Symptome (Wahnphänomene und Halluzinationen) sowie starke Agitiertheit bis zu auto- und fremd-

aggressivem Verhalten, das zum Abbruch essentieller Therapien (wie mechanischer Beatmung oder Dialyse[-Katheterisierung]) führen würde, können eine pharmakologische Intervention indizieren. (4,8,9,18)

### **1.8.1 Nicht-pharmakologische multimodale Prävention**

Es wird davon ausgegangen, dass in 30-40% der Fälle Delirien vermieden werden können (8,27). Mehreren Leitlinien empfehlen ein präventives multimodales Interventionsprogramm, das durch ein trainiertes multidisziplinäres Team (etwa Geriater-, Pharmazeut- und PsychiaterInnen sowie Pflegepersonal) zur Reduktion von Risikofaktoren beitragen soll (8,9). So stellt das *Hospital Elder Life Program* (HELP) ein weit verbreitetes evidenzbasiertes Präventionsprogramm für ältere (über 70-jährige) PatientInnen dar, das – wie eine rezente Metaanalyse belegt – Delir-Inzidenzraten um 53% senken kann (4,72). Es fußt auf einem stationsunabhängigen gerontopsychiatrischen Team (und freiwilligen HelferInnen), das Risiko-PatientInnen identifiziert und umfasst folgende Maßnahmen: Vermeidung von Reizüberflutung, orientierende und tagesstrukturierende Maßnahmen, kognitive Stimulation, frühe Mobilisation, regelmäßige Kontrollen des Ernährungs- und Flüssigkeits-Haushalts, adäquates Schmerzmanagement, regelmäßiges Screening zur frühen Identifizierung von Delirien sowie die Vermeidung delirogener Medikamente (4,38,73).

In Bezug auf Arzneimittel-induzierte Delirien liegt der Fokus der Primärprävention auf der Evaluierung von Entzugserscheinungen (Benzodiazepine, Barbiturate, Muskelrelaxantien, Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer), dem Absetzen bzw. der Dosisreduktion von anticholinergem und psychoaktiver Medikation, einer adäquaten Schmerztherapie (im Sinne suffizienter und nebenwirkungsarmer Substanzen) sowie der Vermeidung von Polypharmazie, Arzneimittel-Interaktionen und Nebenwirkungen [insbesondere Elektrolytstörungen] (8).

Eine pharmakologische Prävention wurde vielfach angedacht und etwa mit Neuroleptika (*Haloperidol*, *Olanzapin*), Cholinesterase-Hemmern bzw. Melatonin(-Agonisten) versucht. Ein rezenter Cochrane-Review fand allerdings keine Evidenz für die Senkung von Delir-Inzidenzraten durch die vorgenannten Substanzen. Der präventive Einsatz pharmakologischer Substanzen wird in keinen evidenzbasierten Arbeiten (und Leitlinien) empfohlen (8,9,38).

## 1.8.2 Therapie

Das Delir stellt einen potenziell lebensbedrohlichen (psychiatrischen) Notfall dar und bedarf einer stationären Behandlung mit kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter (3). In schweren Fällen (Intoxikationen, therapierefraktäres Delirium tremens, schwere zugrundeliegende Erkrankung) kann eine intensivmedizinische Betreuung indiziert sein (22). Die Therapie des Delirs setzt zunächst eine Abklärung zugrundeliegender bedrohlicher (neurologischer) Erkrankungen (Meningitis, Enzephalitis, Insult, Subarachnoidalblutung, non-convulsiver Status epilepticus etc.) voraus, die nicht übersehen werden sollten (18). Neben allgemeinen Maßnahmen wie Flüssigkeitsbilanzierung steht die kausale Therapie Delir-auslösender Ursachen (z.B.: Hämodialyse bei urämischer Enzephalopathie, Antibiotika bei Harnwegsinfekt, Thiamin bei Wernicke-Enzephalopathie) an erster Stelle (22). Insbesondere sollten delirogene Medikamente (auch bei unklarer Genese) sofort abgesetzt werden (18,22). Eine pharmakologische Intervention wird nur bei starker Agitiertheit, quälender psychotischer Symptomatik und Auto- oder Fremdaggression empfohlen (4,9,18).

Insbesondere werden Antipsychotika und Benzodiazepine (Entzugsdelirien) eingesetzt (3,8,18). In der symptomatischen neuroleptischen Therapie nicht-entzugsbedingter Delirien finden vor allem das hochpotente Typikum *Haloperidol* sowie die Atypika *Olanzapin*, *Risperidon* oder *Quetiapin* Anwendung (18,22,71).

*Haloperidol* stellt das Mittel der 1. Wahl dar und wird auch von der englischen Delir-Leitlinie empfohlen. QT-Zeit-Verlängerungen indizieren ein EKG-Monitoring, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen und ein malignes neuroleptisches Syndrom lassen sich durch geringe Dosierungen und kurze Therapiedauer in der Regel vermeiden. Die Atypika *Olanzapin*, *Risperidon* und *Quetiapin* besitzen weniger extrapyramidal-motorische Potenz und scheinen eine gleiche Wirksamkeit wie Haloperidol aufzuweisen, das den Einsatz bei leichteren Delirformen und konkomitanter Lewy-Body-Demenz erklärt (9,18,22). Benzodiazepine wurden zwar historisch in der Therapie von nicht-substanzbedingten Delirien eingesetzt, sind jedoch nur beim Alkohol- und Benzodiazepin-Entzug indiziert (4,8,9).

In Tabelle 5 ist zur Illustration einer in der Klinik angewandten pharmakologischen Delir-Behandlung das Grazer Therapieschema aufgelistet.

**Tabelle 5:** Grazer Therapieschema nach Rothenhäusler (22)

Es gilt für die Therapie des nicht durch Alkohol oder sonstige psychotrope Substanzen bedingten Delirs

Grazer Therapieschema	
Delir-Subtyp, Schweregrad und Komorbiditäten	Pharmakologische Empfehlung
<b>Delir bei PatientInnen ohne konkomitanter Parkinsonerkrankung, HIV-induzierter oder Lewy-Body-Demenz</b>	
I. <u>Leichtes hyperaktives Delir</u> bzw. jeder Schweregrad eines <u>hypoaktiven Delirs</u>	<b>Risperidon</b> (initial 0,5 mg als Schmelztablette) alternativ: <b>Haloperidol</b> (initial 0,5 mg als Tropfen) Aufdosierung nach Verträglichkeit bis max. 2 mg/d
II. <u>Mittelgradig bis schweres hyperaktives Delir</u>	<b>Haloperidol</b> (initial 2,5 mg als i.v. Kurzinfusion) Aufdosierung nach Verträglichkeit bis 5 mg/d <u>Zur psychomotorischen Dämpfung:</u> <b>Prothipendyl</b> (40 mg p.o. nachts)
III. <u>Schweres hyperaktives Delir</u>	<b>Haloperidol</b> (initial 5 mg als i.v. Kurzinfusion) Dosissteigerung um 5 mg bis Kontrolle der Symptomatik (max. Tagesdosis 40-60 mg) <u>Zur psychomotorischen Dämpfung:</u> <b>Prothipendyl</b> bzw. <b>Lorazepam</b> (1-2 mg) möglich
<b>Delir bei Morbus Parkinson, HIV-induzierter oder Lewy-Body-Demenz</b>	<b>Quetiapin</b> (initial 25 mg p.o.) Aufdosierung nach Symptomatik und Verträglichkeit (max. 150 mg/d)
<b>Zentrales anticholinerges Syndrom (Intoxikation durch anticholinerge Substanzen)</b>	<b>Physostigmin</b> (2 mg i.v. langsam [2 min]) CAVE: Nur unter intensivmedizinischen Bedingungen! <u>Antidot:</u> <b>Atropin</b> (1 mg i.v.) <u>Kontraindikation:</u> Asthma bronchiale

Es soll angemerkt sein, dass die in Therapieschemata und Leitlinien erwähnten bzw. empfohlenen Medikamente eine sehr geringe Evidenzlage besitzen und beispielsweise in den USA keine Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) für eine medikamentöse Therapie des Deliriums besteht (8,18,38). Es wurde sogar von der FDA der Verdacht einer erhöhten Mortalität durch Neuroleptika (bei älteren PatientInnen mit Demenz-assoziierten Psychosen) ausgesprochen (52). Ein rezenter Cochrane-Review (9 inkludierte Studien mit insgesamt 727 PatientInnen) kam zum Schluss, dass Antipsychotika im Vergleich zu nichtantipsychotischer Therapie weder eine Verbesserung der Symptome und Dauer von Delirien noch der Mortalität zeigten. Ebenso wenig besteht ein Unterschied zwischen typischen und atypischen Neuroleptika (74). Zu derselben Erkenntnis kam ein systematischer Review (19 inkludierte Studien) über Delir-Prävention und Therapie mittels Neuroleptika (75). Zwei weitere Cochrane-Reviews untersuchten Cholinesterase-Hemmer und resümierten, dass aufgrund der schlechten Studienlage (je eine inkludierte Studie) keine

ausreichende Evidenz für den Nachweis eines Nutzens oder Schadens von *Rivastigmin* bzw. *Donepezil* im Vergleich zu Placebo besteht (76,77).

Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass die Eruierung eines möglichen delirogenen Potenzials von Neuroleptika aufgrund deren therapeutischen Einsatzes erschwert ist und erhöhtes Risiko von Confounding bei observativen Studien diesbezüglich besteht (1). Eine im vorliegenden systematischen Review inkludierte große retrospektive Datenanalyse (78) verwendete als Kriterium der Delir-Diagnose einen Surrogatmarker: Therapiebeginn mit Antipsychotika (bzw. Fixierungsmaßnahmen).

## 1.9 Delirogene Arzneimittel

Beinahe jedes Arzneimittel kann bei vulnerablen (älteren, dementen und/oder schwer kranken) PatientInnen delirogen wirken (31,34,52).

Medikamente können über verschiedene Wege präzipitierende Faktoren des Deliriums darstellen (siehe Kapitel 1.3): Das größte Augenmerk wird dabei auf Substanzen mit anticholinerg Haupt- bzw. Nebenwirkung, psychoaktive Arzneimittel im Allgemeinen sowie auf Benzodiazepine, Opiode und Antidepressiva im Speziellen gelegt. (1,9,18,25,31,43,52)

### Erläuterungen zu den Referenzen:

Ich beziehe mich in diesem Teil der Arbeit auf medizinische Lehrbücher und Übersichtsarbeiten zum Arzneimittel-induzierten Delir, um ein Abbild der Literaturlage zu geben. Es werden ebenso klinische Studien und evidenzbasierte Ergebnisse der englischen NICE-Leitlinie (9) von 2010 (letztes Update: März 2019), sowie zweier systematischer Reviews präsentiert: Gaudreau et al. (50) befassten sich mit psychoaktiven Arzneimittel und fassten systematisch Studien, die zwischen 1975 und 2003 publiziert wurden, zusammen. Clegg & Young (1) beschreiben ebenso Arzneimittel, die nicht primär als psychoaktiv definiert sind. Diese systematische Literaturarbeit schloss (prospektive) klinische Studien bis Oktober 2009 ein. Jene (drei) EBM-Arbeiten beruhen auf der Auswertung von insgesamt 57 Studien, wobei es zu Überschneidungen kommt: Zwischen vier und sechs Studien überschneiden sich in je zwei Arbeiten, drei Studien (79–81) wurden in allen EBM-Reviews inkludiert. Es wurde genau darauf geachtet, Einzelergebnisse nicht mehrfach wiederzugeben, um keinen verzerrten Effekt hervorzurufen. Die Evidenz der unter Verdacht stehenden Arzneimittel (-klassen) wurde dabei folgendermaßen bewertet:

Gaudreau et al. (50) merken kritisch an, dass die epidemiologische Evidenz einer Assoziation zwischen (psychoaktiven) Arzneimittel und Delirien „schwach, spärlich und widersprüchlich“ (50) ist. Die Guideline Development Group (GDG) der englischen Delirium-Leitlinien gibt unter Berufung auf eine schlechte Evidenzlage [„*low and moderate quality studies*“ (9)] keine dezidierten Empfehlungen zu delirogenen Arzneimittel ab (9). Die aufgelisteten Vertreter der einzelnen Arzneimittelklassen stellen jene Substanzen dar, die (in den Referenzen) als delirogen beschrieben wurden.

### 1.9.1 Anticholinergika

Die Hypothese eines zentralen cholinergen Defizites in der Pathophysiologie des Delirs rückt Medikamente mit (zentralen) antimuskarineren Eigenschaften ins Zentrum der Aufmerksamkeit potentiell delirogener Arzneimittel (10,34,43,82).

Anticholinergika wirken als Antagonisten an Acetylcholinrezeptoren, die in zwei Haupttypen – dem nikotinischen (ionotropen Rezeptor der Impulsübertragung an den intermediären Ganglien des sympathischen und parasympathischen Nervensystems sowie an der motorischen Endplatte der Skelettmuskulatur) und dem muskarinischen (metabotropen, G-Protein gekoppelten Rezeptor der Impulsübertragung vom zweiten Neuron auf das Erfolgsorgan im parasympathischen System) – unterteilt werden: Unter den muskarinischen Acetylcholinrezeptoren werden weitere fünf Subtypen ( $M_{1-5}$ ) unterschieden, die unter anderem eine bedeutende Rolle in der zentralnervösen cholinergen Signalübertragung besitzen und an ZNS-Funktionen wie dem Schlaf-Wach-Rhythmus, dem Antrieb, der Vigilanz, dem Gedächtnis sowie an Lernprozessen beteiligt sind. Anticholinergika weisen jedoch nur geringe Selektivität für spezifische muskarinische Subtypen auf, sodass alle Substanzen eine ähnliche Wirkung besitzen. (83,84)

Mit steigendem Alter nimmt die kortikale cholinerge Neurotransmission ab, woraus sich eine höhere Anfälligkeit älterer Menschen ergibt, zentrale (und auch periphere) Komplikationen anticholinergischer Arzneimittel zu erleiden (25). Zu den typischen anticholinergen Komplikationen zählen Stürze, Harnretention, kognitive Beeinträchtigung, Psychosen und Delirien (52).

Das anticholinerge Delir, das gehäuft bei Alzheimer-PatientInnen auftritt, zeichnet sich charakteristischerweise durch agitiertes Verhalten (hyperaktive Form) und visuelle Halluzinationen aus. Zeichen peripherer autonomer anticholinergischer Toxizität wie Obstipation, Harnverhalt, verminderte Schweiß- und Speichelsekretion, Hypertonie und Tachykardie sowie Mydriasis können, müssen aber nicht präsent sein. (25) Anticholinerge

Intoxikation kann spezifisch mittels Cholinesterase-Inhibitoren (*Physostigmin*, *Rivastigmin*, *Donepezil*) durchbrochen werden, deren Einsatz in der pharmakologischen Prävention und Therapie des Delirs allerdings kontrovers diskutiert wird (25,51): Der pathophysiologisch und pharmakodynamisch plausible Ansatz konnte in Cochrane-Reviews sowie der evidenzbasierten Recherche der englischen Delir-Leitlinie nicht bestätigt werden und wird dementsprechend nicht allgemein empfohlen (9,76,77). Yu et al. inkludierten eine einzige Studie von insgesamt 194 gefundenen in ihren systematischen Review, die weder einen Benefit noch Schaden in der Delir-Therapie mit *Rivastigmin* im Vergleich zu Placebo zeigte (76). Ebenso wenig konnte *Donepezil* die Delir-Dauer im Vergleich zu Placebo reduzieren (77).

Die Studienlage und Evidenz anticholinergischer Arzneimittel in Hinblick auf Assoziationen mit dem Delir ist inkonsistent, nicht zuletzt aufgrund unterschiedlicher Definitionen und Methodiken (34). So existiert in einigen Arbeiten (85,86) Evidenz für eine konsistente Korrelation zwischen Anticholinergika und erhöhter Delir-Inzidenz und -Dauer, in anderen konnte diese jedoch nicht nachvollzogen werden (34,50). In der systematischen Arbeit von Campbell et al. zeigten 11 von 13 Studien eine positive Assoziation zwischen anticholinergen Arzneimitteln und Delir (86). Der systematische Review von Gaudreau et al. hingegen inkludierte sieben klinische Beobachtungsstudien, die keine signifikanten Assoziationen erbrachten (50). Exemplarisch sei eine prospektive Kohortenstudie erwähnt, die 23 Arzneimittel mit primären (z.B. *Atropin*, *Benztropin*) und sekundären (z.B. *Diphenhydramin*, *Amitriptylin*) antimuskarineren Eigenschaften bei onkologischen PatientInnen hinsichtlich des Delir-Risikos analysierten und bei einer Follow-Up Zeit von 28 Tagen keine statistisch signifikante Assoziation zeigte: HR 1,38 (95% KI 0,73 - 2,60;  $p = 0,32$ ). (53)

In Kapitel 1.9.14.1 werden anticholinerge Arzneimittellisten sowie eine quantitative Methode zur Messung der kumulativen anticholinergen Last von Medikamenten besprochen, die weitere Erkenntnisse zum delirogenen Potenzial jener Substanzen liefern sollen.

### **1.9.1.1 Anticholinergika im engeren Sinne**

Vertreter: *Atropin*, *Scopolamin (Hyoscin)*, *Oxybutynin*

In diesem Subkapitel werden anticholinerge Arzneimittel besprochen, deren Hauptwirkung durch (zumeist unspezifischen) Antagonismus an muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren entsteht und die somit parasympholytisch wirken. Die Leitsubstanz stellt *Atropin* dar.

Einige Wirkstoffe sind lipophile tertiäre Amine (z.B. *Atropin*, *Scopolamin*, *Pirenzepin* oder *Tolterodin*) und können die Blut-Hirn-Schranke passieren. (18,84) Entscheidend in der Entstehung anticholinerges Delirien ist somit die ZNS-Gängigkeit der auslösenden Substanzen. Es ist allerdings ein delirogenes Potenzial aller Anticholinergika beschrieben worden, sodass sie als Hochrisiko-Medikamente in Bezug auf das Delir-Risiko gelten. (87) *Atropin* und *Scopolamin*, die als Antiemetika und antisekretorische Medikamente Verwendung finden, können bereits in geringer Dosierung delirogen wirken. So kann sogar die topische Anwendung von *Atropin* als Mydriatikum systemische Wirkungen entfalten und Delir-auslösend sein. (25) *Scopolamin* (*Hyoscin*) wird beispielsweise (im palliativmedizinischen Setting) in der antisekretorischen Therapie der Rasselatmung (terminales Rasseln) eingesetzt. Im Gegensatz zu *Glycopyrronium* ist es ZNS-gängig und kann über einen antagonistischen Effekt auf das Arousal-System zu zentralen anticholinergen Nebenwirkungen (wie kognitiven Störungen, Halluzinationen und Delirium) führen. Es wird empfohlen *Glycopyrronium* anstatt *Scopolamin* in der Palliativmedizin sowie der Anästhesie einzusetzen. (25,31) Ebenso ist das als Spasmolytikum in der Harninkontinenz-Therapie verwendete *Oxybutynin* liquorgängig und als delirogen beschrieben (25,83). Der systematische Review von Clegg & Young inkludierte eine RCT, die *Oxybutynin* mit Placebo in Bezug auf das Delir-Risiko verglich: Die Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Delir-Raten ( $p > 0,05$ ) der Interventions- bzw. Placebogruppe. Allerdings wird angemerkt, dass aufgrund der niedrigen Studienqualität und nur einem einzigen Delir-Fall keine strengen Ableitungen von diesem Ergebnis gemacht werden sollten. (1)

### 1.9.1.2 Anticholinergika in der Parkinson-Therapie

Vertreter: *Trihexyphenidyl*, *Benzatropin*

Für die in der Therapie des Parkinson-Syndroms eingesetzten Anticholinergika *Trihexyphenidyl* und *Benzatropin* ist beschrieben, dass sie Delirien, Halluzinationen und kognitive Beeinträchtigung auslösen können (25,34,51).

Bei kognitiven Nebenwirkungen sollte man langsam auf die niedrigste effektive Dosis reduzieren oder das Mittel absetzen, sofern dies toleriert wird (34).

### 1.9.1.3 Anticholinergika im weiteren Sinne

Viele Substanzen heterogener Arzneimittelklassen und pharmakodynamischer Wirkweisen besitzen anticholinerge Eigenschaften, die zu kognitiven Nebenwirkungen führen können

(34): So zeigen beispielsweise trizyklische Antidepressiva (u.a. *Amitriptylin*), Phenothiazin-Neuroleptika (etwa *Chlorpromazin*), H<sub>1</sub>-Antihistaminika (z.B. *Diphenhydramin*), Antiemetika, Antiparkinson-Medikamente oder Arzneimittel kardiovaskulärer Erkrankungen anticholinerges Potenzial (51). Jene Arzneimittel mit anticholinergen Nebenwirkungen (aber anderen Hauptwirkungen) werden in den einzelnen Subkapiteln des Kapitels 1.9 besprochen. Eine tabellarische Auflistung von Medikamenten mit hoch- und niederpotenten anticholinergen Eigenschaften ist in Kapitel 1.9.14.1 zu finden (Tabelle 6 und Tabelle 7).

## 1.9.2 Antiemetika

Vertreter:

- Dopamin D<sub>2</sub>-Antagonist:        *Metoclopramid*
- Histamin H<sub>1</sub>-Antagonist:        *Dimenhydrinat*
- Anticholinergikum:                *Scopolamin*

Antiemetika stellen pharmakologisch eine sehr heterogene Gruppe dar: Sowohl Histamin H<sub>1</sub>-Antagonisten (z.B. *Dimenhydrinat*), Dopamin D<sub>2</sub>-Antagonisten (z.B. *Metoclopramid*, *Domperidon*), Serotonin 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (z.B. *Ondansatron*, *Granisatron*), Glukokortikoide (z.B. *Dexamethason*, *Methylprednisolon*) und Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (z.B. *Aprepitant*) werden in der Therapie der Nausea und Emesis eingesetzt. (83,84) Obgleich dieser Heterogenität wird in Übersichtsarbeiten die Klasse der Antiemetika als delirogen beschrieben (8,34,47,50). Eine prospektive Kohortenstudie, die präzipitierende Delir-Faktoren bei älteren internistischen (hospitalisierten) PatientInnen untersuchte, fand ein mehr als doppeltes relatives Delir-Risiko (RR 2,3; 95% KI 1,1 - 5,1) bei Antiemetika-Exposition (28).

Als spezifische Vertreter antiemetischer Medikation ist der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist *Metoclopramid* mit extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen und Delir assoziiert. Das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sich bei höheren Dosierungen sowie durch eine eingeschränkte Nierenfunktion. (8,34) Ebenso das Anticholinergikum *Scopolamin* (das auch als Antiemetikum eingesetzt wird) und der Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist *Dimenhydrinat* sind speziell als delirogen beschrieben (43). Zu *Dimenhydrinat* siehe Kapitel 1.9.3.1, zu *Scopolamin* Kapitel 1.9.1.1.

## 1.9.3 Antihistaminika

### 1.9.3.1 Histamin H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten

Vertreter:

- H<sub>1</sub>-Antihistaminika der 1. Generation: **Diphenhydramin**, *Chlorphen(ir)amin*, *Dimenhydrinat*, *Hydroxyzin*
  - Trizyklische Antihistaminika: *Alimemazin*, *Propiomazin*, *Promethazin*
- H<sub>1</sub>-Antihistaminika der 2. Generation: *Loratadin*, *Astemizol*, *Cetirizin*

H<sub>1</sub>-Antihistaminika der 1. Generation weisen eine gute ZNS-Gängigkeit auf und führen durch Blockade von zentralen Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoren zu Sedierung und weiteren zentralnervösen (Neben-)Effekten. Sie besitzen zum Teil antagonistische Wirkungen auf  $\alpha$ -Adrenozeptoren, muskarinerge Acetylcholin- (z.B. *Diphenhydramin*), Serotonin- und Dopamin-Rezeptoren (z.B. *Promethazin*). (84,88)

Zentralwirksame H<sub>1</sub>-Antihistaminika könnten aufgrund der oben genannten Mechanismen ein delirogenes Potenzial aufweisen. Unter den 1. Generations-H<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten wurden folgende Arzneimittel als delirogen beschrieben: Das als Anxiolytikum eingesetzte *Hydroxyzin* (83,84,87) sowie das in der Therapie allergischer Symptome (z.B. Juckreiz, Konjunktivitis, Rhinitis) verwendete *Chlorphenamin* [bzw. *Chlorpheniramin*] (43) als auch die trizyklischen Antihistaminika (Phenothiazin-Derivate) *Alimemazin*, *Propiomazin* und *Promethazin* (87) scheinen mit Delirien assoziiert zu sein (43,87). Bis auf *Promethazin*, das zwar historisch als Neuroleptikum beschrieben ist, jedoch vorwiegend in der antiemetischen Therapie bei Kinetosen Anwendung findet, sind trizyklische Antihistaminika im deutschsprachigen Raum nicht in Gebrauch (84). Am häufigsten im Zusammenhang mit Delir ist jedoch *Diphenhydramin* beschrieben (8,34,43), das als Bestandteil in *Dimenhydrinat* [Salz aus 8-Chlortheophyllin und Diphenhydramin] (89) enthalten ist und als Antiemetikum bzw. Hypnotikum Verwendung findet (83,88). Diphenhydramin besitzt eine hohe Affinität zu muskarinergen Acetylcholinrezeptoren und somit eine starke anticholinerge Komponente, die hypothetisch als Delir-auslösend angesehen werden kann (43).

In der englischen Delir-Leitlinie (9) und dem systematischen Review von Clegg & Young (1) finden sich dieselben beiden Studien, die unterschiedliche Resultate für *Diphenhydramin* präsentieren: Eine prospektive Kohortenstudie (90) mit 426 hospitalisierten, über 70-jährigen, internistischen PatientInnen untersuchte Nebenwirkungen von *Diphenhydramin*. Die *Diphenhydramin*-Kohorte zeigte ein um 70% erhöhtes relatives Risiko (RR 1,7; 95% KI

1,3 - 2,3) für jegliches Delir-Symptom. Die Evidenzqualität dieser Assoziation wurde in der NICE-Leitlinie als niedrig eingeschätzt. (9)

Eine Fall-Kontroll-Studie (81) von im Durchschnitt 73-jährigen, chirurgischen PatientInnen kam zu keiner signifikanten Assoziation mit postoperativem Delir: OR 1,8 (95% KI 0,7 - 4,5;  $p = 0,22$ ). Ebenso wenig konnte für eine niedrige Dosierung (< 25mg in 24 Stunden) bzw. hohe Dosierung (> 25mg in 24 Stunden) ein signifikantes Ergebnis erzielt werden: OR 1,5 (95% KI 0,3 - 6,0) bzw. OR 1,5 (95% KI 0,5 - 4,1),  $p$ -Wert beider Ergebnisse = 0,66. (81) Die Evidenzqualität für *Diphenhydramin* als nicht Delir-assoziiert wurde in der NICE-Leitlinie als *sehr* niedrig eingeschätzt (9).

Im Gegensatz zu den zentralgängigen H<sub>1</sub>-Antihistaminika der 1. Generation führen jene der 2. Generation (*Loratadin*, *Astemizol*) zu weniger Sedierung und Kognitionsstörungen, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht oder nur geringgradig passieren können. *Cetirizin* besitzt allerdings einen mittelgradigen sedierenden Effekt. (34)

### 1.9.3.2 Histamin H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten

Vertreter: *Cimetidin*, *Ranitidin*, *Famotidin*

H<sub>2</sub>-Antihistaminika hemmen (vorwiegend) Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptoren an Parietalzellen der Magenschleimhaut und stellen aufgrund eines im Vergleich ungünstigeren Nebenwirkungsprofils das Mittel der 2. Wahl nach Protonenpumpenhemmer zur Senkung der Magensäureproduktion dar (83,84). Epidemiologisch werden neurotoxische Effekte von H<sub>2</sub>-Antihistaminika bei 1-2% der hospitalisierten PatientInnen bzw. 15-80 % der Intensiv-PatientInnen angegeben (25). Delirien wurden für alle Vertreter der H<sub>2</sub>-Blocker beschrieben, obwohl (das ältere) *Cimetidin* nach *Ranitidin* und *Famotidin* am stärksten delirogen zu sein scheint (25,34,43,51,87). Deshalb ist *Cimetidin* in der Therapie von Ulkus-Erkrankungen als obsolet anzusehen (84).

Evidenzbasiert findet man widersprüchliche Ergebnisse für H<sub>2</sub>-Antihistaminika (als Arzneimittelklasse): Der systematische Review von Gaudreau et al. (50) inkludierte drei klinische Studien von denen nur eine prospektive Kohortenstudie ein signifikantes Ergebnis (OR 3,3; 95% KI 1,28 - 8,58) bei älteren chirurgischen und internistischen PatientInnen erzielte (50,91). Clegg & Young (1) analysierten zwei Studien mit statistisch insignifikanten Resultaten, konstatierten aber dennoch einen Trend in Richtung eines erhöhten Delir-Risikos durch H<sub>2</sub>-Antagonisten (1). Die englische Delir-Leitlinie (9) berichtet von moderater Evidenzqualität, dass H<sub>2</sub>-Blocker keine Assoziation mit Delirien aufweisen. Dabei beruft sie sich auf eine prospektive Kohortenstudie (92) mit chirurgischen und Trauma-ICU-

PatientInnen, die keinen signifikanten Zusammenhang (AOR 1,45; 95% KI 0,80 - 2,62;  $p = 0,217$ ) zwischen der Delir-Inzidenz und H<sub>2</sub>-Antagonisten fand.

#### **1.9.4 Antimikrobielle Arzneimittel (Antiinfektiva)**

Die Evidenz delirogener Antiinfektiva stammt vorwiegend von Fallberichten und ist somit sehr gering. Es ist zu beachten, dass eine Vermengung der (zu therapierenden) Infektionen und Arzneimittel als präzipitierender Risikofaktor des Delirs bestehen kann. Insgesamt wird von einer geringen Delir-Inzidenz gesprochen, sofern keine ungewöhnlich hohe ZNS-Exposition (etwa durch intrathekale Applikation bzw. durch Akkumulation aufgrund einer Niereninsuffizienz) vorliegt. (51,87,93,94)

##### **1.9.4.1 Antibiotika**

Neurotoxische Effekte (Delirien und Psychosen) wurden für zahlreiche Antibiotika-Klassen beschrieben. Am häufigsten wurde über Fluorchinolone, Makrolide, Sulfonamide, Nitrofurane und Beta-Lactame berichtet. Speziell die ältere Population ist besonders anfällig, neuropsychiatrische Nebenwirkungen durch Cephalosporine, Carbapeneme, Aminoglykoside, *Nitrofurantoin*, *Linezolid* und die Kombinationen *Piperacillin + Tazobactam* sowie *Trimethoprim + Sulfamethoxazol* (= *Cotrimoxazol*) zu erleiden. (25,34,43,51,93)

##### **1.9.4.1.1 Fluorchinolone**

Vertreter: *Ciprofloxacin*, *Pefloxacin*, *Levofloxacin*, (ev. *Moxifloxacin*)

Fluorchinolone sind strukturell verwandt zu GABA und können dadurch GABA von der Rezeptor-Bindungsstelle verdrängen. Sie wirken somit als GABA<sub>A</sub>-Antagonisten und besitzen glutamaterge (NMDA-Rezeptor-Agonismus) sowie schwach dopaminerge Aktivität. (43,93) Neurotoxizität durch Fluorchinolone tritt in ca. 1 - 2% der Fälle auf.

Die französische Pharmakovigilanz Datenbank berichtet dabei von 590 psychiatrischen Nebenwirkungen: Am häufigsten kam es jedoch zu Verwirrtheit (51%), Halluzinationen (27%) und Agitiertheit (13%). (95) Fluorchinolone wurden vielfach als delirogen beschrieben. (25,43,51) Als spezielle Vertreter ist von *Ciprofloxacin*, *Pefloxacin* und *Levofloxacin* in Fallberichten berichtet worden. (51,93,96)

##### **1.9.4.1.2 Makrolide**

Vertreter: *Clarithromycin*, *Azithromycin*, (ev. *Erythromycin*)

Neurotoxische Nebenwirkungen wie Verwirrtheit, Insomnie oder Schwindel sind für *Clarithromycin* beschrieben worden (93). In einem Review von 38 Fallberichten mit

psychiatrischen Nebenwirkungen durch *Clarithromycin* wurden 12 PatientInnen delirant (31,5%), Psychosen und Manie traten als nächst häufige unerwünschte Wirkung auf (97). *Azithromycin* kann ebenso delirogen wirken, vermutlich jedoch weniger stark als *Clarithromycin* (98). Der pathophysiologische Mechanismus der Delir-Entstehung durch *Clarithromycin* könnte durch Arzneimittel-Interaktionen (Hemmung von Cytochrom P450 3A4), Veränderungen im Kortisol- und Prostaglandin-Metabolismus und Interaktionen mit glutamatergen und GABA Stoffwechselwegen entstehen. (93)

#### **1.9.4.1.3 Sulfonamide**

Vertreter: *Cotrimoxazol (Trimethoprim + Sulfamethoxazol)*

Akute Psychosen sind für die Kombination von *Trimethoprim* und *Sulfamethoxazol* (*Cotrimoxazol*) als neurotoxische Nebenwirkung bereits seit 1942 beschrieben. In geringerer Häufigkeit wurden auch Delirien (v.a. bei HIV-positiven PatientInnen in der Therapie opportunistischer Infektionen wie z.B. der *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie) berichtet. (51,93)

Pathophysiologisch könnten eine Störung der Tetrahydrobiopterin-Synthese, welches als Cofaktor in der Bildung von Serotonin und Dopamin fungiert bzw. eine konkomitante Defizienz von Glutathion (bei geriatrischen und HIV-PatientInnen), dessen antioxidative Eigenschaften normalerweise vor instabilen Sulfonamid-Metaboliten schützt, hinter dem delirogenen Potenzial von *Cotrimoxazol* stehen. (93)

#### **1.9.4.1.4 $\beta$ -Lactam-Antibiotika**

Der Beta-Laktam Ring der Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame zu einer Klasse vereint, besitzt strukturelle Ähnlichkeit zu GABA und neuropsychiatrische Nebenwirkungen entstehen vermutlich durch Alterationen in der GABAergen Neurotransmission (84,93).

##### **1.9.4.1.4.1 Penicilline**

Vertreter: *Piperacillin-Tazobaktam*

Neurotoxische Nebenwirkungen wie Delir, Halluzinationen, Verwirrheitszustände sind für das Kombinationspräparat *Piperacillin + Tazobaktam* beschrieben (93,99). Ebenso finden sich Penicilline als Klasse in einer Übersichtsarbeit unter delirogenen Arzneimittel (25).

#### **1.9.4.1.4.2 Cephalosporine**

Vertreter: *Cefepim* (ev. *Ceftazidim*, *Cefuroxim*, *Cefazolin*)

Für alle Cephalosporin-Generationen finden sich Fallberichte mit neurotoxischen Nebenwirkungen (25): Am häufigsten werden *Cefepim*, *Ceftazidim*, *Cefuroxim* und *Cefazolin* erwähnt. *Cefepim* ist speziell als delirogen beschrieben. (93)

#### **1.9.4.1.4.3 Carbapeneme**

Vertreter: *Meropenem*, *Ertapenem*

Carbapeneme weisen eine gute Penetration der Blut-Hirn-Schranke auf und können neben epileptischen Anfällen auch zu Delirien führen. (93) Es liegen Fallberichte zu *Ertapenem* (100) und *Meropenem* (101) vor.

#### **1.9.4.1.5 Oxazolidinone**

Vertreter: *Linezolid*

In einem Review führte Linezolid bei 15 PatientInnen zu einem Serotonin-Syndrom, das sich unter anderem als Delir präsentierte (102). Linezolid besitzt eine gute ZNS-Gängigkeit und könnte hypothetisch auch durch mitochondriale Schädigungen zu neurotoxischen Nebenwirkungen führen (93)

#### **1.9.4.2 Azol-Antimykotika**

Vertreter: *Itraconazol*, *Voriconazol*

In Übersichtsarbeiten werden Antimykotika mit Delirien in Zusammenhang gebracht (34). Unter den Azol-Antimykotika sind vor allem *Itraconazol* und *Voriconazol* als delirogen beschrieben (93). Der Review von Mattappalil & Mergenhagen stützt sich unter anderem auf einen Fallbericht für *Itraconazol* (103).

#### **1.9.4.3 Malaria-Mittel**

Vertreter: *Mefloquin*

Malaria-Therapeutika werden in Übersichtsarbeiten als potentiell delirogen angeführt (34). Eine große (rezente) retrospektive Analyse (n = 5.332), die Daten der US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) untersuchte, beschreibt eine eigene neuropsychiatrische Syndrom-Klasse, die stark mit *Mefloquin* assoziiert ist: OR 3,92 (95% KI 2,91 - 5,28). Jene Syndrom-Klasse ist definiert durch eine hohe Wahrscheinlichkeit an Delir-Symptomen (82,7%) und moderate Wahrscheinlichkeit für schwere psychiatrische und neurologische Symptome wie amnestische, demenzielle Symptome (zusammen 18,6%)

und epileptische Anfälle (18,1%). Andere Malariamittel wie *Doxycyclin* und *Atovaquon-Proguanil* zeigten keine Assoziation mit diesem Syndrom. (94)

### 1.9.5 Glukokortikoide

In Übersichtsarbeiten werden Glukokortikoide entweder per se oder in erhöhter Dosierung –  $\geq 80$  mg Prednisolon(-Äquivalent) täglich (25) bzw. „hohe Dosen in der Asthmatherapie“ (87) – als (mitwirkend) delirogen beschrieben (8,25,34,43,51,87). Im palliativen Setting scheint ein dosisabhängiges Potenzial für zentralnervöse Nebenwirkungen wie Delir und chronisch kognitive Beeinträchtigung (Demenz) zu existieren (31). Ebenso sind Glukokortikoide mit reversibler Gedächtnisstörung und Psychosen assoziiert (21,31). Es ist keine deliogene Wirkstoffspezifität beschrieben, außer für *Prednisolon*, das im Vergleich zu hochdosiertem *Cortisol* oder *Kortikotropin* (Adrenokortikotropes Hormon, ACTH) ein geringeres Risiko besitzt (51).

Hypothetisch führen folgende pathophysiologische Mechanismen zur Delir-Entstehung durch Steroide: Psychotische Symptome könnten durch erhöhte Dopamin-Ausschüttung im Nucleus accumbens via Überstimulierung dopaminerger Neurone in der Area tegmentalis ventralis (VTA) zustande kommen (53). Ein kurzzeitiger Hyperkortisolismus kann zu reversiblen neuronalen Dysfunktionen im Hippocampus (Gedächtnisfunktion), eine prolongierte Exposition kann zu irreversiblen Schäden führen (25).

Evidenzbasierte Arbeiten fanden sehr inkonsistente Ergebnisse, sodass Unsicherheit hinsichtlich des Einsatzes von Glukokortikoiden bei vulnerablen PatientInnen herrscht:

Im systematischen Review von Gaudreau et al. (50) zeigten alle drei eingeschlossenen Studien keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Glukokortikoiden und Delir (50). Eine prospektive Kohortenstudie (53) fand eine positive Assoziation: Onkologische PatientInnen, die innerhalb von vier Wochen (28 Tage) einer kumulativen Tagesdosis an Glukokortikoiden von mehr als 15mg *Dexamethason*(-Äquivalent) ausgesetzt waren, zeigten ein 2,7-fach erhöhtes Delir-Risiko: HR 2,67 (95% KI 1,18 - 6,03;  $p = 0,02$ ). Es wurden *Prednison*, *Hydrocortison*, *Cortison*, *Prednisolon*, *Methylprednisolon*, und *Dexamethason* in der Studie eingesetzt. In einer anderen prospektiven Kohortenstudie (104) mit demselben Setting (von Gaudreau et al.) zeigte sich bereits in der univariaten Analyse ein nicht-signifikantes Ergebnis ( $p = 0,21$ ) für die zuvor beschriebene kumulative Glukokortikoid-Tagesdosis in Bezug auf das longitudinale Delir-Risiko im Vergleich zu geringeren Dosierungen (104).

Zusammenfassend kann die Studienlage eine Assoziation von Glukokortikoiden mit Delirien nicht konsistent nachweisen, eine Korrelation kann jedoch ebenso wenig ausgeschlossen werden.

## **1.9.6 Arzneimittel zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen**

### **1.9.6.1 Herzglykoside**

Vertreter: *Digoxin, Digitoxin*

Herzglykoside wirken pharmakodynamisch über die Hemmung der ubiquitär vorkommenden, membranständigen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase und weisen (dadurch) eine äußerst geringe therapeutische Breite auf. Sie besitzen neben kardialen (Arrhythmien), gastrointestinalen (Nausea, Emesis) auch unspezifische (Kopfschmerz, Müdigkeit) und insbesondere bei älteren Menschen spezifische neurotoxische Nebenwirkungen wie Delirium, Verwirrheitszustände, Halluzinationen und Psychosen (mit Farbwahrnehmungsstörungen). Die Inzidenz jener neuropsychiatrischen Nebenwirkungen ist insgesamt allerdings gering. (34,83,84) Herzglykoside können durch Intoxikation (Störung der neuronalen Aktivität durch zerebrale Inhibierung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (43)), jedoch auch bereits in therapeutischer Dosierungen delirogen wirken. Dies ist vor allem für *Digoxin* beschrieben, das auch anticholinerge Eigenschaften aufweist (43). Eine verminderte renale Clearance erhöht das Risiko für Glykosid-Intoxikationen und Delir. (25,43,87,88) Digitalis-Präparate (Wirkstoffe: *Digoxin* und *Digitoxin*) wurden auch in Fallberichten als Delir auslösend hervorgehoben (34,51).

Evidenzbasiert findet sich ein Ergebnis für Digoxin: Clegg & Young (1) beziehen sich auf eine prospektive Kohortenstudie (105) moderater Studienqualität, die eine negative Assoziation zum Delir-Risiko bei älteren internistischen und chirurgischen PatientInnen fand: OR 0,52 (95% KI 0,30 - 0,90). Sie resümieren, dass nur geringe Evidenzqualität besteht, ein assoziiertes Risiko auszuschließen. (1)

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich das delirogene Potenzial von Digitalis-Präparaten, das in Übersichtsartikel und Fallberichten beschrieben wird, in einer observativen Studie nicht rekonstruieren ließ. Vielmehr zeigte sich ein negativer Zusammenhang. Die Evidenz hierfür ist allerdings gering.

### **1.9.6.2 Antihypertensiva**

Vertreter: Kalziumantagonisten

- *Nifedipin*
- *Verapamil*

Einige Antihypertensiva – etwa Thiazid-Diuretika, Kalziumantagonisten (*Amlodipin*, *Nifedipin*, *Diltiazem*), ACE-Hemmer (*Captopril*, *Enalapril*) und Betablocker (*Atenolol*) – stehen im Verdacht kognitive Nebenwirkungen bis hin zum Delir zu verursachen. (34)

In Übersichtsarbeiten werden vor allem Kalziumantagonisten im Allgemeinen und *Nifedipin* als Vertreter des Dihydropyridin-Typs im Speziellen als delirogen beschrieben (25,34,87). Hypothetisch könnten Dihydropyridine über (zerebrale) vasomotorische Veränderungen zu zentralnervösen Nebenwirkungen wie Kopfschmerz und Verwirrheitszuständen führen, wie dies für *Nifedipin* angeführt wird (84,106). *Verapamil* scheint ein geringeres delirogenes Potenzial als *Nifedipin* zu besitzen. Insgesamt gelten  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal-Blocker als *moderate risk drugs* in Bezug auf das deliogene Risiko. (87)

Clegg & Young (1) inkludierten eine prospektive Kohortenstudie (107) geringer Studien- und Evidenzqualität, die in einer multivariaten Analyse ein erhöhtes postoperatives Delir-Risiko für Nifedipin bei herzchirurgischen PatientInnen nahelegt: OR 2,4 (95% KI 1,0 - 5,8;  $p = 0,047$ ). Das untere 95% Konfidenzintervall liegt jedoch genau auf dem Wert des Nulleffektes. Es existiert ein niedriges Evidenzniveau für ein geringes bis mittleres Delir-Risiko von *Nifedipin*. (1)

### 1.9.6.3 Antiarrhythmika

Vertreter:

- Klasse I<sub>A</sub>: *Disopyramidin*, *Quinidin*, *Procainamid*
- Klasse III: *Amiodaron*

In Übersichtsartikeln werden unter antiarrhythmischen Arzneimitteln vorwiegend jene der Klasse I<sub>A</sub> (chinidinartige Natriumkanalblocker) sowie der Klasse III (Kaliumkanalblocker) als delirogen beschrieben: Als spezielle Vertreter sind *Disopyramidin*, *Quinidin* und *Procainamid* (Klasse I<sub>A</sub>) und *Amiodaron* (Klasse III) hervorgehoben (25,51,83,84,87). Eine Übersichtsarbeit erwähnt die gesamte Arzneimittelklasse der Antiarrhythmika als präzipitierenden Risikofaktor (51).

Hypothetisch stehen antimuskarinerge Effekte (der Klasse-I<sub>A</sub>-Antiarrhythmika sowie des *Amiodarons*) als pathophysiologischer Mechanismus der Delir-Entstehung in Verdacht (25,84).

### 1.9.6.4 Beta-Blocker

Vertreter:

- Nichtselektiver  $\beta$ -Blocker (lipophil): *Propranolol*
- $\beta_1$ -spezifischer  $\beta$ -Blocker (hydrophil): *Atenolol*

Das delirogene Potenzial von  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten wurde mehrfach beschrieben (25,34,43,51). Hydrophile und  $\beta_1$ -selektive Betablocker wie *Atenolol* besitzen ein geringeres Risiko für ZNS-Nebenwirkungen als lipophile und nichtselektive wie *Propranolol*, das am meisten unter Delir-Verdacht steht (34,43,87). Die Gesamt-Inzidenz von Kognitionsstörungen und Delir als Nebenwirkung wird jedoch als gering angesehen (34). Pathophysiologisch könnte eine zentrale Dämpfung adrenerger Systeme der Delir-Entstehung zugrunde liegen (108).

#### **1.9.6.5 Diuretika**

Vertreter:

- Thiazid-Diuretika
- *Acetazolamid*

Diuretika stehen in Verdacht durch Nebenwirkungen wie Dehydratation, orthostatische Reaktionen und Elektrolytstörungen (z.B.: Hypokaliämie) Delirien auszulösen (43). Vor allem Thiazid-Diuretika sind als delirogen beschrieben. Der Carboanhydrasehemmer *Acetazolamid* scheint ein potentes delirogenes Arzneimittel zu sein. (43,87)

#### **1.9.7 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)**

Vertreter:

- Salizylate: *Acetylsalicylsäure*
- *Naproxen, Ibuprofen, Indometacin, Sulindac*

Sowohl die gesamte Gruppe der NSAR als auch die oben angeführten spezifischen Vertreter sind in Übersichtsarbeiten und Fallberichten als delirogen beschrieben worden (25,31,34,43,51,87). Die Evidenz des delirogenen Potenzials von NSAR stammt überwiegend aus Fallstudien (51).

Insbesondere werden chronische Salizylat-Intoxikationen bei älteren PatientInnen hervorgehoben, die sich als Delir präsentieren und bereits bei therapeutischen Dosierungen von Acetylsalicylsäure auftreten können (25,34,51). Acetylsalicylsäure (sowie andere Salicylate) führen pathophysiologisch bei Intoxikation unter anderem zu metabolischer Azidose, Ketonämie, Fieber und (auch bei fehlender Hypoglykämie) zu niedrigen Glukosespiegel im ZNS, die neuropsychiatrische Nebenwirkungen erklären könnten (109). *Naproxen* und *Ibuprofen* weisen akute Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen im Nebenwirkungsprofil auf (25). Die Studienlage zum Delir-Risiko von *Indometacin* ist hingegen unklar, da von vermehrtem Auftreten in Fallberichten (87) bis zu keiner Assoziation in klinischen Studien die Rede ist (34). Insgesamt scheint die Inzidenz von kognitiven Nebenwirkungen durch NSAR gering zu sein (34).

Unter den evidenzbasierten Arbeiten berufen sich beide systematische Reviews (1,50) auf eine einzige prospektive Kohortenstudie (105), die keine statistisch signifikante Assoziation (AOR 0,39 (95 % KI 0,10 – 1,49) bei älteren chirurgischen und internistischen PatientInnen fand. Das delirogene Potenzial nichtsteroidaler Antirheumatika ist somit unklar.

### **1.9.8 Psychoaktive Arzneimittelklassen**

In Bezug auf das delirogene Potenzial liegt das Hauptaugenmerk neben Anticholinergika auf psychoaktiven Arzneimitteln: Es kann jede Substanz mit zentralnervösen Effekten als präzipitierender Faktor für Delirien wirken. (8) In klinischen Studien finden sich für die heterogene Klasse der psychoaktiven Arzneimittel konsistente Ergebnisse mit starken Effektmaßen: Eine prospektive Studie (110) mit älteren hospitalisierten (internistischen) PatientInnen fand ein beinahe vierfach erhöhtes Delir-Risiko (AOR 3,9; 95% KI 1,4 - 10,8) bei Exposition von narkotischen Analgetika (Opioiden), Sedativa, Hypnotika und Anxiolytika (110). Mehr als zwei psychoaktive Substanzen erhöhen das Delir-Risiko bei über 70-jährigen, internistischen PatientInnen um das 4,5-fache (RR 4,5; 95% KI 2,1 - 9,9) (28).

Im systematischen Review von Gaudreau et al. (50) wurden die Resultate von elf Beobachtungsstudien (bezüglich des Delir-Risikos) von psychoaktiven Arzneimittel als Klasse zusammengefasst: Fünf positive, statistisch signifikante Ergebnisse zeigen (von Confoundern bereinigte) Effektmaße (RRs und ORs) zwischen 1,23 (95% KI 1,01 - 1,49) und 12,2 (95% KI 2,4 - 60,8) (50).

#### **1.9.8.1 Antidepressiva**

##### ***1.9.8.1.1 Trizyklische Antidepressiva (TZA)***

Vertreter: *Amitriptylin, Imipramin, Desipramin, Nortriptylin, Doxepin*

Trizyklische Antidepressiva stellen sowohl aufgrund ihrer unspezifischen Wirkweise (Wiederaufnahme-Hemmung von Noradrenalin, Serotonin und zu einem geringeren Grad von Dopamin sowie Antagonismus an  $\alpha_1$ -, H<sub>1</sub>- und 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren) als auch wegen ihrer anticholinergen Eigenschaften (Antagonismus an Muskarin-Rezeptoren) eine Hochrisiko-Gruppe in Bezug auf das Delir-Risiko dar (25,43,83,84,111). Die Inzidenz von TZA-induziertem Delirium liegt bei 1,2% in der deutschen AMÜP- (Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie) Studie (112). 5% der älteren PatientInnen, die *Amitriptylin* oder *Imipramin* einnehmen, entwickeln Delirien (25). In Bezug auf die Stärke der anticholinergen Wirkung herrschen Unterschiede bei verschiedenen Vertretern der TZA: *Amitriptylin* besitzt die höchste Affinität zu zentralen muskarinergen Rezeptoren, *Nortriptylin* hingegen die relativ

geringste (25,31,34,87). Dies zeigt sich in den kognitiven Nebenwirkungen jener Arzneimittel: *Amitriptylin* scheint am stärksten die Kognition zu beeinträchtigen, *Nortriptylin* hingegen zu einem geringeren Ausmaß. *Imipramin* scheint gut verträglich bei Alzheimer-PatientInnen zu sein (34). Alle oben angeführten TZA sind allerdings als delirogen beschrieben worden. *Clomipramin* wurde dabei nicht erwähnt (51).

Ein systematischer Review (1) fasst die Evidenz des delirogenen Potenzials von Trizyklika als „von geringer Qualität“ (1) und das Delir-Risiko als „unsicher“ (1) zusammen. Jene evidenzbasierte Arbeit fußt auf einer prospektiven Kohortenstudie mit älteren Oberschenkelhalsfraktur-PatientInnen, die ein um 70% erhöhtes relatives Risiko (RR 1,7, 95% KI 1,4 - 2,1) für TZA-Exposition fand (113).

#### **1.9.8.1.2 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)**

Vertreter: *Paroxetin, Fluoxetin*

SSRI besitzen aufgrund der selektiven Wirkweise (Hemmung des Serotonintransportes in die Präsynapse) und wesentlich geringere anticholinergere Eigenschaften als TZA ein deutlich schwächeres delirogenes Potenzial (25,83). *Paroxetin* weist allerdings dem *Nortriptylin* vergleichbare (87) antimuskarinerge Effekte auf und ist mit Delirien assoziiert (43,52,87). *Fluoxetin* ist ebenso als delirogen beschrieben worden (87). Die Inzidenz von Delirien durch SSRI ist im Vergleich zu TZA allerdings gering (25,87). SSRI können aufgrund weiterer Mechanismen zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen führen: In Kombination mit Monoaminoxidase-Hemmern (Kontraindikation), *Clomipramin* (TZA), *Tramadol* oder Triptanen steigt das Risiko eines Serotonin-Syndroms, das sich als Delir präsentieren kann (25,84). Ebenso sind Dilutions-hyponatriämien durch ein SSRI-induziertes Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SiADH) beschrieben worden, das wiederum delirogen wirken kann (25,114). Des Weiteren kann ein abruptes Absetzen zu einem SSRI-Absetzsyndrom samt Delir führen (52).

#### **1.9.8.1.3 Monoaminoxidase-Hemmer (MAOI)**

Vertreter: *Moclobemid*

Reversible Inhibitoren der Monoaminoxidase hemmen die oxidative Desaminierung von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin und weisen nur ein geringes delirogenes Potenzial auf (25,34,83). Der MAO-A-Hemmer *Moclobemid* wird als *low risk drug* in Bezug auf das deliogene Risiko (87) beschrieben. Aufgrund zahlreicher Wechselwirkungen (Kontraindikation: SSRI) ist jedoch Gefahr gegeben (25,83).

#### ***1.9.8.1.4 Phasenprophylaktikum Lithium***

Lithiumsalze werden als Stimmungsstabilisatoren in der prophylaktischen Therapie bipolar-affektiver Störungen eingesetzt. Sie besitzen eine eher geringe therapeutische Breite, sodass ab Plasmaspiegel über 1,5 mmol/l Zeichen einer Intoxikation auftreten. Diese reichen von unspezifischen (Müdigkeit, Erbrechen) bis hin zu neurotoxischen Symptomen wie Schwindel, Dysarthrie, Verwirrtheit und Delir, epileptischen Anfällen und Koma. (83,84) Delirien und kognitive Störungen sind sowohl bei therapeutischen Serumspiegeln (insbesondere bei älteren und dementen PatientInnen) als auch bei Intoxikationen beschrieben (25,31,34,43,87). Es wird als Hochrisiko-Medikament in Bezug auf sein delirogenes Potenzial eingestuft (87). Zudem sind zahlreiche Interaktionen (etwa mit NSAR, ACE-Hemmern und Sartanen) zu beachten, die die renale Ausscheidung von Lithium hemmen und zu toxischen Serumspiegeln führen (83).

#### **1.9.8.2 Antiepileptika**

Vertreter:

- 1. Generation: *Phenytoin, Primidon, Phenobarbital, Valproinsäure*
- 2. Generation: *Carbamazepin*

Die heterogene Klasse der Antiepileptika weist anhand der Generation Unterschiede in der Stärke und Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen auf: So zeigen Antiepileptika der 1. Generation mehr Nebenwirkungen als jene der 2. Generation. (84) Es sind alle antiepileptischen Arzneimittel als delirogen beschrieben worden (8,31,87), vor allem scheinen jedoch *Phenobarbital* und *Primidon* ein hohes delirogenes Potenzial zu besitzen (25,34,43). *Phenytoin*, *Valproinsäure* und insbesondere *Carbamazepin* werden im Vergleich als weniger delirogen beschrieben (34). Von Letzterem wurden eher leichte kognitive Störungen berichtet (25). Eine prospektive Kohortenstudie mit über 70-jährigen internistischen PatientInnen untersuchte das deliogene Potenzial von Antiepileptika als Arzneimittelklasse und weist ein dreieinhalb-fach erhöhtes Delir-Risiko (RR 3,6; 95% KI 1,3 - 9,8) bei Antiepileptika-Exposition nach (28). Es soll kritisch angemerkt sein, dass einer antiepileptischen Therapie zugrundeliegende strukturelle Hirnerkrankungen und psychiatrische Diagnosen, die mit epileptischen Anfällen assoziiert sind, ebenso Auslöser von Delirien sein können (25).

### 1.9.8.3 Antiparkinson-Medikamente

Vertreter:

- Dopamin-Vorstufen: L-DOPA (*Levodopa*)
- Dopamin-Agonisten: *Pergolid, Bromocriptin*
- NMDA-Antagonisten: *Amantadin*
- MAO-B-Inhibitor: *Selegilin*
- Anticholinergika: *Trihexyphenidyl, Benzatropin*; (siehe Kapitel 1.9.1.2)

Es wurden für alle oben angeführten Antiparkinson-Mittel Delirien als Nebenwirkung beschrieben: L-DOPA sowie Dopamin-Agonisten zeigen ein dosisabhängiges Delir-Risiko, das mit der Hypothese eines relativen Dopamin-Überschusses übereinstimmen würde (43,87). Die Raten an Delir durch die Standarddosis von *Levodopa* wurden mit 5%, für *Pergolid* mit 11 - 33% und für *Bromocriptin* mit 12% angegeben (25). Isolierte visuelle Halluzinationen, die unter hochpotenter dopaminerger Therapie auftreten können, sollten nicht mit Delirien verwechselt werden (25,84). Kognitive Nebenwirkungen durch L-DOPA hängen von der Dosis, aber auch von der Dauer der Einnahme ab: So scheint eine kurzzeitige Einnahme (< 6 Monate) nicht zu Kognitionsproblemen zu führen, wohingegen eine Langzeittherapie das Risiko deutlich erhöht (34). Der selektive MAO-B Inhibitor *Selegilin* wird in seinem delirogenen Potenzial dem *Levodopa* und den Dopamin-Agonisten als ebenbürtig beschrieben (25,87). Zudem können MAO-Hemmer neuropsychiatrische Nebenwirkungen anderer Mittel potenzieren (51). *Amantadin*, ein schwacher Antagonist am glutamatergen NMDA-Rezeptor, wird ebenso als delirogen beschrieben, die Potenz ist allerdings unklar (25,34,51).

In beiden systematischen Reviews (1,50), die sich auf dieselbe klinische Studie (113) beziehen, werden Antiparkinson-Mittel als Medikamentengruppe in Bezug auf ihr Delir-Risiko eingestuft: Es konnte in der Studie keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden (113). Demzufolge besteht (nur) geringe Evidenzqualität eines *nicht-erhöhten* Delir-Risikos (1,50).

Es sollte gesagt sein, dass die Unterscheidung von Arzneimittel in der Parkinson-Therapie und der Erkrankung selbst als präzipitierende Delir-Risikofaktoren schwierig ist, da in späten Stadien des Morbus Parkinson häufig neuropsychiatrische Symptome wie visuelle Halluzinationen, Wahn, Verwirrtheit und Delirien auftreten. Die Prävalenz von konkomitanter Demenz liegt bei 20 - 30 %. (34)

#### 1.9.8.4 Benzodiazepine

Vertreter nach Wirkdauer:

- Sehr kurz (< 6 h): *Midazolam, Triazolam*
- Kurz (12 - 18h): *Lorazepam, Oxazepam, Temazepam, Nitrazepam*
- Mittel (24 h): *Alprazolam*
- Lang (24 - 48 h): *Diazepam, Chlordiazepoxid, Flurazepam (83,84)*

Benzodiazepine wirken als Modulatoren an (vor allem im limbischen System zu findenden) GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und erhöhen durch Zunahme der Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Kanals die Antwort auf GABA, des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters. In Abhängigkeit der Dosis wirken Benzodiazepine unter anderem anxiolytisch, sedativ, hypnotisch und amnestisch. (83,84)

Aufgrund sogenannter *paradoxe Reaktionen* stehen Benzodiazepine in Verdacht Delirien auszulösen (1,31,34,43,51,52,84,87). Hypothetisch könnte eine Überstimulierung des kortikalen GABA-Systems mit konsekutiver Reduktion des kortikostriatalen, glutamatergen Tonus zu einer Störung der Filterfunktion des Thalamus führen, die im Zusammenhang mit Psychosen oder Verwirrheitszuständen steht (53). Weitere Mechanismen könnten eine Störung von physiologischen Schlafmuster und der zirkadianen Melatonin-Ausschüttung, eine hippocampale Inhibierung der cholinergen Neurotransmission sowie eine Stimulierung kompensatorischer Up-Regulation von Glutamat-Rezeptoren und Ca<sup>2+</sup>-Kanäle darstellen (40).

In Übersichtsarbeiten werden Benzodiazepine als *medium risk drugs* beschrieben (31,87). Abhängig von der Wirkdauer sind mal langwirksame Benzodiazepine wie *Flurazepam* oder *Diazepam* (25), mal im Vergleich kürzer wirksame wie *Triazolam* oder *Alprazolam* (51) als besonders delirogen hervorgehoben. Ebenso sind *Nitrazepam* und *Flurazepam* im Vergleich zu *Diazepam* und *Temazepam* als stärker delirogen beschrieben (25). Eine erhöhte Dosis (> 5mg/d *Diazepam* [-Äquivalent]) scheint jedoch gesicherter das Risiko paradoxer Reaktionen und Delirien zu erhöhen (25,115).

Benzodiazepine stehen ebenso im Verdacht die Kognition negativ zu beeinflussen: Vor allem die Langzeiteinnahme kann zu persistierenden kognitiven und psychomotorischen Störungen führen. In einer prospektiven Studie zeigte das Absetzen von Benzodiazepinen eine Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigung bei ambulanten PatientInnen mit Demenzverdacht. (34,116)

Evidenzbasierte Arbeiten (1,9,50) fassten insgesamt 16 (exklusive der Überschneidungen) klinische Studien, die sich mit Benzodiazepinen beschäftigten, zusammen: Im intensivmedizinischen Setting zeigte eine prospektive Studie eine positive Korrelation für

*Lorazepam*-Äquivalent-Dosen zwischen 1,83 - 14,75mg/d (OR 3,3; 95% KI 1,31 - 8,04;  $p = 0,01$ ) (117). Ein ebenso dreifach erhöhtes (postoperatives) Delir-Risiko (OR 3,0; 95% KI 1,3 - 6,8;  $p < 0,01$ ) durch Benzodiazepine beschreibt Marcantonio et al. (81) bei chirurgischen PatientInnen. Langwirksame Benzodiazepine (*Chlordiazepoxid*, *Diazepam* und *Flurazepam*; OR 5,4; 95% KI 1,0 - 29,2;  $p = 0,02$ ) zeigten im Vergleich zu kürzer wirksamen (*Oxazepam*, *Lorazepam*, *Triazolam*, *Midazolam* und *Temazepam*; OR 2,6; 95% KI 1,1 - 6,5;  $p = 0,02$ ) eine stärkere Assoziation. Ebenso besaß eine höhere Dosierung ( $> 1\text{mg/d Lorazepam}$ ,  $> 15\text{mg/d Oxazepam}$  oder  $> 5\text{mg/d Diazepam}$ ) eine stärkere Korrelation (OR 3,3; 95% KI 1,0 - 11,0;  $p = 0,03$ ) als geringere Dosierungen (OR 2,6; 95% KI 0,8 - 9,1;  $p = 0,03$ ). (81) Die Evidenzqualität der Studie wurde als mittelgradig eingestuft (1). Diese Ergebnisse sind kongruent mit einer rezenten prospektiven Kohortenstudie von onkologischen PatientInnen, in der eine kumulative Tagesdosis von  $> 2\text{mg Lorazepam}$  ein doppeltes Delir-Risiko (HR 2,04; 95% KI 1,05 - 3,97;  $p = 0,04$ ) im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen aufwies (53). Eine Wiederholung im selben Studiensetting konnte das Ergebnis allerdings nicht reproduzieren (104). Bezüglich der Dosierung von *Lorazepam* fand eine Kohortenstudie (118) interessante Ergebnisse für das ICU-Setting: Bei mechanisch ventilierten Intensiv-PatientInnen stellt *Lorazepam* einen unabhängigen Risikofaktor (OR 1,2; 95% KI 1,1 - 1,4;  $p = 0,003$ ) für die *tägliche* Delir-Inzidenz dar. So zeigt sich ein um 20% erhöhtes Risiko für eine *Lorazepam*-Dosis bis zu 40mg. Bei geringer Dosierung steigt das Risiko stark an und erfährt ein Plateau bei ca. 20mg. (9) Die Evidenz für *Midazolam* ist hingegen widersprüchlich (92,118), sodass die englische Delir-Leitlinie von keinem signifikanten Effekt von *Midazolam* auf die Delir-Inzidenz spricht (9).

Zusammenfassend scheint das delirogene Potenzial von Benzodiazepinen *gering- bis mittelgradig* zu sein. Hohe Dosierungen und langwirksame Substanzen erhöhen dabei das Risiko. Zusätzlich besteht moderate Evidenzqualität für eine Assoziation zwischen *Lorazepam* und Delir im intensivmedizinischen Setting. (1,9)

#### **1.9.8.5 Nicht-Benzodiazepin Sedativa**

Vertreter: *Clomethiazol*, *Zolpidem*

*Clomethiazol* wirkt pharmakodynamisch in ähnlicher Weise wie Benzodiazepine, besitzt allerdings chemisch keinerlei Verwandtschaft zu Letzteren. Es kann ebenso zu paradoxen Reaktionen und Delirien führen, jedoch in geringerem Ausmaß als Benzodiazepine. In der Therapie von Erregungszuständen bei *Delirium tremens* scheint es gut verträglich zu sein. (84,87) Das als Hypnotikum eingesetzte *Zolpidem* wird im Vergleich zu Benzodiazepinen

als sicher, jedoch ebenso als leichtgradig delirogen und die Kognition beeinflussend beschrieben (34,83).

### 1.9.8.6 Neuroleptika

Vertreter:

- Typika:

○ Phenothiazine:

- Niederpotent: *Thioridazin, Levomepromazin*
- Mittelpotent: *Chlorpromazin*

○ Butyrophenone:

- Hochpotent: *Haloperidol*

- Atypika:

*Olanzapin, Clozapin*

Die Arzneimittelklasse der Neuroleptika ist als unabhängiger Delir-Risikofaktor beschrieben und auch in Fallberichten scheinen Neuroleptika-induzierte Delirien immer wieder auf (31). Typische Antipsychotika können anhand ihrer antipsychotischen Potenz (als *Chlorpromazin*-Äquivalente) eingeteilt werden und weisen diesbezüglich ein umgekehrt proportionales Ausmaß an vegetativen Symptomen und Sedierung, sowie eine direkt proportionale Zunahme an extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen auf (84). Allerdings stehen vielmehr anticholinerge Eigenschaften mancher Neuroleptika im Verdacht, Delirien auslösen zu können: So besitzt das Atypikum *Clozapin* die gleiche Affinität zu muskarinergen Acetylcholinrezeptoren wie *Amitriptylin*. Auch die Phenothiazine *Thioridazin* (ein Sechstel der Affinität von *Amitriptylin*), *Chlorpromazin* und *Levomepromazin* besitzen antimuskarinerge Wirkungen. (25,31,34,87) Die Gruppe der Phenothiazine kann zu kognitiven Störungen führen und werden von manchen AutorInnen als *high risk drugs* eingestuft (31,87). Die Rate an Delirien von hospitalisierten psychiatrischen PatientInnen, die Phenothiazine einnahmen, lag bei 1% in einer großen retrospektiven Studie (25). Im Gegensatz dazu wird das Delir-Risiko von *Haloperidol* als niedrig (z.B. im Vergleich zu *Thioridazin*) beschrieben (87). Vielmehr kann *Haloperidol* die Kognition beeinträchtigen, obwohl die Studienlage diesbezüglich inkonsistent ist (34).

Unter den atypischen Neuroleptika, die auch in der pharmakologischen Therapie von Delirien eingesetzt werden (9,119), besitzen *Clozapin* und *Olanzapin* anticholinerge Eigenschaften, beide wurden allerdings nicht mit kognitiven Beeinträchtigungen oder Delirien assoziiert. In hohen Dosen könnte es dennoch für ältere PatientInnen problematisch sein. *Risperidon* hingegen, das Affinität zu Serotonin- und Dopaminrezeptoren, aber keine anticholinerge Wirkung besitzt, scheint gut verträglich zu sein, obwohl auch Delirien berichtet wurden. (25,34,87)

Die drei evidenzbasierten Arbeiten (1,9,50) schlossen insgesamt acht (exklusive Überschneidungen) klinische Studien ein, die Resultate für Neuroleptika präsentieren: Eine prospektive Kohortenstudie (113) ermittelte ein mehr als vierfaches Delir-Risiko (OR 4,3; 95% KI 1,61 - 11,60;  $p = 0,005$ ) durch Neuroleptika bei PatientInnen mit Oberschenkelhalsfrakturen (50). Ein ähnliches Ergebnis (AOR 4,48; 95% KI 1,82 - 10,45;  $p < 0,01$ ) fand eine weitere prospektive Kohortenstudie bei älteren hospitalisierten PatientInnen (105). Die Evidenzqualität dieser Studie wurde von Clegg & Young als moderat eingestuft (1).

Zwei interessante Ergebnisse fanden sich für *Haloperidol*, das als Mittel der 1. Wahl in der pharmakologischen Therapie von nicht anders handelbaren Delir-Symptomen eingesetzt wird (9,119): Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Delir-Prophylaxe mittels *Haloperidol* ergab bei Hochrisiko-PatientInnen (Oberschenkelhalsfraktur-Operation) ein relatives Risiko von 0,9 (95% KI 0,6 - 1,3) (120). Es existiert nach Clegg & Young eine hohe Evidenzqualität, dass *Haloperidol* nicht mit erhöhtem Delir-Risiko assoziiert ist (1). Obwohl als „likely to be confounded“ (9) von der GDG eingestuft, präsentiert die NICE-Leitlinie das Ergebnis einer prospektiven Kohortenstudie (121) für *Haloperidol* als signifikanten Risikofaktor (OR 1,35; 95% KI 1,21 - 1,50) für eine verlängerte Delir-Dauer bei internistischen Intensiv-PatientInnen (9). Ein rezenter Cochrane-Review fand allerdings weder eine Auswirkung von Antipsychotika auf die Dauer noch auf die Schwere von Delirien (74). Clegg & Young argumentieren, dass in Hinblick auf das (Beobachtungs-)Studiendesign und einer möglichen Vermischung von Antipsychotika als präzipitierender Faktor bzw. als therapeutische Maßnahme (von behavioralen Symptomen des Delirs) die inkonsistenten Ergebnisse entstanden sein könnten (1).

### 1.9.8.7 Opiode

*„Rêves en léthargie, embryons de pensées,  
Tremplant dans une eau morte, aux pâleurs nuancées,  
Qui se peuple comme un beau songe d’opium.“* (122)

(George Rodenbach, *Le règne du silence*, V.71 – 73)

<u>Vertreter:</u>	<u>Analgetische Potenz</u>	<u>Wirkweise</u>
- <i>Dextropropoxyphen</i>	0,06	$\mu$ -Rezeptor-Agonist
- <i>Tramadol</i>	0,1	$\mu$ - $\delta$ - und $\kappa$ -Rezeptor-Agonist, Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin
- <i>Codein</i>	0,1	$\mu$ -Rezeptor-Agonist, geringe Affinität
- <i>Pethidin</i> ( <i>Meperidin</i> )	0,15	$\mu$ - $\delta$ - und $\kappa$ -Rezeptor-Agonist

- Pentazocin	0,3	Gemischter $\kappa$ -Agonist- und $\mu$ -Partialagonist-Antagonist
- Morphin	1	$\mu$ -Rezeptor-Agonist, geringe Affinität zum $\kappa$ -Rezeptor
- Methadon	2	$\mu$ -Rezeptor-Agonist, NMDA-Rezeptor-Antagonist
- Oxycodon	2	$\mu$ - $\delta$ - und $\kappa$ -Rezeptor-Agonist
- Fentanyl	100	$\mu$ -Rezeptor-Agonist

(83,84,123)

Opiode entfalten ihre analgetische Wirkung, deren Stärke in Relation zu Morphin gemessen wird, vorwiegend über Agonismus am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor. Darüber hinaus wirken manche Vertreter auch an den beiden anderen ( $\delta$ - und  $\kappa$ -)Opioidrezeptoren, wobei der  $\kappa$ -Rezeptor mit Sedierung und psychomimetischer Wirkung in Zusammenhang steht. (83,84) Opiode werden als delirogen beschrieben (8,25,31,34,43,51,87) und konnten in mehreren klinischen Studien als unabhängiger Risikofaktor für Delirien eruiert werden (53,81,104,105). Pathophysiologisch wird unter anderem eine Steigerung der Aktivität dopaminerger Neurone in der Area tegmentalis ventralis (VTA) via  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren auf GABA-Neuronen (in der VTA) angenommen (53). Ebenso scheint das Delir-Risiko ein dosisabhängiger Effekt zu sein (8,31). Es bestehen Unterschiede im delirogenen Potenzial verschiedener Wirkstoffe:

*Pethidin* (oder *Meperidin*), dessen aktiver Metabolit *Norpethidin* eine Halbwertszeit von 8 - 30 Stunden (34,124) und anticholinerge Aktivität aufweist, gilt als am stärksten delirogen und wird als *high risk drug* beschrieben (8,25,34,43,51,52,87). Aufgrund der renalen Elimination besteht ein erhöhtes Delir-Risiko bei eingeschränkter Nierenfunktion (51).

Eine (eingebettete, prospektive) Fallkontrollstudie mit älteren chirurgischen PatientInnen wies *Pethidin* als unabhängigen Risikofaktor (OR 2,4; 95% KI 1,3 - 5,5) für postoperatives Delir nach (81). Im Vergleich zu anderen Opioiden zeigte eine prospektive Kohortenstudie für *Pethidin* ein signifikant erhöhtes Delir-Risiko (RR 2,4, 95% KI 1.3 - 4.5) bei PatientInnen nach Oberschenkelhalsfraktur (80). Auf letzterer Studie basiert die Einschätzung der englischen Delir-Leitlinie, die von moderater Evidenzqualität für *Pethidin* als unabhängigen Risikofaktor spricht (9). *Dextropropoxyphen* wird ebenso als statistisch assoziiert mit Delirien beschrieben (31,52,87). Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) empfahl 2009 *Dextropropoxyphen* in der Europäischen Union gänzlich vom Markt zu nehmen. Im deutschsprachigen Raum ist es nicht mehr verschreibungsfähig. (125) Bezüglich anderer Opiode ist die Evidenz geringer: Für *Fentanyl*, das leichte antimuskarinerge Eigenschaften aufweist (126), besteht moderate Evidenzqualität, dass es keinen signifikanten Effekt auf die

Delir-Inzidenz aufweist (9): Eine Kohortenstudie zeigte zwar eine positive Korrelation, aber keine signifikanten Ergebnisse bei künstlich beatmeten ICU-PatientInnen (118). Transdermale *Fentanyl*-Pflaster stehen allerdings im Verdacht (insbesondere bei Opioid-naiven PatientInnen) delirogen zu wirken (8,31). Ebenso moderate Evidenzqualität legt *Morphin* als keinen signifikanten Delir-Risikofaktor nahe (9): Die Evidenz beruht auf einer Kohortenstudie mit künstlich beatmeten Intensiv-PatientInnen, die kein statistisch signifikantes Resultat (OR 1,1; 95% KI 0,9 - 1,2;  $p = 0,24$ ) erbrachte (118). Allerdings wird in der NICE-Leitlinie vorgerechnet, dass hypothetisch jede Dosissteigerung (in mg) *Morphin* die Odds für Delirium um den Faktor 1,10 steigern könnte. Eine Steigerung um 10mg würde ein mehr als zweieinhalbfaches Risiko (OR 2,59; 95% KI 0,60 - 10,9) ergeben (9). Eine weitere Studie fand bei Intensiv-PatientInnen *Morphin* sogar negativ (OR 0,36; 95% KI 0,16 - 0,82) mit Delirien assoziiert (92). Bei Opioid-naiven PatientInnen wird *Morphin* allerdings in einer hohen Dosierung (> 4mg i.v. alle 3 Stunden bzw. >10mg p.o. alle 4 Stunden) als Delir-assoziiert beschrieben (8). *Oxycodon*, das ebenso leichte anticholinerge Eigenschaften besitzt (31,126), scheint ein vorteilhafteres Profil im Vergleich zu anderen Opioiden zu haben, obwohl es in erhöhter Dosierung (> 5mg bei Opioid-naiven bzw. 2,5mg p.o. alle 4 Stunden bei älteren PatientInnen) als delirogen beschrieben ist (1,8). Es besteht niedrige Evidenzqualität, dass *Oxycodon* nicht mit Delirien assoziiert ist (9). Die Studienlage zu *Hydromorphon* ist karg, allerdings wird eine Dosierung über 0,5mg i.v. alle 3 Stunden bzw. 2mg p.o. alle 4 Stunden bei Opioid-naiven PatientInnen als delirogen beschrieben (8). *Pentazocin*, das als Agonist am  $\kappa$ -Rezeptor wirkt und dadurch psychomimetische Nebenwirkungen verursachen könnte, ist in Übersichtsarbeiten mit Delirien assoziiert (8). Das deliogene Potenzial von *Tramadol* und *Codein* scheint geringer im Vergleich zu anderen Opioiden (1,31,52,87). Drei evidenzbasierte Arbeiten (1,9,50) fassten (exklusive der Duplikate) 18 klinische Studien zusammen, die zumeist Opiode als Arzneimittelgruppe in Bezug auf Delirien untersuchten:

Die Bandbreite der Effektmaße (ORs und RRs) reichen von 2,54 (95% KI 1,24 - 5,18) bis 9,2 (95% KI 2,17 - 39,0) in einem systematischen Review (50). Die stärkste Korrelation trat bei einer mittleren Tagesdosierung von 18,7 - 331,6mg/d *Morphin*-Äquivalent bei internistischen und chirurgischen Intensiv-PatientInnen auf (117). Allerdings merken Gaudreau et al. kritisch an, dass mehr als die Hälfte der von ihnen inkludierten Studien keine signifikanten Assoziationen zwischen Opioiden und erhöhtem Delir-Risiko nachweisen konnte und mit einer Bandbreite von ca. 2- bis 9-facher Risikoerhöhung inkonsistente Ergebnisse vorliegen (50). Zwei prospektive Kohortenstudien (53,104) mit demselben

Studiensetting und -design zeigten interessante Erkenntnisse bezüglich einer kritischen Tagesdosis von Opioiden: Eine kumulative Tagesdosis von > 90mg *Morphin*-Äquivalent stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Delirien bei onkologischen PatientInnen (Follow-Up Zeit von 28 Tagen) dar: HR 2,12 (95% KI 1,09 - 4,13;  $p = 0,03$ ) (53). Selbige Dosierung erhöhte in der zweiten Studie statistisch signifikant das (longitudinale) Delir-Risiko um ca. 40% im Vergleich zu geringerer Opioid-Dosis-Exposition: AOR 1,37 (95% KI 1,03 - 1,83;  $p = 0,033$ ). Dies untermauert die Hypothese einer kritischen kumulativen Tagesdosis von 90 mg *Morphin*-Äquivalent. (104)

Schmerz: Alle drei EBM-Arbeiten (1,9,50) berichten von einem kontroversiellen Ergebnis (inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung) einer prospektiven Kohortenstudie (80): PatientInnen mit Oberschenkelhalsfrakturen zeigten ein stark erhöhtes relatives Risiko (RR 25,2; 95% KI 1.3 - 493.3) delirant zu werden bei geringer Opioid-Dosierung (< 10mg *Morphin*-Äquivalent-Dosis) als Schmerzmedikation verglichen mit einer Dosierung zwischen 10 - 30mg (RR 4,4; 95% KI 0.3 - 68.6). Starker Schmerz wies ebenso ein signifikant erhöhtes Delir-Risiko auf: RR 9.0 (95% KI 1.8 - 45.2). Trotz gewisser Unsicherheit aufgrund der breiten Konfidenzintervalle besteht moderate Evidenzqualität, dass eine ausreichend hohe Opioid-Dosierung zur Schmerzbekämpfung das Delir-Risiko senkt und Schmerz einen eigenständigen präzipitierenden Faktor darstellt. (1,8,9,50,52).

### 1.9.9 Narkotika

Vertreter: *Ketamin*

Die Studienlage zum delirogenen Potenzial von Narkotika ist gering, obwohl postoperative Delirien („Durchgangssyndrom“ (18)) mit Inzidenzraten von 12 - 51% in Aufwächrräumen bzw. bis zu 80% auf Intensivstationen sehr häufig sind (4,127).

In Übersichtsarbeiten wird vor allem *Ketamin* im Zusammenhang mit Delirien erwähnt (43). *Ketamin* ist ein nichtkompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor und führt zu einer sogenannten dissoziativen Anästhesie. Psychotrope Effekte wie Delirien, Wahngedanken, visuelle Halluzinationen bis „Bad Trips“ (84) sind möglich. (43,83,84)

Auch inhalative Narkotika wurden mit Delirien assoziiert (43): Evidenzbasiert konnte jedoch weder ein Zusammenhang zwischen Narkotika und postoperativem Delir noch ein signifikanter Unterschied der Delir-Raten zwischen Allgemein- und Regional-Anästhesie festgestellt werden (9). Ebenso wenig zeigte eine rezente RCT einen Unterschied zwischen *Desfluran* und *Propofol* in der Inzidenz von postoperativem Delir bei Knie-Totalendoprothesen-Operationen (128).

### 1.9.10 Xanthinderivate

Vertreter: *Theophyllin, Aminophyllin*

Das als ein Mittel der 2. Wahl in der Asthma bronchiale Therapie (83) eingesetzte  $\beta_2$ -Sympathomimetikum *Theophyllin* scheint in hohen Dosen delirogen zu wirken. Dies ist ebenso für *Aminophyllin* beschrieben. Beide Substanzen werden als *moderately high risk drugs* eingeschätzt. (43,87)

### 1.9.11 Phytopharmaka

Vertreter:

- *Alraune (Mandragora officinarum)*
- *Bilsenkraut (Hyoscyamus niger)*
- *Stechapfel (Datura stramonium)*
- *Tollkirsche (Atropa belladonna)*

Jene oben angeführten Phytopharmaka besitzen anticholinerge Aktivität und wurden als delirogen beschrieben (43). Als anticholinergen Wirkstoff besitzen alle vier Nachtschattengewächse [S-]Hyoscyamin (84). Die Verteilung des Enantiomers [S-]Hyoscyamin, des Racemates aus [S-] und [R-]Hyoscyamin (*Atropin*) und Hyoscin (*Scopolamin*) – als die wichtigsten Wirkstoffe – ist unterschiedlich, allerdings zeichnen sich alle drei als Parasympatholytika mit ähnlicher Wirkung aus. Jene Tropanalkaloid-haltigen Pflanzen werden als „sehr stark giftig“ (83) eingestuft.

### 1.9.12 Polypharmazie

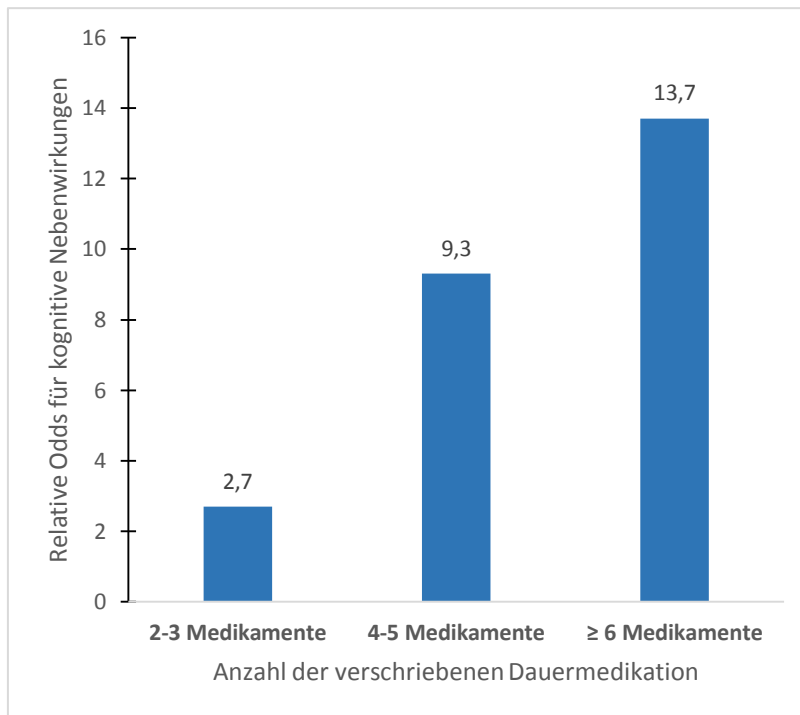
Definition(en): Es besteht keine einheitliche Definition der Polypharmazie, obwohl von der WHO 2017 der gleichzeitige und regelmäßige Gebrauch von *vier* oder mehr Arzneimittel verwendet wird (129). Ein rezenter systematischer Review fand insgesamt 138 verschiedene Definitionen in der Literatur, eingeteilt in *numerische* ( $\geq 2$  -  $\geq 11$  Arzneimittel), *numerische unter Berücksichtigung von Therapiedauer und Setting* (z.B.  $\geq 5$  Arzneimittel innerhalb eines Monates) und *deskriptive* (z.B. Gleichzeitiger Gebrauch von multiplen Medikamenten mit zusätzlicher Medikation gegen dessen Nebenwirkungen) (130). Den kleinsten gemeinsamen Nenner stellt somit der gleichzeitige Einsatz mehrerer Arzneimittel bei einem/r Patienten/in dar, wie dies der Pschyrembel definiert (131). Die am häufigsten verwendete Definition ist der Gebrauch von *fünf* oder mehr Arzneimittel (130). Eine weitere gängige Beschreibung der Polypharmazie stellt der übermäßige – mehr als klinisch notwendige – Gebrauch (*Overuse*) an Medikamenten dar (132). Trotz der Diskrepanz kam eine rezente Studie zum Schluss, dass KlinikerInnen bezüglich der Einschätzung (ob Polypharmazie

vorliegt), dem schädlichen Potenzial sowie der Möglichkeit der Medikamentenreduktion übereinstimmen (133).

Polypharmazie ist vorwiegend ein Phänomen der älteren Population mit Multimorbidität und assoziiert mit erhöhter Mortalität. Dabei erhöht sich das Risiko negativer Auswirkungen mit der Anzahl an Medikamenten. Bei älteren PatientInnen besteht zusätzlich ein größeres Risiko aufgrund von erniedrigter renaler und hepatischer Funktion, geringerer *Lean Body Mass* (Magermasse; Körpergewicht minus Speicherfett), die Arzneimittel-Interaktionen wahrscheinlicher machen, sowie reduzierter Sehkraft, Gehör, Gedächtnis, Kognition und Mobilität. (130)

Delirogenes Potenzial: Im Vergleich zu einzelnen Arzneimittelklassen ist die Evidenz für Polypharmazie als delirogener Faktor bei vulnerablen älteren PatientInnen relativ hoch (4,8,28,31,34). Alagiakrishnan & Wiens (43) beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit Polypharmazie als unabhängigen Risikofaktor für Delirien unter Berufung auf zwei klinische Studien: Inouye et al. geben bei einer hospitalisierten älteren Population für die Zugabe von drei oder mehr Medikamenten als präzipitierenden Delir-Faktor ein relatives Risiko von 2,9 (95% KI 1,6 - 5,4 ) an (29). Martin et al. stellten prospektiv die Anzahl an im Krankenhaus erhaltenen Medikamente als unabhängigen Risikofaktor (AOR 1,23; 95% KI 1,01 - 1,49) bei einer über 65-jährigen hospitalisierten Studienpopulation fest (91). Multi-pharmakologische Therapie könnte aufgrund additiver Effekte, Arzneimittel-interaktionen, prolongierten Halbwertszeiten, aber auch wegen der zugrunde liegenden Multimorbidität Delir-auslösend wirken (43,87). So zeigte eine Fall-Kontroll-Studie (134) mit psychiatrischen PatientInnen einen multiplizierenden Effekt von den zuvor als unabhängige Delir-Risikofaktoren eruierten Medikamenten(-klassen) *Lithium*, Anticholinergika und Antipsychotika ohne nachweisliche Interaktionen zwischen den Arzneimitteln (31). Ebenso ermittelte eine Studie aus dem Jahre 1987 einen Dosis-Wirkungs-Gradienten für die Anzahl an eingenommenen Medikamenten: Arzneimittel-Nebenwirkungen mit kognitiver Beeinträchtigung zeigten ein relatives Chancenverhältnis (rel. AOR) von 2,7 (95% KI 0,9 - 7,8) bei 2 - 3 Dauermedikamenten, von 9,3 (95% KI 3,3 - 26,6) bei 4 - 5 und von 13,7 (95% KI 3,6 - 51,9) bei über 6 Arzneimitteln. (116) (Siehe Abbildung 3)

Es lassen sich jedoch auch negative Ergebnisse finden: Eine retrospektive Analyse mit Daten einer geriatrischen Studienpopulation führte zu keiner signifikanten Assoziation von Polypharmazie ( $\geq$  fünf reguläre Arzneimittel) und Delir (OR 0,88; 95% KI 0.51 - 1.54) (135).



**Abbildung 3:** Dosis-Wirkungs-Beziehung von kognitiven Nebeneffekten bei Polypharmazie  
Modifiziert nach Larson et al. (116)

### 1.9.13 Entzugssyndrome

Der Entzug von psychotropen Substanzen mit Abhängigkeitspotenzial kann sich durch zahlreiche psychische und körperliche Symptome präsentieren. Alkohol- und Benzodiazepin-Entzug geht häufig mit epileptischen (Grand-mal) Anfällen und Delirien (Delirium tremens) einher und kann zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (136). Beide Formen ähneln sich stark in ihrer klinischen Symptomatik (137). Nicht jedes Entzugssyndrom zeigt sich mit deliranten Symptomen, so ist etwa der Opioid-Entzug meist frei dieses Zustandsbildes. Nikotinentzug wurde hingegen als delirogen beschrieben (82). (4,43,136,137)

#### 1.9.13.1 Alkoholentzugsdelir (Delirium tremens)

Das Alkoholentzugsdelir stellt eine eigenständige nosologische Entität (F.10.4 im ICD-10) dar und soll hier nur überblicksartig besprochen werden (61).

Pathophysiologie: Alkoholkonsum stimuliert das GABAerge (agonistischer Effekt am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor) und dämpft das glutamaterge System (inhibitorischer Effekt auf den NMDA<sub>A</sub>-Rezeptor). Chronischer Alkoholabusus führt zu Adaptationsvorgängen beider Neurotransmitter und einer Toleranzentwicklung, die sich pathophysiologisch als Upregulation von NMDA<sub>A</sub>-Rezeptoren und Downregulation von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren darstellt. Ebenso werden noradrenerge Systeme beeinflusst (Desensibilisierung von  $\alpha_2$ -Adrenorezeptoren), das konsekutiv zu einer Upregulation jener Rezeptoren führt. Beim Entzug

kommt es zu einem Rebound-Effekt, resultierend in einer Erhöhung der exzitatorischen Systeme des ZNS: So zeigt sich eine gesteigerte NMDA<sub>A</sub>-Rezeptor-Funktion, erniedrigte GABAerge Funktion und eine Dysregulation des dopaminergen Systems sowie eine Steigerung der noradrenergen Aktivität. (136–138)

Klinik: Die Symptomatologie des Alkoholentzugssyndroms reicht vom Bild des Prädelirs (motorische Unruhe, Erregung, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, ausgeprägte vegetative Veränderungen mit Schwitzen, feinschlägigem Tremor, Muskelbeben und Tachykardie etc.) bis zum Vollbild des Delirium tremens, das im Extremfall lebensbedrohlich sein kann und einer intensivmedizinischen Betreuung bedarf. Grand-Mal Anfälle entstehen typischerweise im prädeliranten Zustand. (137,139,140)

Das Delirium tremens präsentiert sich zumeist als hyperaktives bzw. gemischtes Delir (das schnell zwischen hyper- und hypoaktiv wechseln kann) mit dissoziierten Bewusstseins- und Orientierungsstörungen, optisch-taktilen Halluzinationen (weiße Mäuse, kleine Elefanten, Würmer auf der Haut etc.), kognitiven Defiziten, Angst und neurovegetativer Entgleisung (Hyperthermie, Hypertonie, Tachykardie, Hyperventilation, Hyperhidrose, grobschlägiger Tremor (8–9 Hz) und Hyperreflexie). (136,137,139,140) Alkoholentzugsdelirien sind häufig: 5% der Alkoholkranken (3% der Bevölkerung) werden delirant und 12 - 23% davon erleiden wiederum Rezidive (140). Inouye et al. beschreiben chronischen Alkoholabusus als einen zentralen präzipitieren Risikofaktor für Delirien und geben Relative Risikos von 5,7 im internistischen und 1,4 - 3,3 im chirurgischen Bereich an (4).

### **1.9.13.2 Benzodiazepin-Entzug**

Der Entzug bei chronischer Benzodiazepin-Einnahme kann sich als Delirium tremens präsentieren und ist von Alkoholentzugsdelirien klinisch nicht zu unterscheiden (137). Wie beim Alkohol-Abusus handelt es sich um ein häufiges Phänomen, vor allem von älteren PatientInnen: 53% der SeniorInnen nehmen dauerhaft sedierende Hypnotika ein (43).

Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist ebenso dem Alkoholentzug ähnlich, da eine gesteigerte glutamaterge, exzitatorische Aktivität sowie eine verringerte inhibitorische GABAerge Neurotransmission im Zentrum der Entstehung von Entzugssymptomen steht (141). Bezüglich dem delirogenen Potenzial scheinen kurzwirksame Benzodiazepine wie *Alprazolam* ein höheres Entzugs-Delir-Risiko aufzuweisen (51).

Auf die Größe dieses Potenzials könnte man durch indirekte Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie (105) schließen: Diese wies eine negative Korrelation (AOR 0,43; 95% KI 0.23 - 0.81) zwischen Benzodiazepinen und dem Delir-Risiko bei einer älteren chirurgischen

und internistischen Studienpopulation nach. Dabei zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen kurz- und langwirksamen Benzodiazepinen. Es wird angemerkt, dass Benzodiazepin-Entzug per se ein ca. vierfaches Risiko darstellt: OR 4,08 (95% KI 1,16 - 14,32). Somit könnte man die negative Assoziation durch Verhindern eines Entzuges erklären. (105)

### **1.9.13.3 Nikotin-Entzug**

Der Entzug bei chronischem Nikotin-Abusus wird als präzipitierender Risikofaktor für Delirien beschrieben (8,82). Eine prospektive Beobachtungsstudie zeigte bei internistischen und chirurgischen Intensiv-PatientInnen mit Raucheranamnese eine mehr als zweifache Wahrscheinlichkeit delirant zu werden (OR 2,2; 95% KI 1,07 - 4,51;  $p = 0,03$ ) (117). Mutmaßlich handelt es sich hierbei um einen akuten Nikotinentzug.

### **1.9.14 Delirogene Arzneimittellisten**

Es finden sich zahlreiche Arzneimittellisten in der Literatur, die Medikamente mit hohem Risiko für Nebenwirkungen bei älteren Menschen beschreiben und Empfehlungen für die klinische Praxis geben. Als grundlegend gilt die Arbeit von Beers et al. (142), die Kriterien für eine Liste von potenziell inadäquater Medikation (PIM) bei über 65-Jährigen erstellte. Ausgehend von der (upgedateten) Beers-Liste (143) wurde eine Adaptation für den deutschen Sprachraum erstellt: Die PRISCUS-Liste (lat. *priscus* bedeutet alt und ehrwürdig) fasst 83 Arzneimittel zusammen, die aufgrund ihrer pharmakodynamischen bzw. -kinetischen Wirkung bei älteren Menschen nicht eingesetzt werden sollten (144). Aufgrund eines erhöhten Delir-Risikos sollten beispielsweise *Pethidin* bzw. trizyklische Antidepressiva vermieden werden (144). Ausgehend von der deutschen PRISCUS-Liste wurde mit der PIM-Liste von Mann et al. eine Adaptation für den österreichischen Markt erstellt, die 73 Medikamente auflistet, welche bei geriatrischen PatientInnen nicht eingesetzt werden sollten (145). Ebenso finden sich Screening Instrumente zur klinischen Anwendung von PIM-Listen, wie diejenigen der START- (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) und STOPP- (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) Kriterien (146–148).

Spezifische Listen delirogener Arzneimittel basieren zumeist auf der pathophysiologischen Hypothese einer relativen anticholinergen Defizienz beim Delir. Näheres siehe [Kapitel 1.9.14.1](#). Es wird des Weiteren auf zwei Arzneimittellisten eingegangen, die das delirogene Potenzial von Medikamenten einstufen und auch andere pathophysiologische Mechanismen

als anticholinerge Wirkungen berücksichtigen: siehe [Kapitel 1.9.14.2](#) sowie [Kapitel 1.9.14.3](#) (82,149).

### **1.9.14.1 Anticholinerge Listen und Skalen**

Die Basis anticholinergischer Arzneimittellisten stellt die pathophysiologische Neurotransmitter-Hypothese dar, die eine verringerte zentralnervöse cholinerge Aktivität als zentralen Mechanismus der Delir-Entstehung propagiert (10,41). Im systematischen Review von Campbell et al., der 27 klinische Studien inkludiert, konnte eine konsistente Assoziation zwischen der anticholinergen Last von Arzneimitteln und sowohl akuter (Delirium) als auch chronischer kognitiver Beeinträchtigung (Demenz) nachgewiesen werden. Im Speziellen besteht Evidenz dafür, dass die Akkumulierung von mehreren Medikamenten mit unterschiedlich starken anticholinergen Eigenschaften eher das Risiko erhöhen als eine einzelne hochpotente anticholinerge Substanz. (86)

Es existieren zahlreiche Arzneimittellisten und -skalen, die die anticholinerge Aktivität von Medikamenten einstufen, dies jedoch zum Teil sehr unterschiedlich und auch nicht immer miteinander korrelierend: So kamen Durán et al. in ihrem systematischen Review zum Schluss, dass erhebliche Unterschiede in der Beurteilung des anticholinergen Potenzials einzelner Substanzen in sieben untersuchten anticholinergen Listen bzw. Scores existieren (126). Von zentraler Bedeutung – auch für die in [Kapitel 1.9.14.2](#) sowie [1.9.14.3](#) beschriebenen Listen – sind die Anticholinergic Risk Scale (ARS) von Rudolph et al. (150), die Anticholinergic Drug Scale (ADS) von Carnahan et al. (151), die Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) von Boustani et al. (152) sowie eine 107 Arzneimittel umfassende Liste von Chew et al. (153). Die Einstufung der anticholinergen Aktivität in jenen Listen beruht entweder auf einer Einschätzung von ExpertInnen oder auf der *Serum Anticholinergic Activity* (SAA). Die SAA stellt die im peripheren Blut quantitativ messbare anticholinerge Last (kumulative Exposition zu anticholinergen Arzneimitteln, deren Metaboliten und endogenen Faktoren) dar, die mit einem Radiorezeptor-Assay eruiert werden kann. Sie geht auf Tune et al. (154) zurück, wird in *Atropin*-Äquivalenten gemessen und stellt ein Tool dar, womit nicht nur eine einzelne Substanz, sondern auch die gesamte Last an anticholinergischer Aktivität eingeschätzt werden kann. (86,155)

Eine rezente Metaanalyse kam jedoch zum Ergebnis, dass nur geringe Evidenz besteht, dass die SAA mit verschlechterter kognitiver Performance und Delir korreliert: Die Metaanalyse von vier RCTs zeigte keine Assoziation, lediglich die Analyse gepoolter Daten von vier Beobachtungsstudien ergab eine Korrelation mit einer negativen Beeinflussung der

Kognition durch eine erhöhte SAA (155). Es bleibt dementsprechend unbeantwortet, ob der quantitative Wert der SAA tatsächlich das Risiko zentraler anticholinergischer Nebenwirkungen im Allgemeinen und Delir im Speziellen abbilden kann. Sie stellt jedoch die Grundlage mancher anticholinergischer Arzneimittellisten dar: So basiert die ADS allein auf der SAA ohne Berücksichtigung von ExpertInnenmeinungen (151,156). Die Liste von Chew et al. (153) beruht ebenso rein auf der SAA von anticholinergischen Arzneimitteln und ist nicht durch eine Outcome-Korrelation kontrolliert (153,157). Die ARS hingegen basiert auf den am häufigsten verschriebenen Medikamenten einer geriatrischen Studienpopulation, die von drei unabhängigen ExpertInnen beurteilt und vierstufig gerankt wurden (0 = kein oder geringes Risiko - 3 = hohes anticholinerges Potenzial). Höhere Scores korrelierten mit erhöhtem Risiko anticholinergischer Nebenwirkungen jener Studienpopulation. Eine mögliche Schwäche der ARS besteht aufgrund der fast ausschließlich männlichen Studienpopulation (97%), sodass eventuell nur ein Teil der geriatrisch relevanten Arzneimittel berücksichtigt sein könnte (Medikamente zur Therapie der weiblichen Inkontinenz beispielsweise nicht). (150,156,157)

Die Arzneimittelliste der ACB fußt auf einer systematischen Literaturrecherche und vierstufigen Kategorisierung durch ExpertInnen: Medikamente ohne anticholinerge Eigenschaften besitzen einen ACB-Score von 0, jene mit SAA oder in vitro Affinität zu muskarinischen Rezeptoren ohne klinisch relevante kognitive Effekte werden mit einem Score von ACB 1 kategorisiert und Arzneimittel mit klinisch relevanten kognitiven Nebenwirkungen sind je nach anticholinergischer Potenz mit einem ACB-Score von 2 oder 3 eingestuft. (152,156,157)

Wie bereits erwähnt besteht hohe Heterogenität in der Einstufung der einzelnen Substanzen in den verschiedenen Listen, sodass Durán et al. 100 Arzneimittel aus sieben anticholinergen Listen bzw. Skalen auswählten und die Scoring-Werte miteinander verglichen. Die beschriebenen Listen besitzen zumeist eine vierstufige Einteilung der anticholinergen Potenz (0: kein oder geringes Risiko, 1: milde, 2: moderate, 3: starke anticholinerge Wirkung) (150,152), da jedoch zu starke Abweichungen bei als mild oder moderat eingestuften Arzneimitteln bestanden, entschieden sich die AutorInnen für eine Klassifizierung in hoch- bzw. niederpotente Anticholinergika. So fasst jene Liste von Durán die Scores von 47 hochpotenten und 53 niederpotenten Anticholinergika zusammen. Medikamente mit Wirkung auf das Nervensystem stellen die Mehrheit (58%) dar, gefolgt von Arzneimittel des respiratorischen Systems (19%), Verdauungssystems (10%), des

urogenitalen (5%), muskuloskelettalen (5%), kardiovaskulären (2%) und sensorischen Systems (1%). (126)

In Tabelle 6 und Tabelle 7 sind jene Arzneimittel dargestellt.

**Tabelle 6:** Hochpotente Anticholinergika

Modifiziert nach Durán et al. (126). Vergleich mit den Scores von sieben anticholinergen Arzneimittellisten.

Vergleich anticholinergischer Scores hochpotenter Anticholinergika							
Hochpotente Anticholinergika	SAA +/- ExpertInneneinschätzung					ExpertInneneinschätzung	
	ADS [Carnahan et al. (151)]	Score nach Ancelin et al. (158)	Score nach Chew et al. (153)	Score nach Ehrhart et al. (159)	ACL [Sittironnarit et al. (160)]	ARS [Rudolph et al. (150)]	Clinician-Rated Anticholinergic Score nach Han et al. (161)
Acepromazin	-	3	-	-	-	-	-
Aceprometazin	-	3	-	-	-	-	-
Amitriptylin	3	3	3	3	3	3	3
Atropin	3	-	3	-	3	3	3
Belladonna Alkaloide	-	3	-	-	-	-	3
Benzatropin	3	-	-	3	-	3	-
Brompheniramin	3	-	-	-	-	-	-
Carbinoxamin	3	-	-	-	-	-	-
Chlorphenamin	3	3	-	-	3	3	3
Chlorpromazin	3	-	2	-	-	3	3
Clemastin	3	-	-	-	-	-	-
Clomipramin	3	3	-	-	-	-	-
Clozapin	3	-	3	3	-	2	-
Cyproheptadin	3	-	-	-	3	3	-
Darifenacin	3	-	-	-	-	-	-
Desipramin	3	-	-	-	-	2	2
Dexchlorpheniramin	-	3	-	-	3	-	-
Dicyclomin	3	-	3	-	-	3	-
Dimenhydrinat	3	-	-	-	-	-	-
Diphenhydramin	3	-	2	-	-	3	3
Doxepin	3	-	3	3	-	-	3
Emepronium	-	-	-	3	-	-	-
Flavoxat	3	-	-	-	-	-	-
Fluphenazin	1	-	-	-	3	3	-
Homatropin	-	-	-	-	-	-	3
Hydroxyzin	3	3	-	-	-	3	-
Hyoscyamin	3	-	3	-	-	3	-
Imipramin	3	3	-	-	3	3	3
Ipratropium	0	-	-	3	-	-	-
Levomepromazin	3	3	-	-	-	-	-
Meclozin	3	-	-	-	-	3	-
Nortriptylin	3	-	2	2	-	2	3
Orphenadrin	3	3	-	3	-	-	-
Oxybutynin	3	3	2	3	2	3	-
Procyclidin	3	-	-	-	-	-	-
Promethazin	3	-	-	-	0	3	-
Propanthelin	3	-	-	-	-	-	2
Protriptylin	3	-	-	-	3	-	-
Pyrilamin	3	-	-	-	-	-	-
Scopolamin (Hyoscin)	3	-	-	-	-	-	3
Thioridazin	3	-	3	3	-	3	3
Thiothixen	1	-	-	-	-	3	-

<b>Tizanidin</b>	-	-	-	-	-	3	-
<b>Tolterodin</b>	3	-	3	-	3	2	3
<b>Trihexyphenidyl</b>	3	3	-	3	-	-	3
<b>Trimipramin</b>	3	3	-	3	-	-	-
<b>Tropatepin</b>	-	3	-	-	-	-	-

**Abkürzungen:**  
 ACL, Anticholinergic Loading Scale; ADS, Anticholinergic Drug Scale; ARS, Anticholinergic Risk Scale; SAA, Serum Anticholinergic Activity

**Erläuterungen:**  
 Die strichlierte Linie soll darauf hinweisen, dass die ersten fünf Scores entweder ausschließlich auf der SAA der einzelnen Substanzen bzw. der SAA und ExpertInneneinschätzung beruhen, die weiteren zwei allein auf ExpertInneneinschätzung. Fett hervorgehobene Score-Werte sollen die Divergenz der einzelnen Listen untermalen.

**Tabelle 7:** Niedrigpotente Anticholinergika  
 Modifiziert nach Durán et al. (126). Vergleich mit den Scores von sieben anticholinergen Arzneimittellisten.

Vergleich anticholinergischer Scores niedrigerpotenter Anticholinergika							
Niedrigpotente Anticholinergika	SAA +/- ExpertInneneinschätzung					ExpertInneneinschätzung	
	ADS [Carnahan et al. (151)]	Score nach Ancelin et al. (158)	Score nach Chew et al. (153)	Score nach Ehrt et al. (159)	ACL [Sittironnarit et al. (160)]	ARS [Rudolph et al. (150)]	Clinician-Rated Anticholinergic Score nach Han et al. (161)
Alimemazin	-	2	-	0	-	-	-
Amantadin	1	-	-	-	-	2	-
Baclofen	0	-	0	-	-	2	2
Bromocriptin	1	-	-	0	-	-	-
Carbamazepin	2	-	0	0	0	-	1
Cetirizin	0	-	0	-	2	2	2
Chlordiazepoxid	1	-	-	-	-	-	1
Cimetidin	2	-	-	-	-	2	-
Citalopram	0	-	1	1	1	-	-
Clonazepam	1	-	-	-	1	-	-
Codein	1	2	0	0	1	-	1
Cyclobenzaprin	2	-	-	-	-	2	1
Diazepam	1	-	1	1	1	-	-
Digitoxin	1	-	1	1	-	-	-
Disopyramid	2	-	-	0	0	-	-
Domperidon	-	-	-	-	1	-	-
Dosulepin	-	-	-	-	2	-	-
Entacapon	0	-	-	-	-	1	-
Fentanyl	1	-	1	-	-	-	-
Fexofenadin	0	-	0	-	2	-	2
Fluoxetin	1	-	1	1	1	-	1
Fluvoxamin	1	-	-	1	1	-	-
Haloperidol	0	-	0	-	2	1	-
Hydrocodon	0	-	1	-	-	-	2
Ketorolac	-	-	-	-	-	-	1
Lithium	0	-	1	-	1	-	-
Loperamid	1	-	0	-	1	2	1
Loratadin	0	-	0	-	1	2	1
Loxapin	2	-	-	-	-	-	-
Meperidin	2	-	-	-	-	-	-
Methadon	-	-	-	-	-	-	2
Methocarbamol	-	-	-	-	-	1	1
Mirtazapin	0	-	1	-	-	1	-
Molindon	2	-	-	-	-	-	-
Morphin	1	-	0	-	-	-	1

Nefazodon	0	-	-	-	-	-	1
Olanzapin	1	-	2	2	-	2	1
Oxcarbazepin	2	-	-	-	-	-	-
Oxycodon	1	-	-	-	1	-	1
Paroxetin	1	-	2	2	2	1	2
Phenelzin	1	-	-	-	-	-	-
Pimozid	2	-	-	-	-	-	-
Prochlorperazin	1	-	-	0	2	2	2
Promazin	-	-	-	2	-	-	-
Propoxyphen	-	-	1	1	-	-	2
Quetiapin	0	-	1	1	-	1	2
Ranitidin	2	-	1	1	1	1	2
Risperidon	-	-	0	-	1	1	1
Temazepam	1	-	1	-	1	-	-
Theophyllin	1	2	-	1	2	-	-
Tramadol	1	-	0	-	2	-	2
Trazodon	0	-	0	-	-	1	1
Triazolam	1	-	-	-	-	-	1

**Abkürzungen:**  
 ACL, Anticholinergic Loading Scale; ADS, Anticholinergic Drug Scale; ARS, Anticholinergic Risk Scale; SAA, Serum Anticholinergic Activity

**Erläuterungen:**  
 Die strichlierte Linie soll darauf hinweisen, dass die ersten fünf Scores entweder ausschließlich auf der SAA der einzelnen Substanzen bzw. der SAA und ExpertInneneinschätzung beruhen, die weiteren zwei allein auf ExpertInneneinschätzung. Fett hervorgehobene Score-Werte sollen die Divergenz der einzelnen Listen untermalen.

### 1.9.14.2 DEL-FINE-Score

Basierend auf der Empfehlung von Rudd et al. (162), dass anticholinerge Medikamentenlisten kombiniert mit einer klinischer Beurteilung die beste Methode zur Ermittlung des klinisch relevanten delirogenen Potenzials von Substanzen darstellen, publizierte Böhmdorfer et al. 2015 eine Liste von für den europäischen Markt relevanten delirogenen Arzneimitteln: Mittels Delphi-Verfahren wurden pharmakologische Substanzen (sowie auch der Entzug jener) durch ein 16-köpfiges internationales Expertenteam in Hinblick auf deren delirogenes Potenzial vierstufig (0 - 3) geratet. Quellen der relevanten Medikamente sind die ARS, ADS, ACB, die Arbeit von Chew et al. (153) sowie Datenbanken. Der Fokus liegt somit auf anticholinenger Medikation, schließt jedoch andere pharmakodynamische Wirkweisen nicht aus, wie dies in den exklusiv anticholinergen Listen der Fall ist. Von 157 für die Arzneimitteltherapie in Europa relevanten Substanzen wurden 83 mit mildem (DEL-FINE-Score 1), 59 mit mittelgradigem (DEL-FINE-Score 2) und sechs mit starkem delirogenen Potenzial (DEL-FINE-Score 3) eingestuft. Neun erhielten einen Score von 0, da kein delirogenes Potenzial befunden wurde. Herausragend an jener Liste ist, dass ebenso Substanzenzug eingestuft wurde: Der Entzug von Benzodiazepinen, Ethylalkohol und Opioiden ist als hochdelirogen, Nikotinentzug mit mildem delirogenes Potenzial gewertet worden. (82,157)

Exemplarisch werden in Tabelle 8 Hochrisiko-Medikamente sowie der Substanzentzug mit Scores dargestellt.

**Tabelle 8:** Auszug aus dem DEL-FINE-Score nach Böhmendorfer et al. (82)  
Hochrisiko-Medikamente und Substanzentzug.

DEL-FINE-Score Hochrisiko-Medikamente	DEL-FINE-Score des Substanzentzuges
<b>3 - hohes delirogenes Potenzial</b>	<b>3 - hohes delirogenes Potenzial</b>
Amitriptylin	Ethanol-Entzug
Atropin	Benzodiazepin-Entzug
Clomipramin	Opioid-Entzug
Orphenadrin	
Oxybutynin	<b>1 - mildes delirogenes Potenzial</b>
Scopolamin	Nikotin-Entzug

### 1.9.14.3 Delirium Drug Scale (DDS)

Die Delirium Drug Scale ist ein Evaluierungstool, basierend auf einem systematischen Review der Literatur und ExpertInnen-Konsensus, das 96 pharmakologische Substanzen mit einem Grad von 1 oder 2 nach delirogenem Potenzial einstuft. Arzneimittel mit geringen anticholinergen Eigenschaften, geringer ZNS-Gängigkeit oder schwacher Delir-Assoziation in publizierten Studien stellen Grad-1-Medikamente dar. Grad-2-Arzneimittel zeigen hohe anticholinerge Eigenschaften, ZNS-Gängigkeit oder starke Delir-Assoziation in klinischen Studien. Wichtig ist dabei, dass die Skala sowohl Medikamente mit anticholinergem Wirkweise (die auch in den Listen der ARS, ADS, ACD und Beers- und STOPP-Kriterien vorkommen) als auch anderer Wirkmechanismen einschließt, die in klinischen Studien Korrelationen aufwiesen.

Zwei Scoring-Arten sind aus der Skala abzuleiten:

1. Der grobe DDS-Score berechnet sich aus der Summe aller Grade der Medikamente in der DDS-Liste, die ein/e Patient/in dauerhaft einnimmt.
2. Der gewichtete DDS-Score ergibt sich aus der Summe aller gewichteten Grade (bzw. Punkte), die wiederum einen Dosierungsfaktor beinhalten, der sich aus der täglichen Dosis sowie der minimalen geriatrischen Dosis berechnet. (149,163)

$$\sum_{\text{aller DDS-Medikamente}} \frac{\text{Tägliche Dosis}}{(\text{Tägliche Dosis} + \text{minimale geriatrische Dosis})} \times \text{DDS Grad}$$

**Abbildung 4:** Formel zur Berechnung des gewichteten DDS-Scores.  
Modifiziert nach Nguyen et al. (163)

Anhand des Scores kann man die Stärke der Exposition zu delirogenen Arzneimitteln eruiieren: *Low exposure* wird als ein grober DDS-Score von 1 - 2 (für alle dauerhaft eingenommenen Medikamente) und ein gewichteter DDS-Score von 0 - 1 definiert. *High exposure* hingegen setzt einen groben Score von > 2 und einen gewichteten von  $\geq 1$  voraus. (149,163)

**Tabelle 9:** Delirium Drug Scale.  
Modifiziert nach Nguyen et al. (149)

Drug Delirium Scale					
Arzneimittel	Grad	Geriatrische Tagesdosis	Arzneimittel	Grad	Geriatrische Tagesdosis
<b>Hohes Risiko</b>					
Amitriptylin	2	10 mg	Flavoxat	1	300 mg
Atropin	2	0.5 mg	Fluoxetin	1	20 mg
Baclofen	2	10 mg	Fluphenazin	1	1 mg
Benzotropin	2	1 mg	Fluvoxamin	1	50 mg
Chlordiazepoxid	2	10 mg	Gabapentin	1	300 mg
Clomipramin	2	25 mg	Hydrocodon	1	10 mg
Cyclobenzaprin	2	5 mg	Hydromorphon	1	4 mg
Desipramin	2	10 mg	Hydroxyzin	1	50 mg
Diazepam	2	2.5 mg	Lithium	1	600 mg
Doxepin	2	10 mg	Lorazepam	1	1 mg
Flurazepam	2	15 mg	Loxapin	1	20 mg
Imipramin	2	25 mg	Methocarbamol	1	6 mg
Meperidin (Pethidin)	2	200 mg	Methylprednisolon	1	40 mg
Nortriptylin	2	30 mg	Midazolam	1	5 mg
Oxybutynin	2	7.5 mg	Mirtazapin	1	7.5 mg
Procyclidin	2	2.5 mg	Moclobemid	1	300 mg
Scopolamin	2	1.5 mg	Morphin	1	20 mg
Trihexyphenidyl	2	1 mg	Nitrazepam	1	2.5 mg
Trimipramin	2	50 mg	Olanzapin	1	5 mg
<b>Mittleres Risiko</b>			Orphenadrin	1	200 mg
Aciclovir	1	1000 mg	Oxazepam	1	10 mg
Alprazolam	1	0.5 mg	Oxcarbazepin	1	300 mg
Amantadin	1	200 mg	Oxycodon	1	20 mg
Amphotericin	1	0.3 mg/kg	Paroxetin	1	10 mg
Bromazepam	1	3 mg	Perphenazin	1	12 mg
Buprenorphin	1	5 µg/h	Phenelzin	1	7.5 mg
Bupropion	1	100 mg	Phenobarbital	1	30 mg
Chlorpheniramin	1	4 mg	Phrochlorperazin	1	10 mg
Chlorpromazin	1	10 mg	Pimozid	1	1 mg
Cimetidin	1	800 mg	Pramipexol	1	0.375 mg
Citalopram	1	10 mg	Prednison	1	5 mg
Clinidium	1	7.5 mg	Pregabalin	1	150 mg
Clonazepam	1	0.5 mg	Promethazin	1	25 mg
Clonidin	1	0.1 mg	Ranitidin	1	150 mg
Clorzapat	1	7,5 mg	Solifenacin	1	5 mg
Codein	1	60 mg	Tapentadol	1	100 mg
Cortison	1	25 mg	Temazepam	1	7.5 mg
Cyproheptadin	1	4 mg	Thiothixen	1	2 mg
Darifenacin	1	7.5 mg	Tizanidin	1	4 mg
Desvenlafaxin	1	50 mg	Tolterodin	1	2 mg
Dexamethason	1	4 mg	Tramadol	1	50 mg
Dicyclomin	1	80 mg	Tranlycypromin	1	30 mg
Dimenhydrinat	1	100 mg	Trazodon	1	25 mg

Diphenhydramin	1	50 mg	Triazolam	1	0.125 mg
Doxylamin	1	25 mg	Trifluoperazin	1	0.5 mg
Duloxetin	1	20 mg	Trimeprazin	1	5 mg
Escitalopram	1	10 mg	Trospium	1	20 mg
Fentanyl-Pflaster	1	12 µg/h	Zolpidem	1	5 mg
Fesoterodin	1	4 mg	Zopiclon	1	3.75 mg

## 1.10 Systematischer Review

### 1.10.1 Hintergrund (Rationale)

Basierend auf dem systematischen Review von Clegg & Young (1) soll die vorliegende Arbeit die Evidenz delirogener pharmakologischer Substanzen eruieren und ein Update der erwähnten Studie darstellen, um eventuell neue Erkenntnisse aufzuzeigen bzw. den Grad an wissenschaftlicher Evidenz einzelner Medikamentenklassen weiter zu bestimmen. Explizit ausgeschlossen wurden rein anticholinerge Arzneimittel-skalen und -listen, da – wie bei Duran et al. 2013 beschrieben (126) – jene inkonsistente Einstufungen ergaben und andere pathophysiologische Mechanismen der Delir-Entstehung aussparen würden. Es soll durch diese Arbeit ein Vergleich zwischen als delirogen beschriebenen Medikamenten, aktuellen Arzneimittellisten und der wissenschaftlichen Evidenz des delirogenen Potenzials von Arzneimittelklassen bzw. einzelner Substanzen möglich sein.

### 1.10.2 Ziel (Objective)

Wie im Kapitel 5 des Cochrane Handbook empfohlen, wurde mit Hilfe des PICOS-Akronyms eine genaue Fragestellung festgelegt: P (*Population*), I (*Intervention / Exposure*), C (*Control*), O (*Outcome*) und S (*Studiendesign*). Um das delirogene Potenzial von Arzneimittel (I, *Exposure*) zu eruieren, werden Interventions- und Beobachtungsstudien unter Ausschluss von Case-Reports und -Series (S) systematisch in Datenbanken gesucht und zusammengefasst. Es werden ausschließlich Studien mit erwachsenen – der Schwerpunkt liegt auf älteren, über 65-jährigen – PatientInnen (P) inkludiert, da Arzneimittel-induzierte Delirien vorwiegend bei älteren Menschen vorkommen, die somit eine Risikogruppe darstellen (4,43). Als Outcome (O) ergibt sich ein neuauftretendes Delir, das mittels Assessment- oder Screening-Instrumenten diagnostiziert wurde.

## 2 Methodik

Dieser systematische Review folgt in seiner Ausführung und seinen formalen Kriterien den *Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) Leitlinien (164,165). Die Literaturrecherche sowie die Datenextraktion und Evidenzgradierung orientiert sich an den

Empfehlungen des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* der Cochrane Collaboration (166).

## **2.1 Auswahlkriterien**

Tabelle 10 zeigt detailliert die angewandten Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursuche.

### **Studiendesign (S)**

Interventions- und Beobachtungsstudien sowohl mit retrospektivem als auch prospektivem Design wurden eingeschlossen, sofern sie nach Oktober 2009 publiziert wurden. Dieser Cut-Off dient dem Update der Arbeit von Clegg und Young 2011, da jene ihre Literatursuche zum angegebenen Zeitpunkt abgeschlossen haben (1). Letztere exkludierten (wahrscheinlich aufgrund geringerer Evidenzlevel) retrospektive Studien. Da es sich bei der vorliegenden Arbeit nicht nur um ein Update handelt, sondern generell die Evidenz delirogener Arzneimittel ermittelt werden soll, wurde ein retrospektives Design nicht ausgeschlossen.

Exkludiert wurden Literaturstudien (systematische Reviews und Metaanalysen), weil diese ein Abbild der Studienlage zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellen und den Einschlusskriterien eines systematischen Reviews widersprechen (166). Aufgrund eines sehr geringen Evidenzniveaus wurden Case-Reports oder -Series (CEBM Level of Evidence 4 (167)) sowie Editorials und Letters ausgeschlossen. War die statistische Aufarbeitung der Daten in Studien nicht vorhanden oder sehr mangelhaft, wurden sie ebenso exkludiert.

### **Studienpopulation (P)**

Als Einschlusskriterium gilt bei den untersuchten Studienpopulationen das 18. Lebensjahr, sodass nur Studien inkludiert sind, die sich mit erwachsenen PatientInnen befassen. Der Fokus liegt allerdings auf älteren PatientInnen (*Elderly*: Personen über 65 Jahre), die ein höheres Delir-Risiko besitzen und deshalb anfälliger für delirogene Medikamente sind (27). Es wurden Risikogruppen wie demenzkranke oder intensivpflichtige PatientInnen inkludiert, da bei beiden Populationen Arzneimittel-induzierte Delirien eine wichtige Rolle spielen (4). Das einzig explizit exkludierte Setting stellt die Pädiatrie dar.

### **Intervention / Exposition (I)**

Studien wurden eingeschlossen, wenn eine spezielle Substanz als Intervention untersucht wurde bzw. die Studienpopulation Arzneimitteln exponiert war und ein (negativer oder positiver) Zusammenhang mit inzidentem Delir statistisch ermittelt wurde.

### **Arten der Outcome-Erhebung (O)**

Eingeschlossene Studien mussten das Delir (alle Subtypen eingeschlossen; siehe Tabelle 10) als Outcome transparent und nachvollziehbar darstellen. Assessmentinstrumente wie

beispielsweise die Confusion Assessment Methode (CAM) für das normale stationäre Setting oder CAM-ICU bzw. Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) für den Intensivbereich stellen eine verlässliche Delir-Diagnose sicher. Diagnostische Kriterien des ICD oder DSM (jeweils alle Versionen) wurden als ebenso zuverlässig erachtet. Exkludiert wurden Studien, die keine Angabe zum Outcome-Assessment machen bzw. das Outcome Delir nicht von anderen Medikamenten-Nebenwirkungen bzw. kognitiven Störungen klar abgrenzen.

**Tabelle 10:** Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Recherche

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
<b>Population (P)</b>	Erwachsene, Fokus auf <i>Elderly</i> = Personen über 65 Jahre	Personen unter 18 Jahren
<b>Intervention (I) (oder Exposition)</b>	Exposition zu Arzneimittel, die im Verdacht stehen, Delirien auslösen zu können	Scores oder Skalen zur rein anticholinergen Wirkung, klinische Überprüfung anticholinergere Skalen
<b>Kontrolle (C)</b>	nicht exponierte Population	-
<b>Outcome (O)</b>	Inzidentes Delirium: Alle Delirformen (hypoaktiv, hyperaktiv, gemischt; postoperativ, Substanzentzug, DSD [Delirium Superimposed on Dementia])	Wirkung auf die Dauer eines prävalenten Delirs
<b>Studiendesign (S)</b>	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien	Reviews, Metaanalysen, Case Reports, Case-Series, Editorials, Letters, Conference Abstracts, rein retrospektive deskriptive Beobachtungsstudien ohne statistische Aufarbeitung
<b>Setting</b>	Normalstation (aller medizinischen Fachrichtungen), Intensivstation, Post Anaesthesia Care Unit, Geriatrie, Pflegeeinrichtungen, Palliatives Setting	Pädiatisches Setting
<b>Zeitraum der Studien</b>	Ab Oktober 2009	Vor Oktober 2009
<b>Delir-Diagnostik</b>	Assessmentinstrumente (z.B. CAM, CAM-ICU, ICDSC-Score) Diagnostische Kriterien: DSM (alle Versionen), ICD (alle Versionen) Klinische Diagnose (ICD-10 Code)	Keine genaue Angabe zur Diagnostik; Vermischung mit anderem Nebenwirkungsspektrum bzw. anderen kognitiven Störungen

## 2.2 Quellen (Datenbanken)

Die systematische Literatursuche wurde in den elektronische Datenbanken MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via OvidSP) und EBM Reviews (via OvidSP) durchgeführt. Das Enddatum der Suche für MEDLINE ist der 26.03.2019, für EMBASE und EBM Reviews der 01.04.2019. Zentrale Artikel der gefunden Studien wurden ausgewählt und in den

Referenzlisten nach weiteren relevanten Arbeiten gescreent (*Snowballing*). In den Suchmaschinen Google und Google Scholar sollte durch eine allgemeinere Suche die Literaturübersicht vervollständigt werden. Weiters wurde mit Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> Birgit Böhmendorfer Kontakt aufgenommen um Empfehlungen einzuholen.

## 2.3 Suchstrategie

Mit Hilfe eines umfassenden Brainstormings und einer allgemeinen Vorabrecherche wurden Suchtermini bestimmt. Es kamen folgende Begriffe unter Berücksichtigung von MeSH-Terms zur Anwendung: „*delirium*“, „*acute confusional state*“, „*acute brain failure*“, „*medication*“, „*drug*“, „*drug induced*“, „*adverse effect*“, „*polypharmacy*“, „*anticholinergic*“, „*dopaminergic*“, „*delirogenic*“, „*aged*“ und „*elderly*“. Die Termini wurden zum Teil (mittels \* bzw. \$) trunkiert und mit Boole'schen Operatoren (AND, OR, NOT) untereinander in Beziehung gesetzt. Außerdem kamen folgende Filter bzw. Limits zur Anwendung, die den Einschlusskriterien und vorhandenen Sprachkenntnissen Rechnung tragen:

- Erwachsene (Personen über 18 Jahren)
- vorhandener Abstract
- Sprachen: Deutsch, Englisch, Französisch

Zur detaillierten Auflistung der Suchstrategie siehe [Tabelle 17](#), [Tabelle 18](#), [Tabelle 19](#), [Tabelle 20](#) sowie [Abbildung 7](#) (im Anhang).

## 2.4 Studienselektion

Das Cochrane Handbook empfiehlt in Kapitel 7 mehrere, zumindest zwei Review-AutorInnen, die unabhängig voneinander am Such- und Screening-Prozess teilnehmen. Bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen sollte Konsens zwischen den beiden AutorInnen durch Diskussion geschaffen werden bzw. eine unabhängige dritte Person herangezogen werden (166). Dies konnte nicht berücksichtigt werden, da es sich um eine singuläre Diplomarbeit handelt und ich somit der einzige Verfasser bin.

Der [Ablauf der Suche](#) fand in mehreren Screening-Prozessen statt:

Zunächst wurde die Gesamtzahl der in den Datenbanken gefundenen respektive von Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> Böhmendorfer erhaltenen Arbeiten von Duplikaten gereinigt und die Titel der Studien nach den Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. In einem weiteren Schritt wurden die Abstracts der verbliebenen Arbeiten gelesen und in- bzw. exkludiert. Ein Volltext-Screening fand als letzter Prozess statt.

Zur detaillierten Darstellung des Suchablaufes, siehe Abbildung 5. Tabelle 21 (im Anhang) stellt numerisch – nach Datenbanken aufgelistet – die Studienselektion dar.

## **2.5 Datenerfassung**

Die Datenerfassung der inkludierten Studien wurde in zwei Teilen vollzogen: Zum einen wurden Studiencharakteristika, zum anderen die Effektmaße der einzelnen Substanzen bzw. Arzneimittelklassen erhoben. Wenn möglich konnten auch Applikationsdauer und Dosierung extrahiert werden. Die *Checklist of items to consider in data collection or data extraction* des Kapitel 7 des Cochrane Handbook sowie die Darstellung von Clegg und Young 2011 dienten als Orientierungshilfe zur Erfassung der Studiencharakteristika und Effektmaße. (1,166).

### **Erhobene Daten**

Aus jeder einzelnen Studie wurden [1] Studiencharakteristika (AutorInnen, Publikationsjahr, Land, Studiendesign, Setting), [2] Patientencharakteristika (*Sample Size*, Mittleres Alter, Demenz ja/nein, Delir-Rate), [3] Exposition zu Arzneimittel (Medikamentenklassen oder einzelne Substanzen, Applikationsdauer, Dosierung), [4] Outcome (Delir-Diagnostik mittels Assessmentinstrumenten) und [5] Resultate (Effektmaße wie ORs, RRs, HRs, etc. unter Berücksichtigung des statistischen Analysetyps) extrahiert.

## **2.6 Methodologische Studienqualität (Risk of Bias der einzelnen Studien)**

Die Beurteilung der methodologischen Qualität der eingeschlossenen Studien dient der Einschätzung der Gefahr verzerrter Ergebnisse. Das Cochrane Handbook empfiehlt in Kapitel 8 verschiedene Tools zur Einstufung des Risk of Bias, die sich auf randomisierte Studien beschränken. Das Qualitäts-Assessment von nicht-randomisierten (Beobachtungs-) Studien wird im Kapitel 13 beschrieben. (166) Beobachtungsstudien wurden nach Design in Fall-Kontroll- und Kohortenstudien aufgeteilt und mittels Newcastle-Ottawa-Scale (NOS) für das jeweilige Studiendesign beurteilt. (168)

Die NOS ist eine Skala mit insgesamt neun möglichen Punkten (im Original als Sterne dargestellt) in den folgenden drei Hauptkategorien: [1] Selektion der Studienpopulation (und Generalisierbarkeit), [2] Vergleichbarkeit der Gruppen und [3] Erfassung des *Outcome of Interest* (bei Kohortenstudien) bzw. der Exposition (bei Fall-Kontroll-Studien). Die Skala muss an die spezifische Fragestellung des Reviews angepasst werden und unter Punkt [2] wurden Alter (primärer Confounder), Demenz und Schwere der Komorbidität (sekundäre

Confounder) als wichtigste à priori Störfaktoren (Confounder) der Delir-Ätiologie definiert. Jene drei Kofaktoren werden ebenso bei Clegg & Young 2011 besonders berücksichtigt. (1,168)

Es existiert kein empfohlener Cut-Off zur Bewertung des Scores (168), sodass als Grenzen NOS  $\geq 7$  (*low risk of bias*), NOS 4 - 7 (*unclear risk of bias*) und NOS  $< 4$  (*high risk of bias*) definiert wurden. Da dies eine subjektive Einteilung darstellt, werden sowohl die absoluten Punktwerte immer mit angegeben als auch die Einzelergebnisse zur unabhängigen Bewertung tabellarisch aufgelistet.

## 2.7 Synthese der Resultate

Die Resultate sollen auf der Basis der einzelnen Studien als Effektmaße (AORs, ORs, RRs, HRs, IRRs) angegeben werden, unter Angabe des statistischen Analysetyps.

Aufgrund der Heterogenität der Arzneimittelexposition, Studienpopulationen und Effektmaße muss von einem *Pooling* der Daten abgesehen und auf eine Metaanalyse verzichtet werden.

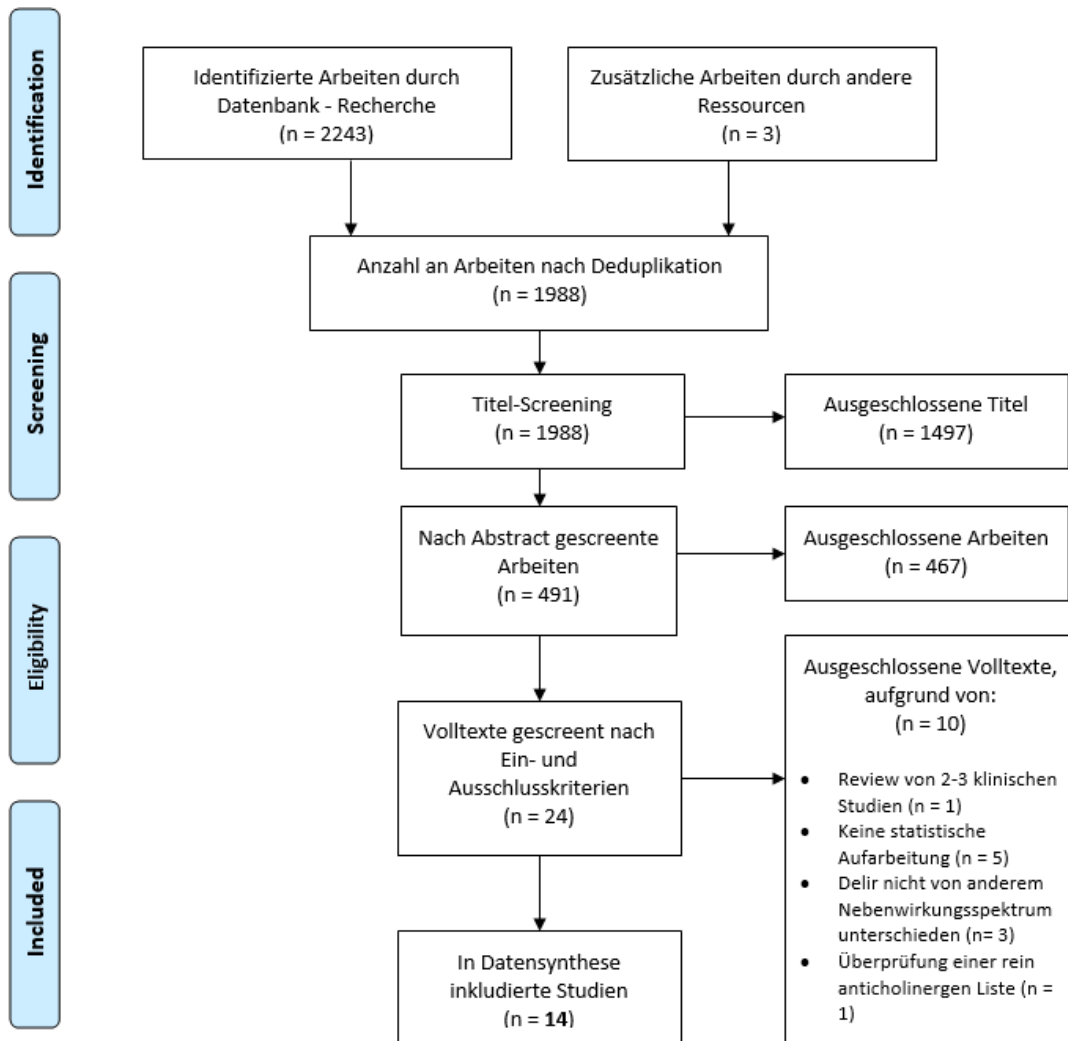
## 2.8 Evidenzqualität (Risk of Bias der zusammengefassten Studien)

Es wurde – wie im Kapitel 12 des *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* empfohlen – der GRADE Approach angewandt, um die kumulative Evidenzqualität der verschiedenen Studien nach Substanzklassen einzustufen (166,169).

Dabei werden folgende fünf Kategorien berücksichtigt: Risk of bias der einzelnen Studien (methodologische Qualität), Indirektheit der Evidenz, Heterogenität oder Inkonsistenz, Präzision der Effektgrößen (Konfidenzintervalle) und – sofern eine Metaanalyse durchführbar erscheint – das Risiko eines Publikationsbias. Die Ergebnisse werden in einem vierstufigen Score eingeteilt und sollen die Qualität der Evidenz in *high*, *moderate*, *low* und *very low* einschätzen. Randomisierte klinische Studien beginnen bei *high*, Beobachtungsstudien (Kohorten- bzw. Fall-Kontroll-Studien) setzen bei *low* an. Ein Up- bzw. Down-Grading auf jede der vier Stufen ist möglich. (169)

Angewandte Leitlinien des Evidenz-Assessments mittels GRADE-Approach sind in Kapitel 6.3 (im Anhang) dargestellt.

### 3 Resultate



**Abbildung 5:** PRISMA-Flowchart der Datenbankrecherche

#### 3.1 Studienselektion

Der Prozess der Recherche und Studienselektion ist in [Abbildung 5](#), dem PRISMA-Flussdiagramm, sowie numerisch in [Tabelle 21](#) (im Anhang) dargestellt. Der Ablauf folgte drei prinzipiellen Schritten:

- I. **Identifikation:** Es wurden insgesamt 2243 Studien durch systematische Recherche in Datenbanken identifiziert. Zusätzlich flossen 3 Arbeiten von Mag.<sup>a</sup> Dr.<sup>in</sup> Böhmendorfer in den Pool an Studien ein. 258 Duplikate konnten entfernt werden, sodass 1988 Artikel im nächsten Schritt gescreent wurden.
- II. **Screening und Auswahl (Eligibility):** Zunächst wurden die Titel jener Arbeiten gescreent und 1497 Studien aufgrund der Ausschlusskriterien exkludiert. An-

schließlich fand ein Screening der übrigen 491 Abstracts statt, die wiederum nach den aufgelisteten Kriterien entweder ein- bzw. ausgeschlossen wurden. 24 Studien verblieben zum Volltext-Screening, nachdem 467 exkludiert wurden.

- III. Inklusion: Von den 24 Volltexten wurden 14 in den Review und die Datensynthese inkludiert. Bei zehn Studien führten zutreffende Ausschlusskriterien zur Exklusion (siehe Abbildung 5 bezüglich der genauen Gründe).

## **3.2 Studiencharakteristika**

14 Studien trafen die Einschlusskriterien und wurden in die finale Daten-Analyse und -Synthese inkludiert. Tabelle 11 stellt die Charakteristika der eingeschlossenen Arbeiten dar.

### **3.2.1 Studiendesign**

Obwohl in erster Linie (wegen eines höheren Evidenzlevels) nach Interventionsstudien gesucht wurde, konnte aufgrund der Ausschlusskriterien keine in die endgültige Datensynthese eingeschlossen werden. Unter den Beobachtungsstudien sind acht Kohortenstudien (78,132,163,170–174) und sieben Fall-Kontroll-Studien (55,64,78,175–178). Es ist zu beachten, dass Rothberg et al. das Design einer Kohortenstudie mit eingebetteter (*nested*) Fall-Kontroll-Studie (für dieselbe Studienpopulation) angewandt haben (78). Es wurden (im Gegensatz zu Clegg & Young 2011 (1)) sowohl prospektive als auch retrospektive Studien eingeschlossen: Jeweils sieben Arbeiten beruhen auf einem prospektiven (55,64,132,172–174,178) bzw. retrospektiven (78,163,170,171,175–177) Design. Vier der retrospektiven Datenanalysen besitzen sehr hohe Fallzahlen (*Sample Size*) zwischen 4.388 und 276.492 Patienten (78,170,171,175). Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte ebenso eine große Zahl (1.112) an PatientInnen (174).

#### **3.2.1.1 Level of Evidence**

Unter Berufung auf die Beurteilung des Evidenzlevels einzelner Studien (an Hand des Studiendesigns) des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM) vom März 2009, wurde jede inkludierte Studie eingestuft. Das CEBM unterscheidet zwischen fünf verschiedenen Fragetypen von Studien, die ausschlaggebend für die Einstufung der jeweiligen Studie sind. Die eingeschlossenen Arbeiten fielen unter die Kategorie „*Therapy / Prevention, Aetiology / Harm*“ bzw. „*Differential Diagnosis / Symptom Prevalence Study*“. Prinzipiell wurden Kohortenstudien mit 2b und Fall-Kontroll-Studien mit 3b in einer Rangordnung von 1a (systematischer Review von RCTs) bis 5 (ExpertInnenmeinung)

beurteilt. Einschränkend muss angemerkt werden, dass das *Level of Evidence* nicht berücksichtigt, ob PatientInnen prospektiv oder retrospektiv untersucht wurden und somit prospektive Fall-Kontroll-Studien ebenso wie retrospektive mit einem Level von 3b bewertet werden. (167)

Burry et al. (55) stellt eine Ausnahme dar, da das Studiendesign Charakteristika einer prospektiven Kohortenstudie aufweist (und auch so angegeben wurde), allerdings die Ergebnisse wie in einer Fall-Kontroll-Studie dargestellt wurden. Das *Level of Evidence* wurde deshalb mit 2b eingestuft, das Risk of Bias Assessment allerdings mittels NOS für Fall-Kontroll-Studien (aufgrund besserer Anwendbarkeit) bewertet.

Şenel et al. (64) wurde aufgrund von methodologischen und statistischen Problemen mit 4 bewertet (siehe Kapitel 3.3).

### **3.2.2 Studienpopulation**

#### **3.2.2.1 Setting**

Das Setting (und somit die Studienpopulationen) ist sehr heterogen: Drei Studien befassen sich mit Intensiv-PatientInnen (55,172,174), darunter zwei in internistisch und chirurgisch gemischten ICUs (55,174) und eine mit mechanisch ventilierten ALI (*Acute Lung Injury*) PatientInnen (172). Je zwei Studien untersuchen onkologische PalliativpatientInnen (64,178), internistische PatientInnen (78,173) bzw. *Community Dwelling Older Patients* (nicht hospitalisierte bzw. institutionalisierte ältere Normalbevölkerung), wobei Gandhi et al. PatientInnen mit affektiven bzw. Angst-Störungen untersuchten (170,171). Jeweils eine Studie setzte sich mit onkologisch-chirurgischen PatientInnen auseinander (177) bzw. untersuchte PatientInnen auf einer Stroke-Unit (176), Notfallstation (163) oder in allgemeinmedizinischen Praxen (175).

Die Studienpopulationen variieren stark in Hinblick auf das Setting und Komorbiditäten bzw. Schweregrade der Komorbiditäten, die daraus resultieren.

#### **3.2.2.2 Alter**

In Tabelle 11 sind die Mittelwerte (MW) plus Standardabweichungen (SD) bzw. der Median (plus Interquartilsabstand) des Alters der Studienpopulationen angegeben. Die MW und Mediane besitzen eine Bandbreite von 60 - 85,5 Jahre. Es ergibt sich ein Mittelwert der 12 Mittelwerte von 74,4 Jahren (Standardabweichung: 8,7), die beiden Mediane wurden nicht berücksichtigt.

### **3.2.2.3 Demenz**

Vier Studien exkludieren demente PatientInnen von den untersuchten Studienpopulationen (64,171,172,178) und sieben inkludieren Demenz als Komorbidität (55,132,163,173,175–177). Drei Arbeiten machen keine Angaben zum Demenz-Status (78,170,174), sodass jene im Assessment des Risk of Bias so beurteilt wurden als wäre Demenz eingeschlossen, da angesichts der Altersverteilung die Wahrscheinlichkeit sehr hoch ist, dass sich demenzkranke PatientInnen unter der Studienpopulation befinden.

**Tabelle 11:** Charakteristika der inkludierten Studien

Studie	Studiendesign	Jahr	Land	Setting	Sample Size (n)	Alter (MW, SD)	Demenz in- bzw. exkludiert	Delir-Fälle (n, %)	Diagnostisches Kriterium	Risk of Bias	Level of Evidence (CEBM)
Bohlken & Kostev (175)	FKS (retrospektiv)	2017	Deutschland	Allgemeinmedizin-Praxen	4.388	82,2 (7,1)	inkludiert	2.194 (50%)	ICD-10 Code	NOS - 7	3b
Burry et al. (55)	FKS (prospektiv)	2017	Kanada	Gemischte* ICU	520	61,7 (16,2) **	inkludiert	260 (50 %)	ICDSC-Score $\geq$ 4	NOS - 8	2b
Gandhi et al. (170)	KS (retrospektiv)	2016	Kanada	Normalbevölkerung ***, &	276.492	76 (7,3)	keine Angabe	35 (0,013%)	ICD-9/-10 Code	NOS - 8	2b
Hein et al. (132)	KS (prospektiv)	2014	Frankreich	Akutgeriatrie	410	85,51	inkludiert	102 (24,9%)	CAM	NOS - 7	2b
Hosoya et al. (176)	FKS (retrospektiv)	2018	Japan	Stroke-Unit	269	75 (1,3) **	inkludiert	97 (36%)	ICDSC-Score $\geq$ 4	NOS - 7	3b
Jeong et al. (177)	FKS (retrospektiv)	2016	Korea	(Onkologische) Chirurgie	475	76 (total range: 65 - 96)	inkludiert	19 (4%)	Nu-DESC / DSM-V Kriterien	NOS - 8	3b
Kalisch Ellett et al. (171)	KS (retrospektiv)	2016	Australien	Normalbevölkerung ***	5.259	81,9 (8,6)	exkludiert	247 (4,7%)	ICD-10 Code	NOS - 8	2b
Matsuo et al. (178)	FKS (prospektiv)	2017	Japan	Onkologische Palliativpatienten	207	73 (total range: 38 - 97)	exkludiert	35 (16,9%)	CAM	NOS - 7	3b
Nguyen et al. (163)	KS (retrospektiv)	2017	Kanada	Notfallstation	1.205	83,4 (5,7)	inkludiert	230 (19,1%)	Klinische Diagnose	NOS - 7	2b
Rothberg et al. (78)	KS & FKS (retrospektiv)	2013	USA	Innere Medizin	225.028 (KS) 16.009 (FKS)	82 §§	keine Angabe	8.928 (3,9%)	Surrogat-Marker §	NOS - 6	2b & 3b
Schreiber et al. (172)	KS (prospektiv)	2014	USA	ICU - mechanisch beatmete Patienten	520	51 (41, 63) §§§	exkludiert	99 (19%)	RASS / CAM - ICU	NOS - 8	2b
Şenel et al. (64)	FKS (prospektiv)	2015	Türkei	Onkologische Palliativpatienten	213	60,3 (14,8)	exkludiert	106 (49,8%)	DRS + DSM-IV-TR Kriterien	NOS - 5	4
Wierenga et al. (173)	KS (prospektiv)	2012	Niederlande	Innere Medizin	641	77,8 (7,9)	inkludiert	166 (25,9%)	CAM	NOS - 9	2b
Wolters et al. (174)	KS (prospektiv)	2015	Niederlande	Gemischte* ICU	1.112	60 (16)	keine Angabe	535 (48,1%)	CAM - ICU	NOS - 7	2b

Abkürzungen:

CAM, Confusion Assessment Method; CEBM, Oxford Centre for Evidence-based Medicine; DRS, Delirium Rating Scale; FKS, Fall-Kontroll-Studie; ICDSC, Intensive Care Delirium Screening Checklist; ICU, Intensive Care Unit; KS, Kohortenstudie; MW, Mittelwert; NOS, Newcastle Ottawa Scale; Nu-DESC, Nursing Delirium Screening Scale; RASS, Richmond Agitation Sedation Scale; SD, Standardabweichung;

Erläuterungen:

\* chirurgisch und internistisch

\*\* Alter der deliranten PatientInnen

\*\*\* "community dwelling older patients" (170,171); & nicht-hospitalisierte PatientInnen mit Angst- bzw. affektiven Störungen (170)

§ Therapiebeginn mit Antipsychotika (Haloperidol in erster Linie) bzw. Fixierung

§§ Median; alle PatientInnen ≥ 65

§§§ Median und Interquartilsabstand

### 3.3 Methodologische Studienqualität (Risk of Bias der einzelnen Studien)

Die Ergebnisse des Risk of Bias Assessment sind in Tabelle 12 und Tabelle 13 dargestellt.

Unter den Kohortenstudien befindet sich eine Arbeit mit voller Punktezahl (173) sowie eine Studie, die mit sechs Punkten und damit *unclear risk of bias* eingestuft wurde (78). Dieselbe Studie (Datenaufbereitung derselben Studienpopulation im Case-Control Design) wurde unter den Fall-Kontroll-Studien mit gleicher Punktezahl bewertet. Dieses Ergebnis kam vor allem aufgrund der retrospektiven Delir-Diagnose mittels Surrogat-Parameter (Therapiebeginn mit Antipsychotika oder Fixierung) und fehlender Berücksichtigung von Demenz als Confounder bei keiner Angabe bezüglich des Demenz-Einschlusses in der Studienpopulation zustande. Bei vier Studien, die mit Werten von sieben und acht beurteilt wurden, mussten Abzüge in der Kategorie „Vergleichbarkeit der Kohorten“ gemacht werden, da sekundäre à priori Confounder (Demenz bzw. Schweregrad der Komorbiditäten) nicht berücksichtigt wurden (170–172,174). Der Mittelwert der NOS-Punktezahl der Kohortenstudien beträgt 7,5 und stellt somit ein geringes Risiko für verzerrte Ergebnisse (*low risk of bias*) dar.

Unter den Fall-Kontroll-Studien konnte keine Arbeit die volle Punktezahl erreichen, zwei wurden mit *unclear risk of bias* bewertet, mit jeweils sechs (78) bzw. fünf (64) Punkten. Letztere (Şenel et al. 2015 (64)) wurde vom weiteren Risk of Bias Assessment (an Hand der Medikamentenklassen) mittels GRADE-Approach ausgeschlossen, da sowohl methodologische Probleme vorlagen als auch keine vergleichbaren Effektmaße angegeben wurden (lediglich p-Werte bzw. „[nicht-]signifikant“). Sechs von sieben Fall-Kontroll-Studien weisen methodologische Schwächen bei der Auswahl der Kontrollen auf (55,64,78,176–178). Ebenso (wie bei den Kohortenstudien) wurden sekundäre à priori Störfaktoren bei vier Studien nicht berücksichtigt (64,78,175,176). Der Mittelwert der Fall-Kontroll-Studien ist mit 6,9 niedriger als derjenige der Kohortenstudien.

Keine Studie schnitt mit einem NOS-Punktwert unter vier (*high risk of bias*) ab, der von einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit zeugt, verzerrte und inadäquate Ergebnisse zu präsentieren.

**Tabelle 12:** Beurteilung der Kohortenstudien mittels Newcastle-Ottawa-Scale (NOS)

NOS - Kohortenstudien	Selektion / Generalisierbarkeit				Komparabilität		Outcome			Beurteilung		
	Autor, Jahr	Repräsentativität der exponierten Kohorte	Auswahl der nicht-exponierten Kohorte	Erfassung der Exposition	Darlegung, dass das "Outcome of interest" am Beginn nicht präsent war	Vergleichbarkeit der Kohorten - <u>Hauptfaktor:</u> Alter	Vergleichbarkeit der Kohorten - <u>Sekundärer Faktor:</u> Demenz / <i>Illness Severity</i>	Outcome - Assessment	Adäquate Follow-Up Zeit (zum Outcome-Assessment)	Akzeptables <i>Lost to Follow-Up</i>	NOS - Score	Bewertung
Wierenga et al. 2012 (173)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9	low rob
Gandhi et al. 2016 (170)	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	8	low rob
Kalisch Ellett et al. 2016 (171)	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	8	low rob
Schreiber et al. 2014 (172)	1	1	1	1	1	-	1	1	1	1	8	low rob
Hein et al. 2014 (132)	1	1	1	-	1	1	1	-	1	1	7	low rob
Nguyen et al. 2017 (163)	1	1	1	-	1	1	1	1	-	-	7	low rob
Wolters et al. 2015 (174)	1	1	1	1	1	-	1	1	-	-	7	low rob
Rothberg et al. 2013 (78)	1	1	1	-	1	-	-	1	1	1	6	unclear rob

Abkürzungen:  
NOS, Newcastle Ottawa Scale; rob, risk of bias

**Tabelle 13:** Beurteilung der Fall-Kontroll-Studien mittels Newcastle-Ottawa-Scale (NOS)

NOS Fall-Kontroll-Studien	Selektion / Generalisierbarkeit				Komparabilität		Exposition			Beurteilung		
	Autor, Jahr	Adäquate Fall-Definition	Repräsentativität der Fälle	Auswahl der Kontrollen	Definition der Kontrollen	Vergleichbarkeit der Fälle und Kontrollen - <u>Hauptfaktor:</u> Alter	Vergleichbarkeit der Fälle und Kontrollen – <u>Sekundärer Faktor:</u> Demenz / <i>Illness Severity</i>	Bestimmung der Exposition	Gleiche Methode zur Fall- bzw. Kontroll-Bestimmung	Non-Response Rate	NOS - Score	Bewertung
<b>Burry et al. 2017</b> (55)	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	<b>8</b>	<i>low rob</i>
<b>Jeong et al. 2016</b> (177)	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	<b>8</b>	<i>low rob</i>
<b>Bohlken &amp; Kostev 2017</b> (175)	-	1	1	1	1	-	1	1	1	1	<b>7</b>	<i>low rob</i>
<b>Hosoya et al. 2018</b> (176)	1	1	-	1	1	-	1	1	1	1	<b>7</b>	<i>low rob</i>
<b>Matsuo et al. 2017</b> (178)	1	1	-	1	1	1	1	1	1	-	<b>7</b>	<i>low rob</i>
<b>Rothberg et al. 2013</b> (78)	-	1	-	1	1	-	1	1	1	1	<b>6</b>	<i>unclear rob</i>
<b>Şenel et al. 2015</b> (64)	1	1	-	1	-	-	1	1	1	-	<b>5</b>	<i>unclear rob</i>

Abkürzungen:  
NOS, Newcastle Ottawa Scale; rob, risk of bias

### 3.4 Ergebnisse der einzelnen Studien in Medikamentenklassen

Es wurden Ergebnisse der eingeschlossenen Studien für Anticholinergika (55,64), Antidepressiva (78,170,173), Antiepileptika (64,173,175), delirogene Arzneimittellisten (132,163,177), H<sub>1</sub>-Antihistaminika [*Diphenhydramin*] (78), Benzodiazepine (64,74,78,172,175,176), Beta-Blocker (55), Ethanol (55), Glukokortikoide (55,64,172,174), Neuroleptika [*Promethazin* wird extra angeführt] (78,173), Muskelrelaxantien (78), Narkotika [*Propofol*] (55), Nikotin (55), Opioide (55,64,172) und Polypharmazie (64,132,163,171,177,178) gefunden.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse der Medikamentenklassen, Tabelle 15 listet die Resultate für Dosierung und Dauer bestimmter Arzneimittel bzw. -klassen auf.

**Tabelle 14:** Delir-Assoziationen mit Effektmaße aufgelistet nach Substanzklassen

Substanzklassen	Nr.	Studie	Setting	Substanz	Analysetyp	Effektmaße (95% KI); p-Wert	Risk of Bias	Level of Evidence (CEBM)
<u>Anticholinergika</u>	1	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	<u>Niederpotente Anticholinergika*</u> : <i>Amantadin, Baclofen, Ranitidin, Trazodon, Olanzapin, Risperidon, Haloperidol</i>	multivariat (48h Exposition)	HR: 0,83 (0,47 - 1,48) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b
	2	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	<u>Hochpotente Anticholinergika*</u> : <i>Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Ipratropium, Atropin, Scopolamin</i>	multivariat (48h Exposition)	HR: 2,45 (1,08 - 5,54)	NOS 8	2b
	3	Şenel et al. 2015 (64)	Palliativstation	alle Anticholinergika	univariat	<b>nicht-signifikant</b>	NOS 5	4
<u>Antidepressiva</u>	4	Gandhi et al. 2016 (170)	Normalbevölkerung	<u>AD der 2. Generation:</u> <i>Citalopram (46%), Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin, Sertralin</i>	gematcht	RR: 4,00 (1,74 - 9,16) <b>**</b>	NOS 8	2b
	5	Rothberg et al. 2013 (78)	Internistische Stationen	<i>Amitriptylin</i>	multivariat	AOR: 1,14 (0,97 - 1,32) $p = 0,11$ <b>nicht-signifikant</b>	NOS 6	2b
	6	Wierenga et al. 2012 (173)	Innere Medizin	alle Antidepressiva	Chi-Quadrat-Test	$p < 0,05$	NOS 9	2b
<u>Antiepileptika</u>	7	Bohlken & Kostev 2017 (175)	Allgemeinmedizinische Praxen	alle Antiepileptika	multivariat	OR: 1,53 (1,14 - 2,04) $p < 0,001$	NOS 7	3b

	8	Şenel et al. 2015 (64)	Palliativstation	alle Antiepileptika	univariat	$p < 0,05$	NOS 5	4
	9	Wierenga et al. 2012 (173)	Innere Medizin	alle Antiepileptika	Chi-Quadrat-Test	$p < 0,001$	NOS 9	2b
<b>Arzneimittel-Listen</b>	10	Jeong et al. 2016 (177)	(Onkologische) Chirurgie	DIM \$	multivariat	<u>AOR</u> : 12,78 (2,83-57,74)	NOS 8	3b
	11	Jeong et al. 2016 (177)	(Onkologische) Chirurgie	PIM	multivariat	<u>AOR</u> : 5,53 (2,03-15,05)	NOS 8	3b
	12	Jeong et al. 2016 (177)	(Onkologische) Chirurgie	DIM und PIM überlappend (22 Substanzen) ***	multivariat	<u>AOR</u> : 8,4 (3,0-23,6)	NOS 8	3b
	13	Nguyen et al. 2017 (163)	Notfallstation	DDS (grober Score)	multivariat	<u>AOR</u> : 1,29 (1,16 - 1,44)	NOS 7	2b
	14	Nguyen et al. 2017 (163)	Notfallstation	DDS (gewichteter Score)	multivariat	<u>AOR</u> : 1,52 (1,27 - 1,83)	NOS 7	2b
	15	Hein et al. 2014 (132)	Akutgeriatrie	"delirium-inducing drugs" (132)	multivariat	<u>OR</u> : 0,74 (0,40 - 1,35) $p = 0,335$ <b>nicht-signifikant</b>	NOS 7	2b
<b>H<sub>1</sub>-Antihistaminika</b>	16	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	<i>Diphenhydramin</i>	multivariat	<u>AOR</u> : 1,22 (1,09 - 1,36) $p < 0,001$ <u>ARI</u> : 0,9 % <u>NNH</u> : 111	NOS 6	2b
	17	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	<i>Diphenhydramin</i>	gematcht	<u>HR</u> : 1,80 (1,50 - 2,16)	NOS 6	3b
<b>Benzodiazepine</b>	18	Bohlken & Kostev 2017 (175)	Allgemeinmedizinische Praxen	alle Benzodiazepine	multivariat	<u>OR</u> : 1,62 (1,27 - 2,07) $p < 0,001$	NOS 7	3b
	19	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	alle Benzodiazepine	multivariat	<u>HR</u> : 1,89 (1,16 - 3,08)	NOS 8	2b
	20	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	Langwirksame Benzodiazepine #	gematcht	<u>HR</u> : 1,48 (1,20 - 1,82)	NOS 6	3b
	21	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	Langwirksame Benzodiazepine #	multivariat	<u>AOR</u> : 1,02 (0,89 - 1,16) $p = 0,83$ <b>nicht-signifikant</b>	NOS 6	2b
	22	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	Kurzwirksame (bis 24 h) Benzodiazepine ##	multivariat	<u>AOR</u> : 1,18 (1,03 - 1,34) $p = 0,01$ <u>ARI</u> : 0,7 % <u>NNH</u> : 142	NOS 6	2b
	23	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	Kurzwirksame (bis 24 h) Benzodiazepine ##	gematcht	<u>HR</u> : 3,11 (2,74 - 3,54)	NOS 6	3b
	24	Şenel et al. 2015 (64)	Palliativstation	alle Benzodiazepine	univariat	$p < 0,05$	NOS 5	4

	25	Schreiber et al. 2014 (172)	ICU - mechanisch beatmete PatientInnen	alle Benzodiazepine	multivariat	AOR: 1,32 (0,93 - 1,89) $p = 0,12$ ; <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b
<b>[Anxiolytika / Schlafmittel]</b>	26	Hosoya et al. 2018 (176)	Stroke-Unit	Benzodiazepine und "Nicht-Benzodiazepine"	multivariat	OR: 3,17 (1,16 - 8,82) $p = 0,024$	NOS 6	3b
<b>Beta-Blocker</b>	27	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	alle Beta-Blocker	multivariat	HR: 1,26 (0,66 - 2,42) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b
<b>Glukokortikoide</b>	28	Şenel et al. 2015 (64)	Palliativstation	alle Glukokortikoide	univariat	$p < 0,05$	NOS 5	4
	29	Wolters et al. 2015 (174)	Gemischte ICU	<i>Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon</i>	multivariat	AOR: 1,08 (0,89 - 1,32) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 7	2b
	30	Schreiber et al. 2014 (172)	ICU - mechanisch beatmete PatientInnen	alle Glukokortikoide	multivariat	AOR: 1,52 (1,05 - 2,21) $p = 0,03$	NOS 8	2b
	31	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	alle Glukokortikoide	multivariat	HR: 0,74 (0,42 - 1,33) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b
	32	Wierenga et al. 2012	Innere Medizin	<i>Prednisolon</i>	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,09$ ; <b>nicht-signifikant</b>	NOS 9	2b
<b>Neuroleptika</b>	33	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	<i>Promethazin</i>	gematcht	HR: 1,27 (1,07 - 1,51)	NOS 6	3b
	34	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	<i>Promethazin</i>	multivariat	AOR: 1,06 (0,98 - 1,15) $p = 0,13$ <b>nicht-signifikant</b>	NOS 6	2b
	35	Wierenga et al. 2012 (173)	Innere Medizin	alle Antipsychotika	Chi-Quadrat-Test	$p < 0,001$	NOS 9	2b
<b>Myotonolytika</b>	36	Rothberg et al. 2013 (78)	Innere Medizin	<i>Methocarbamol, Carisoprodol, Chlorzoxazon, Metaxalon, Cyclobenzaprin</i>	multivariat	AOR: 1,11 (0,89 - 1,37) $p = 0,35$ <b>nicht-signifikant</b>	NOS 6	2b
<b>Nikotin</b>	37	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	Tabakrauch	multivariat	HR: 1,72 (1,08 - 2,74)	NOS 8	2b
	38	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	Tabakrauch	multivariat	HR: 2,54 (1,29 - 5,02)	NOS 8	2b
<b>Opioide</b>	39	Şenel et al. 2015 (64)	Palliativstation	alle Opioide	univariat	$p < 0,05$	NOS 5	4
	40	Schreiber et al. 2014 (172)	ICU - mechanisch beatmete PatientInnen	alle Opioide	bivariabel	OR: 1,16 (0,88 - 1,52) $p = 0,29$ <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b

	41	Wierenga et al. 2012 (173)	Innere Medizin	alle Opioide	Chi-Quadrat-Test	$p = 0,52$ <b>nicht-signifikant</b>	NOS 9	2b
<b>Polypharmazie</b>	42	Bohlken & Kostev 2017 (175)	Allgemein-medizinische Praxen	> 4 verschiedene Medikamentenklassen	multivariat	<b>OR:</b> 3,21 (1,43 - 7,19) $p = 0,005$	NOS 7	3b
	43	Hein et al. 2014 (132)	Akutgeriatrie	> 5 verschiedene Substanzen §	multivariat	<b>OR:</b> 2,33 (1,23 - 4,41) $p = 0,010$	NOS 7	2b
	44	Jeong et al. 2016 (177)	(Onkologische) Chirurgie	> 5 verschiedene aktive Substanzen	univariat	<b>OR:</b> 2,19 (0,82 - 5,85) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	3b
	45	Kalisch Ellett et al. 2016 (171)	Normalbevölkerung	2 verschiedene ZNS-aktive Substanzen §§	multivariat (adjusted sensitivity analysis)	<b>IRR:</b> 2,35 (1,63 - 3,38) $p < 0,001$	NOS 8	2b
	46	Kalisch Ellett et al. 2016 (171)	Normalbevölkerung	5 verschiedene ZNS-aktive Substanzen §§	multivariat (adjusted sensitivity analysis)	<b>IRR:</b> 22,90 (10,39 - 50,47) $p < 0,001$	NOS 8	2b
	47	Matsuo et al. 2017 (178)	Onkologische PalliativpatientInnen	Kortikosteroide §§§ + Opioide	multivariat	<b>OR:</b> 3,7 (1,0 - 13) $p = 0,043$ <b>###</b>	NOS 7	3b
	48	Şenel et al. 2015 (64)	Palliativstation	≥ 3 verschiedene Substanzen	univariat	$p < 0,05$	NOS 5	4
	49	Nguyen et al. 2017 (163)	Notfallstation	> 9 verschiedene Substanzen	multivariat	<b>AOR:</b> 1,0 (0,7 - 1,6) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 7	2b

**Abkürzungen:**

AD, Antidepressiva; AOR, Adjusted Odds Ratio (*adjusted for confounding factors*); ARI, Absolute Risk Increase; KI, Konfidenzintervall; DDS, Drug Delirium Scale; DIM, Delirium-Inducing Medication; HR, Hazard Ratio; IRR, Incidence Rate Ratio; NNH, Number Needed to Harm; OR, Odds Ratio; PIM, Potentially Inappropriate Medication; RR, Relatives Risiko

**Erläuterungen:**

\* Einteilung nach Duran et al. 2013 (126)

\*\* absolute Risiko-Differenz: 0,02 % (95% KI 0,01 - 0,02%); gemessen wurde die Hospitalisierung mit Hyponatriämie und Delir

\*\*\* Alprazolam, Amitriptylin, Chlordiazepoxid, Chlorpheniramin, Clonazepam, Clotiazepam, Cyproheptadin, Diazepam, Digoxin, Dimenhydrinat, Etizolam, Flurazepam, Hydroxyzin, Imipramin, Lorazepam, Meloxicam, Nortriptylin, Orphenadrin, Scopolamin, Triazolam, Zolpidem

§ Medikamente, deren Nebenwirkungen (Delir, Verwirrtheit oder Halluzination) mehr als 1 % ausmachen; Informationen von der Arzneimitteldatenbank Micromedex (177)

# Langwirksame Benzodiazepine: Chlordiazepoxid, Diazepam, Quazepam, Halazepam, Clorazepat

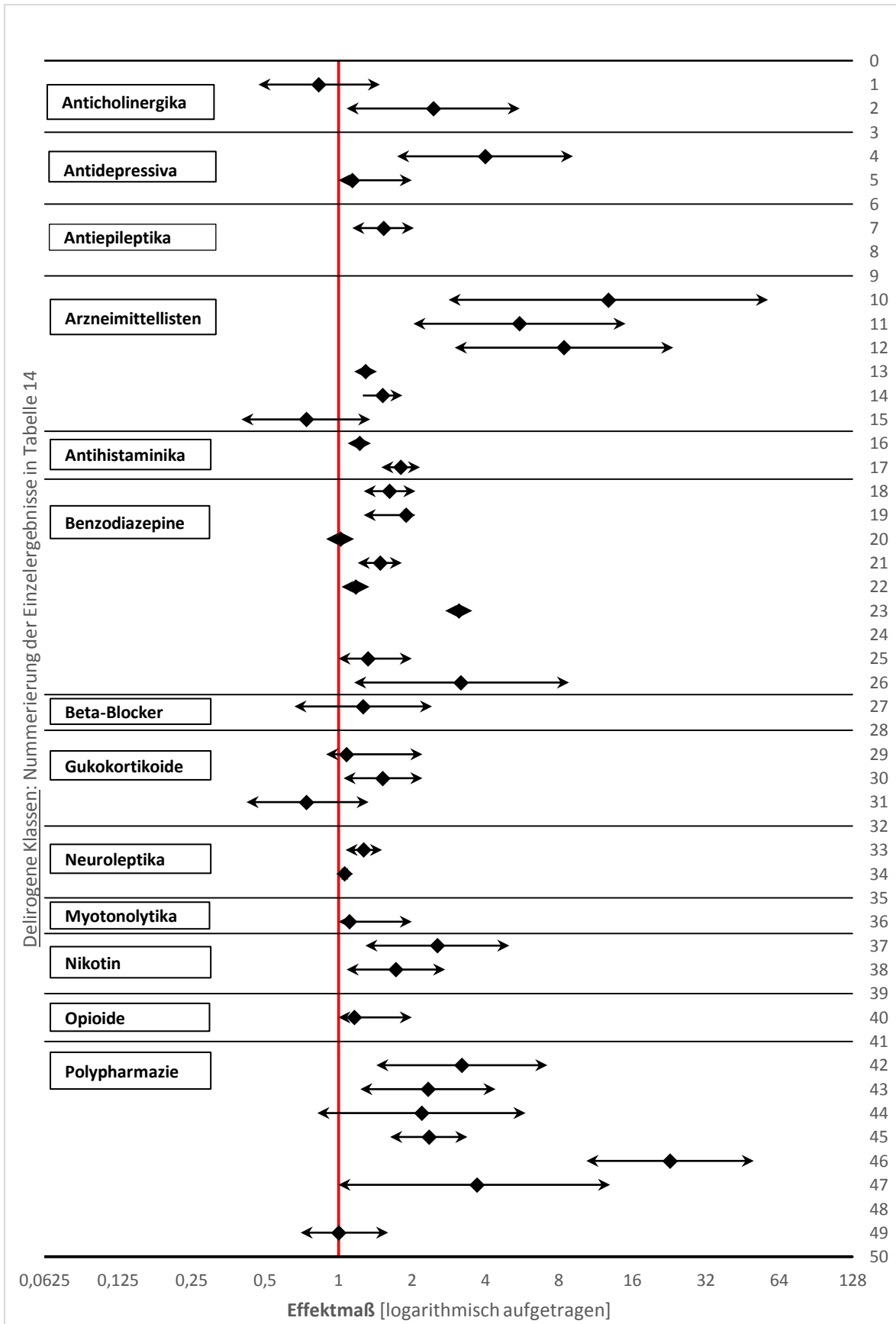
## Kurzwirksame Benzodiazepine: Lorazepam, Oxazepam, Alprazolam, Temazepam, Triazolam

### **OR:** Kortikosteroid- & Opioid-Exposition vs. Kortikosteroid-Exposition allein

§ ausgeschlossen wurde ein Liste an delirogenen Substanzen (132); "polypharmacy per se"

§§ ZNS-aktive Medikamente nach Kalisch Ellett et al. 2016 (171): Opioid-Analgetika, Antimigräne Präparate, Antiepileptika, Parkinsonmedikation, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa und Antidepressiva. Ausgeschlossen aus der Analyse sind Antipsychotika und Parkinsonmittel

§§§ Betamethason (80%), Prednisolon (11%), Dexamethason (9,7%);



**Abbildung 6:** Forest-Plots der Effektmaße nach Medikamentenklassen  
 Es werden hier die Effektmaße (in IRR, HR, [A]OR und RR) als Forest-Plots der Einzelergebnisse dargestellt, deren Nummerierung (y-Achse) jener in Tabelle 14 folgt. Die rote Linie markiert den Wert 1, der einen Nulleffekt darstellt. Insignifikante Ergebnisse überschreiten die 1.

**Tabelle 15:** Effektmaße nach Dosierung und Dauer der Exposition

Delirogene Klasse	Studie	Setting	Substanz Spezifizierung	Dosierung Dauer	Analyse-Typ	Effektmaße (95% KI)	Risk of Bias	Evidenz-level (CEBM)
<b><u>Polypharmazie</u></b>	Kalisch Ellett et al. 2016 (171)	Normalbevölkerung	ZNS-aktive Substanzen*	DDD**: 1 - 1,9	multivariat (adjusted sensitivity analysis)	IRR: 2,58 (1,82 - 3,66) <i>p</i> < 0,001	NOS 8	2b
	Kalisch Ellett et al. 2016 (171)	Normalbevölkerung	ZNS-aktive Substanzen*	DDD**: ≥ 3	multivariat (adjusted sensitivity analysis)	IRR: 5,54 (1,73 - 17,77) <i>p</i> = 0,004	NOS 8	2b
	Bohlken & Kostev 2017 (175)	Allgemeinmedizinische Praxen	alle Medikamentenklassen	Polypharmazie innerhalb einer Medikamentenklasse	multivariat	OR: 1,53 (1,15 - 2,03) <i>p</i> = 0,003	NOS 7	3b
	Bohlken & Kostev 2017 (175)	Allgemeinmedizinische Praxen	alle Medikamentenklassen	Polypharmazie mit > 4 verschiedenen Medikamentenklassen	multivariat	OR: 3,21 (1,43 - 7,19) <i>p</i> = 0,005	NOS 7	3b
<b><u>Arzneimittelliste</u></b>	Nguyen et al. 2017 (163)	Notfallstation	DDS (96 Substanzen)	Gewichteter DDS-Score <i>low exposure</i> ***	multivariat	AOR: 1,21 (0,60 - 1,67) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 7	2b
	Nguyen et al. 2017 (163)	Notfallstation	DDS (96 Substanzen)	Gewichteter DDS-Score <i>high exposure</i> §	multivariat	AOR: 1,60 (1,24 - 2,05)	NOS 7	2b
<b><u>Glukokortikoide</u></b>	Wolters et al. 2015 (174)	Gemischte ICU	<i>Dexamethason, Fludrocortison, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon</i>	10mg Prednisolon-Äquivalent Steigerung	multivariat	AOR: 1,00 (0,99 - 1,01) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 7	2b
	Schreiber et al. 2014 (172)	ICU - mechanisch beatmete Patienten	alle Glukokortikoide	Höhere Dosierung (um 40mg Prednisolon-Äquivalent in 24h)	multivariat	AOR: 0,97 (0,89 - 1,07) <i>p</i> = 0,57 <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b
<b><u>Benzodiazepine</u></b>	Schreiber et al. 2014 (172)	ICU - mechanisch beatmete Patienten	alle Benzodiazepine	Höhere Dosierung (um 5mg Midazolam-Äquivalent in 24h)	multivariat	AOR: 1,02 (0,99 - 1,04) <i>p</i> = 0,18 <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b
	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	alle Benzodiazepine	5 mg Midazolam-Äquivalent Steigerung in 48h	multivariat	HR: 1,08 (1,04 - 1,12)	NOS 8	2b
<b><u>Opioide</u></b>	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	alle Opioide	Dosierung > 75 µg Fentanyl-Äquivalente	multivariat	HR: 0,88 (0,52 - 1,50) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b
	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	alle Opioide	25 µg Fentanyl-Äquivalent Steigerung in 48h	multivariat	HR: 1,00 (0,99 - 1,07) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b
<b><u>Narkotika</u></b>	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	<i>Propofol</i>	25 mg Steigerung in 48h	multivariat	HR: 1,00 (0,99 - 1,01) <b>nicht-signifikant</b>	NOS 8	2b

<b>Ethanol</b>	Burry et al. 2017 (55)	Gemischte ICU	Trinkalkohol	≥ 2 Drinks täglich bzw. ≥ 26 Unzen von 40% Alkohol wöchentlich	multivariat	HR: 2,15 (1,04 - 4,45)	NOS 8	2b
<b>Abkürzungen:</b> AOR, Adjusted Odds Ratio ( <i>adjusted for confounding factors</i> ); DDS, Delirium Drug Scale; IRR, Incidence Rate Ratio; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Relatives Risiko;								
<b>Erläuterungen:</b> * ausgeschlossen: Antipsychotika und Parkinson-Medikation ** DDD, Defined Daily Doses; Gesamtzahl der täglich eingenommenen Substanzen und Standard-Dosierungen (171) *** <i>low exposure</i> : Grober DDS-Score 1-2 und gewichteter DDS-Score 0 – 1 (163) § <i>high exposure</i> : Grober DDS-Score > 2 und gewichteter DDS-Score > 1 (163)								

### 3.4.1 Anticholinergika

Zwei Studien (55,64) präsentieren Ergebnisse für anticholinerge Arzneimittel mit divergierenden Korrelationen: Burry et al. (55) untersuchten das Delir-Risiko von Anticholinergika, eingeteilt nach Duran et al. (126) in hoch- und niederpotente, bei chirurgisch und internistisch gemischten Intensiv-PatientInnen in sechs verschiedenen ICUs. Die multivariate Cox Regression Modelling Analyse ergibt eine Hazard Ratio von 2,45 (95% KI 1,08 - 5,54) für hochpotente Anticholinergika (siehe [Tabelle 14](#) für einzelne Substanzen). Niederpotente Anticholinergika allerdings zeigten keine signifikante Korrelation mit Delirien (HR 0,83; 95% KI 0,47 - 1,48). Es wurde jeweils die Exposition 48 Stunden vor dem Auftreten eines Deliriums gemessen. Şenel et al. (64), die sich mit onkologischen PalliativpatientInnen auseinandersetzen, präsentieren in einer univariaten Regressionsanalyse lediglich ein nicht signifikantes Ergebnis für alle Anticholinergika. Aufgrund von einem Level of Evidence von 4 und einem *unclear risk of bias* in der NOS (Punktwert 5), wurde die Studie vom GRADE-Approach ausgeschlossen, der somit nur eine Studie inkludiert und insgesamt ein sehr niedriges Evidenzniveau (*very low*) ergibt, da die Ergebnisse inkonsistent sind.

### 3.4.2 Antidepressiva

Zwei der drei Studien, die Ergebnisse für Antidepressiva präsentieren, sind retrospektive Datenanalysen mit sehr großen Fallzahlen (78,170): Rothberg et al. (78) untersuchten Medikamente mit sedativen Eigenschaften nach den Beers Kriterien (PIM-Liste) bei internistischen PatientInnen in 374 US-Kliniken: Das stimmungsaufhellende und sedative trizyklische Antidepressivum *Amitriptylin* (84) weist in der multivariaten Regressionsanalyse keine statistisch signifikante Korrelation mit Delirien auf (AOR 1,14; 95% KI 0,97 - 1,32;  $p = 0,11$ ). Gandhi et al. (170) untersuchten primär das Hyponatriämie- und sekundär das Delir-Risiko von neun Antidepressiva der zweiten Generation (siehe [Tabelle 14](#)) bei

PatientInnen mit Angst- bzw. affektiven Störungen (retrospektiv in neun kanadischen Gesundheitsdatenbanken). Diese Studie zeigt ein vierfach erhöhtes Delir-Risiko (RR 4,00; 95% KI 1,74 - 9,16). Eine prospektive Studie setzt sich mit akuten geriatrischen Syndromen (Stürze und Delirien) bei internistisch-geriatrischen PatientInnen und Arzneimittelnebenwirkungen auseinander (173). Die ermittelte statistische Signifikanz für Antidepressiva ( $p < 0,05$  im Chi-Quadrat-Test), berechnete allerdings keine Effektmaße.

Im Evidenz-Grading wurden die drei Ergebnisse für Antidepressiva nicht downgegradet und behalten somit ein niedriges Evidenzniveau (*low*) aufgrund der Tatsache, dass es sich rein um Beobachtungsstudien handelt.

### 3.4.3 Antiepileptika

Drei Studien (64,173,175) setzen sich mit dem Delir-Risiko von Antiepileptika als Arzneimittelklasse auseinander und zeigen statistisch signifikante Korrelationen: In der großen retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Bohlken & Kostev (175), die Daten von 6.180.042 PatientInnen in deutschen Allgemeinmedizin-Praxen untersucht, zeigt eine multivariate Regressionsanalyse für Antiepileptika eine OR von 1,53 (95% KI 1,14 - 2,04;  $p < 0,001$ ). In zwei prospektiven Studien konnten  $p$ -Werte von  $< 0,05$  (onkologisches und palliatives Setting) und  $< 0,001$  (internistisch-geriatrisches Setting) ermittelt werden (64,173).

Die gesamte Evidenz für Antiepileptika als delirogene Arzneimittelklasse wurde nicht up- bzw. down-gegradet und bleibt auf einem für Beobachtungsstudien normal niedrigen (*low*) Niveau.

### 3.4.4 Arzneimittellisten

Arzneimittellisten stellen zwar keine Medikamentenklasse dar, jedoch sind hier Listen eingeschlossen, die potenziell delirogene Substanzen beinhalten: Drei Studien (132,163,177) wurden inkludiert, die Resultate für folgende Listen präsentieren: PIM (*Potentially Inappropriate Medication*), DIM (*Delirium-Inducing Medication*) und DDS (*Delirium Drug Scale*). Hein et al. (132) untersuchten eine Liste an Arzneimittel, die von den AutorInnen selbst als delirogen deklariert („delirium-inducing drugs“ (132)) wurden. Im Evidenz-Grading wurde diese Studie ausgeschlossen, weil es nicht adäquat erscheint, etablierte Listen mit selbst ausgewählten Medikamenten zu vergleichen. So wurde die Evidenz des DDS sowie jene der PIM und DIM einzeln beurteilt. Der GRADE-Score für die Listen PIM und DIM ergibt ein niedriges Evidenzniveau (*low*). Es gab keinen Anlass für ein Up- bzw. Down-Grading:

Jeong et al. (177) untersuchten retrospektiv bei 475 onkologisch-chirurgischen PatientInnen eine Assoziation zwischen präoperativen Medikamenten (PIM, DIM) und postoperativem Delir. Unter DIM ist eine Liste von Arzneimitteln zu verstehen, die über 1% an Delir-, Verwirrtheits- bzw. Halluzinations-Nebenwirkungen in der Medikamentendatenbank Micromedex aufweisen, sowie Hochdosis-Narkotika, Benzodiazepine und anticholinerge Arzneimittel (43,177). Die untersuchte Liste der PIM beruht auf den 2015 upgedateten Beers Kriterien (179). Das höchste – um das 12-fache – Delir-Risiko zeigte die Liste der DIM in der multivariaten Regressions-Analyse (AOR 12,78; 95% KI 2,83 - 57,74). PIM ergaben eine AOR von 5,53 (95% KI 2,03 - 15,05). 22 Substanzen, die sowohl bei den DIM als auch PIM aufgelistet sind, zeigten ein ca. achtfaches Delir-Risiko (AOR 8,4; 95% KI 3,0 - 23,6). Jene Substanzen sind *Alprazolam*, *Amitriptylin*, *Chlordiazepoxid*, *Chlorpheniramin*, *Clonazepam*, *Clotiazepam*, *Cyproheptadin*, *Diazepam*, *Digoxin*, *Dimenhydrinat*, *Etizolam*, *Flurazepam*, *Hydroxyzin*, *Imipramin*, *Lorazepam*, *Meloxicam*, *Nortriptylin*, *Orphenadrin*, *Quetiapin*, *Scopolamin*, *Triazolam* und *Zolpidem*.

Nguyen et al. (163) untersuchten retrospektiv die Delirium Drug Scale (DDS) bei 1.205 über 75-jährigen NotfallpatientInnen und fanden 62% der Studienpopulation Arzneimitteln aus der DDS ausgesetzt bei einer Delir-Prävalenz von 19,1%. Die am Häufigsten (54%) eingenommenen Substanzen waren: *Lorazepam* (17%), *Oxazepam* (13%), *Citalopram* (9%), *Pregabalin* (9%) und *Prednisolon* (6%). Es liegen uni- und multivariate Ergebnisse für den groben und gewichteten DDS-Score vor, differenziert in *low* und *high exposure*. Zur Erläuterung der Scoring- und Expositions-Definitionen siehe [Kapitel 1.9.14.3](#). Die multivariate Regressions-Analyse ergibt eine AOR von 1,29 (95% KI 1,16 - 1,44) für den groben DDS-Score sowie 1,52 (95% KI 1,27 – 1,83) für den gewichteten DDS-Score. Auffallend ist, dass *low exposure* sowohl im groben als auch im gewichteten Score kein signifikantes Ergebnis aufweisen kann (AOR 1,07; 95% KI 0,82 - 1,40 für den groben und AOR 1,21; 95% KI 0,60 - 1,67 für den gewichteten Score). Die Ergebnisse werden allerdings für *high exposure* in beiden Scores statistisch signifikant: AOR 1,34 (95% KI 1,14 - 1,57) für den groben und AOR 1,60 (95% KI 1,24 - 2,05) für den gewichteten DDS-Score. Aufgrund des Nachweises eines Dosis-Wirkungs-Gradienten (Anzahl und Dosierung an potenziell delirogenen Arzneimitteln) und vernachlässigbarer Wahrscheinlichkeit für ein Bias, Impräzision, Inkonsistenz und Indirektheit wurde das Evidenzniveau auf *moderate* aufgestuft.

Hein et al. (132) konnten bei 410 akutgeriatrischen PatientInnen kein statistisch signifikant erhöhtes Delir-Risiko für folgende als *Delirium-Inducing Drugs* bezeichnete Liste

feststellen: Anticholinerge Substanzen [Antipsychotika (Butyrophenone, Thioxanthene, Benzamide, Benzisoxazole, Quinolone, Dibenzodiazepine), H<sub>1</sub>-Antagonisten, Phentiazine, Trizyklische Antidepressiva], Dopamin-Agonisten (*Levodopa*), *Lithium*, Benzodiazepine, andere Hypnotika (*Zolpidem*, *Zopiclon*, *Hydroxyzin*, *Meprobamat*), Fluorchinolone (*Norfloxacin*, *Moxifloxacin*, *Levofloxacin*, *Ciprofloxacin*, *Ofloxacin*), Glukokortikoide (*Prednisolon*, *Prednison*, *Methylprednisolon*) und Opioide (*Morphin*, *Tramadol*, *Codein*). Die Odds Ratio für jene Liste beträgt 0.74 (95% KI 0.40 - 1.35) bei einem *p*-Wert von 0,335.

### 3.4.5 H<sub>1</sub>-Antihistaminika (Diphenhydramin)

Eine große retrospektive Studie (78) beschreibt Ergebnisse für das sedativ und anticholinerg wirkende H<sub>1</sub>-Antihistaminikum der 1. Generation *Diphenhydramin*, das sich unter anderem auf der Liste der PIM nach Beers befindet (78,83,84). Rothberg et al. (78) untersuchten 225.028 internistische PatientInnen in einer Kohortenstudie bzw. 16.009 jener gleichen Studienpopulation in einer eingebetteten (*nested*) Fall-Kontroll-Studie. In der Kohortenstudie wurde (multivariat) eine um 22% erhöhte Delir-Chance (Odds) ermittelt (AOR 1,22; 95% KI 1,09 - 1,36; *p* < 0,001). Die absolute Risikoerhöhung beträgt 0,9 % bei einer *Number Needed to Harm* von 111. Die Fall-Kontroll-Studie ergibt ein erhöhtes Delir-Risiko von 80% bei am selben Tag *Diphenhydramin* exponierten Fällen im Vergleich zu den gematchten Kontrollen (HR 1,80; 95% KI 1,50 - 2,16).

Im GRADE-Approach wurde die Evidenz abgestuft, da bei einem *unclear risk of bias* im NOS (Punktwert: 6) und retrospektivem Delir-Assessment mittels Surrogat-Marker ein Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Das Evidenzniveau ist somit sehr niedrig (*very low*) für *Diphenhydramin*.

### 3.4.6 Benzodiazepine

Zwei große retrospektive Datenanalysen (78,175) und drei prospektive Studien (55,64,172) präsentieren Ergebnisse für Benzodiazepine. Aufgrund der Heterogenität des klinischen Settings, des Delir-Assessments bzw. Einschlusses von Demenz als Komorbidität musste die Evidenz für Benzodiazepine auf *very low* (siehe Tabelle 16) abgestuft werden:

Drei der fünf Studien (55,64,172) befassen sich mit schwer kranken PatientInnen auf Intensivstationen bzw. in einem onkologisch-palliativen Setting (jeweils erhöhtes Delir-Risiko), zwei (78,175) mit allgemeinmedizinischen bzw. internistischen PatientInnen, die ein relativ geringeres Delir-Risiko besitzen. Bei Letzteren wurde das Delir entweder mittels

ICD-10 Code oder Surrogat-Marker (jeweils retrospektive Datenanalysen) diagnostiziert (siehe Tabelle 11). Zwei Arbeiten schlossen Demenz als Komorbidität aus (64,172).

Bohlken et al. (175) stellten (multivariat) eine Delir-Assoziation von Benzodiazepinen bei älteren allgemeinmedizinischen PatientInnen (mittleres Alter: 82,2 Jahre) fest: OR 1,62 (95% KI 1,27 - 2,07;  $p < 0,001$ ). Ebenso wiesen Burry et al. (55) eine positive Korrelation nach 48 Stunden Exposition bei chirurgisch und internistisch gemischten Intensiv-PatientInnen von HR 1,89 (95% KI 1.16 - 3.08) nach. Eine Steigerung der Dosis von 5mg *Midazolam*-Äquivalent innerhalb von 48 Stunden zeigte eine HR von 1,08 (95% KI 1,04 - 1,12). Kein untersuchtes Arzneimittel (bzw. keine Arzneimittelklasse) wies eine signifikante Korrelation innerhalb von 24 Stunden auf, erst eine post-hoc Analyse (48 Stunden Exposition) brachte signifikante Assoziationen. Schreiber et al. (172) untersuchten 520 schwer kranke (*Acute Lung Injury*), mechanisch beatmete Intensiv-PatientInnen und fanden lediglich in einer bivariaten Regressions-Analyse eine positive Assoziation: OR 1,33 (95% KI 1,01 - 1,75). In der multivariaten Analyse, die Confounder berücksichtigt, wurde das Ergebnis insignifikant: AOR 1,32 (95% KI 0,93 - 1,89;  $p = 0,12$ ). Ebenso wenig signifikant war eine höhere Benzodiazepin-Dosierung (um 5mg *Midazolam*-Äquivalent) innerhalb von 24 Stunden (OR 1,02; 95% KI 0,99 - 1,04;  $p = 0,18$ ). Şenel et al. 2015 (64) berechneten eine statistisch signifikante Korrelation (Angabe:  $p < 0,05$ ) bei onkologisch-palliativen PatientInnen, allerdings wurde jene Studie von der Evidenz-Gradierung aufgrund methodologischer Probleme ausgeschlossen.

Von Rothberg et al (78) wurden Benzodiazepine bei einer sehr großen Fallzahl an internistischen PatientInnen retrospektiv in zwei Studiensettings untersucht: Es liegen Ergebnisse für langwirksame Benzodiazepine (*Chlordiazepoxid*, *Diazepam*, *Quazepam*, *Halazepam*, *Clorazepat*) mit einer Wirkungsdauer von 24 - 48 Stunden (83) und kürzer wirksame Benzodiazepine (*Lorazepam*, *Oxazepam*, *Alprazolam*, *Temazepam*, *Triazolam*) mit einer Wirkungsdauer von unter 6 - 18 Stunden (83) vor: Im Kohortenstudien-Design zeigte sich multivariat keine statistisch signifikante Assoziation (AOR 1,02; 95% KI 0,89 - 1,16;  $p = 0,83$ ) für langwirksame Benzodiazepine. In der eingebetteten (*nested*) Fall-Kontroll-Studie ergab sich allerdings eine Hazard Ratio von 1,48 (95% KI 1,20 - 1,82). Die Resultate für kurzwirksame Benzodiazepine waren beide statistisch signifikant: Das Fall-Kontroll-Studien-Setting ergab eine HR von 3,11 (95% KI 2,74 - 3,54), die Kohortenstudie eine AOR von 1,18 (9 % KI 1,03 - 1,34;  $p = 0,01$ ) bei einer absoluten Risikoerhöhung von 0,7% und *Number Needed to Hospitalize* von 142. Die inkonsistenten Ergebnisse für langwirksame Benzodiazepine der Kohortenstudie erklärten Rothberg et al. mit der

Tatsache, dass jenes Design die zeitliche Nähe der Exposition nicht berücksichtigt. Ebenso wurde die Dosierung nicht mitberechnet, die bei kurzwirksamen Benzodiazepinen im Durchschnitt die zwei- bis drei-fache durchschnittliche Tagesdosis im Vergleich zu langwirksamen Benzodiazepinen darstellte.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass zum Teil inkonsistente Ergebnisse bezüglich der paradoxen Reaktionen wie Delir (84) durch Benzodiazepine vorliegen, jedoch die sehr niedrige generelle Evidenzlage im GRADE-Approach durch die Indirektheit der Studien entsteht.

#### **3.4.6.1 Benzodiazepin und Nicht-Benzodiazepin Anxiolytika**

Hosoya et al. (176) konnten eine Korrelation zwischen Anxiolytika bzw. Schlafmittel (Benzodiazepine sowie Nicht-Benzodiazepine) und Delir bei PatientInnen auf einer Stroke-Unit nachweisen (OR 3,17; 95% KI 1,16 - 8,82;  $p = 0,024$ ). Das Ergebnis wurde vor allem durch Benzodiazepin-Entzug erklärt, da die Medikation in nahezu 90% der Fälle intramural abgesetzt wurde.

#### **3.4.7 Beta-Blocker**

In der prospektiven Multi-Center ICU-Kohortenstudie von Burry et al. (55) konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen 48 Stunden Betablocker-Exposition und Delirien festgestellt werden (HR 1,26; 95% KI 0,66 - 2,42). Aufgrund der fehlenden Präzision des Ergebnisses (der untere Wert des 95% Konfidenzintervall liegt unter eins) ist die Evidenz sehr niedrig (*very low*).

#### **3.4.8 Ethanol**

Burry et al. (55) ermittelten im intensivmedizinischen Setting ein mehr als zweifaches Delir-Risiko (HR 2,15; 95% KI 1,04 - 4,45) für chronisch erhöhten Alkoholkonsum, definiert als  $\geq 2$  Drinks täglich bzw.  $\geq 26$  Unzen von 40% Alkohol wöchentlich. Praktisch umgelegt würde diese Definition einen täglichen Konsum von über fünf 40%igen Schnäpsen (à 2cl; insgesamt  $\geq 110$ ml) bedeuten. Hypothetisch könnte das Ergebnis sowohl als Folge eines chronischen Alkoholabusus als auch eines Entzuges interpretiert werden. Es gab keinen Grund das Evidenzniveau auf- bzw. abzustufen, sodass das Ergebnis der Beobachtungsstudie als niedrig (*low*) anzusehen ist.

### 3.4.9 Glukokortikoide

Fünf prospektive Studien (55,64,172–174) mit mittelgroßen Fallzahlen ( $n = 213 - 1.112$ ) und Delir-Diagnostik mittels etablierten Assessment-Instrumenten zeigen Ergebnisse für Glukokortikoide in verschiedenen Settings: Vier Studien (55,64,172,174) untersuchten schwer kranke PatientInnen (Intensivstation bzw. onkologisch-palliatives Setting), eine Arbeit (173) setzte sich mit relativ gesehen geringgradiger kranken internistischen PatientInnen auseinander. Die Evidenz für das delirogene Potenzial von Glukokortikoiden an Hand der fünf Studien musste aufgrund der Unterschiedlichkeit der Ergebnisse (Inkonsistenz und Impräzision) auf *very low* abgestuft werden.

Drei Studien (55,173,174) beschreiben insignifikante Assoziationen zwischen Glukokortikoiden und Delir: Wolters et al. (174) berechneten multivariat eine AOR von 1,08 (95% KI 0,89 - 1,32) bei chirurgisch-internistisch gemischten Intensiv-PatientInnen für die Substanzen *Dexamethason*, *Fludrocortison*, *Hydrocortison*, *Methylprednisolon* und *Prednisolon*. Eine Steigerung der Dosis um 10mg *Prednisolon*-Äquivalent führte zu keinem Unterschied (AOR 1,00; 95% KI 0,99 - 1,01). Wierenga et al. (173) ermittelten einen  $p$ -Wert von 0,09 bei 641 internistischen PatientInnen. Burry et al. (55) präsentieren eine nicht-signifikante negative Korrelation von HR 0,74 (95% KI 0,42 - 1,33) bei Intensiv-PatientInnen.

Zwei Studien (64,172) kommen zu signifikanten Resultaten: Şenel et al. (64) geben einen  $p$ -Wert von  $< 0,05$  bei onkologisch-palliativen PatientInnen an, Schreiber et al. (172) ermittelten multivariat ein um 50% erhöhtes Delir-Risiko (AOR 1,52; 95% KI 1,05 - 2,21;  $p = 0,03$ ) bei 520 mechanisch ventilierten Intensiv-PatientInnen. Eine um 40mg *Prednisolon*-Äquivalent höhere Dosierung zeigte allerdings kein signifikantes Ergebnis (OR 0,97; 95% KI 0,89 - 1,07;  $p = 0,57$ ).

### 3.4.10 Myotonolytika (Zentrale Muskelrelaxantien)

Rothberg et al. (78) schlossen die zentralen Muskelrelaxantien *Methocarbamol*, *Carisoprodol*, *Chlorzoxazon*, *Metaxalon* und *Cyclobenzaprin* in ihre retrospektive Kohortenstudie ein und stellten eine statistisch nicht signifikante positive Korrelation mit Delirien fest: AOR 1,11 (95% KI 0,89 - 1,37;  $p = 0,35$ ). Die Evidenz im GRADE-Approach wurde aufgrund eines unklaren Bias-Risikos auf sehr niedrig (*very low*) abgestuft.

### **3.4.11 Narkotika (Propofol)**

Burry et al. (55) untersuchten das delirogene Potenzial einer Dosissteigerung von 25mg *Propofol* innerhalb von 48 Stunden bei Intensiv-PatientInnen in einer multivariaten Analyse. Das Ergebnis (HR 1,00; 95% KI 0,99 - 1,01) zeigt keinen Unterschied zu geringerer Dosierung. Somit ergibt sich ein geringer Evidenzgrad (*low*) für keinen Unterschied im Delir-Risiko bei 25mg Dosissteigerung von *Propofol*.

### **3.4.12 Neuroleptika**

Eine Studie wies eine Assoziation zwischen Delirien und Neuroleptika auf: Wierenga et al. (173) fanden eine statistisch signifikante Korrelation für Antipsychotika bei 641 internistischen PatientInnen ( $p < 0,001$ ). Die Evidenz antipsychotischer Medikation Delirien auszulösen wurde als niedrig (*low*) eingestuft.

*Promethazin* wird in [Kapitel 3.4.16](#) eigenständig besprochen.

### **3.4.13 Nikotin**

RaucherInnen zeigten in der Studie von Burry et al. (55) ein erhöhtes Delir-Risiko im intensivmedizinischen Setting: Die multivariate Analyse bei einer Exposition 24 Stunden zuvor zeigte eine HR von 1,72 (95% KI 1,08 - 2,74), eine Exposition 48 Stunden zuvor eine HR von 2,54 (95% KI 1,29 - 5,02). Es bleibt allerdings die Frage offen, ob es sich dabei um den Nikotinabusus per se oder eher einen Nikotinentzug handelt. Delirante PatientInnen bekamen in der Studie ebenso signifikant ( $p = 0.034$ ) mehr Nikotinersatztherapien. Die Evidenz für das delirogene Potenzial von Nikotin bzw. dessen Entzug ist als niedrig (*low*) einzustufen, die Beobachtungsstudie wurde nicht auf- oder abgestuft.

### **3.4.14 Opioide**

Es liegen Ergebnisse für Opioide von vier prospektiven Studien (55,64,172,173) vor: Drei Arbeiten (55,64,172) befassen sich mit schwer kranken PatientInnen im intensivmedizinischen Setting, eine Studie (173) widmet sich internistischen PatientInnen. Die Gesamtevidenz für Opioide als potenziell delirogene Arzneimittelklasse musste aufgrund von inkonsistenten Resultaten (Impräzision) abgestuft werden und ist somit sehr niedrig (*very low*).

Şenel et al. (64) fanden eine statistisch signifikante Assoziation von Opioiden mit Delir im onkologisch-palliativen Setting ( $p < 0,05$ ). Jene Studie musste allerdings von der Evidenzgradierung aufgrund methodologischer Schwächen ausgeschlossen werden. Schreiber et al. (172) wiesen zwar eine positive Korrelation nach, die jedoch statistisch nicht signifikant ist

(OR 1,16; 95% KI 0,88 - 1,52;  $p = 0,29$ ). Wierenga et al. (173) fanden keine signifikante Assoziation bei internistischen PatientInnen ( $p = 0,52$ ).

Ebenso insignifikante Ergebnisse liegen bezüglich einer erhöhten Dosierung bzw. Dosissteigerung vor: Im intensivmedizinischen Setting ermittelten Burry et al. (55) eine Hazard Ratio von 0,88 (95% KI 0,52 - 1,50) für eine Opioid-Dosierung über 75µg *Fentanyl*-Äquivalente bzw. keinen Unterschied des Delir-Risikos bei 25µg *Fentanyl*-Äquivalent Steigerung innerhalb 48-stündiger Exposition (HR 1,00; 95% KI 0,99 - 1,07).

### 3.4.15 Polypharmazie

Sieben Studien (64,132,163,171,175,177,178) – mit Fallzahlen von 207 bis 5.259 – präsentieren Ergebnisse für Polypharmazie: Wie in [Kapitel 1.9.12](#) beschrieben existiert keine allgemeingültige Definition der Polypharmazie, somit variiert sie ebenso bei den inkludierten Studien. Hein et al. (132) beschreiben die beiden gängigsten Definitionen:

1. Gleichzeitiger Gebrauch mehrerer Arzneimittel (Cut-Off zwischen 3 - 6 Medikamenten)
2. *Overuse* oder der Gebrauch von mehr Arzneimittel als klinisch notwendig (132).

Die Definitionen variieren bei den eingeschlossenen Arbeiten zwischen  $> 3$  bis  $> 9$  verschiedener Substanzen,  $> 4$  verschiedener Arzneimittelklassen kombiniert und einer Kombination aus ZNS-aktiven Substanzen. Eine Studie (178) präsentiert Ergebnisse für die Kombination von Glukokortikoiden und Opioiden, die in diesem Kapitel beschrieben wird, worauf weiter unten näher eingegangen wird. Drei (64,177,178) der sieben Studien befassten sich mit schwer kranken PatientInnen in onkologisch-palliativen bzw. onkologisch-chirurgischen Settings, zwei Arbeiten (132,163) mit akuten geriatrischen PatientInnen und weitere zwei (171,175) mit älterer Normalbevölkerung.

Folgende Arbeiten zeigten positive, statistisch signifikante Ergebnisse:

Bohlken & Kostev (175) wiesen (multivariat) ein mehr als dreifach erhöhtes Delir-Risiko für die Einnahme von mehr als vier verschiedener Arzneimittelklassen bei älteren allgemeinmedizinischen PatientInnen nach (OR 3,21; 95% KI 1,43 - 7,19;  $p = 0,005$ ). Ebenso konnte eine Dosis-Wirkungs-Korrelation nachgewiesen werden: Polypharmazie innerhalb einer Arzneimittelklasse zeigte ein um ca. 50% erhöhtes Chancenverhältnis (OR 1,53; 95% KI 1,15 - 2,03;  $p = 0,003$ ), wohingegen die Einnahme von mehr als vier unterschiedlicher Medikamentenklassen eine OR von 3,21 (wie oben beschrieben) ergab.

Um Polypharmazie per se zu bestimmen, untersuchten Hein et al. (132) eine Assoziation von mehr als fünf Arzneimitteln unter Ausschluss einer eigens definierten Liste an delirogenen Substanzen (siehe [Kapitel 3.4.4](#)) mit dem Auftreten von Delirien bei akut-

geriatriischen PatientInnen und ermittelten ein mehr als doppeltes Risiko (OR 2,33; 95% KI 1,23 - 4,41;  $p = 0,010$ ).

Kalisch Ellett et al. (171) befassten sich mit ZNS-aktiver Medikation (darunter Opioid-Analgetika, Antimigräne Präparate, Antiepileptika, Parkinsonmedikation, Antipsychotika, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa und Antidepressiva. Ausgeschlossen aus der multivariaten Regressions-Analyse sind Antipsychotika und Parkinsonmittel) bei australischen Veteranen und deren Angehörigen (Anteil an Männern: 46,9 %). Die Bandbreite von 2,3-fach (für zwei verschiedene ZNS-aktive Arzneimittel: IRR 2,35; 95% KI 1,63 - 3,38;  $p < 0,001$ ) bis zu 22,9-fach (für mehr als fünf Substanzen: IRR 22,90; 95% KI 10,39 - 50,47;  $p < 0,001$ ) erhöhtem Delir-Risiko zeugt von einer Assoziation zwischen der Anzahl an Medikamenten und der Risikoerhöhung. Die Ergebnisse für drei (IRR 3,03; 95% KI 1,72 - 5,34;  $p < 0,001$ ) und vier ZNS-aktive Medikamente (IRR 4,26 (95% KI 1,69 - 10,71;  $p = 0,002$ ) liegen jeweils dazwischen. Ebenso zeigte sich ein erhöhtes Risiko bei steigender Dosierung der polypharmakologischer Therapie mit ZNS-aktiven Arzneimittel, berechnet mittels angenommener mittlerer Tagesdosis oder DDD (*Defined Daily Dose*). Das WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology definiert die DDD wie folgt: „The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults“ (180). Eine kumulative DDD von 1 - 1,9 ergab eine IRR von 2,58 (95% KI 1,82 - 3,66;  $p < 0,001$ ), wohingegen eine Anzahl von  $\geq 3$  DDD das Delir-Risiko auf mehr als das fünf-fache erhöhte (IRR 5,54; 95% KI 1,73 - 17,77;  $p = 0,004$ ). Der Wert für eine 2 - 2,9-fache DDD (IRR 2,55; 95% KI 1,21 - 5,38;  $p = 0,01$ ) liegt wiederum dazwischen. Eine 0,1 - 0,9-fache DDD erwies kein signifikantes Resultat (IRR 1,05; 95% KI 0,79 - 1,39;  $p = 0,8$ ). (181)

Şenel et al. (64) ermittelten bei palliativen onkologischen PatientInnen eine signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ) zwischen dem Gebrauch von mehr als drei verschiedenen Arzneimitteln und Delirien. Ebenso im onkologisch-palliativen Setting untersuchten Matsuo et al. (178) das delirogene Potenzial von gleichzeitiger Glukokortikoid- und Opioid-Therapie: Die konkurrierende Gabe von *Betamethason* (80%), *Prednisolon* (11%) oder *Dexamethason* (9,7%) und Opioiden ergab (multivariat) eine OR von 3,7 (95% KI 1,0 - 13;  $p = 0,043$ ). Jene Arbeit wird im Kapitel Polypharmazie angeführt, da sich die AutorInnen mit Prädiktoren für Delirien bei Kortikosteroid-therapierten Palliativ-PatientInnen auseinandersetzten und somit die gesamte Studienpopulation mit Glukokortikoiden behandelt wurde. Hypothetische Grundlage stellten Ergebnisse aus Tierversuchen dar, die zeigten, dass Glukokortikoide dopaminerge Effekte von Morphin verstärken können (178).

Zwei Studien ergaben zwar positive Korrelationen, allerdings statistisch nicht signifikante Ergebnisse: Jeong et al. (177) eruierten eine OR von 2,19 (95% KI 0,82 - 5,85) für über fünf verschiedene Substanzen bei onkologisch-chirurgischen PatientInnen. Nguyen et al. (163) fanden ein gleiches Risiko für Polypharmazie (über neun Substanzen) wie für Nicht-Exposition (AOR 1,0; 95% KI 0,7 - 1,6) bei älteren Notfall-PatientInnen.

Die Evidenz für das delirogene Potenzial von Polypharmazie, wenn auch in sehr unterschiedlichen Definitionen, konnte aufgrund der Dosis-Wirkungs-Gradienten in zwei Studien (171,175) auf ein für Beobachtungsstudien hohes Level von *moderate* upgegradet werden.

### **3.4.16 Promethazin**

Promethazin wird sowohl als H<sub>1</sub>-Antihistaminikum der ersten Generation als auch als Neuroleptikum beschrieben (weshalb es hier als eigene Kategorie behandelt wird): Pharmakodynamisch wirkt Promethazin über postsynaptische mesolimbische Dopaminrezeptor-Blockade (antipsychotische Aktivität), zeigt einen starken alpha-adrenergen Blockadeeffekt, mindert die hypothalamische und hypophysäre Hormonfreisetzung, konkurriert mit Histamin am H<sub>1</sub>-Rezeptor (antiallergische und sedierende Aktivität), blockiert muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren (antiemetische Aktivität) und hemmt das aufsteigende retikuläre System des Hirnstammes. Eingesetzt wird es zur Sedierung, gegen Kinetosen, Allergien, Übelkeit und Erbrechen und als Adjuvans innerhalb der prä- und postoperative Schmerztherapie. (182)

Rothberg et al. (78) untersuchten in ihrer retrospektiven Datenanalyse von 225.028 internistischen PatientInnen das delirogene Potenzial von Promethazin: Das Setting der Kohortenstudie ergab eine positive Korrelation, allerdings kein signifikantes Ergebnis (AOR 1,06; 95% KI 0,98 - 1,15;  $p = 0,13$ ). Im Design der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurde eine Hazard Ratio von 1,27 (95% KI 1,07 - 1,51) bei Exposition am selben Tag festgestellt. Die inkonsistenten Ergebnisse sowie ein unklares Bias-Risiko (NOS 6 für beide Designs) stuften die Evidenz auf *very low* ab.

## **3.5 Evidenzqualität (Risk of Bias der gesamten Studien und Gradierung)**

Mittels GRADE-Approach wurde die Evidenz einer Assoziation von Medikamentenklassen bzw. -listen mit inzidentem Delir der nach Substanzklassen zusammengefassten Studien

eingestuft. Da es sich bei den eingeschlossenen Arbeiten ausschließlich um Beobachtungsstudien handelt, liegt der Ausgangsscore der Evidenzqualität bei *low*. (169)

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse des Evidenz-Assessment in fünf Kategorien sowie den endgültigen Score. Leitlinien zur Anwendung des GRADE Prozesses sind in Kapitel 6.3 (im Anhang) beschrieben.

Aufgrund von methodologischen Problemen, wie bereits in Kapitel 3.3 beschrieben, wurde Şenel et al. (64) vom Risk of Bias Assessment mittels GRADE-Approach ausgeschlossen.

Bei den Arzneimittellisten wurde Hein et al. 2014 (132) exkludiert, da es sich bei PIM, DIM (177) und DDS (163) um etablierte Listen handelt, die nicht vergleichbar scheinen mit einer selbst aufgestellten Liste.

Die Bandbreite des GRADE-Scores liegt zwischen *moderate* und *very low*, wobei nur für Polypharmazie und die DDS-Arzneimittelliste ein moderates Evidenzniveau vorliegt, da aufgrund eines Dosis-Wirkungs-Gradienten bei Kalisch Ellett et al. (171) sowie bei Nguyen et al. (163) upegradet werden konnte. Ein niedriges Evidenzlevel (*low*) liegt für die Gesamtheit der (delirogenen) Arzneimittellisten vor, ebenso für Antidepressiva und Antiepileptika sowie für Einzelstudien bezüglich Neuroleptika, Propofol, Ethanol und Nikotin. Alle restlichen Substanzgruppen wurden downegradet und ergeben somit ein sehr niedriges Evidenzniveau (*very low*).

**Tabelle 16:** Evidenz-Assessment nach dem GRADE-Approach

Substanzklasse	Risk of Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Upgrading	GRADE score
<b>Arzneimittelliste: DDS</b> (1 Studie)	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	Dosis-Wirkungs-Gradient	<b>moderate</b>
<b>Polypharmazie §</b>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	Dosis-Wirkungs-Gradient	<b>moderate</b>
<b>Arzneimittellisten: DIM, PIM</b> (1 Studie)*	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	-	<b>low</b>
<b>Antidepressiva</b>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	-	<b>low</b>
<b>Antiepileptika §</b>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	-	<b>low</b>
<b>Ethanol</b> (1 Studie)	vernachlässigbar	<i>nicht anwendbar</i>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	-	<b>low</b>
<b>Neuroleptika</b> (1 Studie)	vernachlässigbar	<i>nicht anwendbar</i>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	-	<b>low</b>
<b>Nikotin</b> (1 Studie)	vernachlässigbar	<i>nicht anwendbar</i>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	-	<b>low</b>
<b>Propofol</b> (1 Studie) #	vernachlässigbar	<i>nicht anwendbar</i>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	-	<b>low</b>
<b>Anticholinergika</b> (1 Studie) §	vernachlässigbar	<i>schwerwiegend</i>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	-	<b>very low</b>
<b>Benzodiazepine §</b>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	<i>schwerwiegend</i>	vernachlässigbar	-	<b>very low</b>
<b>Beta-Blocker</b> (1 Studie)	vernachlässigbar	<i>nicht anwendbar</i>	vernachlässigbar	<i>schwerwiegend</i>	-	<b>very low</b>
<b>Diphenhydramin</b> (1 Studie)	<i>schwerwiegend</i>	<i>nicht anwendbar</i>	<i>schwerwiegend</i>	vernachlässigbar	-	<b>very low</b>

<b>Glukokortikoide §</b>	vernachlässigbar	<i>schwerwiegend</i>	vernachlässigbar	<i>schwerwiegend</i>	-	<b>very low</b>
<b>Myotonolytika</b> (1 Studie)	<i>schwerwiegend</i>	<i>nicht anwendbar</i>	<i>schwerwiegend</i>	<i>schwerwiegend</i>	-	<b>very low</b>
<b>Opioide §</b>	vernachlässigbar	vernachlässigbar	vernachlässigbar	<i>schwerwiegend</i>	-	<b>very low</b>
<b>Promethazin</b> (1 Studie)	<i>schwerwiegend</i>	<i>schwerwiegend</i>	vernachlässigbar	<i>schwerwiegend</i>	-	<b>Very low</b>
<b>Abkürzungen:</b> DIM, Delirium-inducing Medication; DDS, Delirium Drug Scale, PIM, Potentially Inappropriate Medication						
<b>Erläuterungen:</b> Es wurde die Evidenz einer Assoziation der aufgelisteten Substanzklassen (bzw. Arzneimittellisten) mit dem Neuauftreten eines Delirs eingestuft. Beispielsweise besteht moderate Evidenzqualität für eine Assoziation zwischen Polypharmazie und Delirien. # Evidenz einer nicht vorhandenen Assoziation mit inzidentem Delir bei <i>Propofol</i> (25mg Dosissteigerung in 48h) * Hein et al. 2014 (132) wurde ausgeschlossen aufgrund der Nicht-Vergleichbarkeit der Listen § Şenel et al. 2015 (64) wurde ausgeschlossen aufgrund methodologischer und statistischer Probleme						

## 4 Diskussion

Dieser systematische Review versucht die Evidenz eines vermuteten delirogenen Potenzials von Arzneimittel bzw. ganzer Medikamentenklassen bei älteren (über 65-Jährigen) Menschen mittels Einstufung, Vergleich und kritischer Bewertung der Ergebnisse bereits durchgeführter (Zeitraum der Publikation: Oktober 2009 – inklusive März 2019) klinischer Studien zu untersuchen und stellt ein Update der Arbeit von Clegg & Young (1) dar, deren Suche Studien bis Oktober 2009 inkludierte. Die Ergebnisse sind somit im Vergleich zu jenem Review sowie weiterer evidenzbasierter Arbeiten (9,50) zu lesen (siehe [Kapitel 1.9](#)).

### 4.1 Zusammenfassung der Evidenz

Es wurden die Ergebnisse von 14 inkludierten klinischen Studien nach Arzneimittelklassen eingeteilt, verglichen und deren Evidenzqualität mittels GRADE-Approach beurteilt. Die Ausgangslage der Evidenzqualitätseinstufung ist niedrig (*low*), weil nur Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden, bei denen aufgrund des Studiendesigns von einem erhöhten Risiko für Verzerrung (Bias) und Confounding ausgegangen werden muss. Die Evidenz fußt auf je sieben (50%) retrospektiven (darunter vier große Datenanalysen) bzw. prospektiven Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien älterer Studienpopulationen (Bandbreite der Mittelwerte und Mediane: 60 - 85,5 Jahre) in sehr heterogenen Settings, die starke Unterschiede im Delir-Risikoprofil bedingen (etwa allgemeinmedizinische im Vergleich zu schwer kranken, künstlich beatmeten Intensiv-PatientInnen). Demenz als wichtiger prädisponierender Risikofaktor wurde in vier Studien (35%) exkludiert.

Es besteht moderate Evidenzqualität einer Assoziation von Polypharmazie mit inzidentem Delir. Insbesondere steigt das Delir-Risiko mit zunehmender Anzahl an Dauermedikamenten, der Kombination verschiedener Arzneimittelklassen und ZNS-aktiven Substanzen. Dies

steht im Einklang mit der Literatur (4,28,91,116,134), wobei zu beachten ist, dass Definitionen (der Polypharmazie) stark variieren (130), sodass Effektmaße ebenso divergieren und die einer polypharmakologischen Therapie zugrundeliegende Multimorbidität eine wichtige Rolle in der Delirentwicklung spielen kann [siehe [Kapitel 1.9.12](#)]. Ebenso untermauert die moderate Evidenz einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie (163) das delirogene Potenzial der in der *Delirium Drug Scale* nach Nguyen et al. (149) aufgelisteten Arzneimittel: Sowohl der gewichtete als auch der grobe DDS-Score stellen unabhängige Delir-Risikofaktoren dar. Eine hohe Exposition (beispielsweise zwei Arzneimittel der DDS mit Grad 2 [hohes delirogenes Potenzial]) erhöht wiederum das Risiko.

Niedrige Evidenzqualität besteht für Antidepressiva und Antiepileptika: Das in der Literatur als höher beschriebene delirogene Potenzial von TZA (im Besonderen von *Amitriptylin*) im Vergleich zu anderen Antidepressiva konnte aufgrund eines insignifikanten Ergebnisses nicht bestätigt, allerdings auch nicht widerlegt werden (1,25,43,112). Viel mehr könnte jene Evidenz für Antidepressiva (der zweiten Generation) (170) die Hypothese einer SSRI-induzierten SiADH mit konsekutiver Dilutionshyponatriämie und Delir stärken (25,114). Antiepileptika zeigten in drei Studien signifikante Assoziationen, die im Einklang mit der Literatur stehen (28,50), allerdings wurden in keiner Studie Angaben zu spezifischen Substanzen gemacht und ein mögliches Confounding mit einer zugrundeliegenden strukturellen Hirnerkrankung könnte bestehen. Niedrige Evidenzqualität, die jeweils auf einer einzelnen Studie basiert, besteht für die Arzneimittelliste der PIM und DIM, wobei Letztere das größte – rund 12-fache – Risiko zeigte. Weiters steht niedriges Evidenzniveau (einer prospektiven Kohortenstudie) einer Assoziation von Neuroleptika mit dem Delir hoher Evidenzqualität (einer RCT) keiner signifikanten Assoziation für *Haloperidol* gegenüber (1). Clegg & Young sehen observative Studiendesigns in der Analyse von Neuroleptika kritisch, da – wie sie argumentieren – aufgrund des therapeutischen Einsatzes von Neuroleptika bei deliranten PatientInnen Ergebnisse leicht confounded sein können (1). *Haloperidol* sowie Atypika, die in der Delir-Therapie Verwendung finden (*Risperidon*, *Olanzapin*, *Quetiapin*), zeigten zwar in einem rezenten Cochrane-Review (74) keinen klaren Benefit, jedoch auch keine negativen Auswirkungen und werden trotz unklarer Literaturlage nicht als gravierende Delir-Risikofaktoren angesehen (1,4,18,74). In Bezug auf Narkotika existiert ebenso niedriges Evidenzniveau (einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie) keiner Delir-Assoziation bei Dosissteigerung von 25mg *Propofol* im intensivmedizinischen Setting. Auf ebenjener Studie (55) beruht auch die niedrige Evidenz eines etwa zweifachen Delir-Risikos für chronisch erhöhten Alkoholkonsum (definiert als  $\geq 2$  *Drinks* (55) bzw.

[umgerechnet]  $\geq 110$  ml 40%iger alkoholischer Getränke täglich). Hypothetisch kann nur spekuliert werden, ob es sich dabei um einen Entzug bzw. einen prädisponierenden Delir-Faktor von chronischem Alkoholabusus handelt. RaucherInnen-Anamnese stellte ein etwa 2,5-faches Delir-Risiko bei Intensiv-PatientInnen dar, wobei die Frage ebenso unbeantwortet bleibt, ob Nikotinabusus per se einen prädisponierenden bzw. Nikotin-Entzug einen präzipitierenden Faktor darstellt.

In diesem systematischen Review konnte nur ein sehr niedriges Evidenzniveau für Anticholinergika, Benzodiazepine, Opioide, Diphenhydramin, Glukokortikoide, Myotonolytika und Promethazin eruiert werde: Die unter Hauptverdacht stehenden Anticholinergika bilden zwar die (hauptsächliche) Grundlage delirogener Arzneimittellisten (82,126,149–152) [für in der Klinik zu implementierende Präventionsmaßnahmen wie Medikations-Revisionen (4,8,43,52)], die wissenschaftliche Evidenz des delirogenen Potenzial von Anticholinergika als Arzneimittelklasse ist jedoch inkonsistent und zumeist von geringem Evidenzniveau (50,55,64). Dennoch zeigten hochpotente Anticholinergika nach Durán et al. (126) ein beinahe zweieinhalbfach erhöhtes Delir-Risiko (55). Das sehr niedrige Evidenzlevel für Benzodiazepine in diesem Review, das nicht etwa durch inkonsistente Ergebnisse, sondern durch eine zu hohe Heterogenität der Studien und Indirektheit im GRADE-Approach zustande kam, bestätigt größtenteils die – in Kapitel 1.9.8.4 beschriebene – Studienlage. Dem vorbeschriebenen höheren Risiko für langwirksame Benzodiazepine (81) steht ein konträres Ergebnis (78) entgegen, wobei es nicht dienlich erscheint, daraus aussagekräftige Schlüsse zu ziehen. Eine höhere tägliche Dosis scheint das delirogene Potenzial zu steigern, allerdings konnte kein valider Cut-off (Bandbreite zwischen  $> 2 - 20$ mg/d *Lorazepam*-Äquivalent) festgelegt werden (53,81). Weiters besitzt *Lorazepam* (im intensivmedizinischen Setting) ein höheres Risikoprofil (etwa im Vergleich zu *Midazolam*) (1,9,118). Opioide werden in evidenzbasierten Arbeiten als potenziell delirogen beschrieben, wobei eine Bandbreite von 2- bis 9-facher Risikoerhöhung angegeben wird (1,9,50). Eine kumulative Tagesdosis von  $> 90$ mg *Morphin*-Äquivalent könnte einen kritischen Cut-off (im onkologischen Setting) darstellen (53,183). Ebenso zeigte *Pethidin* in klinischen Studien ein stärkeres delirogenes Potenzial als andere Wirkstoffe und sollte vermieden werden (1,9). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass starker Schmerz per se einen präzipitierenden Faktor darstellen kann und eine mögliche Risikoerhöhung durch Opioide einer insuffizienten Schmerztherapie, die wiederum delirogen sein kann, gegenüber gestellt und abgeglichen werden sollte (1,9,80). Die sehr niedrige Evidenzqualität für Opioide (inkonsistente Ergebnisse) in diesem Review konnte die vorbeschriebenen

Erkenntnisse weder bestätigen noch widerlegen. Das H<sub>1</sub>-Antihistaminikum *Diphenhydramin* liefert ebenso inkonsistente Ergebnisse in der Literatur: Die englische Delir-Leitlinie spricht von niedriger Evidenzqualität für eine Assoziation mit Delirien und von sehr niedriger für keine Korrelation (9). Clegg & Young geben ein moderates Evidenzlevel für *Diphenhydramin* als Risikofaktor an (1). Dieser Review fand sehr niedrige Evidenz für eine Assoziation mit Delirien.

Der aufgrund inkonsistenter Ergebnisse sehr niedrige Evidenzgrad einer Assoziation von Glukokortikoiden mit Delirien (v.a. im intensivmedizinischen Setting) stimmt mit der Literaturlage (siehe [Kapitel 1.9.5](#)) überein. Ein erhöhtes Delir-Risiko kann weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Ebenso wenig können Assoziationen von Beta-Blocker, Myotonolytika und Promethazin be- bzw. entkräftigt werden.

## 4.2 Limitationen

Limitationen dieses systematischen Reviews bestehen zum einen auf der Ebene der Literaturrecherche, der inkludierten Studien sowie deren Outcomes in Bezug auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse: Es wurde in medizinischen Datenbanken (MEDLINE [via Pubmed], EMBASE und EBM-Reviews [jeweils via OvidSP], sowie Google Scholar) nach deutsch-, französisch- und englischsprachigen Studien mittels definierter Suchtermini und Suchstrategie (MeSH-Terms, Boole'sche Operatoren, Trunkierung) gesucht (Publikationszeitraum: Oktober 2009 bis inklusive März 2019). Anderssprachige Studien sowie relevante Arbeiten in anderen Datenbanken bzw. sogenannte *graue Literatur* (nicht in Datenbanken auffindbar) könnten übersehen worden sein. Ebenso könnte eine andere Suchstrategie mit anderen Termini mögliche weitere relevante Arbeiten auffinden. Eine mögliche Unterrepräsentation von negativen Ergebnissen in der Literatur ist ebenso nicht auszuschließen (Publikationsbias). Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Suche nur von einer Person durchgeführt wurde und somit keine Interrater-Reliabilität berechnet werden kann, die als Indikator der Verlässlichkeit der Studienselektion gilt und subjektive Tendenzen minimieren soll.

Auf dem Level der inkludierten Studien ist einschränkend zu sagen, dass die Studienlage zu Arzneimittel-induzierten Delirien einen Mangel an methodologisch hochwertigen Interventions-, aber auch Beobachtungsstudien aufweist (1,50), sodass keine relevanten Interventionsstudien (RCTs) gefunden wurden und ausschließlich Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden, mit à priori geringerem Evidenzniveau. Im Risk of Bias Assessment zeigten zwei Studien ein unklares Risiko für Verzerrung, die restlichen zwölf Studien wiesen

ein geringes Verzerrungsrisiko auf. Des Weiteren sind die Studienpopulationen jener 14 eingeschlossenen Studien sehr heterogen in Bezug auf das klinische Setting (ICU vs. Allgemeinmedizinische Praxen) und den damit einhergehenden Krankheitsschweregraden (künstlich beatmete ICU-PatientInnen mit akutem Lungenversagen vs. allgemeinmedizinische PatientInnen), sodass von einer Metaanalyse abgesehen werden musste und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt erscheint.

### 4.3 Conclusio

Das Arzneimittel-induzierte Delir – mit einem Anteil an etwa 12 - 39% aller Delirien (43) – stellt eine potenziell verhinderbare Form akuter Verwirrheitszustände dar, die mit einem schlechtem funktionellen Outcome (samt Institutionalisierung), erhöhter Krankenhausaufenthaltsdauer, gesteigerten Kosten, sowie erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert sind (4,8,18). Vulnerable ältere, demente sowie schwer kranke PatientInnen stellen eine Hochrisikogruppe dar (4,8,184). In der Literatur ist eine Bandbreite an Arzneimittel (-klassen) als delirogen beschrieben, deren Evidenz sich stark auf Fallberichte stützt und in klinischen Studien zum Teil inkonsistente Ergebnisse liefert (25,43,87,112). Um Empfehlungen hinsichtlich einzelner Medikamente bzw. Medikamentenklassen zu geben und in klinische Präventionsmaßnahmen zu implementieren, könnten evidenzbasierte Studien mehr Klarheit schaffen. Aus der Zusammenschau von drei EBM-Arbeiten (1,9,50) sowie dem vorliegenden systematischen Review, deren Evidenz sich auf insgesamt 71 klinische Studien stützt, lassen sich folgende Aussagen ableiten:

Polypharmazie – obwohl in unterschiedlichen Definitionen bewertet – stellt einen starken unabhängigen Risikofaktor für Delirien dar, insbesondere bei Einsatz von Kombinationen verschiedener Arzneimittelklassen und ZNS-aktiver Wirkstoffe, sodass eine Durchsicht und eventuelle Revidierung der Dauermedikation von Risiko-PatientInnen als präventive Maßnahme anzuraten ist. Die sehr heterogene Gruppe der psychoaktiven Arzneimittel scheint im Besonderen mit Delirien assoziiert zu sein: Benzodiazepine in höheren Dosierungen besitzen delirogenes Potenzial und *Lorazepam* zeigte im intensivmedizinischen Setting ein im Vergleich zu anderen Wirkstoffen (etwa *Midazolam*) höheres Risiko. Die Therapie mit Opioiden kann zu einem 2- bis 9-fach erhöhten Delir-Risiko führen, im Speziellen zeigt *Pethidin* (*Meperidin*) ein schlechtes Nebenwirkungsprofil. Eine kumulative Tagesdosis von mehr als 90 mg *Morphin*-Äquivalent könnte (bei onkologischen PatientInnen) eine kritische Dosis darstellen, die im Zweifel nicht zu überschreiten empfohlen wird. Es ist jedoch zu beachten, dass starker Schmerz per se einen

präzipitierenden Faktor darstellt und gerade ein insuffizientes Schmerzmanagement mit Delirien assoziiert ist. Die Evidenz einer Delir-Assoziation mit Anticholinergika (als Arzneimittelklasse), H<sub>1</sub>-Antihistaminika (im Speziellen *Diphenhydramin*), H<sub>2</sub>-Antihistaminika, (trizyklische) Antidepressiva, Antiemetika, Glukokortikoide, Antiparkinson-Medikamente, Antiepileptika, NSAR, Beta-Blocker, Myotonolytika und *Promethazin* ist gering und inkonsistent, sodass Unklarheit über das delirogene Potenzial jener Arzneimittelklassen (und Substanzen) bestehen bleibt. Es kann ein sicheres Risiko jener Medikamente nicht ausgeschlossen, jedoch auch nicht belegt werden. Als praktisch anwendbares Tool können Arzneimittellisten und Scores in der Klinik verwendet werden, von denen für die Delirium Drug Scale nach Nguyen et al. (149) moderate Evidenzqualität besteht, ein valides Scoring zu besitzen.

Die unklare Evidenzlage der zuvor beschriebenen Arzneimittelklassen impliziert die Bedeutung weiterer Studien zur Bestimmung des delirogenen Potenzials von Medikamenten: Gaudreau et al. (50) sehen aufgrund einer schlechten Literaturlage eine Qualitäts-verbesserung der einzelnen Studien als Priorität in der Erforschung des medikamenten-assoziierten Deliriums. Als Empfehlung zur Verbesserung der Studienqualität geben sie [sowie Clegg & Young (1)] folgende Punkte an:

1. Studien sollten eine ausreichend große Fallzahl und statistische Power (Trennschärfe) besitzen, um signifikante Assoziationen nachweisen zu können.
2. Die Arzneimittelexposition sollte von eigenständigen ForscherInnen in einem verblindeten Design erhoben werden.
3. Studien sollten Arzneimittelklassen separat auf deren delirogenes Potenzial untersuchen sowie Details zu den angewandten Substanzen und wenn möglich Äquivalent-Dosen angeben.
4. Es sollten Ergebnisse nicht-signifikanter Assoziationen dargestellt werden.
5. Das diagnostische Assessment des Delirs sollte einheitlich sein.
6. PatientInnen sollten kontinuierlich mittels validierten und sensitiven Assessment-Instrumenten auf delirante Symptome untersucht werden.
7. Es sollte in multivariaten statistischen Analysen nach potenziellen Confoundern (Demenz, Alter, Krankheitsgrad etc.) untersucht werden.
8. Variierende Expositionsdauer und Arzneimitteldosierungen sollten mittels Ereigniszeit Analysen als zeitabhängige Kovariaten untersucht werden. (1,50)

Bis gesicherte Ergebnisse vorliegen, sollte man im Allgemeinen die Anzahl an potenziell delirogenen Arzneimitteln so gering wie möglich halten und sich an klinischen Leitlinien orientieren. Im Speziellen dienen Medikamentenrevisionen der Prävention Arzneimittelassoziierter Delirien und sollten vor allem die Hochrisikogruppe der alten, dementen und multimorbiden PatientInnen betreffen. In klinischen Studien überprüfte Arzneimittellisten können ein praktisch anwendbares Tool bei Revisionen der Dauermedikation darstellen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 1. Jänner 2011;40(1):23–9.
2. Goethe JW. Faust. Der Tragödie erster Teil. Hexenküche. In: Bohnenkamp A, Henke S, Jannidis F, Herausgeber. Faust Historisch-kritische Edition. Frankfurt am Main / Weimar / Würzburg; 2018.
3. Bröcheler A, Vernaleken I, Schneider F. Notfälle. In: Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie. Springer Berlin Heidelberg; 2012. S. 571–9.
4. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* (London, England). 8. März 2014;383(9920):911–22.
5. Grover S, Ghosh A, Ghormode D. Experience in Delirium: Is It Distressing? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. April 2015;27(2):139–46.
6. Longmore M, Wilkinson I, Baldwin A, Wallin E. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 9. Aufl. Bd. 1. Oxford University Press; 2014. 488–489 S.
7. Heart of Darkness by Joseph Conrad - Free Ebook [Internet]. [zitiert 23. August 2019]. Verfügbar unter: <http://www.gutenberg.org/ebooks/526>
8. Fosnight S. Delirium in the Elderly. In: Chant C, Chessman KH, Finks SW, Hemstreet BA H AL, Herausgeber. Pharmacotherapy Self-Assessment Program, Geriatrics. 7. Aufl. American College of Clinical Pharmacy; 2011. S. 73–95.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Delirium: prevention, diagnosis and management. Clinical guideline [Internet]. 2010 [zitiert 1. Februar 2019]. S. 1–447. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103/evidence>
10. Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1. November 2018;33(11):1428–57.
11. Deksnytė A, Aranauskas R, Budrys V, Kasiulevičius V, Šapoka V. Delirium: Its historical evolution and current interpretation. *Eur J Intern Med*. September 2012;23(6):483–6.
12. Scharfetter C, Herausgeber. Etymologie von Wahnsinn und Wahn. In: Allgemeine Psychopathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 243.
13. Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJD. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry*. 25. Dezember 2007;18(4):459–69.
14. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge-Baggett LM. Early recognition of delirium: review of the literature. *J Clin Nurs*. 7. Juli 2001;10(6):721–9.

15. Berrios GE. Delirium and confusion in the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry*. November 1981;139:439–49.
16. Lipowski ZJ. Delirium: How Its Concept Has Developed. *Int Psychogeriatrics*. Dezember 1991;3(2):115–20.
17. Lorenzl S, Füsgen I, Noachtar S. Acute Confusional States in the Elderly. *Dtsch Arzteblatt Online*. 25. Mai 2012;
18. Kornhuber J, Weih M. Delir. In: *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. S. 1228–39.
19. Engel GL, Romano J. Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis*. 1. Februar 1959;9(2–3):260–77.
20. Lindsay J. The Concept of Delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):310–4.
21. Gutzmann H, Rapp M. Systematik organisch-symptomatischer Störungen. In: *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. S. 1351–64.
22. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Organische einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00–F09). In: *Kompendium Praktische Psychiatrie*. Springer Vienna; 2013. S. 173–232.
23. Schindler E, Brüggemann S. Delirium [Internet]. *Psyhyrembel online*. 2016 [zitiert 13. März 2019]. Verfügbar unter: <https://www-1psyhyrembel-1de-10013b46v02d1.han.medunigraz.at/Delirium/K05M5/doc/>
24. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. 10. Auflag. Bern: Hogrefe; 2015. 90–93 S.
25. Moore AR, O’Keeffe ST. Drug-Induced Cognitive Impairment in the Elderly. *Drugs Aging*. Juli 1999;15(1):15–28.
26. Morandi A, Davis D, Bellelli G, Arora RC, Caplan GA, Kamholz B, u. a. The Diagnosis of Delirium Superimposed on Dementia: An Emerging Challenge. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):12–8.
27. Inouye SK. Delirium in Older Persons. *N Engl J Med*. 16. März 2006;354(11):1157–65.
28. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 20. März 1996;275(11):852–7.

29. Inouye SK. Delirium in Hospitalized Older Patients: Recognition and Risk Factors. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* Oktober 1998;11(3):118–25.
30. Sieber CC. Der ältere Patient – wer ist das? *Internist (Berl).* 14. November 2007;48(11):1190–4.
31. White C, McCann MA, Jackson N. First Do No Harm... Terminal Restlessness or Drug-Induced Delirium. *J Palliat Med.* 1. April 2007;10(2):345–51.
32. Maldonado JR. Acute Brain Failure Pathophysiology, Diagnosis, Management, and Sequelae of Delirium. *Crit Care Clin.* Juli 2017;33(3):461–519.
33. Iglseder B, Dovjak P, Benvenuti-Falger U, Böhmendorfer B, Lechleitner M, Otto R, u. a. Medikamenten-induzierte Delirien älterer Menschen. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 1. Juni 2010;160(11–12):281–5.
34. Gray SL, Lai K V., Larson EB. Drug-Induced Cognition Disorders in the Elderly. *Drug Saf.* 1999;21(2):101–22.
35. Stock S, Ihle P, Simic D, Rupprecht C, Schubert I, Lappe V, u. a. Prävalenz von Demenz bei Versicherten mit und ohne deutsche Staatsangehörigkeit. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz.* 27. April 2018;61(4):404–11.
36. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 1. September 2004;256(3):183–94.
37. Trivedi D. Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Prim Health Care Res Dev.* 5. November 2017;18(06):527–8.
38. Hshieh TT, Inouye SK, Oh ES. Delirium in the Elderly. *Psychiatr Clin North Am.* März 2018;41(1):1–17.
39. Gaudreau J-D, Gagnon P. Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of the thalamus. *Med Hypotheses.* Jänner 2005;64(3):471–5.
40. Maldonado JR. Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *Am J Geriatr Psychiatry.* Dezember 2013;21(12):1190–222.
41. Mulkey MA, Hardin SR, Olson DM, Munro CL. Pathophysiology Review: Seven Neurotransmitters Associated With Delirium. *Clin Nurse Spec.* 2018;32(4):195–211.
42. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. The Immunology of Delirium.

- Neuroimmunomodulation. 2014;21(2–3):72–8.
43. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. 1. Juli 2004;80(945):388–93.
  44. 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*. Juli 2008;63(7):764–72.
  45. Sommer BR, Wise LC, Kraemer HC. Is dopamine administration possibly a risk factor for delirium? *Crit Care Med*. Juli 2002;30(7):1508–11.
  46. Yilmaz S, Aksoy E, Diken AI, Yalcinkaya A, Erol ME, Cagli K. Dopamine Administration is a Risk Factor for Delirium in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Hear Lung Circ*. Mai 2016;25(5):493–8.
  47. Carter GL, Dawson AH, Lopert R. Drug-Induced Delirium. *Drug Saf*. Oktober 1996;15(4):291–301.
  48. Trepel M. *Neuroanatomie : Struktur und Funktion*. 6. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2015.
  49. de Lange E, Verhaak PFM, van der Meer K. Prevalence, presentation and prognosis of delirium in older people in the population, at home and in long term care: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. Februar 2013;28(2):127–34.
  50. Gaudreau J-D, Gagnon P, Roy M-A, Harel F, Tremblay A. Association Between Psychoactive Medications and Delirium in Hospitalized Patients: A Critical Review. *Psychosomatics*. 1. Juli 2005;46(4):302–16.
  51. Francis J. Drug-Induced Delirium. *CNS Drugs*. Februar 1996;5(2):103–14.
  52. Catic AG. Identification and Management of In-Hospital Drug-Induced Delirium in Older Patients. *Drugs Aging*. September 2011;28(9):737–48.
  53. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Roy M-A, Tremblay A. Psychoactive Medications and Risk of Delirium in Hospitalized Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 20. September 2005;23(27):6712–8.
  54. Adams F. Aphorisms, by Hippocrates [Internet]. [zitiert 1. September 2019]. S. Section IV, 51. Verfügbar unter:  
<https://ebooks.adelaide.edu.au/h/hippocrates/aphorisms/>
  55. Burry LD, Williamson DR, Mehta S, Perreault MM, Mantas I, Mallick R, u. a. Delirium and exposure to psychoactive medications in critically ill adults: A multi-centre observational study. *J Crit Care*. Dezember 2017;42:268–74.
  56. Irving K, Fick D, Foreman M. Delirium: a new appraisal of an old problem. *Int J*

- Older People Nurs. Juni 2006;1(2):106–12.
57. Meagher DJ, Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Adamis D, Trzepacz PT. A longitudinal study of motor subtypes in delirium: Relationship with other phenomenology, etiology, medication exposure and prognosis. *J Psychosom Res.* Dezember 2011;71(6):395–403.
  58. Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in Elderly Patients and the Risk of Postdischarge Mortality, Institutionalization, and Dementia. *JAMA.* 28. Juli 2010;304(4):443–51.
  59. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons. *JAMA.* 26. September 2017;318(12):1161–74.
  60. Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, u. a. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5. 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe-Verlag; 2018. 818–826 S.
  61. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. 6. Aufl. Bern: Hogrefe; 2016. 68–69 S.
  62. Grover S, Kate N. Assessment scales for delirium: A review. *World J psychiatry.* 22. August 2012;2(4):58–70.
  63. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Canary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-Revised-98. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* Mai 2001;13(2):229–42.
  64. Şenel G, Uysal N, Oguz G, Kaya M, Kadioullari N, Koçak N, u. a. Delirium Frequency and Risk Factors Among Patients With Cancer in Palliative Care Unit. *Am J Hosp Palliat Care.* 10. April 2015;34(3):282–6.
  65. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. *Ann Intern Med.* 15. Dezember 1990;113(12):941–8.
  66. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, u. a. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* Juli 2001;29(7):1370–9.
  67. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *J Pain Symptom Manage.* April 2005;29(4):368–75.
  68. Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J. A symptom rating scale for delirium.

- Psychiatry Res. Jänner 1988;23(1):89–97.
69. Boettger S, Nuñez DG, Meyer R, Richter A, Fernandez SF, Rudiger A, u. a. Delirium in the intensive care setting: A reevaluation of the validity of the CAM–ICU and ICDSC versus the DSM–IV–TR in determining a diagnosis of delirium as part of the daily clinical routine. *Palliat Support Care*. 8. Dezember 2017;15(6):675–83.
  70. Schimböck F. Screening- und Assessmentinstrumente zur Erkennung von Delirien : eine systematische Literaturübersicht. Wiesbaden: Springer; 2016.
  71. Frölich L, Schneider F. Nichtsubstanzbedingte delirante Syndrome (F05) und andere organische psychische Erkrankungen (F04, F06, F07). In: *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017. S. 249–56.
  72. Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry*. Oktober 2018;26(10):1015–33.
  73. Singler K, Thomas C. HELP – Hospital Elder Life Program – ein multimodales Interventionsprogramm zur Delirprävention bei älteren Patienten. *Internist (Berl)*. 24. Februar 2017;58(2):125–31.
  74. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, u. a. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 18. Juni 2018;(6):1–113.
  75. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. April 2016;64(4):705–14.
  76. Yu A, Wu S, Zhang Z, Dening T, Zhao S, Pinner G, u. a. Cholinesterase inhibitors for the treatment of delirium in non-ICU settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 28. Juni 2018;(6):1–35.
  77. Overshott R, Karim S, Burns A. Cholinesterase inhibitors for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 23. Jänner 2008;(1):1–12.
  78. Rothberg MB, Herzig SJ, Pekow PS, Avrunin J, Lagu T, Lindenauer PK. Association Between Sedating Medications and Delirium in Older Inpatients. *J Am Geriatr Soc*. Juni 2013;61(6):923–30.
  79. Foy A, O’Connell D, Henry D, Kelly J, Cocking S, Halliday J. Benzodiazepine use as a cause of cognitive impairment in elderly hospital inpatients. *J Gerontol A Biol*

- Sci Med Sci. März 1995;50(2):99–106.
80. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, u. a. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Jänner 2003;58(1):76–81.
  81. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, u. a. The Relationship of Postoperative Delirium With Psychoactive Medications. *JAMA J Am Med Assoc*. 16. November 1994;272(19):1518–22.
  82. Böhmdorfer B, Rohleder S, Wawruch M, van der Cammen TJM, Frühwald T, Jagsch C, u. a. DEL-FINE: a new tool for assessing the delirogenic properties of drugs of relevance for European pharmacotherapy. *Z Gerontol Geriatr*. 19. Juli 2015;49(5):416–22.
  83. Beubler E. *Kompodium der Pharmakologie. Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. 3. Auflage. Wien: SpringerWienNewYork; 2011.
  84. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie und Toxikologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. (Springer-Lehrbuch).
  85. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Élie M. Use of Medications With Anticholinergic Effect Predicts Clinical Severity of Delirium Symptoms in Older Medical Inpatients. *Arch Intern Med*. 23. April 2001;161(8):1099–105.
  86. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, u. a. The cognitive impact of anticholinergics: A clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225–33.
  87. Karlsson I. Drugs That Induce Delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):412–5.
  88. Lemmer B, Brune K, Herausgeber. *Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. (Springer-Lehrbuch).
  89. DIMENHYDRINATE - dimenhydrinate injection, solution [Internet]. DailyMed. [zitiert 12. August 2019]. Verfügbar unter: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bc71539e-1a33-4709-8a24-c2894e8dbc1c>
  90. Agostini J V., Leo-Summers LS, Inouye SK. Cognitive and Other Adverse Effects of Diphenhydramine Use in Hospitalized Older Patients. *Arch Intern Med*. 24. September 2001;161(17):2091–7.
  91. Martin NJ, Stones MJ, Young JE, Bédard M. Development of Delirium: A Prospective Cohort Study in a Community Hospital. *Int psychogeriatrics*. März

- 2000;12(1):117–27.
92. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, u. a. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. Juli 2008;65(1):34–41.
  93. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with Antimicrobials in the Elderly: A Review. *Clin Ther*. 1. November 2014;36(11):1489–511.
  94. Nevin RL, Leoutsakos J-M. Identification of a Syndrome Class of Neuropsychiatric Adverse Reactions to Mefloquine from Latent Class Modeling of FDA Adverse Event Reporting System Data. *Drugs R D*. März 2017;17(1):199–210.
  95. Doussau de Bazignan A, Thiessard F, Miremont-Salamé G, Conri C, Haramburu F, Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Effets indésirables psychiatriques des fluoroquinolones : cas notifiés à la pharmacovigilance française. *La Rev Med interne*. Juni 2006;27(6):448–52.
  96. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf*. 1. Juni 2011;34(6):465–88.
  97. Bandettini di Poggio M, Anfosso S, Audenino D, Primavera A. Clarithromycin-induced neurotoxicity in adults. *J Clin Neurosci*. März 2011;18(3):313–8.
  98. Cone LA, Padilla L, Potts BE. Delirium in the elderly resulting from azithromycin therapy. *Surg Neurol*. Juni 2003;59(6):509–11.
  99. Tong MKH, Siu Y-P, Yung C-Y, Kwan T-H. Piperacillin/tazobactam-induced acute delirium in a peritoneal dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*. 1. Mai 2004;19(5):1341.
  100. Duquaine S, Kitchell E, Tate T, Tannen RC, Wickremasinghe IM. Central Nervous System Toxicity Associated with Ertapenem Use. *Ann Pharmacother*. 21. Jänner 2011;45(1):e6.
  101. Munoz-Gomez S, Gran A, Cunha BA. Meropenem delirium: a previously unrecognized neurologic side effect. *J Chemother*. 27. April 2015;27(2):120–1.
  102. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-Associated Peripheral and Optic Neuropathy, Lactic Acidosis, and Serotonin Syndrome. *Pharmacotherapy*. 1. August 2007;27(8):1189–97.
  103. Mittal D, Wikaitis J. Itraconazole-Induced Delirium. *Psychosomatics*. Mai 2003;44(3):260–1.
  104. Gaudreau J-D, Gagnon P, Roy M-A, Harel F, Tremblay A. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer*. 1. Juni

- 2007;109(11):2365–73.
105. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, u. a. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 12. Februar 1992;267(6):827–31.
  106. Drugs.com. Nifedipine Side Effects: Common, Severe, Long Term [Internet]. [zitiert 11. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.drugs.com/sfx/nifedipine-side-effects.html>
  107. van der Mast RC, van den Broek WW, Fekkes D, Pepplinkhuizen L, Habbema JD. Incidence of and preoperative predictors for delirium after cardiac surgery. *J Psychosom Res*. Mai 1999;46(5):479–83.
  108. Marvanova M. Drug-induced cognitive impairment: Effect of cardiovascular agents. *Ment Heal Clin*. Juli 2016;6(4):201–6.
  109. O’Malley GF, O’Malley R. Vergiftungen mit Acetylsalicylsäure und anderen Salicylaten [Internet]. MSD Manual. 2018 [zitiert 26. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/verletzungen,-vergiftungen/vergiftung/vergiftungen-mit-acetylsalicylsäure-und-anderen-salicylaten>
  110. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A Prospective Study of Delirium in Hospitalized Elderly. *JAMA J Am Med Assoc*. 23. Februar 1990;263(8):1097–101.
  111. Soiza RL, Sharma V, Ferguson K, Shenkin SD, Seymour DG, MacLulich AMJ. Neuroimaging studies of delirium: A systematic review. *J Psychosom Res*. 1. September 2008;65(3):239–48.
  112. Grohmann R, Ströbel C, Rüter E, Dirschedl P, Helmchen H, Hippus H, u. a. Adverse Psychic Reactions to Psychotropic Drugs - A Report from the AMÜP Study. *Pharmacopsychiatry*. 13. Mai 1993;26(03):84–93.
  113. Gustafson Y, Berggren D, Brännström B, Bucht G, Norberg A, Hansson L-I, u. a. Acute Confusional States in Elderly Patients Treated for Femoral Neck Fracture. *J Am Geriatr Soc*. Juni 1988;36(6):525–30.
  114. Revol R, Rault C, Polard E, Bellet F, Guy C. Les hyponatrémies sous ISRS/IRSNA : étude épidémiologique descriptive et comparative des taux d’incidence de cas notifiés à partir des données de la Banque nationale de pharmacovigilance et de l’Assurance maladie. *Encephale*. Juni 2018;44(3):291–6.
  115. White S, Calver BL, Newsway V, Wade R, Patel S, Bayer A, u. a. Enzymes of drug metabolism during delirium. *Age Ageing*. 1. November 2005;34(6):603–8.

116. Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler B V. Adverse Drug Reactions Associated with Global Cognitive Impairment in Elderly Persons. *Ann Intern Med.* 1. August 1987;107(2):169–73.
117. Dubois M-J, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med.* 17. August 2001;27(8):1297–304.
118. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, u. a. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* Jänner 2006;104(1):21–6.
119. Hausmann R, Bauer M, Donix M. Das nichtentzugsbedingte Delir. *Nervenarzt.* 1. Mai 2016;87(5):534–42.
120. Kalisvaart KJ, De Jonghe JFM, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TCG, Burger BJ, u. a. Haloperidol Prophylaxis for Elderly Hip-Surgery Patients at Risk for Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Geriatr Soc.* Oktober 2005;53(10):1658–66.
121. Pisani MA, Murphy TE, Araujo KLB, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med.* Jänner 2009;37(1):177–83.
122. Rodenbach G (1855-1898). *Le règne du silence: poème* [Internet]. Charpentier (Paris). 1891 [zitiert 19. August 2019]. Verfügbar unter: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5742868r/f88.item.texteImage.zoom>
123. Estler C-J, Schmidt H. *Pharmakologie und Toxikologie.* 6. Aufl. Schattauer; 2006.
124. Molloy A. Does pethidine still have a place in therapy? *Aust Prescr.* 1. Februar 2002;25(1):12–3.
125. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends withdrawal of dextropropoxyphene-containing medicines [Internet]. 2009 [zitiert 6. August 2019]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-withdrawal-dextropropoxyphene-containing-medicines>
126. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 26. Juli 2013;69(7):1485–96.
127. Rengel KF, Pandharipande PP, Hughes CG. Postoperative delirium. *Presse Med.* April 2018;47(4):e53–64.
128. Tanaka P, Goodman S, Sommer BR, Maloney W, Huddleston J, Lemmens HJ. The effect of desflurane versus propofol anesthesia on postoperative delirium in elderly

- obese patients undergoing total knee replacement: A randomized, controlled, double-blinded clinical trial. *J Clin Anesth.* Juni 2017;39:17–22.
129. World Health Organization. Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [zitiert 22. Juli 2019]. S. 1–16. Verfügbar unter: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>
130. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230.
131. Maier W. Polypharmazie [Internet]. Pschyrembel online. 2016 [zitiert 22. Juli 2019]. Verfügbar unter: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4731ed8.han.medunigraz.at/Polypharmazie/P038B/doc/>
132. Hein C, Forgues A, Piau A, Sommet A, Vellas B, Nourhashemi F. Impact of Polypharmacy on Occurrence of Delirium in Elderly Emergency Patients. *J Am Med Dir Assoc.* November 2014;15(11):850.e11-850.e15.
133. Ong G-J, Page A, Caughey G, Johns S, Reeve E, Shakib S. Clinician agreement and influence of medication-related characteristics on assessment of polypharmacy. *Pharmacol Res Perspect.* 1. Juni 2017;5(3):e00321 page 1-6.
134. Patten SB, Williams JV, Petcu R, Oldfield R. Delirium in Psychiatric Inpatients: A Case-Control Study. *Can J Psychiatry.* 23. März 2001;46(2):162–6.
135. Best O, Gnjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J.* 1. August 2013;43(8):912–8.
136. Zimmermann US, Mick I, Mann K. Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F1). In: Schneider F, Herausgeber. *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.* Springer Berlin Heidelberg; 2012. S. 233–59.
137. Möller H-J, Laux G, Fritze J, Falkai P, Maier W, Kapfhammer H-P. Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen. In: Möller H-J, Laux G, Kapfhammer H-P, Herausgeber. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie.* Springer Berlin Heidelberg; 2017. S. 3–37.
138. Stern TA, Gross AF, Stern TW, Nejad SH, Maldonado JR. Current approaches to the recognition and treatment of alcohol withdrawal and delirium tremens: „old wine in new bottles“ or „new wine in old bottles“. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(3):1–24.

139. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10–F19). In: Kompendium Praktische Psychiatrie. Vienna: Springer Vienna; 2013. S. 233–76.
140. Maschke M. Alkoholdelir und Verwirrheitszustände. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2012. S. 1–18. Verfügbar unter: [papers2://publication/uuid/6300FC58-F413-4771-B1AE-03FF04AD7246](https://papers2://publication/uuid/6300FC58-F413-4771-B1AE-03FF04AD7246)
141. Authier N, Balayssac D, Sautereau M, Zangarelli A, Courty P, Somogyi AA, u. a. Benzodiazepine dependence: Focus on withdrawal syndrome. *Ann Pharm Françaises*. 1. November 2009;67(6):408–13.
142. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. September 1991;151(9):1825–32.
143. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med*. 8. Dezember 2003;163(22):2716–24.
144. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 9. August 2010;107(31–32):543–51.
145. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, u. a. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr*. 2. März 2012;124(5–6):160–9.
146. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O’Mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment) - an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing*. 1. November 2007;36(6):632–8.
147. Gallagher P, O’Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons’ potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers’ criteria. *Age Ageing*. 1. Oktober 2008;37(6):673–9.
148. O’Mahony D, O’Sullivan D, Byrne S, O’Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. März 2015;44(2):213–8.

149. Nguyen PV-Q, Lucie P, Isabelle P, Judith L. Drug Delirium Scale (DDS): A Tool to Evaluate Drugs as a Risk Factor for Delirium. *Int J Innov Res Med Sci*. 25. August 2016;1(06):232–7.
150. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Arch Intern Med*. 10. März 2008;168(5):508–13.
151. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. *J Clin Pharmacol*. Dezember 2006;46(12):1481–6.
152. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging health*. 2. Juni 2008;4(3):311–20.
153. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, u. a. Anticholinergic Activity of 107 Medications Commonly Used by Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. Juli 2008;56(7):1333–41.
154. Tune L, Coyle JT. Serum Levels of Anticholinergic Drugs in Treatment of Acute Extrapramidal Side Effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1. März 1980;37(3):293–7.
155. Salahudeen MS, Chyou T-Y, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151084.
156. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. März 2013;13(1):17–24.
157. Böhmdorfer B. Polypharmakotherapie - Entwicklung eines Tools zur Reduktion der anticholinergic load. Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg; 2014.
158. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy A-M, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 25. Februar 2006;332(7539):455–9.
159. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1. Februar 2010;81(2):160–5.
160. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, u. a. Effects of Anticholinergic Drugs on Cognitive Function in Older Australians: Results from the AIBL Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173–8.

161. Han L, Agostini J V., Allore HG. Cumulative Anticholinergic Exposure Is Associated with Poor Memory and Executive Function in Older Men. *J Am Geriatr Soc.* Dezember 2008;56(12):2203–10.
162. Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, Abbruscato TJ, Stenhouse AC. Methods for Assessing Drug-Related Anticholinergic Activity. *Pharmacotherapy.* November 2005;25(11):1592–601.
163. Nguyen PV-Q, Pelletier L, Payot I, Latour J. The Delirium Drug Scale is associated to delirium incidence in the emergency department. *Int Psychogeriatrics.* 6. April 2017;30(04):503–10.
164. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 21. Juli 2009;339(jul21 1):323–63.
165. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, u. a. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 21. Juli 2009;339:b2700 p.1-71.
166. Higgins JPT, Green S, Herausgeber. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 5. The Cochrane Collaboration; 2011 [zitiert 25. Juni 2019]. Verfügbar unter: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
167. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM [Internet]. 2009 [zitiert 19. Juni 2019]. Verfügbar unter: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
168. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, u. a. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [zitiert 9. Mai 2019]. Verfügbar unter: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
169. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, u. a. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 26. April 2008;336(7650):924–6.
170. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, u. a. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. *Am J Kidney Dis.* Jänner 2016;69(1):87–96.
171. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Sluggett JK, Barratt JD, Roughead EE.

- Central Nervous System-Acting Medicines and Risk of Hospital Admission for Confusion, Delirium, or Dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 1. Juni 2016;17(6):530–4.
172. Schreiber MP, Colantuoni E, Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Chen K-F, Shanholtz C, u. a. Corticosteroids and transition to delirium in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. Juni 2014;42(6):1480–6.
173. Wierenga PC, Buurman BM, Parlevliet JL, van Munster BC, Smorenburg SM, Inouye SK, u. a. Association between acute geriatric syndromes and medication-related hospital admissions. *Drugs Aging*. 1. August 2012;29(8):691–9.
174. Wolters AE, Veldhuijzen DS, Zaal IJ, Peelen LM, van Dijk D, Devlin JW, u. a. Systemic Corticosteroids and Transition to Delirium in Critically Ill Patients\*. *Crit Care Med*. Dezember 2015;43(12):e585–8.
175. Bohlken J, Kostev K. Prevalence and risk factors for delirium diagnosis in patients followed in general practices in Germany. *Int Psychogeriatrics*. 13. April 2017;30(4):511–8.
176. Hosoya R, Sato Y, Ishida E, Shibamoto H, Hino S, Yokote H, u. a. Association between Delirium and Prehospitalization Medication in Poststroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Juli 2018;27(7):1914–20.
177. Jeong YM, Lee E, Kim K-I, Chung JE, In Park H, Lee BK, u. a. Association of pre-operative medication use with post-operative delirium in surgical oncology patients receiving comprehensive geriatric assessment. *BMC Geriatr*. 7. Dezember 2016;16(1):134 1–8.
178. Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, Okamoto K, Matsumoto Y, Kaneishi K, u. a. Predictors of Delirium in Corticosteroid-Treated Patients with Advanced Cancer: An Exploratory, Multicenter, Prospective, Observational Study. *J Palliat Med*. April 2017;20(4):352–9.
179. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. November 2015;63(11):2227–46.
180. WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology. DDD - Definition and General Conditions [Internet]. Last updated: 2018-02-07. [zitiert 16. Juli 2019]. Verfügbar unter: [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/)
181. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple Anticholinergic Medication Use and Risk of Hospital Admission for Confusion or Dementia. *J Am Geriatr Soc*. Oktober 2014;62(10):1916–22.

182. Drugs.com. American Society of Health-System Pharmacists. Promethazine Hydrochloride Monograph for Professionals [Internet]. Last updated on Mar 13, 2019. [zitiert 15. Juli 2019]. Verfügbar unter:  
<https://www.drugs.com/ppa/promethazine.html>
183. Gaudreau J-D, Gagnon P, Roy M-A, Harel F, Tremblay A. Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer*. 1. Juni 2007;109(11):2365–73.
184. Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Ann Med*. Mai 2000;32(4):257–63.

## 6 Anhang

### 6.1 Detaildarstellung der Suchstrategie

**Table 17:** Detaildarstellung der Suche in MEDLINE via Pubmed

MEDLINE via Pubmed	
Suchstrategie	(((((("delirium/chemically induced"[MeSH Terms]) OR delir*) OR acute confusional state) OR acute brain failure)) AND ((((((drug induced) OR polypharmacy) OR anticholinerg*) OR dopaminerg*) OR adverse effect) OR delirogenic)) AND ((aged) OR elderly)
Filter	Abstracts; Adult: 19 + years; Language: English, French, German
Resultate	1339 total

**Table 18:** Detaildarstellung der Suche in EMBASE via Ovid

EMBASE via OvidSP	
Suchstrategie	((((delirium.mp. or delirium/) OR (*acute confusion/ or acute confusional state.mp.) OR (delir\$.mp.) OR (*brain dysfunction/ or acute brain failure.mp.)) AND ((*drug induced disease/ or drug induced.mp.) OR (anticholinergic.mp. or *cholinergic receptor blocking agent/) OR (dopaminergic.mp. or *dopamine receptor stimulating agent/) OR (polypharmacy.mp. or *polypharmacy/) OR (delirogenic.mp.) OR (adverse effect.mp. or *adverse event/)) AND ((aged hospital patient/ or aged/ or aged.mp.) OR (elderly.mp.)))
Filter	Abstracts; Language: English, French, German; adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>
Resultate	736 total

**Table 19:** Detaildarstellung der Suche in EBM Reviews via Ovid

All EBM Reviews via OvidSP	
Suchstrategie	((((delirium.mp. or delirium/) OR (*acute confusion/ or acute confusional state.mp.) OR (delir\$.mp.) OR (*brain dysfunction/ or acute brain failure.mp.)) AND ((*drug induced disease/ or drug induced.mp.) OR (anticholinergic.mp. or *cholinergic receptor blocking agent/) OR (dopaminergic.mp. or *dopamine receptor stimulating agent/) OR (polypharmacy.mp. or *polypharmacy/) OR (delirogenic.mp.) OR (adverse effect.mp. or *adverse event/)) AND ((aged hospital patient/ or aged/ or aged.mp.) OR (elderly.mp.)))
Filter	Abstracts; Language: English, French, German; adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>
Resultate	68 total

**Table 20:** Detaildarstellung der Suche via Google Scholar

Google Scholar	
Suchstrategie	delirium AND (drug induced OR medication OR delirogenic)
Filter	-
Sortierung	Nach Relevanz
Resultate	Die ersten 10 Seiten à 10 Treffer wurden gescreent: 100 total

#	Searches	Results	Type	Actions	Annotations
1	delirium.mp. or delirium/	28825	Advanced	Display Results More	Contract
2	*acute confusion/ or acute confusional state.mp.	630	Advanced	Display Results More	
3	delir\$.mp.	29579	Advanced	Display Results More	
4	*brain dysfunction/ or acute brain failure.mp.	2730	Advanced	Display Results More	
5	1 or 2 or 3 or 4	32632	Advanced	Display Results More	
6	*drug induced disease/ or drug induced.mp.	91690	Advanced	Display Results More	
7	anticholinergic.mp. or *cholinergic receptor blocking agent/	16497	Advanced	Display Results More	
8	dopaminergic.mp. or *dopamine receptor stimulating agent/	82769	Advanced	Display Results More	
9	polypharmacy.mp. or *polypharmacy/	16723	Advanced	Display Results More	
10	delirogenic.mp.	14	Advanced	Display Results More	
11	adverse effect.mp. or *adverse event/	38931	Advanced	Display Results More	
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	240807	Advanced	Display Results More	
13	aged hospital patient/ or aged/ or aged.mp.	3627548	Advanced	Display Results More	
14	elderly.mp.	458684	Advanced	Display Results More	
15	13 or 14	3696781	Advanced	Display Results More	
16	5 and 12 and 15	1097	Advanced	Display Results More	
17	limit 16 to (abstracts and (english or french or german) and (adult <18 to 64 years> or aged <65+ years>))	736	Advanced	Display Results More	

**Abbildung 7:** Suchstrategie auf EMBASE via Ovid

## 6.2 Detaildarstellung der Datenbankrecherche

**Table 21:** Numerische Auflistung der in Datenbanken gefundenen Artikel

Datenbanken / Suchplattformen	Titel-Identifikation	De-Duplikation*	Abstract-Screening	Volltext-Screening	Eingeschlossene Volltexte
MEDLINE	1339	75	325	11	6
EMBASE	736	112	136	8	4
EBM-Reviews	68	42	5	0	0
Google Scholar	100	26	25	5	4
<b>Gesamtzahl</b>	<b>2243</b>	<b>1988</b>	<b>491</b>	<b>24</b>	<b>14</b>

\* Zahlen der Duplikate, die ausgeschlossen wurden

## 6.3 Angewandte Leitlinien für den GRADE-Approach

Die folgenden Leitlinien stellen eine Grundlage zur Beurteilung der Evidenz von zusammengefassten Studienergebnissen dar, die dem Cochrane Handbook (Kapitel 12.2 – *Assessing the quality of a body of evidence*) entnommen und adaptiert wurden. (166)

### I. Risk of Bias

Das Qualitäts-Assessment der einzelnen Studien wurde mittels Newcastle-Ottawa-Scale durchgeführt. Nach den GRADE-Leitlinien wurden die Studien kollektiv nach Substanzklassen eingestuft und downgegradet, sofern ein *very serious risk of bias* [-2] bzw. *serious risk of bias* [-1] vorhanden war.

#### Downgrading:

- [0] *No serious risk of bias overall* = alle Studien wurden als *low risk of bias* (NOS  $\geq 7$ ) eingestuft
- [-1] *Serious risk of bias overall* =  $\geq 50\%$  der Studien wurden mit *unclear risk of bias* (NOS  $< 7$ ) oder zumindest eine Studie mit *serious risk of bias* (NOS  $< 4$ ), alle anderen mit *low risk of bias* eingestuft
- [-2] *Very serious risk of bias overall* = mehrere Studien wurden als *high risk of bias* (NOS  $< 4$ ), andere als *low* oder *unclear* eingestuft

### II. Inkonsistenz oder unerklärte Heterogenität

Die Studienergebnisse werden als konsistent erachtet, wenn die "Richtung" des Ergebnisses (positive oder negative Korrelation), das Effektmaß und die statistische Signifikanz gleichartig genug erscheinen, sodass eine einheitliche Conclusio daraus gezogen werden kann. Konsistenz wurde so definiert, dass  $>75\%$  der inkludierten Studien entweder eine positive oder eine negative Korrelation aufweisen müssen.

#### Downgrading:

- [-1] *Serious risk of inconsistency* =  $\leq 75\%$  der inkludierten Studien weisen entweder eine positive oder eine negative Korrelation auf.
- [N/A] Diese Rubrik kann nicht angewendet werden, wenn nur eine Studie in der Subgruppe eingeschlossen ist.

### III. Indirektheit

Das *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* unterscheidet zwei prinzipielle Arten von Indirektheit: Zum einen den indirekten Vergleich zweier Interventionen, wenn Intervention A gegen Placebo mit Intervention B gegen Placebo einander gegenübergestellt wird. Zum anderen die Indirektheit aufgrund verschiedener Studienpopulationen, Interventionen, Kontrollen oder Vergleichsgruppen und Outcome-Assessments. (166)

#### Downgrading:

- [-1]: Wenn keine Diagnosekriterien oder diagnostische Assessment-Tools angewandt wurden, hohe Heterogenität des klinischen Settings und damit der Schwere der erkrankten PatientInnen (ICU, Normalstation, palliatives Setting) bestand und

verschiedentlich Demenz als Risikofaktor aus- bzw. eingeschlossen wurde. Wenn die Heterogenität dieser drei Faktoren überwog, wurde down-gegradet.

#### **IV. Impräzision**

Die Präzision der Effektmaße kann man anhand der Breite der Konfidenzintervalle einschätzen. Bei kleiner *Sample Size* und geringer Ereignisrate legt ein breites Konfidenzintervall ein unpräzises Effektmaß nahe. Da aufgrund der Heterogenität der Daten keine Metaanalyse sinnvoll erschien, wurden ausschließlich die Konfidenzintervalle der einzelnen Studien berücksichtigt.

##### Downgrading:

- [-1] *Serious risk of imprecision* = wenn die Effektgröße eine positive Korrelation zeigt, aber der untere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls unter 1 liegt bzw. wenn das Effektmaß eine negative Korrelation aufweist und der obere Grenzwert größer 1 ist und somit in beiden Fällen das Resultat statistisch insignifikant wird. Downgrading, wenn bei mehr als 50% der Studien vorhanden.

#### **V. Publikationsbias**

Das Risiko für eine mögliche Verzerrung der Daten durch Nicht-Veröffentlichung von negativen Studienergebnissen konnte aufgrund der Tatsache, dass keine Metaanalyse berechenbar war, nicht statistisch oder mit Funnel Plots eruiert werden.

#### **VI. Upgrading**

##### **[+1] Stärke der Effektgröße**

Durch hohe (z.B.  $RR > 2$  /  $RR < 0,5$ ) bzw. sehr hohe Effektmaße (z.B.:  $RR > 5$  /  $RR < 0,2$ ) bei konsistenten und präzisen Ergebnissen mit kleinen Konfidenzintervallen, keine methodologischen Problemen und Abwesenheit oder statistischer Berücksichtigung und Neutralisieren von möglichen Confoundern.

##### **[+1] Konsistenter Dosis-Wirkungs-Gradient**

Bei konsistenten und präzisen Ergebnissen mit kleinen Konfidenzintervallen, keinen methodologischen Problemen und Abwesenheit oder statistischer Berücksichtigung und Neutralisierung von möglichen Confoundern verstärkt ein Dosis-Wirkungs-Gradient das Vertrauen in die Ergebnisse von Beobachtungsstudien und kann den Evidenzgrad erhöhen.

##### **[+1] Confounding-Effekte**

Plausibles (negatives) Confounding reduziert die Resultate (einer Exposition bzw. Intervention), sodass der Effekt in Wahrheit größer ist als die Ergebnisse vermuten lassen. Dies weist auf eine positive Korrelation hin und verstärkt das Vertrauen in die Ergebnisse sowie der Evidenz.

Plausibles (positives) Confounding führt fälschlicherweise zu einer positiven Korrelation, die nach (z.B. multivariater) statistischer Analyse neutralisiert werden kann. Dies weist auf keine bzw. eine negative Korrelation der Exposition oder Intervention hin und kann den Grad an Evidenz erhöhen.